

**LAURA GONZÁLEZ PÉREZ**

**VALOR DE LA RESONANCIA  
MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA EN  
EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE  
PRÓSTATA EN PACIENTES SIN BIOPSIA  
PREVIA.**

**Director de Tesis: Dr. David M. Castro Díaz**

**Co-directora de Tesis: Dra. Ana C. Plata Bello**

Tesis doctoral  
Doctorado en Ciencias de la Salud.  
Departamento de Cirugía

La Laguna, 2019



*“Para todo hay un ocaso y hay una trayectoria,  
y cada ser tiene una historia y en toda la vida un paso”.*

*Mi abuela*

*Dedicada con todo mi esfuerzo y cariño **a mi familia***



## AGRADECIMIENTOS:

*Esta tesis supone un largo recorrido de aprendizaje, tanto en el ámbito clínico como el académico y personal, y ha sido creada con el esfuerzo y ayuda de muchas personas y entidades a las que me gustaría mencionar.*

**Profesionalmente** a mi director y codirectora de tesis.

*En especial a la Dra. Ana Plata Bello, mi codirectora de tesis doctoral, por brindarme la oportunidad de poder trabajar juntas en este gran proyecto. Y al Dr. Lucio Díaz Flores, por su colaboración e incondicional ayuda en este trabajo, formando parte de uno de los pilares más importantes del estudio.*

*Al Servicio de Urología del CHUC por la colaboración y ayuda en el reclutamiento de pacientes. Al personal de Enfermería por la colaboración incondicional en la realización de las biopsias prostáticas. Y a los pacientes, por entender que la biopsia de próstata todavía sigue estando lejos de ser una técnica perfecta.*

*Al personal de SEGAI e IMETISA por su apoyo y facilidades mostradas para la realización de las resonancias magnéticas. Al Servicio de Radiología y Anatomía Patológica de HUC por su colaboración en la toma y lectura histológica de las muestras. A nuestro estadístico, por su labor ofrecida.*

*Y por último y no menos importante, quiero agradecer en lo que repercute a mi sentir **personal**, a mi familia y amigos cercanos, por el apoyo ofrecido durante este gran trabajo. A mi pareja quien vivió y apoyó diariamente mi dedicación a la misma.*

Y **especialmente** a mi madre, padre, abuela y hermanos, a quién dedico este gran trabajo, por el apoyo y confianza que han depositado en mí durante toda mi carrera profesional.

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| ÍNDICE _____   | 7  |
| ABREVIATURAS Y SIGLAS _____                          | 14 |
| I. ESTADO ACTUAL DEL TEMA _____                      | 17 |
| A. INTRODUCCIÓN _____                                | 18 |
| B. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA _____        | 21 |
| 1. Incidencia del cáncer de próstata _____           | 21 |
| 2. Factores de riesgo del cáncer de próstata _____   | 29 |
| 2.1. Edad _____                                      | 29 |
| 2.2 Raza _____                                       | 30 |
| 2.3 Otros factores de riesgo _____                   | 32 |
| C. SCREENING DEL CÁNCER DE PRÓSTATA _____            | 33 |
| 1. TACTO RECTAL Y PSA _____                          | 34 |
| 1.1. Tacto rectal _____                              | 35 |
| 1.2. PSA _____                                       | 35 |
| 2. DENSIDAD, ÍNDICE, VELOCIDAD Y DUPLICIDAD DE PSA _ | 38 |
| 2.1. Densidad de PSA _____                           | 38 |
| 2.2. Índice de PSA _____                             | 39 |
| 2.3. Velocidad y duplicidad de PSA _____             | 39 |
| 3. CALCULADORAS DE RIESGO _____                      | 39 |
| 4. BIOMARCADORES _____                               | 41 |
| 4.1. Tipo de biomarcadores _____                     | 42 |
| 4.1.1. Biomarcadores urinarios _____                 | 42 |
| 4.1.2. Biomarcadores séricos _____                   | 44 |
| 5. DETECCIÓN DE MUTACIONES GENÉTICAS _____           | 45 |

|   |    |
|---|----|
| D. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA _____                           | 47 |
| 1. TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DEL CAP ____                  | 47 |
| 1.1. Ecografía transrectal en escala de grises _____                  | 47 |
| 1.1.1. Ecografía transrectal como guía de biopsia<br>prostática _____ | 47 |
| 1.1.2. Ecografía transrectal como diagnóstico<br>del CaP _____        | 48 |
| 1.2. Otras modalidades de ecografía transrectal _____                 | 49 |
| 1.3 Resonancia magnética de próstata _____                            | 50 |
| 1.3.1. Aspectos técnicos de la RMmp _____                             | 52 |
| 1.3.1.1. Equipamiento _____   | 52 |
| 1.3.1.2. Parámetros _____   | 54 |
| A. Secuencia T2 _____   | 54 |
| B. Secuencia difusión _____   | 57 |
| C. Secuencia contraste _____  | 58 |
| D. Espectroscopia _____   | 60 |
| 1.3.2. Reporte de hallazgos encontrados en RMmp ____                  | 62 |
| 1.3.2.1. PIRADS _____   | 63 |
| 1.3.2.2. Punto de corte de positividad de RMmp                        | 67 |
| 1.3.3. Utilidad actual de la RMmp de próstata _____                   | 69 |
| E. BIOPSIA PROSTÁTICA _____   | 72 |
| 1. ASPECTOS GENERALES _____   | 72 |
| 2. TIPOS DE BIOPSIA PROSTÁTICA _____                                  | 76 |
| 2.1. Según la vía de abordaje _____                                   | 76 |
| 2.2. Según el número de muestras o cilindros tomados _____            | 81 |

|   |     |
|---|-----|
| 2.3. Limitaciones de la técnica de biopsia estándar _____               | 82  |
| 2.4. Con la presencia de RMmp previo a la biopsia _____                 | 85  |
| 2.4.1. Biopsia cognitiva _____  | 85  |
| 2.4.2. Biopsia target _____   | 85  |
| 2.5. Comparativa de los distintos tipos de biopsia prostática _         | 89  |
| 3. COMPLICACIONES _____   | 92  |
| 4. PREPARACIÓN PREVIA _____   | 94  |
| 4.1. Preparación rectal _____   | 94  |
| 4.2. Profilaxis antibiótica _____                                       | 94  |
| 4.3. Analgesia y anestesia locorregional _____                          | 95  |
| 4.4. Posición del paciente _____  | 97  |
| F. CLASIFICACIÓN Y SISTEMA DE ESTADIAJE _____                           | 99  |
| 1. CASIFICACIÓN TNM _____   | 99  |
| 2. PATRÓN HISTOLÓGICO GLEASON _____                                     | 101 |
| 3. CLASIFICACIÓN POR GRUPOS DE RIESGO _____                             | 103 |
| 4. DEFINICIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE<br>SIGNIFICATIVO _____ | 104 |
| II. HIPOTESIS DE TRABAJO _____  | 107 |
| III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO _____  | 110 |
| IV. MATERIAL Y MÉTODOS _____  | 113 |
| 1. DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO _____                                     | 114 |
| 1.1. Criterios de inclusión _____                                       | 114 |
| 1.2. Criterios de exclusión _____                                       | 114 |
| 1.3. Definición de cáncer de próstata clínicamente significativo        | 115 |

|   |     |
|---|-----|
| 2. METODOLOGÍA. POBLACIÓN Y ALEATORIZACIÓN _____  | 115 |
| 3. PLAN Y PERIODO DE RECLUTAMIENTO DE PACIENTES _____   | 116 |
| 4. VARIABLES A ESTUDIO _____  | 116 |
| 5. BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA _____  | 118 |
| 5.1. Protocolo de preparación prebiopsia _____  | 120 |
| 6. RESONANCIA MAGNÉTICA _____   | 121 |
| 7. INFORME DE LA RMmp DE PRÓSTATA _____   | 123 |
| 8. ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LOS CILINDROS PROSTÁTICOS _____  | 123 |
| 9. ANÁLISIS DE DATOS Y ESTADÍSTICA _____  | 124 |
| 10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO _____  | 125 |
| 11. SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO _____   | 126 |
| 12. PRINCIPIOS ÉTICOS _____   | 126 |
| <br>  |     |
| V. RESULTADOS _____   | 128 |
| 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS _____   | 129 |
| 2. RESULTADOS COMPARATIVOS DE AMBOS GRUPOS _____  | 133 |
| 2.1. Comparación de estadio clínico _____   | 133 |
| 2.2. Comparación de diagnóstico de CaP y CaPcs _____  | 133 |
| 2.3. Comparación histológica _____  | 135 |
| 3. COMPARACIÓN DE DIAGNÓSTICO ESTÁNDAR HABITUAL CON SOLO BIOPSIAR LAS LESIONES PIRADS $\geq$ IV _____ | 135 |
| 4. RESULTADOS GRUPO RMmp previo Biopsia _____   | 137 |
| 4.1. Resultados por escala de riesgo de PIRADS _____  | 137 |
| 4.1.1. Lesiones PIRADS I _____  | 138 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.1.2. Lesiones PIRADS II _____  | 138 |
| 4.1.3. Lesiones PIRADS III _____   | 138 |
| 4.1.4. Lesiones PIRADS IV _____  | 139 |
| 4.1.5. Lesiones PIRADS V _____   | 139 |
| 4.2. Exactitud de la RMmp de próstata _____                                      | 143 |
| 4.3. Biopsia sistemática y biopsia target en PIRADS $\geq$ IV _____              | 143 |
| 4.4. Comparación de las lesiones PIRADS $\leq$ III<br>con PIRADS $\geq$ IV _____ | 146 |
| 4.5. Lesiones indeterminadas en la RMmp de próstata _____                        | 149 |
| 4.5.1. Relación de variables clínicas y detección de CaP                         | 149 |
| 4.5.2. Evolución de los pacientes PIRADS III y biopsia<br>negativa _____         | 154 |
| 4.6. Número de biopsias evitadas _____   | 155 |
| 5. RELACIÓN DE RMmp CON PIEZA DE PROSTATECTOMÍA<br>RADICAL _____                 | 156 |
| 6. REESTADIAJE DE ESCALA DE GLEASON CON PIEZA DE<br>PROSTATECTOMÍA _____         | 158 |
| 7. COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA _____                                 | 160 |
| 8. SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON BIOPSIA<br>NEGATIVA _____            | 161 |
| 8.1. Seguimiento del Grupo 1 _____   | 162 |
| 8.2. Seguimiento del Grupo 2 _____   | 162 |
| VI. DISCUSIÓN _____  | 164 |
| 1. APORTACIONES DEL ESTUDIO _____  | 165 |

|   |     |
|---|-----|
| 2. TASA DE DIAGNÓSTICO DE CaP Y CaPcs EN PACIENTES CON BIOPSIA ESTÁNDAR ALEATORIA VS BIOPSIA GUIADA POR RMmp _  | 166 |
| 3. TASA DE DIAGNÓSTICO DE CaP y CaPcs POR PIRADS _____  | 172 |
| 4. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO DE LA RMmp _____  | 177 |
| 4.1 Punto de corte de RMmp de próstata positiva _____   | 178 |
| 4.2. Sensibilidad y especificidad según el tipo de cohorte _____  | 180 |
| 4.3. Sensibilidad y especificidad según el tipo de definición de CaPcs _____                                    | 181 |
| 4.4. Valor predictivo positivo y negativo de la RMmp _____  | 182 |
| 5. DIFERENCIAS DE TASA DE DIAGNÓSTICO CaP ENTRE BIOPSIA TARGET Y SISTEMÁTICA EN PACIENTES CON RMmp POSITIVA____ | 183 |
| 5.1. CaP no significativo _____   | 198 |
| 6. BIOPSIA FUSIÓN VS COGNITIVA _____  | 201 |
| 7. LESIONES INDETERMINADAS EN RMmp (PIRADS III) _____   | 202 |
| 8. RELACIÓN RMmp Y PIEAZA DE PROSTATECTOMÍA _____   | 215 |
| 8.1. Lesiones PIRADS $\leq$ II _____  | 215 |
| 8.2. Lesiones PIRADS III _____  | 216 |
| 8.3. Lesiones PIRADS $\geq$ IV _____  | 217 |
| 9. INFRADIAGNÓSTICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE BTR-P _____   | 217 |
| 10. COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA _____   | 219 |
| 11. EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON BIOPSIAS NEGATIVAS _____   | 221 |
| 12. OTROS DATOS DE INTERÉS _____  | 223 |

|  |     |
|--|-----|
| 12.1. Parámetros de resonancia magnética y su relación con el diagnóstico global de CaP y CaPcs _____              | 223 |
| 12.2. Diferencias interobservador de RMmp y entre distintos especialistas que realicen la biopsia prostática _____ | 224 |
| 12.3. Número de cilindros a tomar en la biopsia target _____   | 226 |
| 12.4. Importancia del tamaño de la afectación milimétrica del cilindro prostático _____                            | 227 |
| 12.5. Factores que intervienen en la detección tumoral a través de los distintos tipos de biopsia _____            | 228 |
| 12.6. Costoefectividad de la RMmp en el diagnóstico del CaP _____  | 230 |
| <br>   |     |
| VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO _____  | 236 |
| VIII. CONCLUSIONES _____   | 237 |
| IX. REFERENCIAS _____  | 242 |
| X. ANEXOS _____  | 272 |
| XI. LEYENDA DE DIAGRAMAS, TABLAS E IMÁGENES _____  | 295 |

## ABREVIATURAS Y SIGLAS:

|          |   |
|----------|---|
| ABC      | Área Bajo la Curva,   |
| AC       | AntiCoagulante,   |
| ADC      | Apparent Diffusion Coefficient,                               |
| AG       | AntiaGregante,  |
| ARNm     | Ácido RiboNucleico mensajero,                                 |
| BIRADS   | Breast Imaging Reporting and Data System,                     |
| BT       | BraquiTerapia   |
| BTR-P    | Biopsia TransRectal de Próstata,                              |
| CaP      | Cáncer de Próstata,   |
| CaPcs    | Cáncer de Próstata clínicamente significativo,                |
| CPRC     | Cáncer de Próstata Resistente a la Castración,                |
| DCE      | Dynamic Contrast Enhanced,                                    |
| DE       | Desviación Estándar,  |
| DIMCAPRO | Diegnóstico por IMagen del CANcer de PROstata,                |
| dPSA     | densidad de PSA,  |
| DWI      | Diffusion Weighted Imaging,                                   |
| EEP      | Extensión ExtraProstática,                                    |
| EEUU     | Estados Unidos,   |
| EPI      | ExoDx Prostate, IntelliScore,                                 |
| ERSPC    | European Randomized Study of Screening for Prostate<br>Cancer |

|          |   |
|----------|---|
| ERSPC-RC | European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator, |
| ESUR     | European Society of Urogenital Pathology,                                   |
| ETS      | Erythroblast Transformation-Specific,                                       |
| FDA      | Food and Drug Administration,   |
| HBPM     | Heparina de Bajo Peso Molecular,  |
| hK2      | Calicreina humana 2,  |
| IDH      | Índice de Desarrollo Humano,  |
| iPSA     | índice de PSA   |
| ISUP     | International Society of Urogenital Pathology                               |
| ITU      | Infección del Tracto Urinario,  |
| MiPS     | Michigan Prostate Score,  |
| NCCN     | National Comprehensive Cancer Network,                                      |
| NIH      | Instituto Nacional de Salud,  |
| OR       | Odds Ratio,   |
| PCA3     | Prostate Cancer gene 3  |
| PCPTRC   | Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator,                           |
| PET      | Positron Emission Tomography (Tomografía por Emisión de positrones),        |
| PHI      | Prostate Health Index, (índice de salud prostático).                        |
| PIRADS   | Prostate Imaging Reporting and Data System,                                 |
| PR       | Prostatectomía Radical,   |
| PSA      | Antígeno Específico de la Próstata,   |
| QALY     | Quality-Adjusted Life Year,   |

|        |  |
|--------|--|
| RAO    | Retención Aguda de Orina,                                  |
| RM     | Resonancia Magnética,                                      |
| RMmp   | Resonancia Magnética multiparamétrica,                     |
| RPCRC4 | Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator 4,               |
| RT     | RadioTerapia,  |
| SEER   | Survillance, Epidemiology and End Results,                 |
| SEOM   | Sociedad Española de Oncología Médica,                     |
| SPDEF  | SAM-Pointed Domain-containing ETS transcription<br>Factor, |
| STUI   | Síntomas del Tracto Urinario Inferior,                     |
| TDA    | Terapia de Deprivación Androgénica,                        |
| TNM    | Tumor, Nódulos y Metástasis.                               |
| TR     | Tacto Rectal,  |
| USPSTF | United State Preventive Servise Task Force,                |
| VA     | Vigilancia Activa,   |
| VPN    | Valor Predictivo Negativo,                                 |
| VPP    | Valor Predictivo Positivo.                                 |

# **I. ESTADO ACTUAL DEL TEMA:**

“Cuando un hombre no tiene sus ideas en orden, cuantas  
más tenga, mayor será su confusión”

*Dale Carnegie*

# A. INTRODUCCIÓN:

El cáncer de próstata ha cobrado mucha importancia en los países desarrollados en el último siglo, desde el punto de vista sanitario, hasta el punto de vista social y económico, comenzando por el screening hasta llegar al tratamiento de tumores metastásicos, con la reciente aparición de nuevas moléculas.

Se trata de un tumor de desarrollo puramente varonil con aparición clínica fundamentalmente a partir de los 60 años y experimentando un incremento de aparición progresivo con la edad.

El aumento de la longevidad masculina en los países desarrollados permite disfrutar de mayor tiempo vivido, pero asociada también a la aparición de nuevos tumores, entre ellos, el nombrado cáncer de próstata.

El cáncer de próstata forma parte de unos de los tumores diana en el diagnóstico precoz de las enfermedades tumorales, con el fin de diagnosticar la práctica totalidad de los pacientes con cáncer significativos y poder ofrecer tratamiento precoz y curativo. Este diagnóstico y posterior tratamiento debe presentar la mínima alteración posible en la calidad de vida del paciente, permitiéndole disfrutar de su longevidad.

A medida que hemos ido mejorando nuestros conocimientos en la esfera global del cáncer de próstata, nos hemos dado cuenta que uno de los pilares fundamentales es conocer qué tipo de tumores queremos diagnosticar. Pues lo ideal es realizar un correcto screening y diagnóstico de la enfermedad en estadios precoces de tumores clínicamente significativos, los cuales se benefician de ser tratados efectuando el mínimo daño al paciente.

A día de hoy, sigue existiendo una importante discrepancia en qué definimos como cáncer de próstata clínicamente significativo, es decir, qué tumores de no ser tratados van a condicionar la vida de los pacientes.

Hasta finales de 2018, algo tan importante como la primera estrategia de diagnóstico de tumores prostáticos en pacientes con sospecha de padecerlo, es decir, con screening positivo, seguía siendo un campo sin madurar, con necesidad de cambio. Hasta entonces, se basaba en una búsqueda aleatoria de tumores con biopsia prostática, sin conocer previamente el comportamiento celular de la glándula prostática y sin evidencia de la posible localización del tumor.

La resonancia magnética de la próstata, es una de las herramientas diagnósticas más importantes en este aspecto, ya que nos permite diagnosticar lesiones agresivas y significativas en la glándula prostática y posteriormente realizar una biopsia con conocimiento de localización, sin necesidad de que nuestro sentido de la vista esté capado, sin necesidad de realizar una biopsia a ciegas.

Con esta tesis doctoral se pretende madurar el campo de diagnóstico de una de las patologías más importantes del hombre.

A continuación se intentará dar respuesta y evidencia científica a una cuestión que ha venido siendo uno de los principales campos de investigación a nivel mundial en los últimos años: ¿puede la resonancia magnética multiparamétrica diagnosticar mayor tasa de cáncer de próstata clínicamente significativo y disminuir, por consiguiente, el diagnóstico de tumores insignificantes y número de biopsias realizadas?

Se trata de un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes con sospecha de cáncer de próstata y sin haber sido biopsiados previamente. En ellos se comparará el diagnóstico de cáncer de próstata según la técnica estándar, con la biopsia aleatoria, con un grupo experimental de pacientes que se someterán a resonancia magnética de próstata previa a la biopsia. Con ello, pretendemos mejorar la estrategia diagnóstica de nuestros pacientes aumentando el diagnóstico de tumores relevantes y disminuyendo el número de biopsias realizadas y, por consiguiente, el número de tumores irrelevantes detectados que no van a condicionar la vida del paciente, y que evitando su diagnóstico, subsanaremos la ansiedad causada del mismo en los pacientes y las complicaciones que generan las terapias usadas para la curación de estos tumores, que no hubieran condicionado ni su vida ni su muerte.

# B. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA:

## 1. Incidencia del cáncer de próstata:

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor más diagnosticado en el varón. Según los datos publicados en GLOBOCAN 2018 ocupa el cuarto tumor más comúnmente diagnosticado (con 1,276,106 nuevos casos estimados en el año 2018, correspondiendo a un 7,1%), tras el cáncer de pulmón (11,6%), el cáncer de mama (11,6%) y el colorectal (10,2%). Si estandarizamos por sexos, en varones, el CaP ocupa el segundo lugar en incidencia (13,5%) tras el cáncer de pulmón (14,5%) y el quinto lugar en mortalidad (con 358,989 muertes estimadas para 2018; un 6,7% del total) [1] (*diagrama 1*).

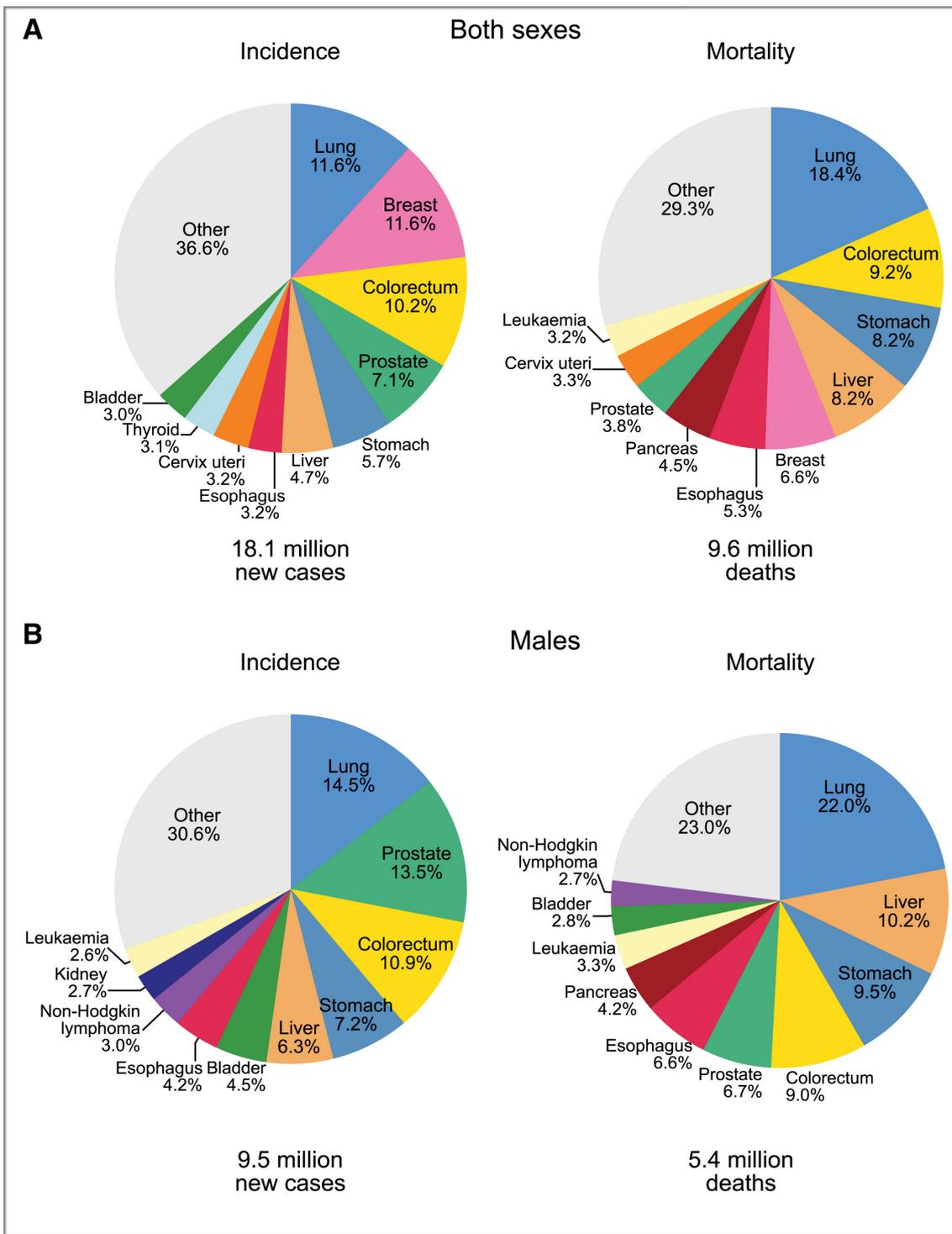
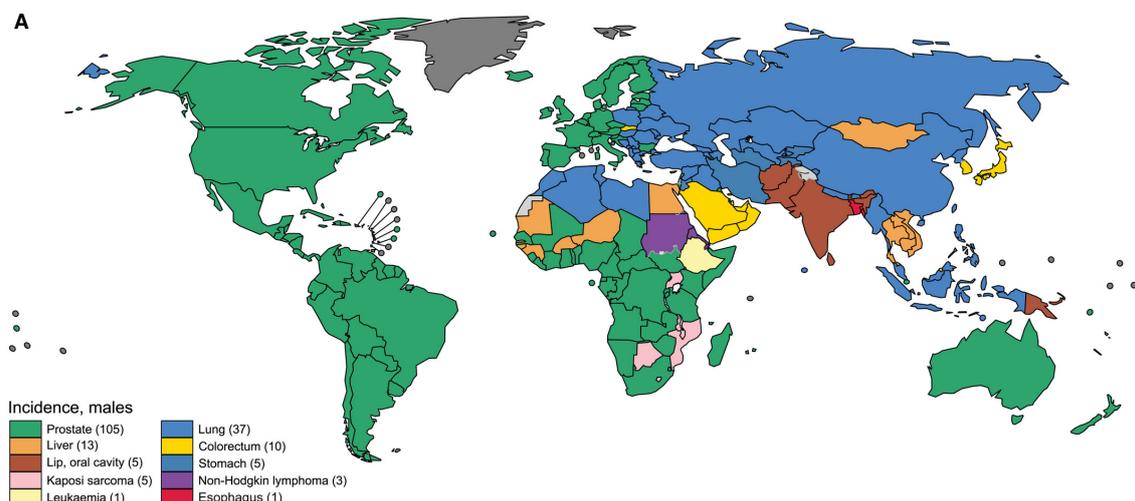


Diagrama 1. Incidencia y mortalidad global de cáncer en ambos sexos (A) y en varones (B). GLOBALCAN 2018 [1].

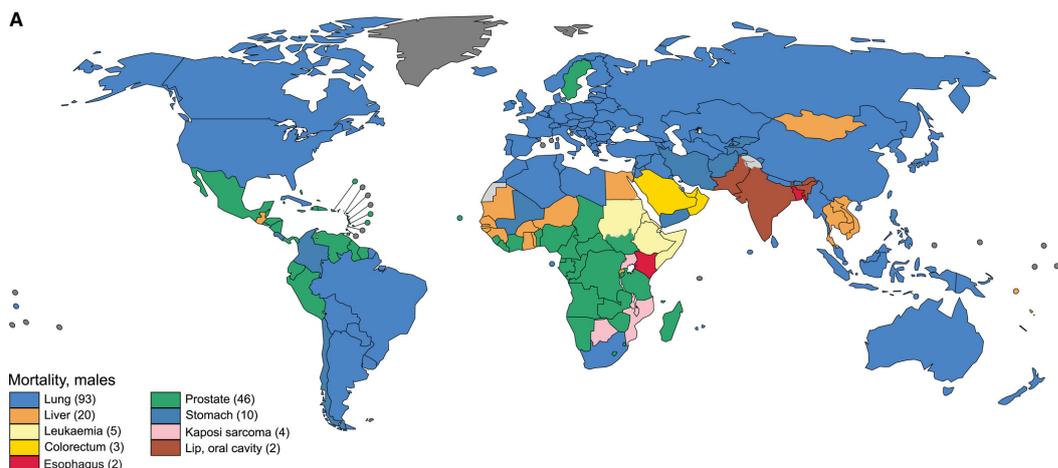
Comparando los países según su estado de desarrollo y dividiéndolos entre alto/ muy alto índice de Desarrollo Humano (IDH) y bajo/medio IDH se evidencia una

considerable diferencia en incidencia (37,5% vs 11,4%) y mortalidad (8,0% vs 6,3%), respectivamente, existiendo mayor tasa de diagnóstico y menor mortalidad en países desarrollados. Probablemente esta diferencia se debe a la escasa disponibilidad de herramientas para el screening y a la limitación de acceso a tratamientos efectivos en los países de bajo/medio IDH. Por tanto, en la población varonil, el CaP es el tumor más frecuentemente diagnosticado en más de la mitad de los países mundiales (105-185), notablemente en América (Estados Unidos, (EEUU)), norte y occidente de Europa (Irlanda, Suiza y Noruega), Austria y Nueva Zelanda [1] (*diagrama 2*).



*Diagrama 2. Incidencia del cáncer de próstata por ciudades. El cáncer de próstata es el tumor más diagnosticado a nivel mundial en más de 105 ciudades [1].*

Sin embargo, el CaP presenta mayor mortalidad en países con bajo índice de desarrollo humano, siendo las zonas de mayor mortalidad África subsahariana y el Caribe [1] (*diagrama 3*).



*Diagrama 3. Mortalidad global del cáncer de próstata por países. El CaP ocupa el sexto lugar en mortalidad diagnosticado con mayor frecuencia en 46 países [1].*

En EEUU el CaP es el tumor más incidente (174,650 nuevos casos estimados para el año 2019; 20%) y el segundo tumor en mortalidad en varones (31,620 muertes estimadas para 2019; 10%) (*diagrama 4*) [2].

A finales de los 80 y principio de los 90, debido a la aparición del test del antígeno específico de la próstata (PSA), se evidenció un aumento de la incidencia de dicho tumor, y por tanto, del diagnóstico del CaP asintomático. Posteriormente, entre 2010 y 2014 se redujo su incidencia en un 10% anual, siendo este descenso atribuido a las recomendaciones del screening del CaP del United State Preventive Service Task Force (USPSTF) iniciadas en 2008 ante la evidencia del sobrediagnóstico y sobretratamiento de dicho tumor tras el uso generalizado e inadecuado del PSA.

Si estratificamos las causas de muerte por cáncer según edad y sexo, en los varones, el CaP ocupa el tercer lugar, tras el cáncer de pulmón y colorrectal para la franja de edad de 60-79 años; ascendiendo a la posición de segundo tumor en mortalidad cancer-específica en pacientes mayores de 79 años. La mayor tasa de supervivencia a los 5 años para la población estadounidenses, sin diferenciar entre

géneros ni edad, la ocupa el CaP (99%), seguido del melanoma (97%) y del cáncer de mama (90%) [2].

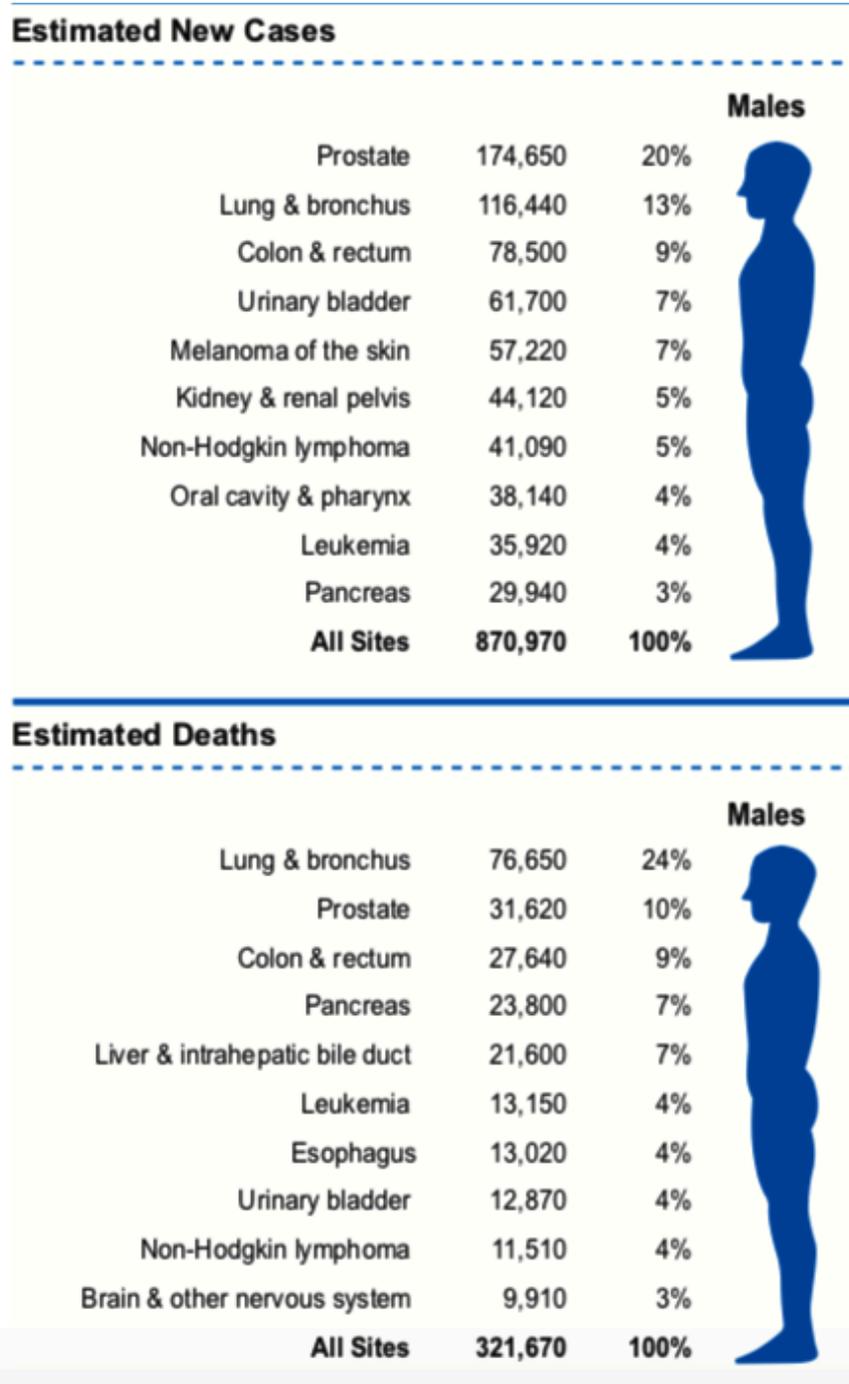


Diagrama 4. Incidencia y mortalidad estimada del CaP en EEUU para 2019 [2].

La SEER (Survillance, Epidemiology and End Results) y el National Center for Health Statistics analizan la incidencia y mortalidad del CaP de 9 áreas estadounidenses, estandarizándolas por edad y raza. Dicha revisión nos muestra un aumento de incidencia de CaP en los años 80 y 90, y un aumento de mortalidad en pacientes mayores de 65 años. La raza negra presenta la mayor tasa de incidencia y mortalidad del CaP. La tasa de supervivencia global de éste tumor a los 3 años desde el momento del diagnóstico, muestra un 100% de supervivencia en enfermedad localizada, > 95% en enfermedad loco regional y < 50% en pacientes diagnosticados con enfermedad a distancia. [3].

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recoge los datos de los principales Institutos epidemiológicos nacionales e internacionales. Los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados en España en varones en el año 2015 fueron: CaP (33.370 casos) seguido de colo-rectal, pulmón, vejiga y estómago (*diagrama 5*).



REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

*Diagrama 5. Incidencia Española del cáncer de próstata en 2015 [4].*

En cuanto a mortalidad, los tumores son la causa más frecuente de muerte en los varones en España, seguido de las enfermedades cardiovasculares y enfermedades respiratorias. El CaP se encuentra en el quinto lugar en mortalidad en la población general. Sin embargo, los datos aportados por el Instituto Nacional de Epidemiología en 2014 coloca al CaP como el tercer tumor en mortalidad en varones con una tasa de muertes de 5.855/año, detrás del cáncer de pulmón y cáncer de colon [4] (diagrama 6).



Instituto de Salud Carlos III. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología, 2014

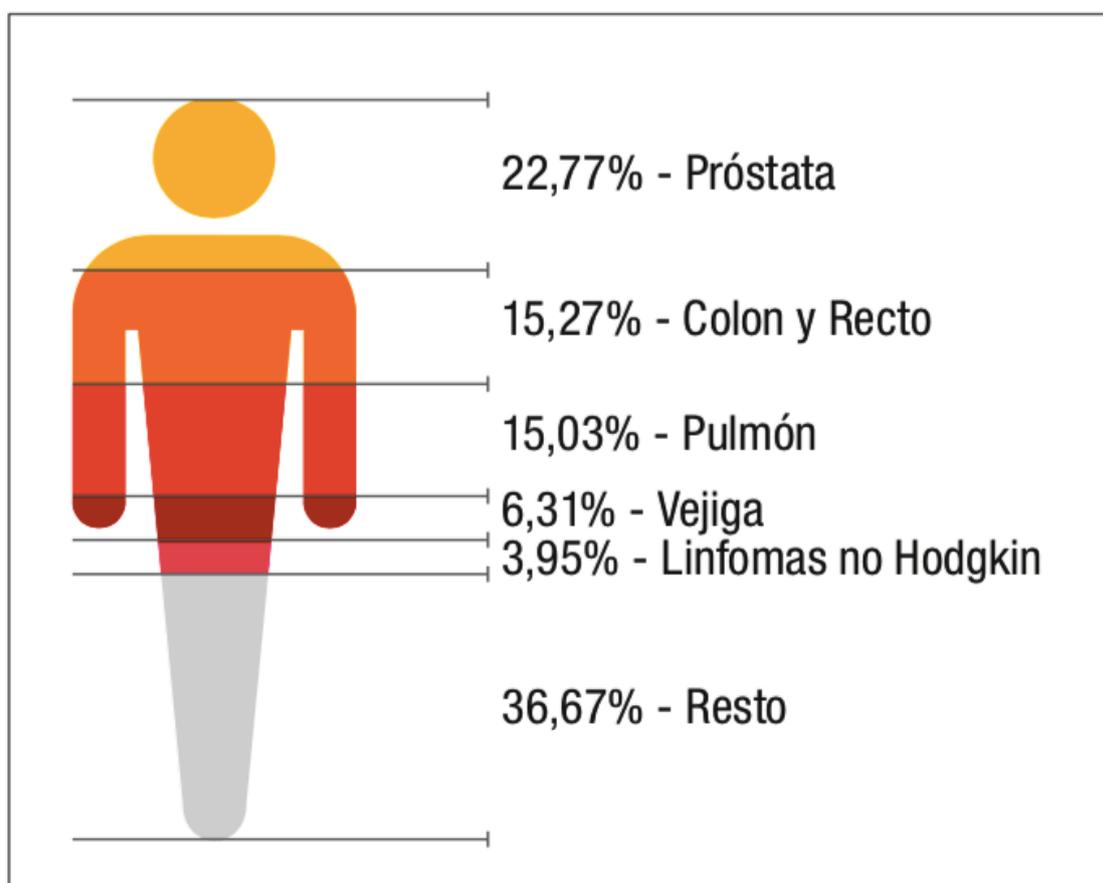
Diagrama 6. Mortalidad de cáncer de próstata en España en 2014 [4].

Si comparamos la incidencias del CaP de España con la de otros países europeos, España se encuentra entre los países con menor incidencia [1]. La tasa ajustada de mortalidad del CaP por 100.000 habitantes y por provincias españolas en 2002, según el Centro Nacional de Epidemiología, coloca a Melilla, Guadalajara y Almería como las provincias de menor mortalidad, y a Castellón, Las Palmas y Baleares como las provincias de mayor mortalidad [4].

Recientemente, en 2018, se ha publicado la estimación de la Incidencia de Cáncer en Canarias. El CaP ocupa el segundo tumor más frecuente de la población

general (14.55%) y el primer puesto en frecuencia en la población varonil, con un 22.77% (*diagrama 7*).

Estandarizando la incidencia de CaP por islas, se distribuye en el siguiente orden de mayor a menor número de nuevos casos: Tenerife (690), Gran Canaria (546), Lanzarote (84), La Palma (73), Fuerteventura (56), La Gomera (23) y El Hierro (13), sumando un total de 1482 casos de CaP diagnosticados en 2018 [5] (*diagrama 8*).



*Diagrama 7. Estimación de incidencia varonil de cáncer en Canarias en 2018 [5].*

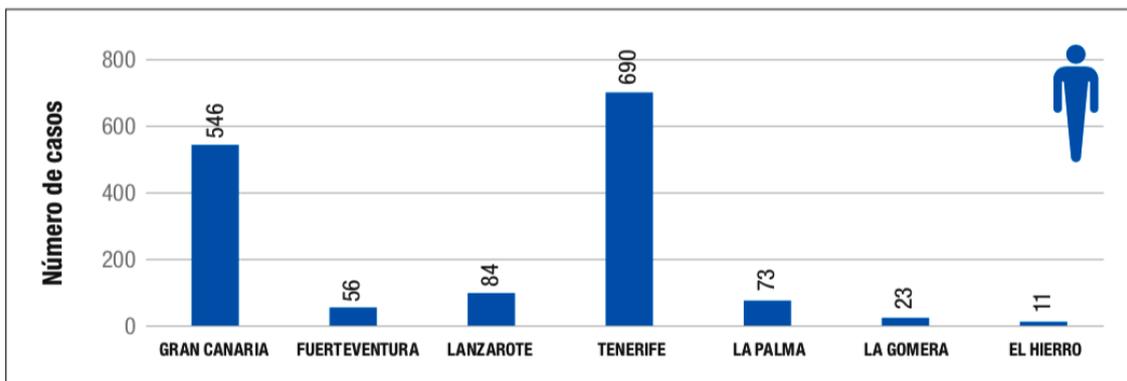


Diagrama 8. Estimación de incidencia del cáncer de próstata en Canarias, estandarizado por islas [5].

## 2. Factores de riesgo del cáncer de próstata:

La edad, los antecedentes familiares de CaP y la etnia son los únicos factores de riesgo que se han relacionado estrictamente con el desarrollo del CaP. Sin embargo, otros factores que se relacionan con el entorno podrían tener relación con dicha neoplasia. La combinación de los factores genéticos y ambientales podría explicar las variaciones étnicas y geográficas de la incidencias del CaP.

### 2.1 Edad

El CaP está íntimamente relacionado con la edad. Según los datos analizados por GLOBOCAN 2018, el número estimado de nuevos casos de CaP en menores de 60 años es de 182,906, aumentando a 896,343 en pacientes entre 60-79 años y de 625,739 en mayores de 79 años [1]. En EEUU la mayor incidencia de CaP se encuentra por encima de los 60 años (12,722 nuevos casos en 2015 entre los 60 y 79 años; y 14,821 nuevos casos en 2015 en mayores de 80 años) [2]. En España, la probabilidad de desarrollar CaP en el periodo de 2003-2007 estandarizada por edad

fue de: 4,66% de los 0-69 años, 11,12% de los 0-79 años y del 14,46% de los 0-84 años [4] (tabla1). Por lo tanto, a mayor edad mayor riesgo de desarrollar CaP, evidenciando un claro aumento en personas mayores de 60 años.

## HOMBRE

| TIPO DE CÁNCER   | 0-39 | 0-49 | 0-59  | 0-69  | 0-79  | 0-84  |
|--|------|------|-------|-------|-------|-------|
| Colorrecto   | 0,05 | 0,28 | 1,19  | 3,43  | 7,41  | 9,96  |
| Estómago   | 0,02 | 0,11 | 0,38  | 0,98  | 2,11  | 2,90  |
| Hígado   | 0,02 | 0,09 | 0,33  | 0,83  | 1,69  | 2,14  |
| Labios, cavidad oral y faringe                         | 0,03 | 0,23 | 0,80  | 1,54  | 2,29  | 2,64  |
| Leucemia   | 0,17 | 0,24 | 0,37  | 0,69  | 1,34  | 1,76  |
| Linfoma no Hodgkin                                     | 0,13 | 0,28 | 0,51  | 0,85  | 1,43  | 1,76  |
| Próstata   | 0,00 | 0,06 | 0,96  | 4,66  | 11,12 | 14,46 |
| Pulmón   | 0,04 | 0,40 | 1,85  | 4,63  | 8,77  | 11,02 |
| Riñón  | 0,02 | 0,11 | 0,35  | 0,71  | 1,25  | 1,54  |
| Vejiga   | 0,02 | 0,16 | 1,02  | 3,04  | 6,00  | 7,95  |
| Todos los tumores (excl. tumores cutáneos no melanoma) | 1,14 | 3,25 | 10,25 | 23,96 | 42,17 | 50,90 |

Tabla 1. Tipo de tumor estandarizado por edad en España en el periodo 2003-2007 [4].

## 2.2. Raza

El componente genético de heredabilidad del CaP ocupa aproximadamente el 9% de todos los tumores diagnosticados, desarrollándose normalmente antes de los 55 años [6]. La raza negra no hispánica ocupa la mayor tasa de incidencia y mortalidad de CaP en EEUU, demostrándose una tasa por 100.000 habitantes de 186.8 en raza negra no hispánica, 107.0 en blancos no hispánicos y 97.0 en hispánicos, entre 2010-2014. Con diferencia, la tasa de muertes por CaP es mayor en raza negra no hispánica (40.8 por 100.000 habitantes) que en blancos no hispánicos (18.2 por 100.000 habitantes) y en hispánicos (16.1 por 100.000 habitantes) entre 2011-2015 [2].

Según la SEER la tasa de incidencia en EEUU de CaP en raza negra entre 2011-2015 fue de 178.3 vs 105.7 x 100.000 habitantes en raza blanca; y una tasa de mortalidad de 39.9 vs 18.2 x 100.000 habitantes en raza negra y blanca, respectivamente [3] (diagrama 9). Por tanto, la raza negra está relacionada con la aparición del CaP a una edad precoz y con un peor pronóstico de la enfermedad.

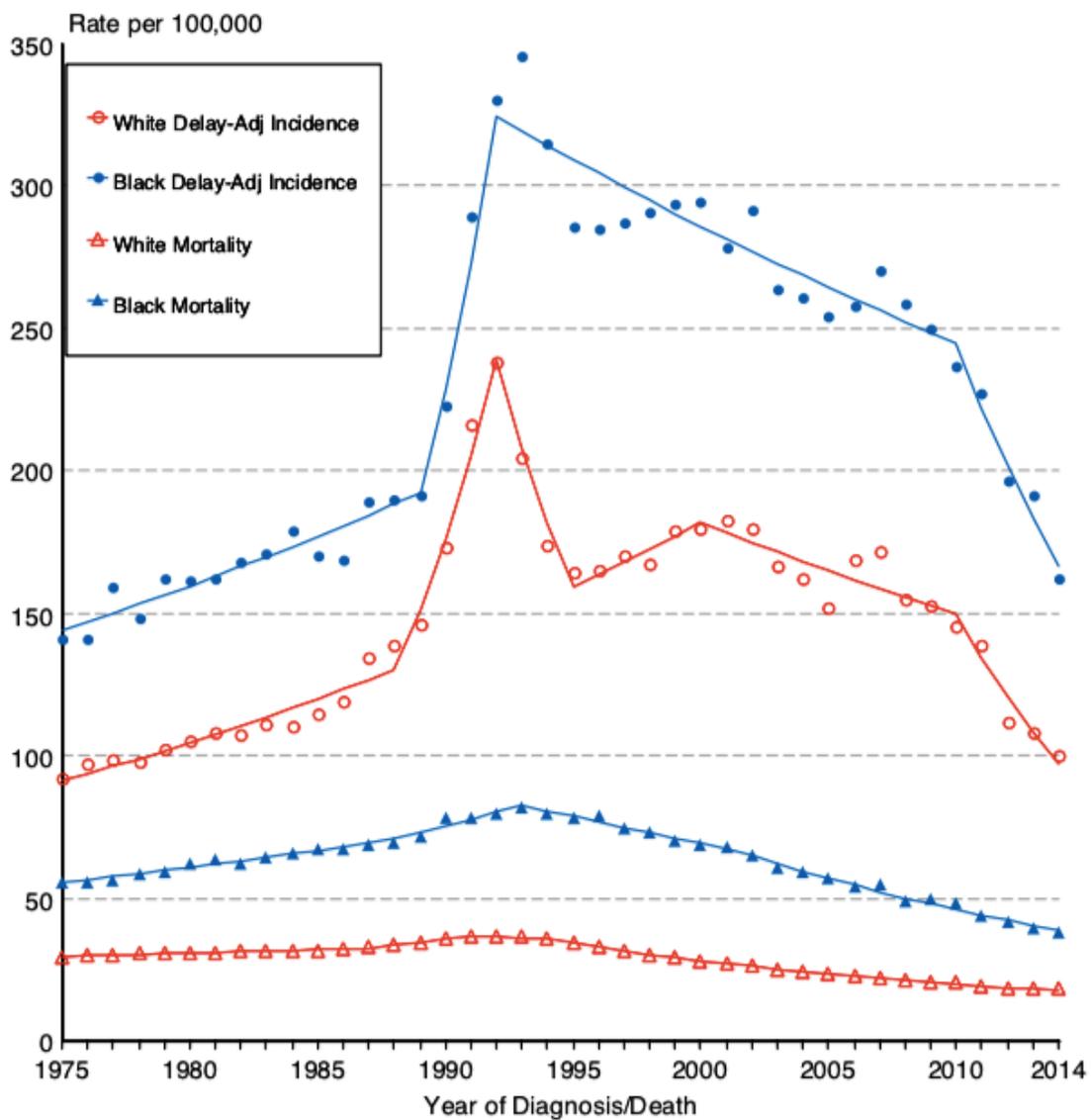


Diagrama 9. Incidencia y mortalidad en EEUU según la SEER por razas [3].

### **2.3. Otros factores de riesgo.**

Una variedad de factores exógenos y ambientales (alcohol, grasas, estrógenos...), la obesidad, diabetes mellitus, colesterol, y en su conjunto, el síndrome metabólico podrían estar relacionados con el aumento de la incidencia de CaP. Sin embargo, no existe clara evidencia que nos permita usar medidas preventivas o dietéticas para reducir el riesgo de desarrollar CaP [7].

Recientemente el grupo de Castelló et al demostró que una elevada adherencia a dieta Mediterránea basada en frutas, vegetales, pescado, legumbres y aceite de oliva, está específicamente asociada con el bajo riesgo de desarrollar CaP Gleason  $\geq 6$  (RR 0.66, 95% IC 0.46-0.96,  $p = 0.023$ ) o con estadio patológico  $\geq pT2b$  (RR 0.49, 95% IC 0.25-0.96,  $p = 0.024$ ). Sin embargo, el patrón dietario occidental asociado a elevada ingesta de grasas, granos refinados, carne procesada, salsas, bebidas energéticas y dulces no se relaciona con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata [8].

# C. SCREENING DEL CÁNCER DE PRÓSTATA:

A día de hoy, conocemos que existe un mejor pronóstico del CaP si se diagnostica precozmente, en la evolución natural de la enfermedad, antes de que desarrollen enfermedad avanzada loco regional o a distancia.

El diagnóstico precoz nos permite identificar a los pacientes asintomáticos en su estadio localizado, con una disminución de diagnóstico de tumores avanzados o metastásicos, permitiéndonos así, individualizar el tratamiento específico según el estadio patológico.

Con el uso del screening, dos de los estudios más importantes en el diagnóstico del CaP demostraron reducir el riesgo de CaP metastásico en un 30% para el European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) y en un 48,9% en el Göteborg randomized population-based PCa screening trial (Göteborg trial), respectivamente tras 10 y 12 años de seguimiento [9,10].

El screening del CaP está recomendado en varones mayores de 50 años o en mayores de 45 años con antecedentes directos de CaP o que sean de raza negra [7].

Indicación de screening de CaP según las guías [7]:

- Varones > 50 años,
- Varones > 45 años con AF CaP,
- Raza afro-americanana > 45 años.

\* Todos ellos con una expectativa de vida  $\geq$  10 años.

Con el uso del antígeno específico de la próstata (PSA) y tacto rectal (TR) en el screening del CaP, hemos logrado realizar un diagnóstico precoz de enfermedad localizada u organoconfinada, y por tanto, reducir la mortalidad cáncer específica. El ERSPC demostró una reducción significativa de la mortalidad del CaP del 21% a favor del screening (con el uso del PSA) cuando se compara con un grupo de control, con una media de seguimiento de 13 años (RR 0.79 (95% IC 0.69-0.91,  $p=0.001$ )) [9]. Hugosson et al publicó el Göteborg trial con una media de seguimiento de 14 años. En este estudio se demostró una disminución del riesgo de muerte por CaP en el grupo de screening (RR 0.56, 95% IC 0.39-0.82;  $p= 0.002$ ) en comparación con el grupo de control. Sin embargo, la incidencia de CaP fue significativamente mayor en el grupo de screening con un 12.7% vs 8.2% para el grupo control ( $p = 0.0001$ ), y además, los tumores diagnosticados en el grupo de screening se encontraban en un estadio más precoz [10].

## **Herramientas diagnósticas en el cáncer de próstata:**

### **1. TACTO RECTAL Y PSA:**

Éstas son las herramientas básicas y tradicionales en el diagnóstico del cáncer de próstata y en los que están basados los ensayos sobre el screening del mismo. El PSA y TR forman parte del screening estándar para el CaP con una especificidad limitada e incapacitada por si sola para diferenciar los tumores clínicamente significativos de tumores irrelevantes, pudiendo aumentar así la tasa de sobrediagnóstico y sobretatamiento de dicha enfermedad.

## **1.1. TACTO RECTAL:**

Antes de disponer del PSA, el tacto rectal era la única herramienta fiable para diagnosticar el cáncer de próstata, sin embargo, debía ser realizado por manos experimentadas y con el gran inconveniente que no detectaba tumores en estadios tempranos de la enfermedad. Cooner y Catalona demuestran la baja tasa de diagnóstico que permite el tacto rectal por si sólo, oscilando entre 1,7 y 3,2% [11,12].

Los tumores de próstata palpables, suelen corresponder con cánceres de peor pronóstico, con un estadio más avanzado de la enfermedad, por lo que, durante la evolución del diagnóstico de esta enfermedad hemos tenido que ir asociando más herramientas diagnósticas que permitan aumentar la tasa de diagnóstico del CaP y en estadios más precoces.

## **1.2. PSA:**

El denominado antígeno específico de la próstata (abreviado por sus siglas del inglés, PSA) es un miembro de genes de calicreína humana, sintetizado por las células prostáticas y secretado al líquido seminal para facilitar la movilidad de los espermatozoides. El PSA suele estar confinado a la glándula prostática, sin embargo, las concentraciones del PSA secretadas al líquido seminal son altas, y la parte transferida al torrente sanguíneo nos permiten realizar determinaciones en sangre, midiéndolo en ng/mL. Una vez el PSA se encuentra en el líquido seminal se activa y puede difundir a la sangre donde se une rápidamente a los inhibidores de las proteasas séricas de forma irreversible o a la macroglobulina formando complejos. Un porcentaje menor de PSA se encuentra de forma libre por degradación proteolítica [13]. La vida media sérica del PSA es de 2-3 días.

El PSA presenta concentraciones séricas muy variables que dependen de la edad, raza, volumen prostático, etc. Los varones de raza negra tienen mayores niveles de PSA que los de raza blanca [14] y el valor del mismo aumenta un 4% por mililitro de volumen de próstata, y para los varones mayores de 60 años sin cáncer de próstata el valor del PSA aumenta aproximadamente un 3,2% por año (0,04 ng/mL por año). El rango de PSA normal que podría considerarse como referencia para varones de entre 10 y 49 años es de 0,0 a 2,5 ng/mL; para 50 a 59 años, de 0,0 a 3,5 ng/mL; de 60 a 69 años, de 0,0 a 4,5 ng/mL; y en hombres con edades comprendidas entre 70 y 79 años, de 0,0 a 6,5 ng/mL [15].

El aumento del PSA no es específico del CaP. Aunque la testosterona, la obesidad, etc, pueden influir en las concentraciones del antígeno prostático de la próstata [16], se postula que el aumento del PSA sérico se debe a la disrupción de la arquitectura prostática normal, por lo que en términos generales, el cáncer de próstata, la hiperplasia benigna de próstata y la prostatitis son los factores con mayor influencia [17-19].

Estudios observacionales y ensayos aleatorizados han demostrado la relación que existe entre el riesgo de padecer cáncer de próstata y la probabilidad de hallarlo en la biopsia, con el incremento de los valores del PSA [13] (*tabla 2*).

| CONCEN-<br>TRACIÓN<br>DE PSA<br>(ng/mL) | RESULTADOS<br>DEL TACTO<br>RECTAL* | TASA DE<br>DETECCIÓN<br>DE CÁNCER<br>(%) <sup>†</sup> | RENDI-<br>MIENTO DE<br>CÁNCER EN<br>LA BIOPSIA<br>(%) <sup>‡</sup> | TASA DE<br>CÁNCER<br>DE ALTO<br>GRADO<br>EN LA<br>BIOPSIA<br>(%) <sup>§</sup> |
|---|------------------------------------|---|--|---|
| 0-1                                     | -                                  |   | 8,8  | 0,9   |
| 1-2                                     | -                                  |   | 17,0   | 2,0   |
| 0-2                                     | -                                  |   | 12   | 1,4   |
|   |                                    | 0,7   | 8  |   |
| 2-4                                     | -                                  |   | 15-25  | 5,2   |
|   |                                    | 2   | 21   |   |
| 4-10                                    | +                                  | 11  | 17-32  | 4,1   |
|   |                                    | 11-27   | 45-51  | 11,7  |
| > 10                                    | -                                  | 41  | 43-65  | 19,4  |
|   | +                                  | 31-76   | 70-90  | 50,5  |
| < 4                                     | -                                  |   | 15   | 2,3   |
|   | +                                  | 1-3   | 13-17  |   |
| > 4                                     | -                                  | 14  | 23-38  | 5,8   |
|   | +                                  | 14-38   | 55-63  | 20,6  |

*Tabla 2. Detección del CaP en base al PSA y tacto rectal. Datos extraídos de series contemporáneas [13].*

- Tacto rectal no sospechoso (-)
- Tacto rectal sospechoso (+)
- La tasa de detección de cáncer: es el número de cánceres hallados en aquellos estudios, definida como el número total de cánceres detectados dividido por el número total de hombres estudiados.
- Rendimiento del cáncer en la biopsia: número de cánceres detectados por el número de pacientes sometidos a biopsia:
  - Para tacto rectal (-): indica el valor predictivo positivo del PSA
  - Para tacto rectal (+): El valor predictivo positivo de un tacto rectal positivo cuando el PSA tiene una concentración especificada.
- Se define como cáncer de próstata de alto riesgo: a la puntuación Gleason  $\geq$  7.

Agregar el PSA al tacto rectal aumenta tanto la detección de cáncer de próstata como la detección de cánceres con un pronóstico más favorable [12, 13, 20], y además el PSA mejora el valor predictivo negativo del tacto rectal para cáncer de próstata [21].

Por encima de 3.1 ng/mL de PSA se ha demostrado un aumento de diagnóstico del CaP, colocando éste número como límite inferior de sospecha de CaP [7]. Los

niveles de PSA entre 4-10ng/mL muestran una tasa de detección de CaP variable, siendo una zona de incertidumbre en la decisión de realizar una biopsia prostática si del PSA por si sólo se tratase para indicarla. Otros autores detectan una tasa de detección de CaP en este intervalo entre el 16% y 39%, y una tasa de CaP clínicamente significativo entre el 4.1% y el 25% [22, 23].

## **2. DENSIDAD DE PSA, INDICE DE PSA, VELOCIDAD DE PSA Y DUPLICACIÓN DE PSA:**

El uso de la densidad, índice, velocidad y tiempo de duplicación de PSA ha demostrado disminuir el número de biopsias innecesarias optimizando así el diagnóstico de CaP.

### **2.1. Densidad de PSA:**

La densidad de PSA (dPSA) es la división del PSA total del paciente con el volumen prostático.

Aminsharifi et al demostró que establecer un cutoff de densidad de PSA en 0.08 ng/mL/cc nos da un valor predictivo negativo (VPN) del 95% para predecir CaP, para  $dPSA < 0,08$ . El uso de la dPSA frente al PSA sérico sólo tiene mayor predicción para el diagnóstico de CaP significativo, con una ABC de 0.68 frente a 0.58, respectivamente ( $p < 0.001$ ) [24]. Cuando asociamos la RMmp y el valor de la dPSA en el diagnóstico de CaP Gleason  $\geq 7$  obtenemos un mayor VPN. Hansen et al muestra un VPN para PIRADS I-II de 0.91 cuando la dPSA es  $\leq 0.2$  ng/mL/mL y de 0.71 con  $dPSA > 0.2$  ng/mL/mL ( $p = 0.003$ ). El VPP para PIRADS III y PIRADS IV-V aumenta si asociamos el cutoff de dPSA en  $> 0.2$  ng/mL/mL, siendo 0.44 y 0.66, respectivamente (ambos estadísticamente significativos) [25]. Filson et al demostró la

importancia de la dPSA como factor predictor de diagnóstico CaPcs en biopsia target con una odds ratio de 1.3 por cada aumento de 0.05 ng/mL/mL de dPSA, siendo la dPSA y el grado de PIRADS los dos predictores más importantes de diagnóstico de CaPcs [26].

## **2.2. Índice de PSA:**

El índice de PSA (PSA libre/PSA total) continúa teniendo valor en la estratificación del riesgo de CaP en paciente con TR normal y PSA entre 4-10 ng/mL. El CaP es detectado en un 56% de las biopsias con un índice de PSA (iPSA) < 0.10, pero sólo en un 8% de pacientes con un índice > 0.25 [27].

## **2.3. Velocidad y duplicidad de PSA:**

Parece razonable pensar que la velocidad y el tiempo de duplicación de PSA pueda tener relación con el diagnóstico de CaP, pudiendo tratarse de un factor pronóstico [28].

Sin embargo, estas determinaciones no parecen darnos mayor información sobre el diagnóstico del CaP cuando lo comparamos con el PSA por sí solo [29]. Vickers et al publica un meta-análisis donde apoya que la velocidad de PSA antes del tratamiento del CaP no aporta mayor información respecto a la evolución del mismo comparado con la determinación de PSA [30].

## **3. CALCULADORAS DE RIESGO:**

Como hemos comentado previamente, el modelo de screening convencional (tacto rectal + determinación sanguínea de PSA) presenta una baja sensibilidad,

provocando un exceso de biopsias transrectales de próstata (BTR-P) innecesarias. Muchas Calculadoras de Riesgo (ERSPC-RC1-6, Rotterdam Risk Calculator, Prostate Cancer prevention Trial Risk Calculator (PCPTRC)) han sido desarrolladas con el fin de minimizar el número de biopsias innecesarias y reducir el sobrediagnóstico y sobretratamiento de CaP insignificante. La calculadora de riesgo de CaP de la ERSPC se clasifican del 1 al 6, dependiendo de los antecedentes y pruebas complementarias de las que dispongamos para el screening del paciente [31], por lo que, según los datos clínicos del paciente debemos hacer uso de uno u otro.

Foley et al. compara el PCPTRC con el ERSPC-RC3, obteniendo una mayor predicción de CaP y CaP significativo a favor del ERSPC-RC, con un área bajo la curva (ABC) de 0.71 versus 0.64 ( $p > 0.001$ ).

Una determinación matemática que asocia varias isoformas del PSA nos calcula el denominado Índice de Salud Prostático (abreviado del inglés como PHI).  $PHI = p2PSA/fPSA \times \sqrt{tPSA}$ , donde p2PSA es el proPSA (una isoforma del PSA libre), fPSA es el PSA libre y tPSA el PSA total.

Cuando incorporamos este Índice de Salud prostático (PHI) aumentamos el ABC para el diagnóstico de CaP (ABC 0.76) y CaP clínicamente significativo (ABC 0.78), en comparación con el ERSPC-RC3 (ABC para CaP 0.72 y 0,72 para CaPcs,  $p = 0.12$  y  $p = 0.04$ , respectivamente). Encontrando significación estadística para el diagnóstico de CaPcs [32].

Si involucramos la probabilidad de CaP en la RMmp (establecida como Prostate Imaging and Reporting and Data System (PIRADS)) [33] en los nomogramas predictores de riesgo aumentaremos la sensibilidad de los mismos. Huang et al desarrolló dos nomogramas basados en factores de riesgo seleccionados (edad, PSA, volumen prostático (VP), TR y RMmp) para el diagnóstico de CaP y de CaP

clínicamente significativo, obteniendo una ABC de 0.87 (95% IC 0.82-0.91,  $p < 0.001$ ) para CaP y un ABC de 0.92 para CaP clínicamente significativo (95% IC 0.88-0.95,  $p < 0.001$ ) con la incorporación de la RMmp [34].

Un reciente estudio combina el uso del Rotterdam Prostate Cancer Risk calculator 4 y la biopsia prostática en pacientes con RMmp de próstata previa a la misma, proponiendo una estrategia óptima de diagnóstico con la combinación del RPCRC4 más la realización de una biopsia sistemática de 12 cilindros + BTR-P target (dirigida a la lesión sospechosa en RMmp). Esta estrategia de asociación del calculador de riesgo con resonancia y biopsia descrita podría llegar a evitar dos tercios de las biopsias realizadas y disminuir el diagnóstico de CaP de bajo riesgo, perdiendo sólo el 17% de los tumores de alto grado (comparado con la pérdida del 21% de los pacientes con CaP de alto riesgo si realizáramos solamente una biopsia sistemática sin resonancia) [35].

Por tanto, las calculadoras de riesgo aumentan la precisión diagnóstica del CaP, con la consiguiente disminución del número de biopsias realizadas.

## **4. BIOMARCADORES:**

A pesar de que la aparición del PSA revolucionó el diagnóstico precoz del CaP, las limitaciones de su especificidad en estadios iniciales de la enfermedad ha favorecido a que aumente el interés en el uso de los biomarcadores, que funcionaran como ayuda en la estadificación de riesgo y la decisión de biopsiar o no a un paciente con sospecha de CaP, asociado al screening estándar e inicial del CaP, o en pacientes con BTR-P de repetición negativas que continúan teniendo sospecha de padecer dicho tumor. Las Guías Europeas de Urología en CaP recomiendan el uso de éstos biomarcadores tras al menos una BTR-P negativa previa [7].

El *Instituto nacional de Salud* (NIH) estableció la definición de *biomarcador* como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable *in vivo* e *in vitro*, no invasivo, y que tenga suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica [36].

## **4.1. Tipo de biomarcadores:**

Los biomarcadores disponibles actualmente pueden ser:

### **4.1.1. MARCADORES URINARIOS:**

Para la toma de muestra urinaria es preciso realizar previamente tres episodios de estimulación transrectal prostática.

- A. PCA3 (Prostate Cancer gene 3, ProgenSA): es un biomarcador ARNm no codificado, que se encuentra ampliamente sobreexpuesto en el tejido cancerígeno prostático, por lo que, su positividad nos aumenta la sospecha de CaP y logra disminuir el número de biopsias prostáticas. Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2012, siendo el primer marcador aprobado [37].
- B. SelectMDX test: Biomarcador ARNm urinario. La presencia de HOXC6 y DLX1 en la muestra de ARNm urinario proporciona una estimación de riesgo de padecer CaP en la biopsia. El estudio de validación del mismo fue publicado en 2016 por el equipo de Van Neste, presentando un alto valor predictivo negativo (99%) para CaP de alto riesgo y un 98% para riesgo intermedio [38].

- C. Urine TMPRSS2: ERG (T2:ERG): ERG (ETS (erythroblast transformation-specific)). Se trata de dos factores de transcripción de ETS, ERG y ETV1, que fueron identificados como valores atípicos en el cáncer de próstata. Fusiones génicas recurrentes de la región 5 no traducida de TMPRSS2 a ERG o ETV1 se identificaron en tejidos de CaP con expresión atípica. Los experimentos de líneas celulares sugieren que los elementos promotores sensibles a andrógenos de TMPRSS2 median la sobreexpresión de los miembros de la familia ETS en el CaP, teniendo éstos datos implicación en el diagnóstico molecular del tumor [39].
- D. EPI (ExoDx Prostate, IntelliScore): analiza el ARN exosomal para tres biomarcadores genómicos (PCA3, ERG (ETS (erythroblast transformation-specific))—related gene) y SPDEF (SAM-Pointed Domain-containing ETS transcription Factor) que se expresan de forma alterada en varones con CaP. EPI demostró mejorar la identificación de la enfermedad prostática de alto riesgo, reduciendo el número de biopsias innecesarias en un 26%, con un cut-point de 25.6, cuando lo comparamos con el estándar clínico de diagnóstico (ABC 0.70 versus 0.62, respectivamente) [40].
- E. MiPS (Michigan Prostate Score): combina PSA, T2:ERG y PCA3. Esta combinación predice con mayor exactitud la presencia de CaP y CaP de alto riesgo en la biopsia [41].

#### 4.1.2. MARCADORES SÉRICOS:

Los biomarcadores séricos están asociados a información clínica del paciente.

Disponemos de:

- A. PHI test: combina tres isoformas de PSA (PSA total, PSA libre y p2PSA) en una sola escala de riesgo de CaP encontrado en la biopsia de próstata. Aprobado por la FDA. La determinación del proPSA fue aprobado en el 2012 por la FDA en varones  $\geq 50$  años con un PSA entre 4-10 ng/mL [42].
- B. 4Kscore test: es un test sanguíneo que combina las 4 calicreinas (PSA total, PSA libre, PSA intacto y la calicreina humana 2 (hK2)). No aprobada por la FDA [43].

Recientemente Niranjan et al, publica un análisis de costo-efectividad de varios biomarcadores (PHI, 4Kscore, SelectMDx y EPI) en varones con PSA elevado para determinar la necesidad de biopsia prostática. Los dos biomarcadores más costo-efectivos son el SelectMDx y el 4Kscore. SelectMDx y EPI evitan hasta un 34% de biopsias innecesarias con un bajo índice de pacientes de alto riesgo no diagnosticados (1 de cada 1000) [44].

A día de hoy, éstos biomarcadores están indicados en pacientes con biopsia prostática negativa previa, que durante su seguimiento y evolución clínica continúan con sospecha de padecer CaP [7, 45].

## 5. DETECCIÓN DE MUTACIONES GENÉTICAS:

Las mutaciones genéticas pueden estar relacionadas con el desarrollo conjunto de varios tipos de tumores, y entre ellos, el CaP. Estudios epidemiológicos han demostrado la posible asociación que existe entre el CaP y otros cánceres en algunas familias, lo que nos hace pensar en la existencia de genes comunes que predisponen esa asociación de tumores familiares [45]. En la última actualización de las recomendaciones americanas de la NCCN para la detección del CaP incluyen valorar los antecedentes familiares de tumores con variantes conocidas de la línea germinal. Las pruebas genéticas para las variantes de la línea germinal deben incluir MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (para el síndrome de Lynch) y los genes de recombinación homóloga BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2 y CHEK2. Debemos considerar pruebas de panel de secuenciación de próxima generación de predisposición al cáncer, que incluyan BRCA2, BRCA1, ATM, CHEK2, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Otros genes adicionales pueden ser apropiados dependiendo del contexto clínico. Por ejemplo, HOXB13 es un gen de riesgo de cáncer de próstata que no tiene implicaciones terapéuticas claras en la enfermedad avanzada, pero las pruebas pueden ser valiosas para el asesoramiento familiar.

Recomiendan que debemos darle importancia a la historia familiar del paciente. Los criterios de historia familiar para considerar realizar las pruebas genéticas inmediatas son:

- Un historial familiar fuerte de cáncer de próstata: hermano o padre, o múltiples miembros de la familia diagnosticados de CaP (pero no clínicamente localizado) al menos de 60 años de edad o que murieron de cáncer de próstata,
- Descendencia judía,

- $\geq 3$  cánceres en el mismo lado familiar, especialmente diagnósticos con  $\leq 50$  años de edad: conducto biliar, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, riñón, melanoma, ovario, pancreático, próstata (pero no clínicamente localizado), intestino delgado o cáncer urotelial [46].

La realización de estos test genéticos como primera línea en el screening del CaP es muy costosa, por lo que, no podemos considerarlo como un patrón estándar de diagnóstico precoz.

# D. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA:

El rango de PSA óptimo para detectar tumores no palpables pero clínicamente significativos está por encima de 4 ng/mL. Con un PSA entre 3.1-4 ng/mL el riesgo de detectar CaP es del 27% y de 6.7% para la detección de CaP clínicamente significativo [38]. Por tanto, parece razonable indicar la realización de una biopsia prostática cuando el paciente presente un PSA > 3 ng/mL o un TR patológico.

El diagnóstico definitivo de CaP se realiza de forma histológica a través de la toma de muestra de tejido prostático, mediante la biopsia prostática. Las Guías Europeas y Americanas de Urología [7, 45, 47] recomiendan la realización de la **BTR-P ecodirigida** en pacientes con TR anómalo y/o PSA elevado.

A continuación se muestran las diferentes técnicas de imagen utilizadas en el diagnóstico del CaP y la utilidad de la misma.

## 1. TÉCNICAS DE IMAGEN USADAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA:

### 1.1 Ecografía transrectal con escala de grises:

#### 1.1.1. Ecografía transrectal como guía de biopsia prostática:

El uso de la ecografía en el ámbito urológico se remota a 1961 cuando Schlegel la utiliza por primera vez para la valoración de los cálculos renales [48]. Posteriormente, en 1968, Watenabe et al describen la primera ecografía transrectal [49]. El creciente interés por el CaP tras la aparición de PSA en los años 80 [2] convierte a la ecografía transrectal en una herramienta indispensable, para el

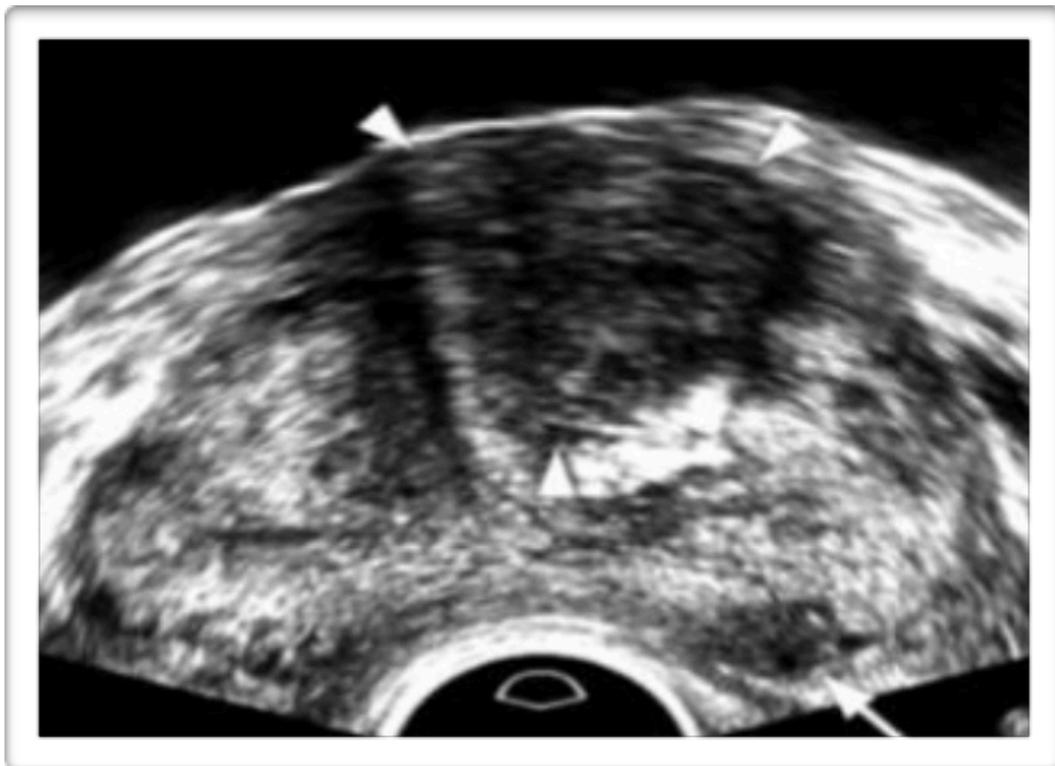
diagnóstico y para la realización de biopsia prostática en pacientes con sospecha de CaP (alteración de PSA o TR patológico).

La anatomía zonal clásica de la próstata no es evidente en la ecografía transrectal pero, por lo general, se puede distinguir la zona periférica de la zona de transición, lo que permite dirigir las biopsias de manera fiable a la zona periférica que es la que alberga el cáncer en su mayor frecuencia [13]. En su comienzo la biopsia de próstata se realizaba a ciegas sobre las zonas sospechosas detectadas mediante el TR. En 1989 Lee et al introducen la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata [50] y aparecen los primeros estudios que demostraban la superioridad de la biopsia ecodirigida frente a la digitodirigida, aumentando la sensibilidad y facilitaba la punción de las zonas sospechosas [51]. Más tarde y con el fin de encontrar aquellos tumores clínicamente silentes surge el método de la biopsia sextante, base u origen de casi todas las nuevas modalidades de muestreo prostático.

### **1.1.2. Ecografía transrectal como diagnóstico del CaP:**

La escala de grises de la imagen ecográfica de la próstata nos permite caracterizar las lesiones sospechosas de malignidad. Los focos hipoeoicos se deben considerar como sugestivos de adenocarcinoma, y se deben biopsiar durante la toma de muestras prostáticas [13] (*Imagen 1*). Sin embargo, Shinohara et al muestra hasta un 39% de cánceres no visibles en ecografía transrectal con escala de grises, y hasta un 1% de lesiones cancerígenas con aspecto hiperecoico [52]. Una lesión hipoeoica puede ser maligna en un 17-57% de los casos, lo que significa que no son patognomónicas de lesiones malignas, ya que podemos detectar éste tipo de lesiones en prostatitis granulomatosa, infarto prostático, linfoma y nódulos de hiperplasia

benigna prostática en la zona transicional [13]. Por lo tanto, la ecografía transrectal mejora la visión diagnóstica del cáncer de próstata con una sensibilidad moderada, que no nos permite usarla como herramienta diagnóstica aislada en el CaP, ni usarla como herramienta diagnóstica para disminuir el número de pacientes biopsiados, dejando de biopsiar a aquellos que presente ecogenicidad no sospechosa [53].



*Imagen 1. Ecografía transrectal de próstata en escala de grises. Se puede observar lesión de pequeño tamaño en cara posterior (flecha) y otra de mayor tamaño en cara anterior (puntas de flechas).*

## **1.2. OTRAS MODALIDADES ECOGRÁFICAS:**

Existen otras modalidades de ecografía transrectal de próstata que permiten detectar lesiones sospechosas de malignidad [54]:

- Doppler color estándar: las lesiones tumorales prostáticas parecen presentar una baja impedancia o resistencia al flujo sanguíneo, por lo que, se caracterizan por flujo tumoral anormal. Sin embargo, las lesiones agresivas y de gran tamaño presentan un aumento de flujo vascular. La sensibilidad y especificidad de la misma como herramienta diagnóstica del CaP es muy amplia, entre el 49-87% y 39-95%, respectivamente.

- Ecografía tridimensional: Presenta una alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos en el diagnóstico del CaP, mejorando la precisión diagnóstica de las técnicas previas.

- Uso de contrastes ecográficos: estas sustancias permiten visualizar en tiempo real la vascularización prostática que ayudan a identificar lesiones sospechosas durante la toma de biopsias. Los estudios publicados al respecto muestran baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del CaP.

- Elastografía: las lesiones malignas de CaP se caracterizan por tener mayor rigidez que el resto de tejido prostático no cancerígeno, lo cual puede ser detectado mediante rangos de elasticidad medidos con ecografía transrectal.

- Histoescaning: hace uso de la ecografía asociada a análisis de datos informatizados para cuantificar la desorganización tisular inducida por procesos malignos [54].

Estas modalidades ecográficas presentan bajo nivel de evidencia, no recomendándose su uso en la práctica clínica habitual.

### **1.3. RESONANCIA MAGNÉTICA DE PRÓSTATA:**

Como hemos comentado previamente, hasta hace unos años no éramos capaces de visualizar el cáncer de próstata, la introducción de la ecografía en escalas de

grises en los 80, nos permitió visualizar lesiones anecoicas o hipoeoicas y realizar las biopsias dirigidas, sin embargo, con una baja exactitud. Es por ello, que en los últimos años la inquietud de los especialistas en mejorar el diagnóstico del cáncer de próstata ha puesto en marcha la utilización de la resonancia magnética (RM).

La resonancia magnética proporciona una de las mejores imágenes morfológicas de la glándula prostática, permitiendo diferenciar correctamente la anatomía y la extensión local de la lesión tumoral sospechosa.

Además, se consideró que el primer paso en el manejo del CaP debía consistir en conocer el riesgo de presentar este cáncer significativo, y es ahí, donde en la última década la RM ha intentado posicionarse como una herramienta confiable en la toma de decisiones para mejorar tanto la rentabilidad diagnóstica y, de forma secundaria, el manejo terapéutico. La mayor disponibilidad de equipamiento y la optimización en la resolución de las imágenes ha permitido redefinir el rol de la RM en diversas etapas de la enfermedad.

El uso de la resonancia magnética aplicada a la próstata fue descrita por primera vez en 1983 con el equipo de 0.35 teslas por Hricak et al [55]. Posteriormente, los avances tecnológicos han permitido ir añadiendo resolución y capacidad de distinción anatómica, como el aumento del campo magnético (1,5 y 3 teslas), el uso de coil intrarectal o pélvico y las secuencias dinámicas complementarias.

La resonancia magnética de próstata fue descrita como “multiparamétrica” en el año 2008, cuando parecía que no era suficiente con la toma de imágenes en secuencia T2, y que al combinarla con espectroscopia aumentaba la facilidad de diagnóstico [56]. Posteriormente, en 2012, la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR), definen la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) como el uso de al menos tres parámetros específicos para el diagnóstico del CaP, un

parámetro de imagen estática de alta resolución, que debe pertenecer a una secuencia axial, sagital y coronal en T2 y al menos dos parámetros dinámicos, que pueden ser: secuencia de difusión, secuencia de contraste y/o espectroscopia [57], ya que, el uso de más de un parámetro dinámico aumenta la tasa de detección de CaP en comparación con la utilización de un sólo parámetro [58]. Es por tanto, que la resonancia de próstata estándar actual es la **Resonancia magnética Multiparamétrica (RMmp)** [7, 45, 47, 59].

### **1.3.1. Aspectos técnicos de la RMmp:**

El aprendizaje de radiólogos y urólogos a lo largo del diagnóstico y desarrollo del CaP y de la RMmp ha permitido protocolizar esta herramienta clínica, en base al equipamiento de la misma, los parámetros que son necesarios para poder beneficiarnos del aumento de la tasa de diagnóstico de la enfermedad y, no menos importante, la forma de reportar los hallazgos de la resonancia con el fin de homogeneizarla entre los diferentes observadores. La Asociación Americana de Urología ha presentado estas características de la resonancia en una declaración publicada recientemente [59].

#### **1.3.1.1. Equipamiento:**

La RMmp puede realizarse en resonadores de 1.5 o 3.0 Teslas, con uso de coil transrectal o pélvico. Aunque existen varios artículos comparando estas diferentes técnicas, aun no disponemos de estudios prospectivos y randomizados que demuestren que el equipamiento es superior en la detección y estadiaje del cáncer de próstata [60,61]. Es por ello, que la Asociación Americana de Urología y un panel de

expertos europeos plantean la necesidad de unos mínimos e ideales estándar en el uso de esta herramienta diagnóstica:

- ESTÁNDARES MÍNIMOS:

El campo magnético de 3.0 teslas ofrece un menor ruido de señal que los de 1.5 teslas, lo que incrementa la resolución temporo-espacial, mejorando la calidad de la imagen. Sin embargo, las resonancias obtenidas en campos de 1,5 teslas también han demostrado detectar lesiones sospechosas de malignidad [62]. Por lo tanto, para cumplir el estándar mínimo [59]:

1. Para el diagnóstico de lesiones: los resonadores con campos de 3.0 teslas no precisan coil endorectal;
2. Para el estadiaje local: los resonadores antiguos de 1.5 teslas deberían ir acompañados de coil endorectal.

El panel de expertos a nivel Europeo realizaron un consenso de requerimientos mínimos que debe obtener la RMmp: Debe incluir secuencias en T1 y T2, difusión y contraste, pero no necesariamente la espectroscopia. Las imágenes pueden ser adecuadamente realizadas en 1.5 teslas con la presencia de coil pélvico [62].

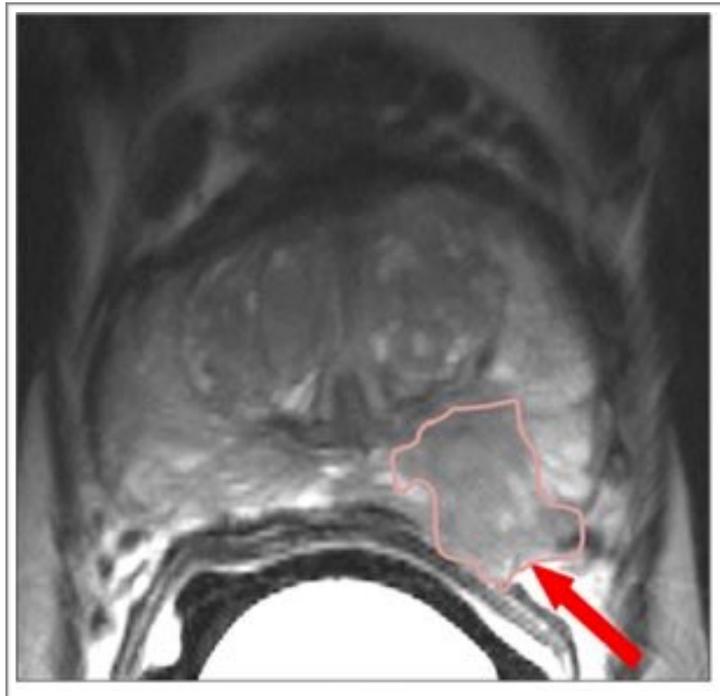
- ESTÁNDARES ÓPTIMOS O IDEALES:

Uso de un campo magnético de 3.0 teslas asociado a coil endorrectal, puede aumentar la resolución espacial y mejorar el diagnóstico de estadiaje local. La instilación de bario o fluorocarbono en lugar de aire para la insuflación del coil mejora la imagen de difusión. La realización de la RMmp en un resonador de 1.5 teslas no cumple los criterios óptimos [49,62].

### 1.3.1.2. PARÁMETROS:

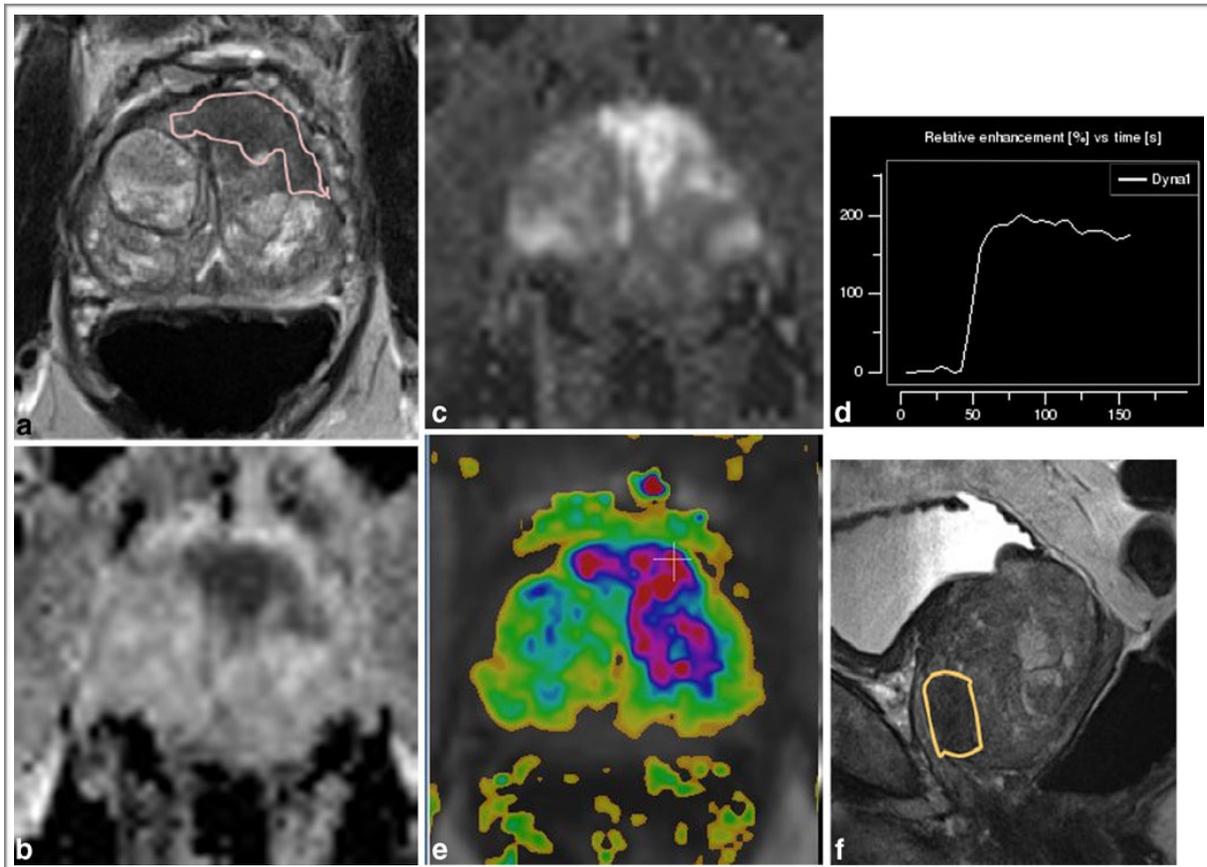
#### A. SECUENCIA T2:

La secuencia T2 permite la mejor descripción de la anatomía prostática y de la cápsula. Es usada para la detección, localización y estadiaje del CaP. Debe ser obtenida en al menos dos planos: axial y sagital, y con un grosor de corte de 3mm [63]. El cáncer de próstata típicamente se manifiesta como una zona redondeada o mal definida, de baja señal de intensidad localizada en la **zona periférica** (*imagen 2*). Sin embargo, hay que tener en cuenta que otras condiciones no malignas pueden mimetizar ésta imagen, como pueden ser: las neoplasias intraepiteliales, prostatitis, hemorragias, atrofias o secuelas post-tratamiento prostrático previo [57].



*Imagen 2. Secuencia T2 de RMmp de próstata. Lesión altamente sospechosa de CaPcs en corte axial a nivel de **zona periférica** posterior izquierda.*

En la **zona transicional**, las lesiones malignas suelen mostrarse como una masa de señal homogénea con margen borroso o “signo del carbón borrado” (*imagen 3a*). Una imagen lenticular o en “gota de agua” es típica.



*Imagen 3. Resonancia magnética multiparamétrica con secuencia T2 axial (a), Coeficiente de difusión (b y c), curva de cualitativa de secuencia dinámica de contraste, tipo III (lavado rápido) (d), secuencia T2 con  $k_{trans}$  superpuesto (e) y f) secuencia T2 sagital.*

- a) Se puede observar baja señal de intensidad anterior con bordes borrosos, sugestivo de CaP*
- b) Coeficiente aparente de difusión (ADC) con un valor de 650, evidenciada como área ennegrecida,*
- c) con  $b = 1400$ , la lesión muestra una imagen blanquecina.*
- d) curva cualitativa de la secuencia dinámica de contraste tipo 3, con captación rápida y lavado precoz, típica de lesiones sospechosas.*
- e) esta secuencia de T2 con  $k_{trans}$  (paso de contraste a través del endotelio desde el compartimento vascular al intersticio) superpuesto muestra una imagen asimétrica con realce focal.*
- f) La secuencia sagital en T2 nos permite observar la localización anterior del tumor*

*Con todos los parámetros podemos concluir que se trata de un tumor anterior*

La interpretación de la secuencia T2 incluye la evaluación de la cápsula prostática, vesículas seminales y cara posterior de la vejiga para valorar la extensión extraprostática. Los criterios de extensión extraprostática se definen en la *tabla 3*.

| <b>Criterios</b>               | <b>Hallazgos en RMmp</b>                         | <b>Score</b> |
|--------------------------------|--|--------------|
| <b>Extensión extracapsular</b> | Abombamiento capsular                            | 1            |
|                                | Irregularidad contorno prostático                | 3            |
|                                | Asimetría de las bandeletas neurovasculares      | 4            |
|                                | Pérdida o abulsión de la cápsula                 | 4            |
|                                | Obliteración del ángulo rectoprostático          | 5            |
| <b>Vesículas seminales</b>     | Expansión  | 1            |
|                                | Baja señal en T2                                 | 2            |
|                                | Relleno del ángulo vesicoprostático              | 3            |
|                                | Realce de difusión o difusión impedida           | 4            |
| <b>Esfínter distal</b>         | Tumor adyacente al esfínter                      | 3            |
|                                | Pérdida de baja señal en el músculo del esfínter | 3            |
|                                | Realce anormal que se extiende al esfínter       | 4            |
| <b>Cuello vesical</b>          | Pérdida o baja señal del músculo de la vejiga    | 3            |
|                                | Realce anormal extendido a vejiga                | 4            |

*Tabla 3. Criterios de definición de extensión extracapsular, afectación de vesículas seminales, esfínter distal y cuello vesical asociada al score de PIRADS.*

La secuencia T2 por sí sola es sensible pero no específica para el cáncer de próstata, por lo que, debe incluir al menos dos técnicas funcionales [57].

La sensibilidad descrita para la detección global de CaP con imágenes T2 es de 62%, la cual aumenta a 72% si le asociamos imágenes de difusión (DWI), aumentando también la especificidad al 81% [64]. Si además asociamos la secuencia de contraste (DCE) la sensibilidad aumenta hasta un 74% [65] A día de hoy, la RMmp de próstata no suele englobar la espectroscopia, debido a que aumenta el tiempo del procedimiento y no presenta gran aportación, sin embargo, Zai-Xian Zhang et al demuestran que el uso de espectroscopia aumenta la sensibilidad de la RMmp para la

detección de CaP hasta un 91%, y el uso del coeficiente de difusión (DWI) aumenta la especificidad de la resonancia hasta en un 95% [58].

## **B. SECUENCIA DE DIFUSIÓN**

La secuencia de difusión o DWI (del inglés, diffusion weighted imaging) aporta información acerca del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular. En general el tejido neoplásico presenta más restricción de la difusión que el tejido normal debido a que la mayor densidad celular dificulta la normal difusión de las moléculas de agua. La baja movilidad de las moléculas de agua se refleja como una alta señal de imagen en la secuencia de difusión (DWI), y por el contrario, las moléculas con gran movilidad mostrarán pérdida de señal. La planificación de la secuencia de difusión debe incluir la totalidad de la pelvis.

La interpretación de la secuencia requiere realizar un procesado y cuantificar la difusión mediante el coeficiente de difusión aparente o ADC (del inglés, apparent diffusion coefficient) en el mapa paramétrico [66]. La cuantificación del ADC se realiza colocando el área de interés de 5-10 mm<sup>2</sup> sobre la región a considerar. El valor del factor b se recomienda entre 0, 100 y 800-1000 s/mm<sup>2</sup> [57]. Lesiones con verdadera restricción de difusión aparecerán con baja señal en la escala de grises o azules en el mapa color. No existe un claro valor de ADC que distinga entre patología benigna y neoplásica, aunque Gibbs y colegas colocan el umbral indicativo de proceso neoplásico en  $< 1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  [67] (*imagen 4*). Por lo tanto, el tumor presenta alta señal en la secuencia de difusión y baja en el mapa ADC.

Se trata de una secuencia de rápida adquisición y con buena resolución, pero presenta escasa resolución espacial y un importante artefacto de susceptibilidad por hemorragia postbiopsia.

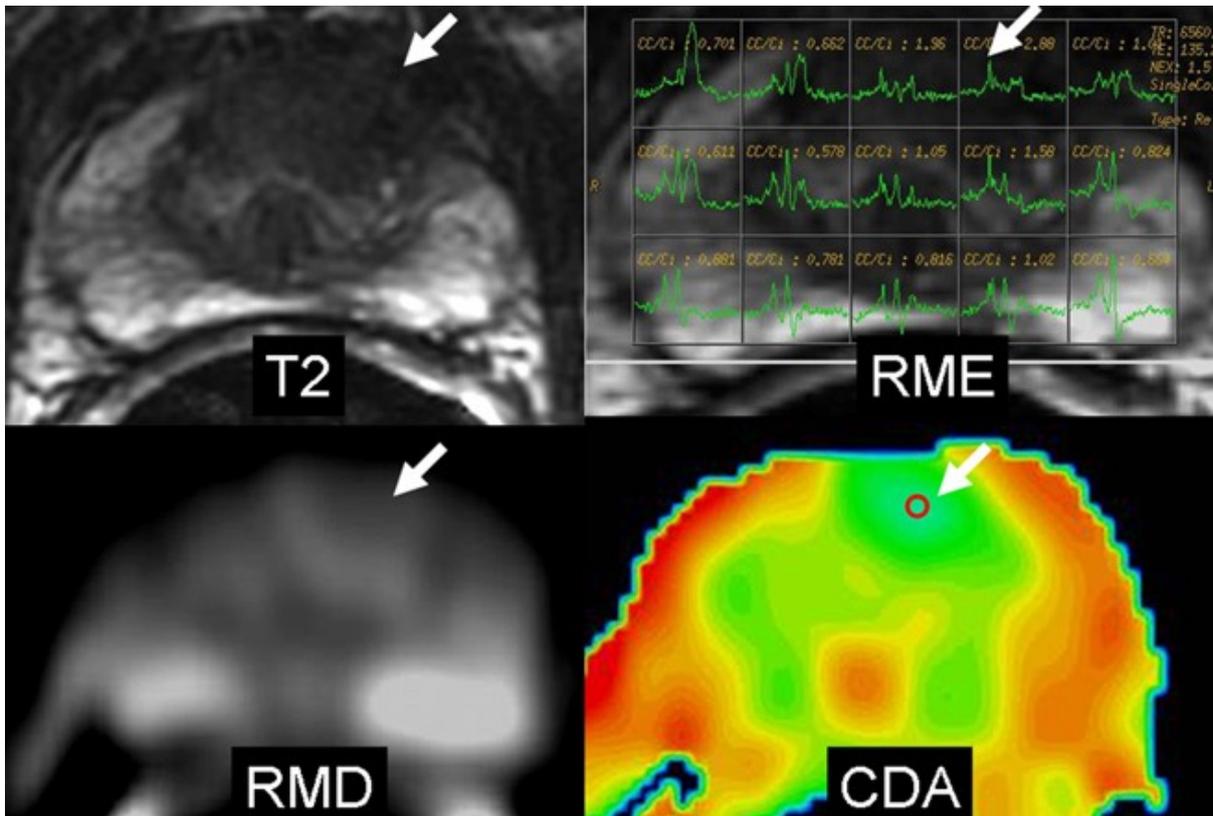
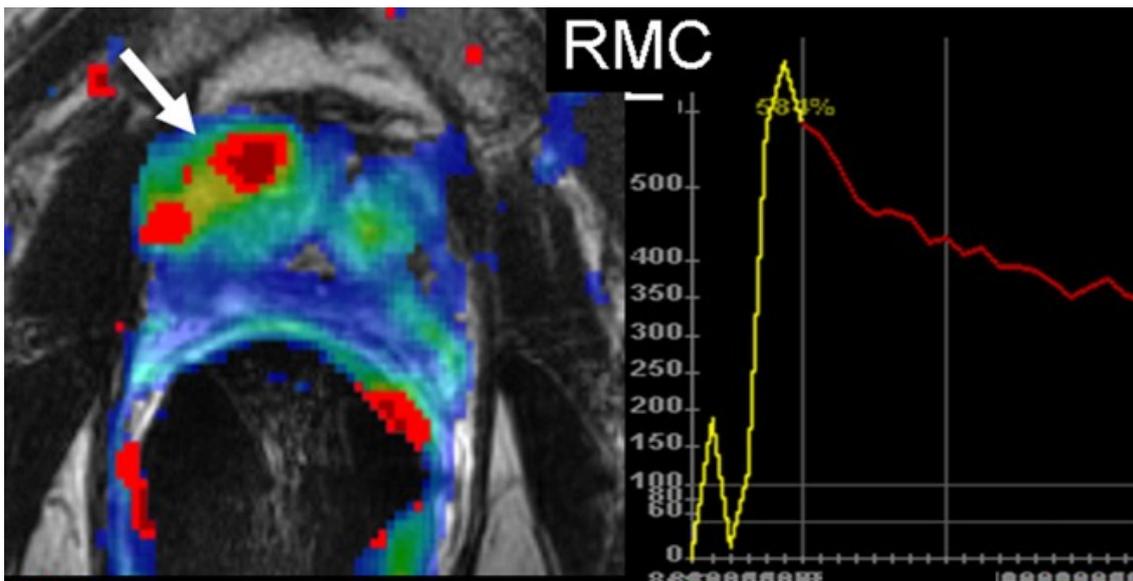


Imagen 4. Imágenes secuenciales de RMmp en presencia de CaP. T2: Imagen hipodensa en cara anterior central en secuencia T2. RME: Secuencia de espectroscopia. Aumento del ratio colina en el lugar de la lesión. RMD: Secuencia difusión: muestra una imagen con intensidad inespecífica, sin embargo el mapa paramétrico ADC (o CDA en esta imagen) en color muestra valores bajos en el nivel lesional traducido por un color azul claro (flecha) [66].

### C. SECUENCIA DE CONTRASTE

La secuencia de contraste se denomina realce dinámico de contraste (DCE, del inglés, dynamic contrast enhanced). Se basa en la administración de gadolinio durante la toma de imágenes de resonancia magnética con el fin de evaluar la vascularidad tumoral en T1. Una anatomía normal de la próstata presenta alta

vascularidad al igual que las lesiones sospechosas, por lo que, un rápido y directo método de caracterizar la farmacocinética vascular prostática es una alta resolución temporal que ocurra en los primeros 10 segundos. La DCE consiste en una serie de cortes axiales en secuencia T1 con secuencias de eco gradiente que cubran la totalidad de la próstata antes, durante y después de la administración de un bolo de gadolinio intravenoso. Se toman imágenes durante al menos 5 minutos con una mínima resolución espacial de 5 milímetros. Estas imágenes analizan el proceso fisiológico de la neoangiogénesis prostática. Las primeras imágenes sin contraste pueden ser usadas para descartar artefactos hemorrágicos [63]. El análisis de los datos del valor de la intensidad de señal del contraste respecto al tiempo puede obtenerse de tres formas: cualitativo (perfil de la curva), semicuantitativo (cambios en la intensidad de señal) o cuantitativo. Las medidas cualitativas miden el tipo de perfil de curva: tipo 1 (captación progresiva), tipo 2 (en meseta) o tipo 3 (lavado rápido, sugestiva de CaPcs). Las medidas semicuantitativas miden y cuantifican la intensidad de señal relativa (la relación entre la mayor intensidad de señal post-contraste y la señal pre-contraste) (*imagen 5*) [66].



*Imagen 5. Secuencia dinámica de contraste. La imagen de la izquierda muestra el mapa paramétrico con realce intenso en los primeros segundos traducido como el color amarillo y el lavado rápido traducido con el color rojo en la curva de intensidad/tiempo. Por lo tanto, se trata de una curva tipo 3, con lavado rápido. RMC: secuencia dinámica de contraste [66].*

#### **D. ESPECTROSCOPIA**

La espectroscopia nos proporciona información metabólica de la glándula prostática. Las imágenes de espectroscopia nos permiten mostrar los niveles de citrato y colina del tejido protático benigno y del sospechoso de malignidad [57]. Se utiliza una adquisición de espectroscopia en 3D con unas bandas selectivas de supresión de agua y lípidos, optimizando la detección de citrato y lípidos. Para eliminar la señal de tejido adyacente se sitúan 6 bandas de saturación. Los datos adquiridos deben procesarse mediante un programa específico para cuantificar los valores de los índices metabólicos. Generalmente se calculan los picos de colina, creatina y citrato.

El tejido prostático normal contiene cifras de citrato elevadas y bajas en colina y creatina, en contraposición, el tejido tumoral presenta cifras elevadas de colina y reducidas de citrato [66].

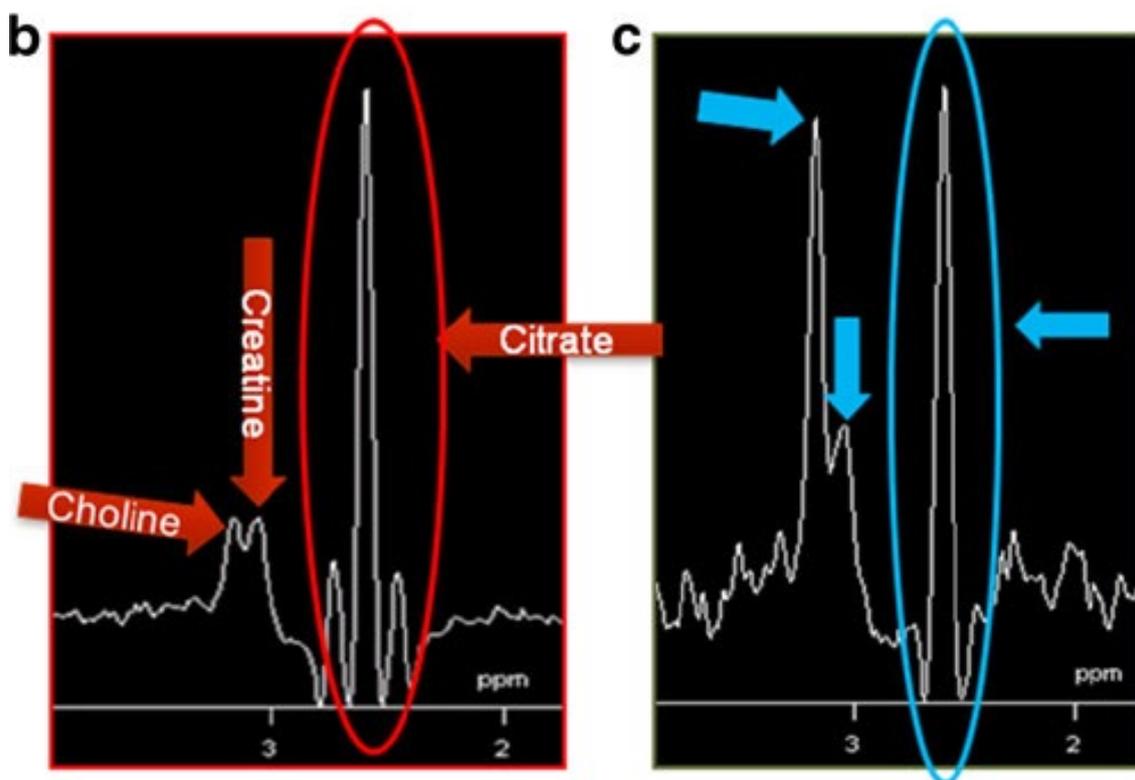


Imagen 6. Espectroscopia. Imagen espectroscópica de la lesión evidenciada en T2 en imagen 2. La imagen b muestra la espectroscopia del lóbulo prostático derecho sano (b, rojo) con baja señal de colina+creatina; al contrario, la espectroscopia de la lesión (c, azul) muestra altos niveles de colina+creatina [57].

Vilanova et al [66] nos muestra un buen resumen de las ventajas e inconvenientes de cada secuencia de la RMmp que se muestra en la *tabla 4*.

| Tipo de imagen   | Ventajas   | Inconvenientes   |
|--|--|--|
| RM   | Permite imágenes anatómicas y funcionales de la próstata<br>La RM es más precisa que cualquier otra modalidad para la detección de lesiones y estadificación   | Exploración de coste elevado<br>No permite imágenes en tiempo real   |
| RM T1  | Detección de hemorragias secundarias a la biopsia de próstata como zonas hiperintensas. Detección de ganglios y lesiones óseas   | La glándula prostática aparece homogénea   |
| RM T2  | Diferenciación de zonas anatómicas<br><br>Muestra el cáncer con baja señal<br><br>Los tumores de la zona periférica glandular aparecen como focos indefinidos de baja intensidad<br><br>Permite valorar la EEC<br>La IVS aparece como focos de baja intensidad en el interior de la alta señal normal de las vesículas seminales | Las prostatitis, hemorragias, atrofas, HBP y cambios post-tratamiento pueden parecer cáncer<br>Los tumores de la glándula central tienen características similares a la señal normal y a la hipertrofia de la glándula central<br>Zonas de hiperplasia transicional con nódulos quísticos y fibróticos pueden tener el mismo patrón de señal que el cáncer<br>La estadificación de los ganglios linfáticos es difícil y deberá basarse en la morfología y el aumento de tamaño de los ganglios |
| RMC  | Detecta vascularización<br><br>Especificidad aumentada en comparación con RM T2 únicamente; realce precoz de los tumores, con lavado rápido del agente de contraste  | Tumores pequeños de bajo grado pueden no mostrar un aumento de vascularización<br>Los pacientes con HBP pueden presentar un aumento anormal del patrón similar al de pacientes con tumores de la glándula central<br>Posibilidad de provocar una fibrosis sistémica nefrogénica con la utilización de agentes de contraste con gadolinio en pacientes con fallo renal severo   |
| RME  | Proporciona concentraciones de citrato, colina y creatinina; altos niveles de colina y bajos niveles de citrato pueden indicar cáncer  | Es un reto tecnológico y puede requerir a físicos expertos en RM. Solapamiento del perfil metabólico entre prostatitis y cáncer  |
| RMD  | El cáncer de próstata puede aparecer como foco de alta intensidad y baja señal en el mapa CDA  | Hallazgos que pueden no ser específicos ya que las hiperplasias también pueden mostrar una baja difusión. Problemas de susceptibilidad por hemorragia postbiopsia  |
| CDA: coeficiente de difusión aparente; EEC: extensión extracapsular; HBP: hiperplasia benigna de próstata; IVS: invasión de vesículas seminales; RMC: RM dinámica con contraste; RMD: RM ponderación en la difusión; RME: espectroscopia por resonancia magnética; RM T1: RM con ponderación en T1; RM T2: RM con ponderación en T2. |  |  |

Tabla 4. Ventajas e inconvenientes de las diferentes secuencias usadas en la resonancia magnética de próstata [66].

### 1.3.2. Reporte de hallazgos encontrados en imágenes de RMmp.

El informe de la RMmp de próstata precisa ser presentado a los clínicos de la manera más simple pero de forma significativa, y preferiblemente usando un esquema estructurado que permita detectar, estadificar y poder planear el diagnóstico o tratamiento pertinente. Este esquema debe ir seguido de estos tres ítems:

1. Esquema de estratificación PIRADS, que nos da la probabilidad y riesgo de presentar cáncer,
2. Localización y probabilidad de lesión extraprostática (ya comentada previamente),
3. Identificación de incidentalomas a nivel pélvico, que correspondan o no con la patología prostática.

### **1.3.2.1. PIRADS:**

A principios de esta década 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 desarrollado por la Sociedad Europea de Radiología Urogenital [57] muy similar al existente para el BIRADS en el cáncer de mama, con el fin de estandarizar la evaluación y reporte de las imágenes de la resonancia. Este consenso creó un sistema de escala para reportar la probabilidad del cáncer de próstata denominado PIRADS, Prostate Imaging Reporting and Data System.

El PIRADS ofrece una escala detallada para cada secuencia en vistas a la presencia de cáncer de próstata clínicamente significativo, que se muestra en la *tabla 5*.

Muchos autores validaron la exactitud de la primera versión del PIRADS, con una sensibilidad y especificidad de 78% y 79% respectivamente [68].

Score Criteria

A1. T2WI for the peripheral zone (PZ)

- 1 Uniform high signal intensity (SI)
- 2 Linear, wedge shaped, or geographic areas of lower SI, usually not well demarcated
- 3 Intermediate appearances not in categories 1/2 or 4/5
- 4 Discrete, homogeneous low signal focus/mass confined to the prostate
- 5 Discrete, homogeneous low signal intensity focus with extra-capsular extension/invasive behaviour or mass effect on the capsule (bulging), or broad (>1.5 cm) contact with the surface

A2. T2WI for the transition zone (TZ)

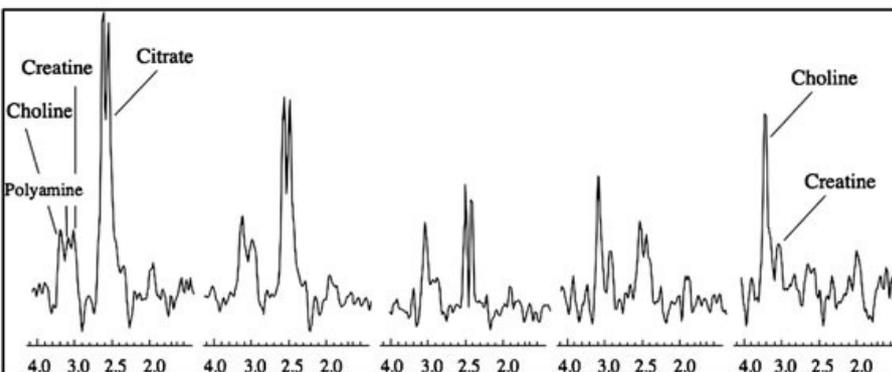
- 1 Heterogeneous TZ adenoma with well-defined margins: "organised chaos"
- 2 Areas of more homogeneous low SI, however well marginated, originating from the TZ/BPH
- 3 Intermediate appearances not in categories 1/2 or 4/5
- 4 Areas of more homogeneous low SI, ill defined: "erased charcoal sign"
- 5 Same as 4, but involving the anterior fibromuscular stroma or the anterior horn of the PZ, usually lenticular or water-drop shaped.

B. Diffusion weighted imaging (DWI)

- 1 No reduction in ADC compared with normal glandular tissue. No increase in SI on any high b-value image ( $\geq b800$ )
- 2 Diffuse, hyper SI on  $\geq b800$  image with low ADC; no focal features, however, linear, triangular or geographical features are allowed
- 3 Intermediate appearances not in categories 1/2 or 4/5
- 4 Focal area(s) of reduced ADC but iso-intense SI on high b-value images ( $\geq b800$ )
- 5 Focal area/mass of hyper SI on the high b-value images ( $\geq b800$ ) with reduced ADC

C. Dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI

- 1 Type 1 enhancement curve
- 2 Type 2 enhancement curve
- 3 Type 3 enhancement curve
- +1 For focal enhancing lesion with curve type 2-3
- +1 For asymmetric lesion or lesion at an unusual place with curve type 2-3



| Choline + Creatine/Citrate Ratios for the Different Tissues in the Prostate on a 5-Point Scale |                 |               |
|--|-----------------|---------------|
| Rating   | Peripheral Zone | Central Gland |
| 1. Definitely benign tissue  | $\leq 0.44$     | $\leq 0.52$   |
| 2. Probably benign tissue  | 0.44–0.58       | 0.52–0.66     |
| 3. Possible malignant tissue   | 0.58–0.72       | 0.66–0.80     |
| 4. Probably malignant tissue   | 0.72–0.86       | 0.80–0.94     |
| 5. Definitely malignant tissue   | $> 0.86$        | $> 0.94$      |

Tabla 5. PIRADS v.1 El cuadro representa la espectroscopia en resonador de 1.5 teslas [57].

Dada la dificultad de consenso de la escala final de PIRADS, ya que, algunos grupos usaban la escala del 3-15 y algunos otros la escala del 1-5 o baja/intermedia/alta probabilidad [69,70] y la cantidad de grupos que defendían la necesidad del uso de curvas de análisis del ADC, la Asociación Europea y Americana de urología presentaron una nueva versión actualizada del PIRADS en 2015, PIRADS v.2 [33], cuyo objetivo principal era disminuir la variabilidad interobservador.

Los principales cambios entre la versión 1 y 2 se muestran a continuación en la *tabla 6* [33].

| PI-RADS v1  | PI-RADS v2   |
|---|--|
| Se sugiere un score sumatorio 3-15 para T2 + Difusión + contraste | <b>Score de 1-5 en lesión dominante</b>  |
| Zona periférica: Difusión es dominante                            |  |
| Zona de transición: T2 es dominante                               |  |
| Secuencia contrastada tiene igual rol con escala de 5 puntos      | <b>Secuencia contrastada tiene rol secundario (positivo o negativo)</b>                              |
| Para Difusión: mapa ADC es mandatorio                             | <b>Para Difusión: mapa ADC y imágenes de alto valor b (<math>b &gt; 1400</math>) son mandatorias</b> |
| Espectroscopía puede ser incluida                                 | <b>Espectroscopía no es incluida</b>   |
| No se utiliza tamaño para T2 + Difusión                           | <b>Tamaño (<math>&gt;15</math> mm) es usado en T2 y difusión para separar PIRADS 4 de 5.</b>         |

*Tabla 6. Principales cambios entre la versión 2012 y 2014 del PIRADS. 1) Se introduce una secuencia dominante de acorde con la zona anatómica (difusión en zona periférica y T2 en zona transicional); 2) contribución limitada de la secuencia contraste y 3) realización de un score general del 1-5 que integra todos los hallazgos encontrados en la totalidad de las secuencias usadas [33].*

Esta escala de 5 valores de riesgo se definen como [33]:

**PIRADS I. Muy bajo:** La presencia de CaP clínicamente significativo es muy improbable.

**PIRADS II. Bajo:** La presencia de CaP clínicamente significativo es improbable.

**PIRADS III. Indeterminado:** La presencia de CaP clínicamente significativo es equívoca.

**PIRADS IV. Alta:** La presencia de CaP clínicamente significativo es probable.

**PIRADS V. Muy alta:** La presencia de CaP clínicamente significativo es muy probable.

Woo et al presentan un meta-análisis que sitúa la sensibilidad de la versión 2 en un 89% y con una especificidad del 73%, concluyendo que el PIRADS v.2 mejora la detección del CaP en comparación con la primera versión, con una diferencia en sensibilidad estadísticamente significativa (0.95 vs 0.88,  $p = 0.04$ ), sin embargo, no mejora la especificidad de la prueba [71].

Y recientemente, a principios de año, la Sociedad Americana de Radiología ha publicado la nueva versión 2.1 del PIRADS, diseñada para mejorar la detección, localización, caracterización y estratificación de riesgo en pacientes con sospecha de CaP en glándula prostática sin biopsia previa. Las medidas aplicadas en la nueva versión permiten facilitar el uso de la RMmp ante la biopsia target. Mantiene la escala de riesgo de CaPcs en 5 puntos, y el modelo de segmentación usado aumenta a 41 sectores o regiones: 38 en la próstata (añadiendo dos nuevas zonas a nivel posteromediales en la zona periférica basal), dos para la vesícula seminal y uno para el esfínter uretral (*Anexo 1*). Ésta nueva versión, intenta mejorar la ubicación de los conductos eyaculadores y la angulación de la uretra proximal. Además, ayuda a identificar lesiones tumorales en la zona central de la próstata, estroma fibromuscular

anterior y nódulos en zona transicional de ápex [72]. En los anexos 2-7 se muestran las características de PIRADS según la secuencia y la localización de las lesiones.

### 1.3.2.2. Punto de corte de positividad de la resonancia magnética:

Se ha demostrado que a medida que aumenta la escala de riesgo del PIRADS, aumentamos la tasa de diagnóstico global y clínicamente significativo del cáncer de próstata [73, 74] (tabla 7).

|                     |                                    | PIRADS II | PIRADS III | PIRADS IV | PIRADS V |
|---------------------|------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|
| Soon et al.         | Tasa CaP (%)                       | 43        | 48         | 56        | 94       |
|                     | Tasa CaPcs (Gleason $\geq 7$ ) (%) | 7         | 15         | 23        | 44       |
| Delongchamps et al. | Tasa CaP (%)                       | NA        | NA         | NA        | NA       |
|                     | Tasa CaPcs (Gleason $\geq 7$ ) (%) | 0         | 71         | 86        | 93       |

Tabla 7. Tasa de detección de CaP y CaPcs por grado de PIRADS. NA: no aportado.

Tras la obtención de un buen informe radiológico que nos permita conocer la probabilidad que tienen el paciente de padecer una enfermedad tumoral prostática clínicamente significativa, precisamos conocer donde localizamos el punto de corte para indicar la biopsia prostática. En el meta-análisis realizado por Woo et al, usando un valor de corte PIRADS  $\geq$  IV la sensibilidad y especificidad de la RMmp para la detección de CaP fue del 89% y 74%, respectivamente, sin embargo, usando el punto de corte en PIRADS  $\geq$  III se mejora notablemente la sensibilidad (95%) pero empobreciendo la especificidad (47%). Cuando compara la tasa de detección de CaP

clínicamente significativo para los dos criterios (PIRADS  $\geq$  III o  $\geq$  IV), no existen diferencia estadísticamente significativas, no obstante, debemos tener en cuenta que la definición de CaPcs fue diferente en al menos 13 estudios [71].

Abd-Alazeez et al presenta dos puntos de corte de positividad de la RMmp: si tomamos como positivas las resonancias PIRADS  $\geq$  IV en lugar de PIRADS  $\geq$  III perderíamos aproximadamente un 25% de CaPcs. Sin embargo, con el PIRADS  $\geq$  IV alrededor de un 45% de CaP insignificantes no se diagnosticarían [75]. Y el estudio PICTURE demuestra que si consideráramos el corte en  $\geq$  III evitaríamos un 14% de biopsias realizadas, se diagnosticaría un 41% de CaP insignificantes y perderíamos un 9% de CaPcs, y si lo colocáramos en PIRADS  $\geq$  IV evitaríamos un 48% de biopsias, se detectarían un 31% de CaP insignificante y perderíamos un 17% de CaPcs [76].

Una reciente revisión sistemática de la Cochrane resume una sensibilidad y especificidad para punto de corte  $\geq$  III de 98% y 39%, respectivamente y de 72% y 78% para el punto de corte de positividad de biopsia PIRADS  $\geq$  IV, todas ellas para una detección de CaPcs. En la siguiente tabla (*tabla 8*) se muestran las diferentes tasas de sensibilidad y especificidad por punto de corte y estadio patológico [77].

| MRI-positivity threshold effect, verified by template-guided biopsy as the reference standard, with threshold $\geq 3$ and $\geq 4$ out of 5 for identifying prostate cancer |                  |                                       |                                  |                      |                      |
|--|------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| MRI threshold  | Target condition | N participants (studies) <sup>a</sup> | Proportion negative MRI (95% CI) | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) |
| $\geq 3/5$   | G = 1            | 1647 (8)                              | 0.29 (0.21 to 0.40)              | 0.68 (0.57 to 0.77)  | 0.28 (0.19 to 0.39)  |
|  | G $\geq 2$       | 2974 (10)                             | 0.30 (0.23 to 0.38)              | 0.89 (0.82 to 0.94)  | 0.39 (0.32 to 0.47)  |
|  | G $\geq 3$       | 1438 (7)                              | 0.31 (0.21 to 0.42)              | 0.96 (0.87 to 0.99)  | 0.35 (0.26 to 0.46)  |
| $\geq 4/5$   | G = 1            | 834 (4)                               | 0.60 (0.38 to 0.78)              | 0.26 (0.16 to 0.40)  | 0.57 (0.36 to 0.76)  |
|  | G $\geq 2$       | 1083 (5)                              | 0.59 (0.43 to 0.74)              | 0.72 (0.52 to 0.86)  | 0.78 (0.68 to 0.86)  |
|  | G $\geq 3$       | 834 (4)                               | 0.60 (0.38 to 0.78)              | 0.86 (0.51 to 0.97)  | 0.68 (0.51 to 0.81)  |

CI: confidence interval; G: International Society of Urological Pathology grade; MRI: magnetic resonance imaging; N: number

<sup>a</sup>Data did not allow differentiation between the mix of included participants (biopsy-naïve and prior-negative biopsy men).

*Tabla 8. Resumen de la tasa de detección de cáncer de próstata (según grado patológico de la ISUP) en dos puntos de corte de positividad de la resonancia magnética multiparamétrica [77].*

Es difícil, por tanto, que con estos datos se establezca un punto de corte con una recomendación definitiva de actuación. Si bien, si el objetivo se centra en la disminución del número de biopsias y la disminución de tumores insignificantes el punto de corte ideal sería PIRADS  $\geq$  IV, dejando de biopsiar los pacientes con lesiones  $\leq$  a III, y si por el contrario, nos preocupa el porcentaje de pacientes con CaPcs debemos reducir el punto de corte a PIRADS  $\geq$  III, con el consiguiente aumento de tumores insignificantes. Si bien, una importante cuestión sería mejorar la evaluación de las lesiones PIRADS III. Las guías europeas de urología de 2019 colocan el punto de corte en pacientes sin biopsia previa en  $\geq$  III [78].

### 1.3.3. Utilidad actual de la RMmp de próstata:

La RMmp de próstata cobra importancia durante toda la evolución de la enfermedad, tanto local como a distancia. Actualmente a nivel local tiene valor en [33]:

- DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD: Como primera prueba diagnóstica en pacientes vírgenes sin biopsia previa o como herramienta diagnóstica tras varias biopsias previas negativas.

- ESTADIAJE LOCAL: para plantear y decidir el tratamiento idóneo para el paciente, ya que nos localiza y mide el tamaño tumoral y el volumen completo prostático, nos da información de la afectación o preservación de la cápsula prostática, y en estadios más avanzados permite identificar adenopatías locoregionales. Estos hallazgos nos permite inclinarnos hacia terapias focales, tratamientos radicales, preservación de bandeletas neurovasculares, etc.

- REESTADIAJE TRAS RECIDIVA: en aquellos pacientes que hayan recibido una terapia curativa local y presenten recidiva bioquímica nos permite detectar la recurrencia locorregional.

- SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN VIGILANCIA ACTIVA: Incluida en el protocolo de actuación de seguimiento del mismo.

A día de hoy, la resonancia magnética multiparamétrica de próstata ha demostrado tener un alto grado de precisión en la identificación, caracterización y localización de focos de CaP, identificando tumores clínicamente significativos que se van a beneficiar de un tratamiento curativo [79,80]. Por lo tanto, podríamos pensar que una de las herramientas indispensables para el diagnóstico estándar del CaP podría ser la RMmp. Dicha prueba nos muestra la localización y el volumen de la o las posibles lesiones tumorales, y por consiguiente poder realizar una biopsia de próstata dirigida a dicha lesión dominante, obteniendo mayor precisión en el diagnóstico del CaP [81,82]. Hasta 2018 no existía, suficiente bibliografía publicada hasta el momento

para que las guías recomendaran la realización de RMmp previamente en todos los pacientes con sospecha de CaP [7]. Tras la publicación de la revisión bibliografía de la Cochrane a cargo de Drost y colegas [77] las Guías Europeas de Urología de 2019 han recomendado la realización de la RMmp en pacientes con sospecha de CaP y sin biopsia previa un nivel de evidencia 1a, aunque con un grado débil de recomendación [78].

#### **1.4. BIOPSIA PROSTÁTICA:**

Se narra a continuación.

# E. BIOPSIA PROSTÁTICA:

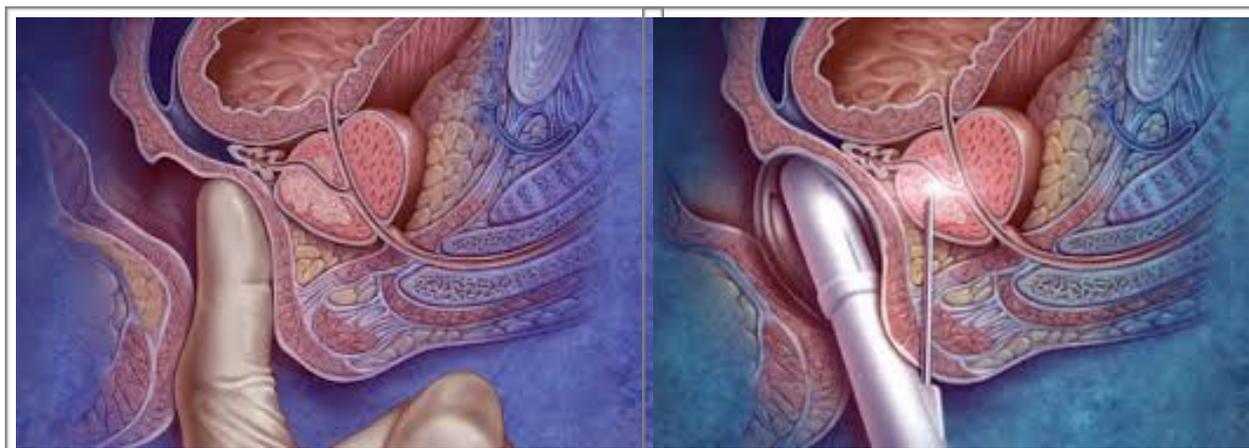
## 1. Aspectos generales:

La toma de muestras prostática para el análisis histológico es el único procedimiento del que disponemos para confirmar el diagnóstico del cáncer.

- **PERSPECTIVA HISTÓRICA:**

La biopsia prostática por vía transrectal dedodirigida fue propuesta por primera vez por Astraldi en 1937 [83].

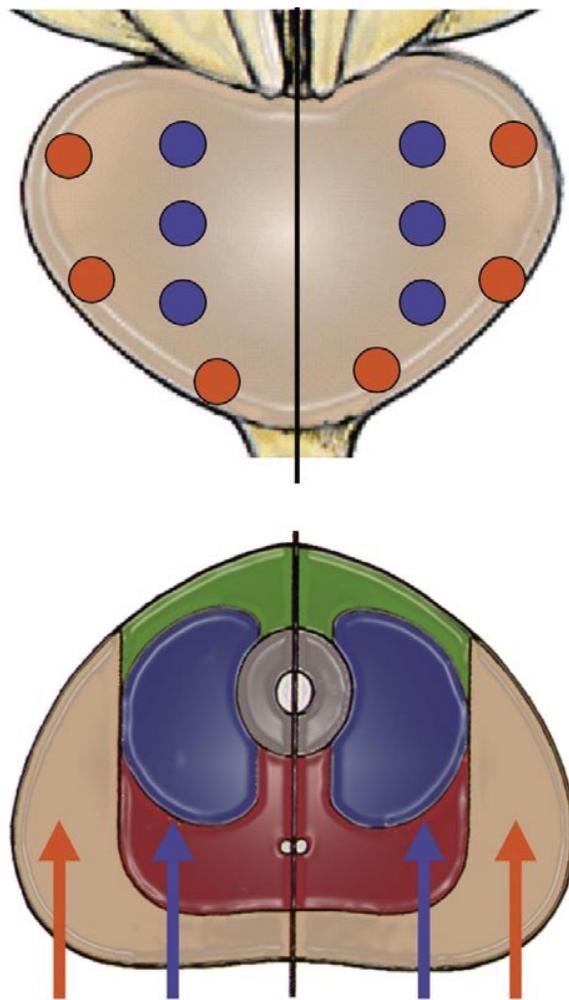
En su comienzo la biopsia de próstata se realizaba a ciegas sobre las zonas sospechosas según el TR. En 1989 Lee et al introducen la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata [50] la cual aumentaba la sensibilidad y facilitaba la punción de las zonas sospechosas en comparación con la digitodirigida [51] (*imagen 7*). Más tarde y con el fin de encontrar aquellos tumores clínicamente silentes surge el método de la biopsia sextante.



*Imagen 7. Ilustración de la biopsia dígito dirigida (donde se colocaría la pistola de biopsia sobre la yema del dedo índice) y ecodirigida.*

Hodge et al realiza una revisión de 251 pacientes con biopsia digitodirigida previa negativa que son sometidos a biopsia transrectal ecodirigida con pistola de biopsia, en los cuales consigue diagnosticar un total de 53% de CaP [84]. Este mismo autor y colegas publicaron su técnica de **biopsia sextante** sugiriendo la toma de 3 cilindros en la línea parasagital de cada lóbulo en la base, zona media y ápex [85], que de forma casi inmediata ocupa la técnica estándar en ese momento.

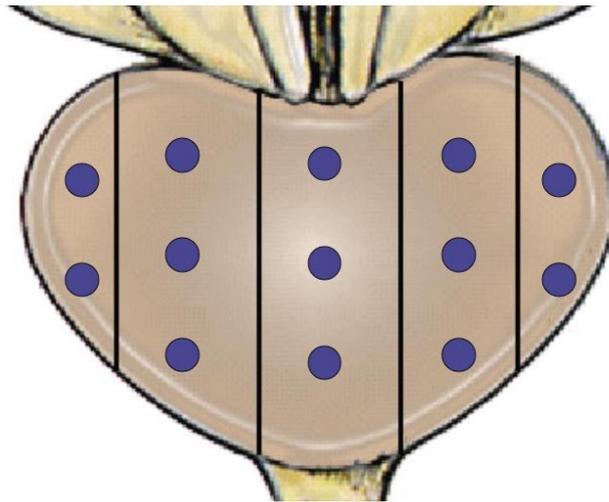
Más tarde, en 1995, Stamey propuso el desplazamiento lateral de las punciones, con dos claros objetivos: desplazar lateralmente las muestras obtenidas e incluir la porción anterior de la próstata [86] (*imagen 8*).



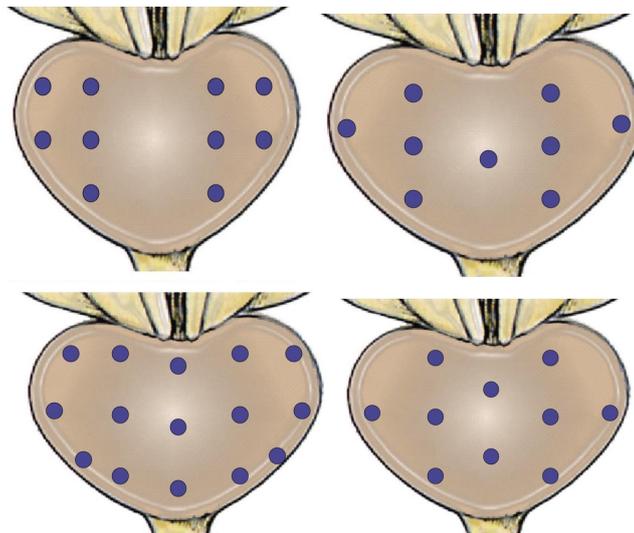
*Imagen 8. Técnica de biopsia sextante. Los puntos azules corresponden con la técnica parasagital de Hodge; y los de color rojo con la sextante periférica y anterior propuesta por Stamey [86].*

Posteriormente, varios autores pusieron de manifiesto el infra diagnóstico tumoral en la biopsia sextante. De las series publicadas podríamos deducir que entre un 20-30% de los pacientes con una sola serie de biopsia sextante negativa podrían presentar lesiones tumorales [87]. Por éstas razones, algunos autores diseñaron técnicas de biopsia aumentando el número de cilindros e incluyendo otras regiones de la próstata donde previamente se había diagnosticado lesiones tumorales, como es el caso de Terris et al [88], Bazinet et al [89] y Epstein y colegas [90] quienes detectaron células cancerígenas en la zona transicional.

Eskew et al en 1997 publicó un nuevo tipo de biopsia, dividiendo la próstata en 5 regiones y tomando un total de 13 cilindros prostáticos. Esta técnica aumento la tasa de detección de CaP a un 35%, con un 88% del total de tumores en la zona periférica [91] (*imagen 9*).



*Imagen 9. Técnica de biopsia de Eskew con 5 regiones (que se observan separadas por las líneas negras), con un total de 13 muestras prostáticas [91].*



*Imagen 10. Diferentes técnicas de biopsia transrectal. Superior izquierda: técnica de las 10 biopsias, Presti; Superior derecha: Técnica de Babaian de 11 biopsias. Inferior izquierda: Técnica de 21 cilindros, Taille; Inferior derecha: técnica de 14 cilindros de Damiano.*

Y así sucesivamente fueron surgiendo diferentes modelos de biopsias que aumentaban el número de muestras tomadas y la localización de las mismas (imagen 10). Todas estas técnicas presentaban un aumento considerable de detección de CaP con respecto a la biopsia sextante, con un rango entre 19% y 38% [87].

A día de hoy, la biopsia sextante no está recomendada, debemos toma la menos 8 cilindros sistemáticos en próstatas pequeñas menores a 30mL, de 10 a 12 en próstatas de mayor tamaño. La biopsia de saturación con más de 20 cilindros queda reservada para biopsias de repetición, con un incremento de detección de CaP del 30-43% [78].

## 2. TIPOS DE BIOPSIA PROSTÁTICA:

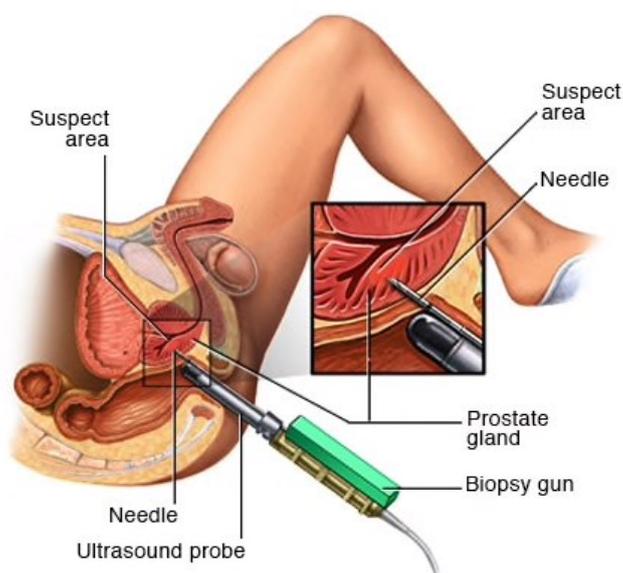
Es importante conocer los distintos tipos de biopsia del que disponemos actualmente, con el fin de poder ofrecer a los pacientes el mejor abordaje con la mayor tasa de detección. Existen varios tipos de biopsias prostáticas:

### 2.1. Según la vía de abordaje:

Según la vía de abordaje podemos tener dos tipos de biopsia, transrectales o transperineales:

- **Biopsia transrectal (imagen 11):** La toma de al menos 10-12 cilindros mediante un abordaje transrectal en el diagnóstico inicial del CaP parecía ser la técnica estándar. Esta toma sistemática de 12 cilindros fue propuesta por Singh et al en 2004, la cual consiste en la toma de los cilindros de la biopsia sextante clásica, descrita previamente, añadiendo tres muestras más en las zonas laterales. La serie de Singh et al objetiva una detección del 24% de los tumores diagnosticados

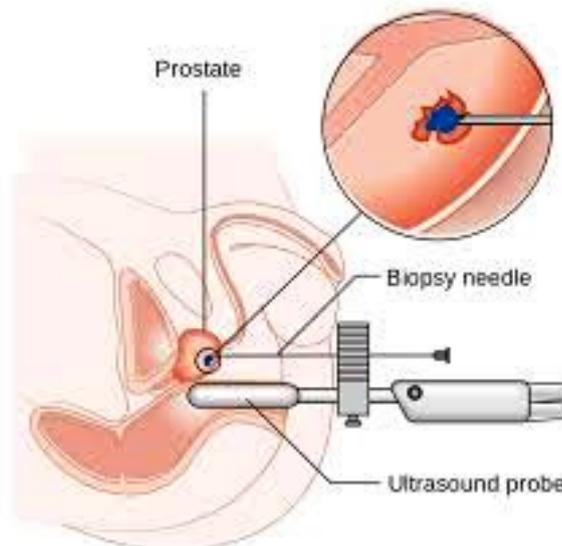
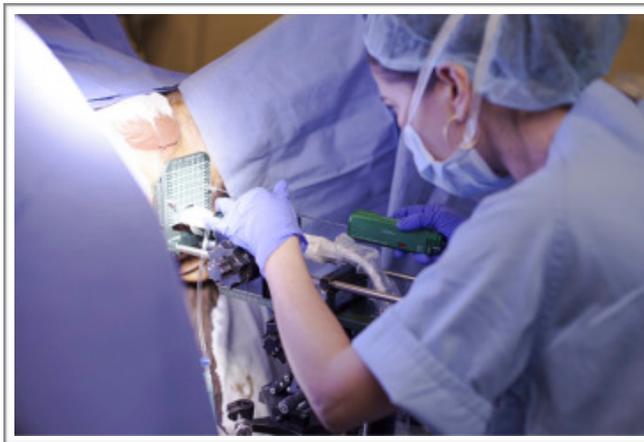
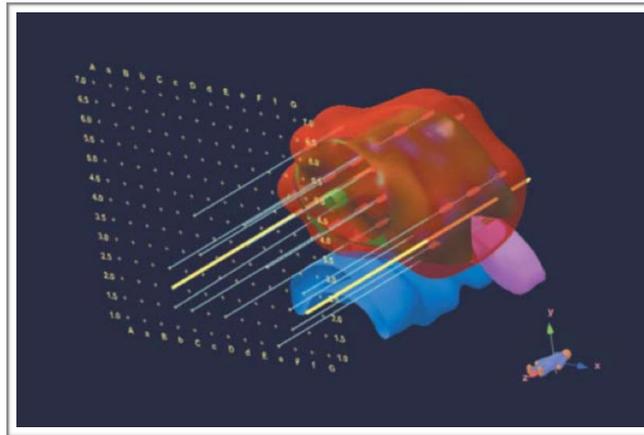
únicamente en las muestras laterales [92]. Sin embargo, la alta tasa de falsos negativos, diagnóstico de CaP insignificantes y el elevado riesgo de infraestadificación [93] y la dificultad de diagnóstico de tumores anteriores [94], ha llevado al desarrollo de técnicas diagnósticas más específicas, que van dejando atrás esta técnica de biopsia.



*Imagen 11. Imagen ilustrativa de biopsia transrectal de próstata en posición de litotomía.*

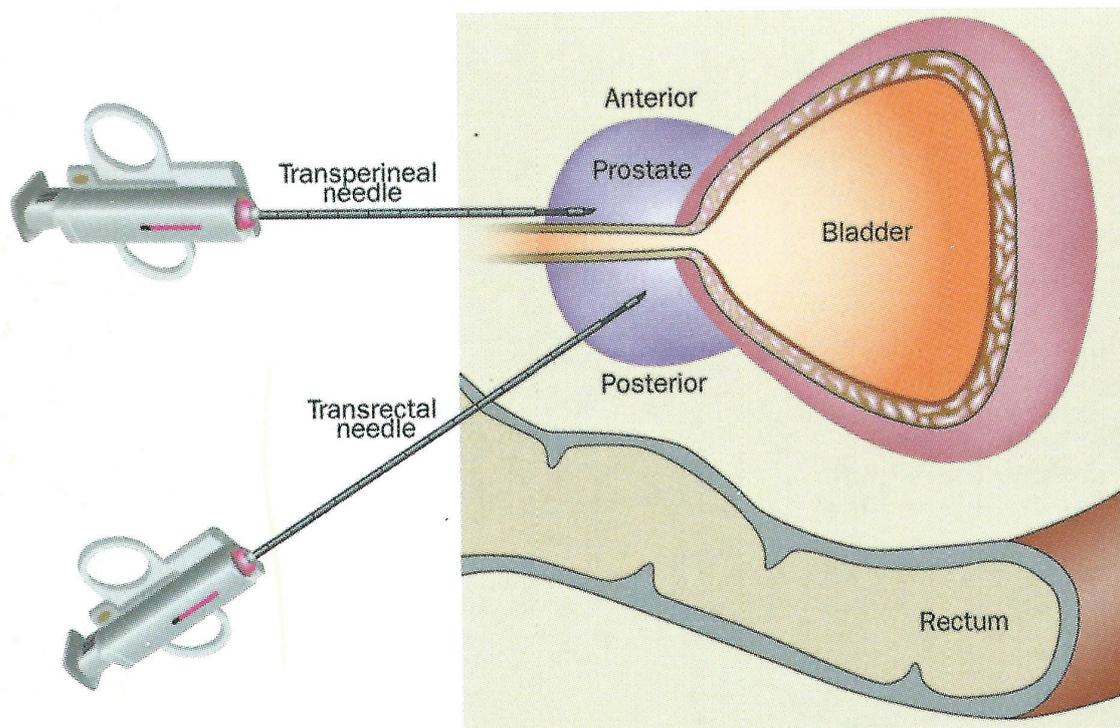
- El **acceso transperineal (imagen 12)** presenta mayores limitaciones que el transrectal, debido a que, precisa anestesia general o sedación para su realización, (aunque algunos autores las realizan con anestesia local). Crawford et al realiza un estudio de simulación de biopsia transperineal en cadáveres y sobre piezas de prostatectomía. Divide la glándula en cuadrantes de 5-10mm y toma los cilindros de cada cuadrante a una profundidad de 23mm. Esto permitió un completo mapeo de la glándula para conocer la localización de los tumores. Encuentran una alta proporción de tumores clínicamente insignificantes en la zona anterior transicional, y una elevada proporción de tumores significativos en la zona periférica posterior

[95]. En contraposición, Taira et al, detectó con el abordaje transperineal un 55.5% de tumores significativos (Gleason  $\geq 7$ ) en tumores localizados en cara anterior y ápex. En pacientes sin biopsia previa la tasa de detección de la biopsia transperineal fue de 75.9%. Siendo del 55.5% en la primera, 41.7% en la segunda y 34.4% en la tercera biopsia consecutiva de repetición [96]. Este tipo de biopsia presenta menor riesgo de infecciones [97], y además, presenta mayor facilidad para el diagnóstico de tumores anteriores con menor tasa de infraestadiaje (menor “upgrading” que la biopsia transrectal, 8% vs. 52% [98]).



*Imagen 12. Biopsia transperineal de próstata. Precisa de un transductor ecográfico transrectal y una gradilla template colocada a nivel perineal.*

La *imagen 13* muestra el tipo de abordaje de la biopsia y su relación con la cara anterior y posterior de la próstata. Podemos observar como la biopsia transperineal presenta mejor acceso a cara anterior y la transrectal a cara posterior.



*Imagen 13. Imagen ilustrativa de abordaje transrectal y transperineal. Se puede observar como el abordaje transrectal presenta facilidad para biopsiar la cara posterior de la próstata, mientras que, el abordaje transperineal permite la detección de ambas partes y en concreto mayor accesibilidad a la cara anterior.*

En pacientes en los que el acceso rectal no sea posible, por estenosis importantes o por cirugía de amputación rectal es preciso la realización de biopsia a través del periné, pero sin la posibilidad de utilizar la ecografía transrectal como guía. En la bibliografía están descritas dos modalidades que podrían usarse en estos casos: guiada por ecografía transuretral [99] o bajo control ecográfico directo transperineal [100] ambas con muy baja sensibilidad.

## 2.2 Según el número de muestras o cilindros tomados:

- **Biopsia transrectal estándar o sistemática de 12 cilindros (tomando 6 cilindros prostáticos de cada lóbulo)**. A pesar de que este tipo de abordaje sigue siendo actualmente el tipo de biopsia estándar, no se recomienda su uso en pacientes con biopsias previas negativas, ya que, presenta una elevada tasa de falsos negativos. Roehl y colegas presentan en un estudio con un elevado número de pacientes (n = 2526) una elevada tasa de falsos negativos en las biopsias previas siendo la tasa de detección seriada de CaP de la primera, segunda, tercera y cuarta biopsia de repetición del 17%, 14%, 11% y 9%, respectivamente [101]. Debido a la ésta baja tasa de detección de CaP en pacientes con biopsias previas, la biopsia por saturación cobra lugar, con el fin de aumentar la tasa de detección de CaP.
- **Biopsia por saturación (más de 20 cilindros tomados, como sumatorio total)**. Sin embargo, el aumento del número de cilindros por lóbulo prostático está asociado a mayor morbilidad y coste del procedimiento y a un aumento de la tasa de detección de CaP de bajo riesgo, es por ello, que sigue existiendo controversia en cuanto al aumento de detección de CaP con el uso de dicha técnica [102,103]. Fue Stewart et al quienes introdujeron el concepto de biopsia de saturación en el año 2001. Realiza una media de 23 cilindros en biopsias sobre pacientes que ya presentaban biopsias previas negativas, y obtiene una tasa de detección tumoral del 34% [104]. En un estudio muy similar, Applewhite detecta un total de 38,4% de tumores [105]. Ambas tasas de detección de CaP

mucho mayores que las reportadas por Roehl et al en la biopsia de 12 cilindros [101].

### **2.3. Limitaciones de la técnica de biopsia estándar:**

Si comparamos el screening y diagnóstico del CaP con el del resto de tumores que se desarrollan en el cuerpo humano, la próstata es el único órgano en el que la técnica diagnóstica se basa en la toma de muestras de forma aleatoria, sin previamente haber reconocido ni identificado la localización de la lesión en el interior del órgano. El resto de tumores se diagnostican mediante técnicas de imagen que permiten la visión directa del tumor (ejemplo, tumores vesicales mediante cistoscopia, pólipos intestinales mediante colonoscopia) o mediante prueba de imagen (ejemplo, tomografía computerizada, ecografía, resonancia magnética, etc, cómo es el caso del tumor de mama, tumor de riñón, etc). Es por tanto, que el procedimiento diagnóstico del CaP basado en la biopsia transrectal de próstata (técnica estándar indicada en múltiples guías internacionales [45,47] y en las guías europeas de urología de 2018 [7]) presenta inevitables e importantes errores.

A continuación se remarcan las limitaciones de la técnica estándar de diagnóstico del CaP:

- I. La **ecografía transrectal de próstata** presenta una baja sensibilidad para el diagnóstico del CaP con la imposibilidad de evidenciar lesiones sospechosas, poco visibles por ecografía. La tasa de detección de CaP mediante ecografía transrectal con la presencia de imágenes hipoecoicas o isoecoicas es de tan sólo el 9,3% y 10,4%, respectivamente [106]. Serefoglu et al presenta una tasa de detección de CaP en biopsia estándar de 12 cilindros del 67,8% cuando compara dicha técnica con piezas de prostatectomía radical [103], por lo tanto, la principal

- ayuda de esta prueba de imagen en el despistaje del CaP es **servir de guía** para la toma de muestras prostáticas [106-110].
- II. Si utilizamos la técnica de biopsia estándar recomendada diagnosticaremos tumores de bajo riesgo, no clínicamente significativos, o incluso, aquellos tumores clínicamente significativos, que modificarán la supervivencia de los pacientes podrían no ser detectados, ya que la toma de muestra aleatoria puede no biopsiar la lesión tumoral. Este error derivado del muestreo aleatorio llevará a los pacientes a la realización de múltiples biopsias, cada vez con mayor número de cilindros y, por lo tanto, mayor riesgo de padecer los efectos secundarios derivados de dicha biopsia [111-114].
  - III. El diagnóstico estándar del CaP presenta un elevado riesgo de infraestratificación (40-50%). Los paciente clasificados de bajo riesgo según el PSA, exploración física y diagnóstico anatomopatológico de la biopsia estándar presentan mayor agresividad en la pieza de prostatectomía radical [93, 115-118]. Utsumi et al presenta la validación de dos nomogramas predictivos de “upgrading” de patrón Gleason entre biopsia y prostatectomía radical con una concordancia del 60.2-66.4%. Un 22.9-24.1% de los pacientes presentan un aumento de patrón sumatorio de Gleason entre  $\leq 6$  a 7, o de 7 a  $\geq 8$ . Los parámetros incluidos en el nomograma fueron el PSA y el patrón primario y secundario de Gleason [119].
  - IV. Presenta una elevada tasa de detección de tumores irrelevantes [120]. En los pacientes con este tipo de diagnóstico, muy bajo o bajo riesgo, no se verá afectada su supervivencia global, por lo que probablemente el mejor tratamiento de estos pacientes será no tratarles (vigilancia activa), y por consiguiente, previamente no diagnosticarlos. Un estudio publicado por Klotz et al, con una cohorte de 450 pacientes con CaP de bajo riesgo y un seguimiento de 7 años

demostró una supervivencia cáncer específica de 97,2% y supervivencia global de 78,6% en este grupo de pacientes [121]. Hoy en día, existen múltiples publicaciones que demuestran los beneficios de la vigilancia activa en estos pacientes con tumores irrelevantes [122,123].

Un importante estudio prospectivo y multicéntrico, estudio PROMIS, evalúa la tasa de detección de la biopsia sistemática frente a la biopsia transperineal con template en pacientes con RMmp previa a la misma. La S de la biopsia estándar de 10-12 cilindros para la detección de CaP Gleason  $\geq 3+4$  es de tan sólo el 48% (95% IC 43 to 54%), frente a un 88% (95% IC 84-91%) de la biopsia template, y una especificidad del 99% (95% IC 0.97 to 1.00) para la biopsia estándar frente a un 45% por template (95% IC 39-51%) [124].

Todos estos inconvenientes anteriormente descritos nos hacen pensar y plantearnos en qué fallamos en el diagnóstico del CaP, y nos llevan a buscar herramientas más específicas que mejoren la indicación de la biopsia prostática (evitando así efectos secundarios de un procedimiento invasivo) y la precisión, localizando y visualizando las lesiones intraprostáticas significativas.

Con el fin de evitar biopsias innecesarias en pacientes con TR normal y PSA entre 3-10 ng/mL las guías recomiendan el uso de calculadores de riesgo, biomarcadores séricos o en orina y/o la realización de pruebas de imagen [7, 45].

Tras la publicación actual de varios estudios con elevado nivel de evidencia [124-126], la edición de 2019 de las Guías Europeas de Urología [78] recomiendan el uso de la RMmp de próstata previo a la biopsia en pacientes naïve y en pacientes con al menos una biopsia negativa previa (nivel de evidencia 1a, grado de recomendación leve).

Con la utilización de la RMmp previo a la realización de la biopsia podemos realizar los diferentes tipos de biopsia target mostrados a continuación.

## 2.4. RMmp previo a biopsia prostática:

Con RMmp previo a la biopsia prostática se pueden llevar a cabo diferentes tipos de biopsia target. Se denomina **biopsia target** a aquel tipo de biopsia prostática que se realiza tomando cilindros dirigidos específicamente a la zona sospechosa diagnosticada en la RMmp de próstata.

2.4.1. **Biopsia cognitiva**: se trata de dirigir varios cilindros prostáticos de forma cognitiva hacia aquellas lesiones de alta probabilidad en la RMmp. Se realiza mediante una traslación de la lesión sospechosa en la resonancia a la ecografía basándose en la apreciación subjetiva de quien la realiza. Por lo tanto, muy fácil de aplicar en la práctica diaria, poco costosa, pero con la necesidad de realizar una interpretación subjetiva, la cual debe ir acompañada de una amplia experiencia en ecografía transrectal [127].

2.4.2. **Biopsia fusión**: se realiza con la ayuda de diversos software de fusión comerciales disponibles en el mercado que permiten fusionar las imágenes de la RMmp con la ecográfica. La toma de muestras de la biopsia se puede realizar de forma transrectal o transperitoneal. Las lesiones sospechosas en la RMmp se contornean y se convierten en un modelo de imagen 2D o 3D la cual es emparejada con la imagen en tiempo real de la ecografía [128]. Este tipo de biopsia permite el aumento de diagnóstico de tumores clínicamente significativos.

El software usado para la realización de éste tipo de biopsia es ofrecido por varias casas comerciales, cada uno de ellos con sus propias características específicas. La principal diferencia entre las plataformas es el tipo de registro de la imagen que puede ser rígida o elástica. El registro de imagen **rígida** superpone las imágenes de la resonancia sobre las ecográficas in vivo sin ajuste de las posibles deformaciones que la próstata puede llevar a cabo con los movimientos del paciente o con la propia introducción del transductor [129,130]. El registro de imagen **elástica** intenta compensar la deformación comentada, por lo que, esta ventaja podría ser más efectiva que el modelo rígido.

En 2013, Delongchamps realiza un estudio prospectivo comparando tres tipos de estrategias: biopsia cognitiva, biopsia con fusión rígida (Virtual Navigator®) y biopsia elástica (Urostation®, Koelis). Las tres estrategias de biopsia presentan mayor tasa de diagnóstico de cáncer de próstata general en comparación con biopsia sistemática, sin embargo, tan sólo las dos estrategias de fusión presentan diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de lesiones con patrón de Gleason  $\geq 7$  ( $p < 0.05$ ), sin existir diferencias entre ambas técnicas de fusión [130].

Venderink et al publicó recientemente un meta-análisis comparando estos dos tipos de registro sin encontrar diferencias significantes entre ambas [131]

Las marcas existentes en el mercado son:

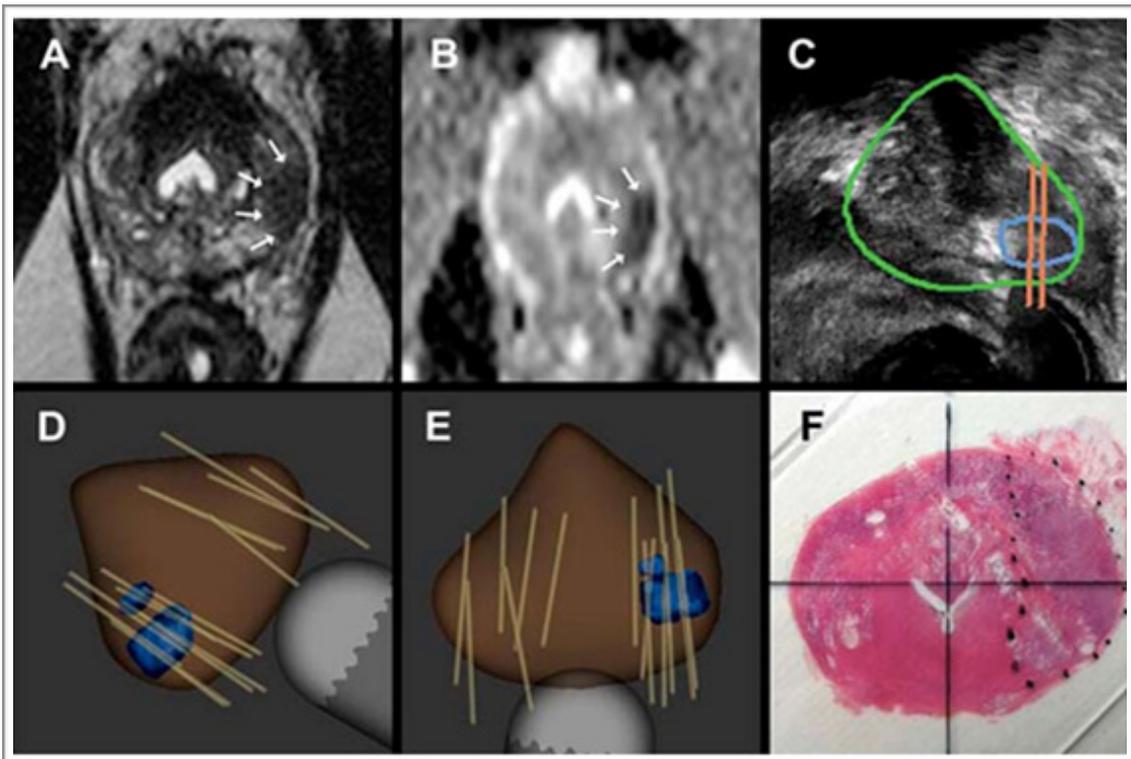
- Biopsee ®: Fusión rígida,
- Bio-Jet fusion system ®: Fusión rígida en 3D,
- Uronav ®: Fusión rígida,

- RVS Hitachi ®: Fusión rígida en 3D,
- Urostation ®: Koelis. Biopsia de fusión elástica y en imagen 3D,
- Artemis ®: Fusión elástica compuesta por software de fusión y brazo robótico que permite llegar con precisión milimétrica la foco de la lesión,
- Virtual Navigator®: Fusión rígida. Permite fusionar imágenes de RMmp, tomografía computerizada y/o PET.

En la *tabla 9* se muestran las características de cada uno de los sistemas de fusión y en la *imagen 14* una secuencia de imágenes de la biopsia fusión.

| Sistema                     | Adquisición imagen ecográfica                | Método registro | Mecanismo de fusión/ navegación       | Vía de biopsia | Comentarios  |
|-----------------------------|--|-----------------|---------------------------------------|----------------|--|
| Artemis (Eigen)             | 3D. Rotación manual sobre eje fijo           | Elástico        | Brazomecánico 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             | Transductor permite rotación y profundidad                               |
| Biopsee (Pi Medical/MedCom) | Estabilizador mecánico. Transductor biplanar | Rígido          | Codificadores en estabilizador        | TP             | 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                                       | Flexible/rígido | Seguimiento electromagnético          | TR             | Almacena trayecto de biopsias para futura comparación                    |
| Urostation (Koelis)         | 3D Manual                                    | Flexible        | Seguimiento basado en el órgano       | TR             | verificación vir de trayecto de biopsia con retraso de 3-5 seg.          |
| Virtual Navigator (Esaote)  | Manual                                       | Rígido          | Seguimiento electromagnético          | TR             | Permite fusión PET-TC/eco  |

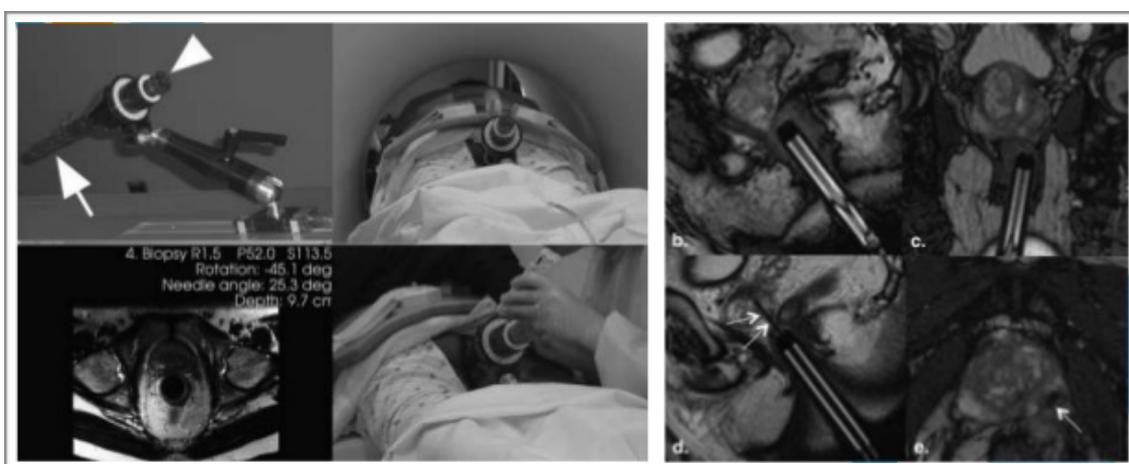
*Tabla 9. Características de los diferentes tipos de biopsia fusión [127]. TR: transrectal. Nota: El sistema Koelis también permite la toma de biopsias a través de abordaje transperineal.*



*Imagen 14. Biopsia fusión. El propio sistema de software permite fusionar las imágenes en T2 y la secuencia de difusión con la imagen en tiempo real de la ecografía transrectal, haciendo posible la identificación de la lesión y pudiendo dirigir los cilindros tomados en la biopsia (cilindros de fusión) a la zona sospechosa. Como bien se puede observar en las imágenes D y E, también nos permite realizar la biopsia sistemática de ambos lóbulos prostáticos. La imagen F muestra el corte histológico de la pieza de prostatectomía radical, donde se logra evidenciar la lesión cancerígena, que corresponde con la evidenciada en la RMmp.*

- G. **Biopsia “in born” o “en el agujero” (imagen 15):** realizada in situ en el momento de la realización de la RMmp. Muy costosa y en desuso, aunque con una alta tasa de detección de CaP clínicamente significativo. Se realiza en prono tras realizar la RMmp y precisa al menos una secuencia para identificar la lesión. Tienen el inconveniente de ser un procedimiento de larga duración tardando aproximadamente 20 minutos por cada lesión [127]. Overduin et al realiza una revisión sistemática de biopsia prostática transrectal guiada por resonancia magnética “in bore” en pacientes con biopsia previa negativa,

obteniendo una mediana de diagnóstico de CaP de 42%, siendo el 81-93% de los tumores diagnosticados clínicamente significativos. Diez de los doce artículos reflejan la tasa de complicaciones, siendo la complicación descrita más frecuente la hematuria transitoria (1-24%), seguida del hematoma perineal (11-17%). La infección urinaria, sepsis urinaria, retención de orina o cuadro vasovagal se presentan en menos del 2% de las biopsias “in bore” [132].



*Imagen 15. Imágenes ilustrativas de la posición e imágenes durante el procedimiento de la biopsia “in bore”.*

## **2.5. Comparativa de los distintos tipos de biopsia prostática:**

Existen múltiples estudios comparando los diferentes tipos de biopsias prostáticas. Un meta-análisis publicado en 2017 que compara la biopsia transrectal de próstata versus transperineal no encuentra diferencias estadísticamente significativas en términos de eficiencia y complicaciones entre ambos abordajes. Sin embargo, en relación al dolor y tipo de anestesia, la biopsia transrectal es relativamente preferida comparado con la transperineal [132].

El estándar mínimo de biopsia sistemática debe tener 12 cilindros, 6 en cada lóbulo prostático, ya que, ha demostrado tener mayor índice de diagnóstico de CaP comparado con biopsias con menor número de muestras [92]. En pacientes con biopsias previas negativas, la realización de biopsia prostática por saturación incrementa el diagnóstico de CaP, por lo tanto, en la segunda biopsia se recomienda sacar al menos 20 cilindros prostáticos [133,134].

Cuando comparamos la biopsia estándar con la biopsia target en pacientes sin biopsia previa, existen datos controvertidos. El estudio PRECISION demuestra una clara diferencia en la detección de cáncer de próstata Gleason  $\geq 3+4$  a favor de la biopsia target con plataforma software de fusión (38% vs 26%,  $p = 0,005$ ) [135], datos que apoya Siddiqui et al [136]. Sin embargo, otros estudios que integran la misma estrategia pero con diferente tipo de biopsia target, no encuentran diferencias entre ambas [125, 126].

Wegelin et al realiza una revisión sistemática comparando los diferentes tipos de biopsias target (in bore, fusión y cognitiva) en relación a la tasa de detección de cáncer de próstata. En cuanto a la tasa de diagnóstico global no encuentra diferencias entre biopsia "in bore" y estándar, sin embargo, sí existe diferencia estadísticamente significativas entre ambas biopsias para el diagnóstico de CaP significativo (90% vs. 79%, respectivamente). La sensibilidad de la biopsia "in bore" fue del 89%, del 81% para la biopsia de fusión y del 72% para la cognitiva.

Existe una mayor tasa de detección de CaP de la biopsia "in bore" sobre la cognitiva ( $p = 0.02$ ), no evidenciando dichas diferencias cuando comparamos biopsia "in bore" vs biopsia de fusión ( $p = 0.13$ ), ni biopsia fusión con biopsia cognitiva ( $p = 0.11$ ). Entre las distintas técnicas de biopsia target no existe diferencias en cuanto a la detección de CaP significativo [137].

El uso de RMmp de próstata previo a la biopsia aumenta el diagnóstico de CaP clínicamente significativo, aumentando la tasa de diagnóstico a medida que aumenta el volumen de la lesión [138].

En pacientes con biopsia naïve con lesiones sospechosas en RMmp previa, la combinación de biopsia de fusión con abordaje transperineal dirigida a la lesión + biopsia estándar sistemática presenta una mayor detección de CaP y CaP clínicamente significativo comparada con ambos abordajes por separado (44% para la suma de ambas, 38% para fusión y 35% para biopsia sistemática,  $p < 0.005$ ) [139]. Igualmente, Hansen et al presenta un mayor porcentaje de detección de CaP y CaP clínicamente significativo cuando se combina la biopsia target transperineal más la biopsia transrectal sistemática en pacientes con PIRADS IV-V, en comparación con estos tipos de biopsia por separado (71% combinada, 59% biopsia target y 61% biopsia sistemática,  $p = 0.000$ ) [140]. Además, en pacientes con biopsia naïve, biopsia target disminuye hasta en un 10% la detección de CaP insignificante [141].

Tras haberse demostrado que la biopsia target parece ser la estrategia adecuada para aumentar el diagnóstico de tumores significativos, nos surge otra incógnita aún por resolver, y es que, no queda claro cual es el número de cilindros target que hay que tomar dirigidos a la lesión. Cuando tomamos 4 cilindros dirigidos a la lesión sospechosa obtenemos un mayor ratio de detección de CaP Gleason 7-10, que si solamente tomamos 2 cilindros, siendo esta diferencia estadísticamente significativa [140]. Sin embargo, Porpiglia demostró que la toma de tan sólo dos cilindros en el centro de la lesión index proporciona una mayor detección de CaP, diagnosticando, además, un mayor patrón de Gleason [142].

### 3. COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA:

Borghesi et al, realiza una revisión bibliográfica comparando las complicaciones atribuidas a los distintos tipos de abordajes de la biopsia prostática. La hematuria y hemospermia son las complicaciones más frecuentes, independientemente del abordaje usado.

La **hematuria** presenta una incidencia del 2-84%. En el ERSPC la existencia de hematuria de más de 3 días ocurrió en un 22.6% de los casos y se encontraba significativamente correlacionada con próstatas de gran tamaño ( $p < 0.001$ ). Tras biopsia prostática “in born” se ha demostrado menor número de episodios de hematuria (1-51%). La tasa de ingreso hospitalario por hematuria severa es  $< 1\%$ .

La **hemospermia** se encuentra en el número uno del ranking, con una frecuencia de entre 1-92.6%. Parece relacionarse con el número de cilindros tomados, a mayor número de cilindros, mayor riesgo de desarrollar hemospermia. Sin embargo, cuando comparamos la toma de 4 cilindros en biopsia “in born” versus biopsia transrectal dirigida con 10 cilindros, no existe diferencias significativas (36% vs. 33%,  $p > 0.05$ ).

La presencia de **sangrado rectal** es comparable en biopsia estándar y biopsia guiada por imagen. La existencia o no de estos episodios de sangrado no parece tener relación con la presencia, suspensión o sustitución de anticoagulantes/antiagregantes (AC/AG) por heparina de bajo peso molecular (HBPM), no existiendo relación en la tasa global de sangrado ( $p = 0.26$ ), sin embargo, se ha evidenciado una mayor durabilidad de los síntomas en pacientes bajo el tratamiento con AC/AG comparado con aquellos que se ha suspendido la terapia antiplaquetaria ( $p < 0.001$ ).

Los **síntomas del tracto urinario inferior (STUI)** pueden presentarse en un 6-25%, con una muy baja incidencia de **retención aguda de orina (RAO)**, entre

0-6%, siendo la biopsia transperineal la que mayor incidencia de RAO presenta (hasta un 11.1%) frente a la transrectal (1.7%). La administración de alfabloqueantes tras la biopsia de próstata parece tener un impacto beneficioso.

Un número no despreciable de pacientes (20-30%) pueden desarrollar **alteración en la esfera sexual** tras la biopsia de próstata, sin embargo, se trata de un proceso totalmente reversible, que se resuelve entre el primer y sexto mes tras el procedimiento.

Las **complicaciones infecciosas** (ITU, prostatitis, orquitis, epididimitis, sepsis urinaria...) son escasas, entre un 1-17.5%, siendo muy próximas a cero en el abordaje transperineal (0-0.7%). La tasa de hospitalización secundaria a infección tras biopsia transrectal de próstata se encuentra entre el 0.5-6.9%. La combinación de enema transrectal más antibiótico podría prevenir este tipo de complicaciones. La **mortalidad** tras biopsia de próstata es casi desdeñable, con una incidencias de 0.24%-1.4%, sobre todo debidas a septicemia o shock séptico [97].

Al tratarse de una prueba invasiva, la intolerancia y el dolor forman parte de los efectos secundarios de la prueba. Los puntos claves de mayor discomfort son la inserción, manipulación y la propia infiltración anestésica de los nervios periprostáticos. No obstante, la combinación de la anestesia local más la infiltración de los nervios periprostáticos parece corresponder al estándar anestésico, transformando la biopsia de próstata en un procedimiento muy bien tolerado [97].

## **4. PREPARACIÓN PREVIO A LA BIOPSIA PROSTÁTICA:**

### **4.1. Preparación rectal:**

No existe consenso en la práctica clínica ni en la literatura científica de si se debe o no realizar preparación transrectal previo a la biopsia. Algunos estudios cifran mayor número de complicaciones infecciosas en pacientes con colocación previa de enema en comparación con los que no lo hacen, en probable realización con la irritación rectar producida por los mismos [143]. Otros estudios no encuentran diferencias en ambos grupos de pacientes (con enema o sin él previo a la biopsia), concluyendo que aumenta el coste de los mismos y el discomfort del paciente sin disminuir las complicaciones infecciosas [144, 145].

Al contrario, otras publicaciones encuentran menor número de pacientes afectados en cuanto a la tasa de infecciones o bacteriurias (aunque la mayoría asintomáticas) con la preparación de limpieza rectal previa a la biopsia [146].

En la práctica clínica habitual, la mayoría de los especialistas siguen haciendo uso de la limpieza transrectal con enema la noche previa o el mismo día de la biopsia, probablemente porque esta estrategia de preparación disminuye la cantidad de heces en el recto y produce así una ventana acústica superior para la visualización de la próstata [13].

### **4.2. Profilaxis antibiótica:**

Se ha estudiado una amplia variedad de esquemas profilácticos con el uso de antibióticos orales o endovenosos, con opiniones y evidencias muy variables sobre la

utilización o no de los mismos, y qué tipo de agentes debemos usar. Las guías europeas y americanas de urología [45, 47, 78] recomiendan el uso de antibióticos previo a la biopsia. Existen múltiples protocolos con diferentes estrategias publicadas con mínimas complicaciones infecciosas, con una tasa de bacteriemias o sepsis del 0,1-5% [147,148].

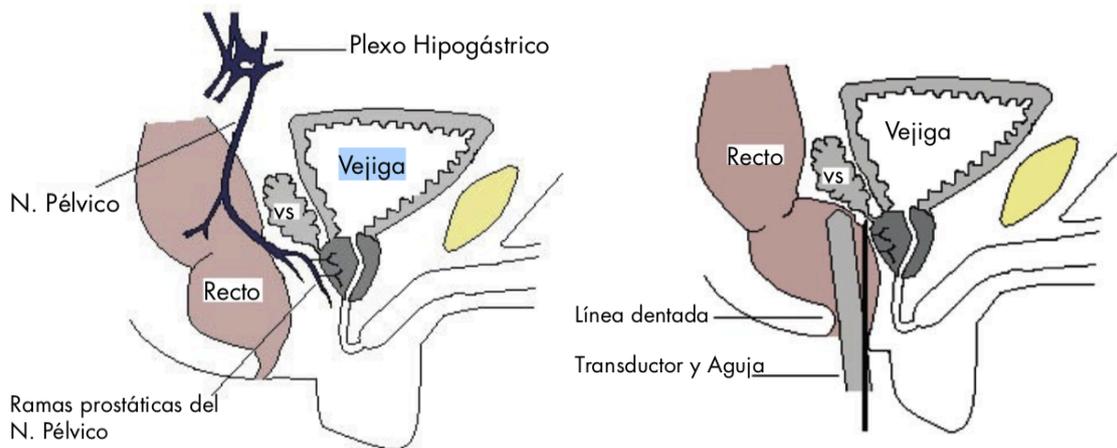
Las quinolonas, hasta este pasado año, eran el antibiótico de elección, siendo el ciprofloxacino superior al ofloxacino [149], aunque el incremento de las resistencias a las quinolonas asocia un aumento de complicaciones infecciosas [150, 151].

Recientemente, a 11 de mayo de 2019, un panel de expertos de la Asociación Europea de Urología lanza un importante comunicado en el que no recomiendan el uso de las fluoroquinolonas como profilaxis frente a los procedimientos invasivos urológicos, debido a la detección de importantes efectos secundarios osteomusculares potencialmente permanentes de esta familia de antibióticos.

Para la realización de biopsias transperineal, que presentan menos riesgo de infección, con una única dosis de cefalosporina endovenosa es suficiente [152, 153].

### **4.3. Analgesia y anestesia locoregional:**

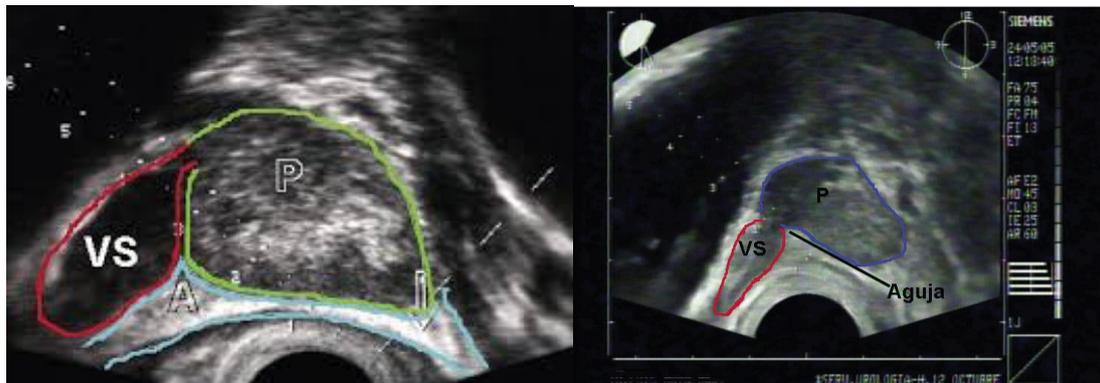
En la actualidad, los datos publicados sugieren que la infiltración de un anestésico local alrededor de los fascículos nerviosos puede proporcionar un control excelente del dolor en la biopsia de próstata vía transrectal [154]. El bloqueo nervioso se logra con la administración de lidocaína o mepivacaína al 2% de concentración con aguja larga de calibre 22. La inyección se realiza bajo control ecográfico y a lo largo del canal de biopsia del transductor [155] (*imagen 16 y 17*).



*Imagen 16.*

*Imagen izquierda: anatomía pélvica e inervación prostática.*

*Imagen derecha: introducción de sonda ecográfica transrectal con punción de aguja en ángulo vesicoprostático [155].*



*Imagen 17. Imagen ecográfica transrectal longitudinal (a la izquierda) donde se observa:*

- A: ángulo vesicoprostático,
- P: próstata
- VS: vesículas seminales.

*En la imagen de la derecha se observa dónde debemos colocar la aguja con la infiltración anestésica [155].*

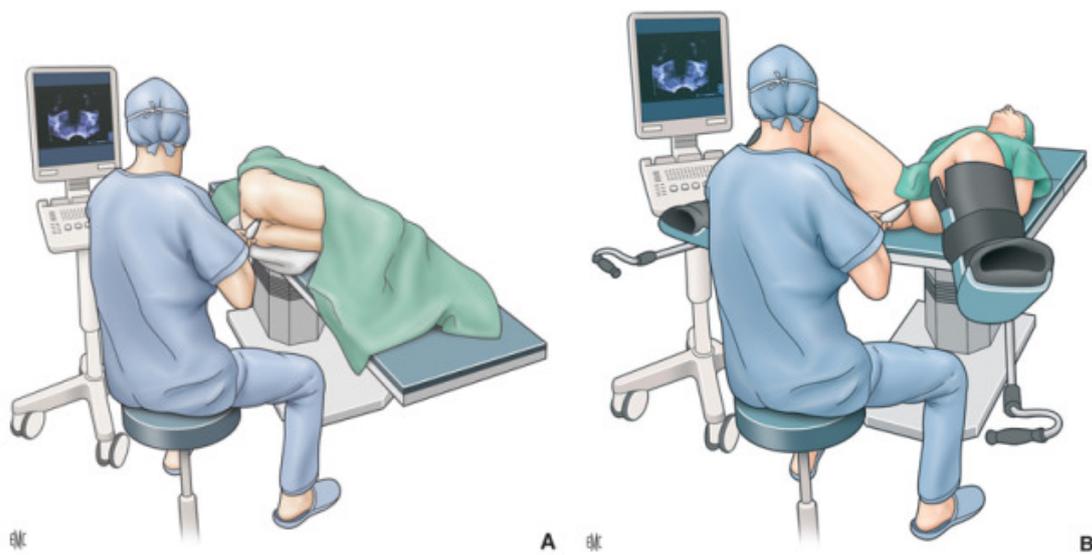
Para el control del dolor la inyección de lubricante con lidocaína intrarrectal es inferior por si solo que la infiltración local del ángulo vesicoprostático, sin embargo, ambas conjuntamente parecen aumentar la tolerancia de la prueba [156].

La biopsia transperineal puede ser realizada mediante anestesia local asistida o no con sedoanalgesia [157].

#### **4.4. Posición del paciente:**

Por lo general, se puede colocar al paciente en dos posiciones (*imagen 18*):

- **Decúbito lateral izquierdo:** con las rodillas y cadera flexionadas en 90 grados. Las nalgas deben estar alineadas en el extremo de la camilla, para permitir la manipulación de sonda y pistola en el momento de la biopsia.
- **Litotomía:** necesaria para las biopsias transperineales y preferida por algunos intervencionistas que usan la vía transrectal. En nuestra propia experiencia los pacientes y urólogos prefieren la posición de litotomía para la realización de la biopsia transrectal, porque puede disminuir el grado de ansiedad del paciente, al presentar un contacto directo cara a cara médico-paciente.



*Imagen 18. Imagen izquierda: Posición de decúbito lateral izquierdo durante la biopsia de próstata transrectal. Se puede observar la dificultad de contacto médico paciente. Imagen derecha: Posición de litotomía, donde el contacto médico paciente es visual y directo [158].*

# F. CLASIFICACIÓN Y SISTEMA DE ESTADIAJE:

El objetivo de un sistema de clasificación tumoral es poder combinar a los pacientes con similares resultados clínicos. Esto permite homogeneizar a los pacientes y poder comparar datos clínicos y patológicos de diferentes hospitales a nivel mundial, y así poder realizar recomendaciones y tratamientos para estos tipos de población.

Esta clasificación puede venir dada por: clasificación de estadiaje locorregional y a distancia, clasificación histológica, y clasificación por grupos de riesgo.

## 1. Clasificación TNM:

La clasificación de estadiaje patológico TNM (pTNM, Tumor, Nódulos, Metástasis), está basada en la evaluación histopatológica tisular [159]. Esta clasificación también puede ser aplicada para estadiaje clínico (cTNM).

En la *tabla 10* se presenta este tipo de clasificación. El estadiaje de la “T” se basa en el tacto rectal y la anatomía patológica de la biopsia.

| T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only) |   |   |
|---|---|---|
| TX  | Primary tumour cannot be assessed   |   |
| T0  | No evidence of primary tumour   |   |
| T1  | Clinically inapparent tumour that is not palpable   |   |
|   | T1a   | Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected   |
|   | T1b   | Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected   |
|   | T1c   | Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA])                               |
| T2  | Tumour that is palpable and confined within the prostate  |   |
|   | T2a   | Tumour involves one half of one lobe or less  |
|   | T2b   | Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes  |
|   | T2c   | Tumour involves both lobes  |
| T3  | Tumour extends through the prostatic capsule  |   |
|   | T3a   | Extracapsular extension (unilateral or bilateral)   |
|   | T3b   | Tumour invades seminal vesicle(s)   |
| T4  | Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall |   |
| N - Regional (pelvic) Lymph Nodes <sup>1</sup>                            |   |   |
| NX  | Regional lymph nodes cannot be assessed   |   |
| N0  | No regional lymph node metastasis   |   |
| N1  | Regional lymph node metastasis  |   |
| Nmi   | Metastasis no larger than 0.2 cm  |   |
| M - Distant Metastasis <sup>2</sup>                                       |   |   |
| M0  | No distant metastasis   |   |
| M1  | Distant metastasis  |   |
|   | M1a   | Non-regional lymph node(s)  |
|   | M1b   | Bone(s)   |
|   | M1c   | Other site(s)   |
|   |   | When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category. |

Tabla 10. Clasificación TNM [159]. T: tumor, N: nódulo, M: metástasis.

## 2. Patrón histológico de Gleason:

A pesar de que existen numerosos sistemas de gradación para evaluar el adenocarcinoma de próstata, el sistema de Gleason es el más aceptado [160]. El patrón de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor, identificado con bajo aumento de la lupa de microscópico (*imagen 19*). Las características citológicas no desempeñan ningún papel en el grado tumoral.



*Imagen 19. Escala Gleason. El informe definitivo de Gleason vendrá definido como el sumatorio de los patrones histológico predominantes, apareciendo en el primer número del sumatorio el patrón histológico que más abunde en la totalidad del cilindro (Ej: Gleason 3+3; Gleason 3+4).*

Los patrones arquitectónicos primario (predominante) y secundario (el segundo en cuanto a prevalencia) son identificados. Se les asigna un grado del 1 al 5, siendo el

1 el más diferenciado. Como los patrones primario y secundario influyen en el pronóstico, existe una suma o puntuación de Gleason que se obtiene por la adición de los dos patrones. Las puntuaciones de Gleason pueden ir desde 2 (1+1) hasta 10 (5+5), que representan los tumores totalmente desdiferenciados. Algunos tumores pueden tener tres patrones diferentes, en estos casos el sumatorio de Gleason vendrá dado como el patrón primario + el segundo patrón de mayor grado. Además aquellos tumores de alto grado con un patrón de bajo grado que ocupe menos del 5%, éste debe ignorarse. Por ejemplo, un tumor compuesto por un 98% de Gleason 4 y un 2% de Gleason 3 debe diagnosticarse con la puntuación de Gleason 4+4 [13].

Es importante reconocer los tumores con patrón de Gleason 4, porque tienen un peor pronóstico que aquellos con patrón Gleason 3 puro [161]. Además se ha demostrado que los tumores con Gleason 4+3 tienen peor pronóstico que los 3+4 [162].

Existe una buena reproducibilidad interobservador del sistema de Gleason entre expertos en patología urológica, pero no entre patólogos generales [163,164].

Aproximadamente en un 80% de los casos existe concordancia de Gleason entre las muestras de biopsia prostática y la pieza de prostatectomía radical [165]. Se estipula que, las causas del restante 20% de discordancia podrían ser por errores en la toma de muestra con la aguja o por el infradiagnóstico de Gleason con puntuación global entre 2-4.

Existe una tendencia a presuponer que los tumores comienzan como entidades de bajo grado y que al crecer y alcanzar determinado tamaño se des-diferencian y evolucionan a tumores de alto grado. Sin embargo, los tumores agresivos de alto

grado pueden ser así desde el principio, y por su rápido crecimiento son detectados cuando son de gran tamaño. De modo similar, los tumores de bajo grado pueden evolucionar tan lentamente que tienden a ser detectados cuando tienen volúmenes pequeños [13]. Shererridan y colegas evalúan la evolución de 241 paciente con cáncer de próstata en estadio T1c durante un periodo de 2-4 años sin evidencias de que el grado tumoral empeore de forma significativa [166].

### 3. Clasificación por grupos de riesgo:

Ante estas características de comportamiento del Gleason, la ISUP (International Society of Urological Pathology) propone un sistema de agrupación de Gleason en un ranking del 1-5, con el fin de [167] (*tabla 11*):

- Alinear la clasificación del CaP con otros carcinomas,
- Unificar los grados  $\leq 6$ , siendo el 6 el grado más alto de tumor diferenciado,
- Y para definir aún más al diferencia clínica que existe entre los distintos patrones de Gleason 7 (3+4 / 4+3) [168].

| Gleason score         | ISUP grade |
|-----------------------|------------|
| 2-6                   | 1          |
| 7 (3+4)               | 2          |
| 7 (4+3)               | 3          |
| 8 (4+4 or 3+5 or 5+3) | 4          |
| 9-10                  | 5          |

*Tabla 11. Estadificación de Grado tumoral según la ISUP 2014 [167] ISUP (International Society of Urological Pathology).*

La clasificación por grupos de riesgo de los tumores en general, nos ayudan en la toma de desiciones de la práctica clínica diaria, en cuanto a las indicaciones y qué tipo de tratamiento mejoraría la supervivencia de los pacientes. Suelen tratarse de

herramientas muy sencillas y de fácil y rápida aplicación e interpretación. En el cáncer de próstata destaca el sistema de clasificación por grupos de riesgo de D'Amico [169] que categoriza los tumores localizados en tres grupos según la probabilidad de recidiva bioquímica después de la prostatectomía radical, y por tanto, nos da una idea de la agresividad tumoral.

Los tres grupos de riesgo se clasifican en bajo, intermedio y alto grado, según las características descritas en la *tabla 12*.

| Low-risk              | Intermediate-risk        | High-risk                  |                         |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
| PSA < 10 ng/mL        | PSA 10-20 ng/mL          | PSA > 20 ng/mL             | any PSA                 |
| GS < 7 (ISUP grade 1) | or GS 7 (ISUP grade 2/3) | or GS > 7 (ISUP grade 4/5) | any GS (any ISUP grade) |
| and cT1-2a            | or cT2b                  | or cT2c                    | cT3-4 or cN+            |
| Localised             |                          |                            | Locally advanced        |

*Tabla 12. Estadificación de Grado tumoral según la clasificación de D'Amico. GS: escala de Gleason; PSA: antígeno específico de la próstata; ISUP (International Society of Urological Pathology [169].*

## 4. Definición de cáncer de próstata clínicamente

### significativo (CaPcs):

A día de hoy, no existe un acuerdo en cuanto a la definición de cáncer de próstata clínicamente significativo. Existe una enorme variedad de definiciones que engloban múltiples características. Este importante discrepancia va en contra de la misión que busca la estadificación o clasificación comentada previamente, es decir, dificulta la comparación de resultados entre los diferentes estudios publicados a nivel mundial. A

continuación se muestran las diferentes definiciones de significación clínica del cáncer de próstata en las muestras de biopsia prostática:

- Intermedio/alto riesgo de la clasificación de D'Amico,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+4$ ,
- Patrón de Gleason  $\geq 4+3$ ,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con más de 6mm de afectación de la longitud del cilindro,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con más de 5mm de afectación de la longitud del cilindro,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con más de 4mm de afectación de la longitud del cilindro,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con más de 3mm de afectación de la longitud del cilindro,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con más de 2mm de afectación de la longitud del cilindro,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con  $\geq 50\%$  afectación de cilindro,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con  $\geq 33\%$  afectación de cilindro,
- Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con  $\geq 20\%$  afectación de cilindro,

En la pieza de prostatectomía radical (PR), las definiciones aplicadas han sido:

- Gleason  $\geq 3+4$  y/o pT3 y/o volumen tumoral  $\leq 0,5$  mL.
- Gleason  $\geq 3+4$  y/o pT3 y/o volumen tumoral  $\leq 0,7$  mL.
- Gleason  $\geq 3+4$  y/o pT3 y/o volumen tumoral  $\leq 1,3$  mL.

La homogeneidad en la definición de CaPcs queda aún por resolver.

En resumen, en los últimos 30 años, en pacientes con screening de cáncer de próstata positivo, la biopsia aleatoria transrectal de próstata guiada por ecografía ha sido el estándar diagnóstico del CaP. Con ésta técnica muchos tumores agresivos no se diagnosticaban, sobre todo aquellos que se localizaban en el ápex prostático. Ante las limitaciones de ésta técnica, surgió la RMmp de próstata asociada a la biopsia target. Tras la publicación de estudios prospectivos, revisiones sistemáticas y meta-análisis en los últimos años, se ha demostrado que dicha estrategia diagnóstica ha aumentado el diagnóstico de CaP clínicamente significativo y disminuye la detección de tumores insignificantes (Gleason menor o igual a 6), sin embargo, con importantes sesgos de homogeneidad de pacientes con o sin biopsia previa, tipo de biopsia y definiciones de CaPcs.

Es por ello, que surge la inquietud de este proyecto.

## II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

*“Imaginada la hipótesis, menester es someterla a la sanción de la experiencia, para lo cual escogemos experimentos u observaciones precisas, completas y concluyentes”*

*Ramón y Cajal*

## II. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

1. La **RMmp de próstata** es capaz de discernir entre los cánceres de próstata insignificantes y clínicamente significativos.
2. Detectaremos **mayor número de tumores clínicamente significativos** (Gleason mayor o igual a 7) cuando se realiza la biopsia de próstata empleando un sistema de fusión de imágenes de la RMmp con las imágenes de la ecografía transrectal, con respecto al grupo de control en la práctica clínica habitual, biopsia aleatoria de 12 cilindros.
3. **Disminuiremos el número de pacientes diagnosticados de tumores de próstata clínicamente irrelevantes** (Gleason 6 o menor) con la biopsia target.
4. Con la RMmp de próstata y la realización de biopsia transrectal dirigida a las lesiones sospechosas, disminuirémos los falsos negativos y aumentaremos los verdaderos positivos con respecto a la técnica estándar, y por consiguiente, **se disminuiría el número de biopsias prostáticas que precisaremos realizar**.
5. Al disminuir el número de pacientes biopsiados, **disminuiremos**, por tanto, **la morbilidad y el coste asociado a dicho procedimiento**.
6. **El punto de corte de la positividad de la RMmp** en PIRADS  $\geq$  IV permite disminuir el número de pacientes biopsiados, con un porcentaje escaso de pérdidas de tumores significativos.

7. La biopsia target no presenta mayor tasa de complicaciones que la biopsia estándar.
  
8. La biopsia target asociada a la biopsia combinada parece detectar mayor número de tumores significativos.

# III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

*“Un objetivo sin un plan, es sólo un deseo”*

*Antoine de Saint-Exupery.*

### **III. OBJETIVOS:**

Teniendo en cuenta los beneficios que presenta la resonancia magnética sobre la detección del cáncer de próstata, planteamos la evaluación de la misma en pacientes sin biopsia previa, con el fin de lograr conseguir los siguientes objetivos:

1. Comparar de manera prospectiva la tasa de diagnóstico de CaP y CaPcs entre la técnica estándar de diagnóstico (biopsia mediante muestreo aleatorio) y el diagnóstico basado en la imagen por RMmp y biopsia dirigida a las lesiones sospechosas de malignidad.
2. Evaluar la tasa de detección de CaP y CaPcs de las diferentes escalas de riesgo de la resonancia magnética.
3. Mostrar la sensibilidad y especificidad de la RMmp en el diagnóstico del cáncer de próstata.
4. Detectar la sensibilidad y especificidad y valores predictivos de la biopsia de próstata guiada por RMmp, en aquellos pacientes en los que se detecte una o varias lesiones sospechosas, del cáncer de próstata clínicamente significativo.
5. Comparar la tasa de diagnóstico de CaP y CaPcs entre la biopsia sistemática y biopsia target en pacientes en los que se detecten lesiones con alta sospecha en la RMmp.

6. Comparar de forma prospectiva dos estrategias de tratamiento: la realización de biopsia prostática sólo en pacientes con RMmp con alta sospecha de CaPcs, con el seguimiento, sin realización de biopsia, en aquellos pacientes sin evidencia de lesiones sospechosas en la resonancia. Y por tanto, el número de biopsia que podríamos evitar con esta estrategia.
  
7. Evaluar la tasa de diagnóstico de CaPcs de las lesiones indeterminadas en la RMmp y de forma prospectiva evaluar la evolución de las mismas.
  
8. Evaluar la relación de la RMmp con la pieza de prostatectomía radical y el re-estadiaje de la escala de Gleason de la biopsia prostática con la histología de la pieza quirúrgica.
  
9. Comparar la tasa de complicaciones de ambas estrategias diagnósticas.
  
10. Evaluar los verdaderos negativos de cada estrategia diagnóstica mediante la evaluación del seguimiento a largo plazo de los pacientes.

# IV. MATERIAL Y MÉTODOS

*“El método de investigación científica no es sino la expresión necesaria de la modalidad de trabajo de la mente humana”*

Thomas Henry Huxley

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS:

### 1. Diseño y sujetos a estudio:

Se trata de un estudio **experimental, prospectivo y aleatorizado** de pacientes candidatos a **biopsia prostática inicial, SIN BIOPSIA PREVIA**.

1.1. *Criterios de inclusión:* pacientes candidatos a descartar enfermedad tumoral prostática sin biopsia previa. Hemos considerado como sospecha de CaP cuando el PSA es mayor o igual a 4 y/o TR sospechoso).

1.2. *Criterios de exclusión:*

- PSA < 4 ng/ml si TR no patológico,
- Pacientes con biopsia prostática previa,
- Pacientes que presenten alguna contraindicación para la realización de Resonancia Magnética: Dispositivos electrónicos cardiacos (marcapasos no compatibles, desfibrilador), implantes cocleares, prótesis valvulares cardiacas no-RM compatibles, clips vasculares no-RM compatibles, cuerpos extraños metálicos en ojos y otros lugares con riesgo vital (intracraneales, canal raquídeo, grandes vasos, etc), alergia a gadolinio (contraste utilizado en el procedimiento), stent cardiaco implantado en los tres meses previos, prótesis metálica de cadera bilateral (criterio de exclusión relativo, ya que puede artefactar la imagen de la próstata, disminuyendo así la exactitud diagnóstica).
- Claustrofobia que no permita la realización de la resonancia.

Se trata de una cohorte única, ya que, todos los pacientes incluidos no han sido estudiados ni utilizados en ninguna otra cohorte previa.

### 1.3. **Definición de cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs):**

Hemos considerado CaPcs a aquellos tumores de próstata con un patrón de Gleason  $\geq 3+4$  en la histología de los cilindros de biopsia prostática (DEFINICIÓN A).

Sin embargo, debido a que no existe consenso para esta definición y a la elevada heterogeneidad que existe en la definición de CaPcs empleada entre los diferentes artículos publicados, hemos analizado en nuestro estudio dos definiciones más de CaPcs (DEFINICIÓN B Y C), con el fin de poder compararlos con el resto de publicaciones. Las definiciones que analizaremos son:

- A. DEFINICIÓN A (Grupo 2 de ISUP): Patrón de Gleason  $\geq 3+4$ , la que consideramos como verdadera definición de CaPcs. **Nuestra definición del estudio.**
- B. DEFINICIÓN B (Grupo 3 de ISUP): Patrón de Gleason  $\geq 4+3$ ,
- C. DEFINICIÓN C (Grupo 1 de ISUP) asociado a la longitud de afectación tumoral del cilindro): Patrón de Gleason  $\geq 3+3$  con al menos 6 mm de afectación del total del cilindro.

## 2. Metodología. Población-Aleatorización:

Realizamos un estudio prospectivo y randomizado de pacientes con sospecha clínica de CaP y sin biopsia previa, aleatorizado (2:1) a dos grupos de pacientes:

- **Grupo 1:** Biopsia de próstata estándar, transrectal y ecodirigida, (BTR-P) (modelo diagnóstico tradicional) versus,

- **Grupo 2:** RMmp de próstata en pacientes sin biopsia previa seguida de biopsia según probabilidad diagnóstica de dicho procedimiento:

- **PIRADS I-III:** BTR-P estándar de 12 cilindros;
- **PIRADS IV-V:** Biopsia de fusión transrectal mediante sistema de software para la fusión de imágenes + BTR-P aleatoria de 12 cilindros.

Se ha realizado una aleatorización consecutiva de todos los pacientes hacia los dos grupos con una frecuencia de 2:1 (Grupo 2: Grupo 1). El orden de aleatorización se encontraba predeterminado de forma estadística antes de la primera incorporación de los pacientes.

### **3. Plan y periodo de reclutamiento de pacientes:**

La recopilación de los pacientes se realizó desde consultas externas por parte de todo el Servicio de Urología, remitiendo a los pacientes con sospecha de CaP que cumplieran los criterios de inclusión al equipo investigador del estudio para proceder a su aleatorización. El periodo de recogida de los pacientes se inició en Julio de 2015 y finalizó en Mayo de 2018.

### **4. Variables a estudio:**

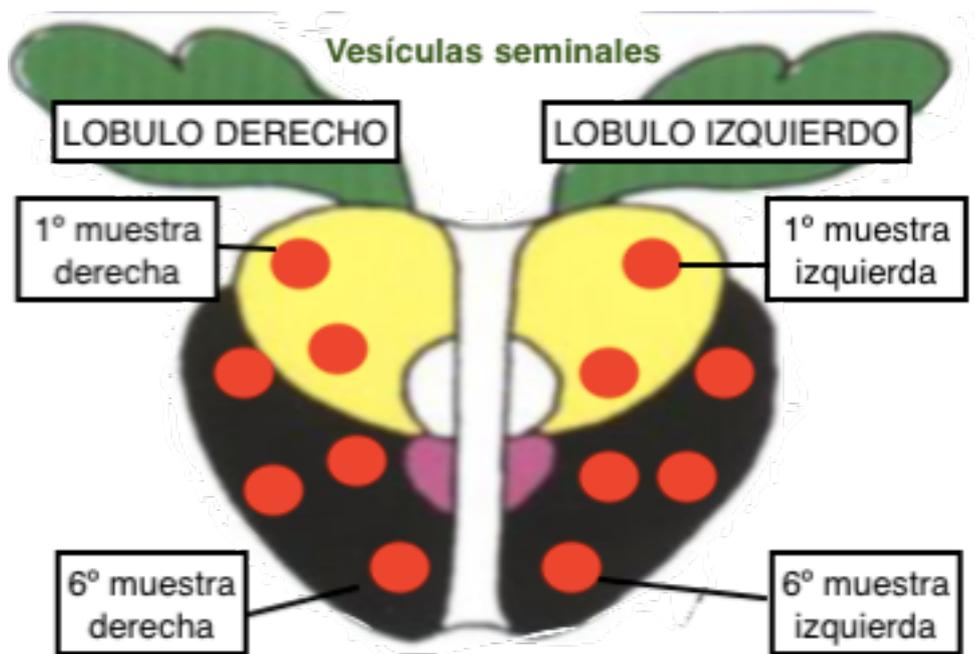
- Variable dependiente principal: TASA DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO.
- Variables a controlar:
  - Edad,
  - Antecedentes familiares de CaP,
  - PSA (basal, y a los 6, 12 y 18 meses),

- Índice de PSA (basal, y a los 6, 12 y 18 meses),
- Velocidad de PSA (basal, y a los 6, 12 y 18 meses),
- Densidad de PSA
- Tacto rectal (basal, y durante el seguimiento),
- Tratamiento previo con alfabloqueantes,
- Tratamiento previo con inhibidores de la 5-alfareductasa,
- Tratamiento previo con antiandrógenos,
- Antecedentes personales previos de prostatitis en los últimos 12 meses,
- Volumen prostático (medido en mililitros),
- Probabilidad radiológica de presencia de CaP en la RMmp, según la escala radiológica PIRADS versión 2 [33], resumiéndose como:
  - Alta probabilidad (PIRADS VI o V),
  - Moderada probabilidad (PIRADS III),
  - Baja probabilidad (PIRADS I-II).
- Número de lesiones visibles en RMmp de próstata, lateralidad y localización de las mismas,
- Positividad de biopsia prostática,
- Número de cilindros prostáticos afectados en dichas biopsias positivas,
- Porcentaje y milímetros de afectación de cilindros,
- Distinción de los cilindros positivos en la biopsia de fusión y en la biopsia estándar en los pacientes con alta probabilidad de CaP en RMmp,
- Score Gleason de la biopsia prostática: Gleason < 6, Gleason 6, Gleason 7 (3+4), Gleason 7 (4+3), Gleason 8 o mayor,
- TNM clínico del CaP,
- Efectos adversos de la BTR-P,

- Efectos adversos de la RMmp de próstata,
- Tipo de tratamiento tras el diagnóstico del CaP:
  - Vigilancia activa,
  - Cirugía radical de próstata,
  - Radioterapia externa +/- hormonoterapia,
  - Braquiterapia,
  - Hormonoterapia,
  - Seguimiento.
- TNM patológico postquirúrgico del CaP.
- Aparición de CaP durante el seguimiento,
- Recidiva bioquímica en pacientes intervenidos de prostatectomía radical.

## **5. Biopsia transrectal de próstata:**

- En el GRUPO 1 se realizó BTR-P ecodirigida con la obtención de 12 cilindros (6 derechos y 6 izquierdos) con muestreo aleatorio de toda la glándula prostática, iniciando la toma de los mismos a nivel de base prostática y finalizando en ápex, y de la zona periférica a zona transicional (*imagen 20*).



*Imagen 20. Diagrama de toma de muestras en biopsia estándar de 12 cilindros. Se toman 6 cilindros por lóbulo, iniciando la toma de muestras a nivel de base prostática y finalizando la sexta muestra de cada lóbulo en el ápex de la glándula.*

- En el GRUPO 2 se realizó RMmp de próstata previo a la biopsia,
  - si la RMmp viene informada como alta probabilidad de CaP (PIRADS IV-V) se realizó BTR-P target (empleando un software informático de fusión de imágenes de la resonancia con las imágenes dinámicas de la ecografía en el momento de su realización). Se tomaran entre 2 y 4 cilindros dirigidos a la lesión sospechosa (dependiendo de su tamaño) en el plano axial y sagital; y además, en el mismo acto tras la realización de la biopsia dirigida a la lesión diana se realizará BTR-P estándar (12 cilindros aleatorizados) con el mismo protocolo que las tomadas en el grupo 1.
  - si la RMmp no revela ninguna lesión sospechosa o presenta lesiones indeterminadas, siendo informada como moderada o baja probabilidad de CaP

(PIRADS  $\leq$  III), se llevó a cabo una BTR-P estándar, según la práctica clínica habitual, igualmente con el mismo protocolo que las realizadas en el grupo 1.

Por lo tanto, podemos dividir las biopsias llevadas a cabo en nuestro estudio en:

#### 1. Biopsia estándar:

Este tipo de biopsia se llevó a cabo en pacientes aleatorizados al grupo 1 y en pacientes del grupo 2 con RMmp de próstata PIRADS  $\leq$  III. Todas las BTR-P estándar fueron realizadas por dos intervencionistas bajo un mismo protocolo. El tipo de ecógrafo utilizado para éste procedimiento fue el Toshiba Nemio 17, analógico.

#### 2. Biopsia target:

Este tipo de biopsia se realizó vía transrectal y utilizando una plataforma de software de fusión de imágenes de resonancia y ecografía en tiempo real (Toshiba Aplio 500, digital, con el programa smart fusion). Se tomaron entre 2-4 cilindros target dirigidos a cada una de las lesiones sospechosa de malignidad en RMmp y posteriormente y de forma ciega, sin conocer el informe radiológico se realizó la biopsia sistemática y aleatorizada, con las mismas características que las descritas previamente por otro operador.

### **5.1. Protocolo de preparación prebiopsia:**

Todos los pacientes fueron sometidos a un protocolo de preparación prebiopsia (diseñado de forma específica para el estudio) basado en una profilaxis antibiótica vía oral (ciprofloxacino 500mg cada 12 horas durante 3 días, empezando el mismo día de la biopsia) y la colocación de un enema transrectal (Enema Casen® 250mL) la noche

antes del procedimiento, con el fin de evitar artefactos ecográficos y disminuir las posibles complicaciones infecciosas que podría conllevar el acceso transrectal de la toma de muestras (Ver anexo 8). En el momento de la biopsia se administra de forma intramuscular diclofenaco 75mg.

En cuanto a la preparación anestésica se colocó lubricante transrectal con lidocaína (20mg, Cathejell) 10 minutos antes de la introducción del transductor ecográfico y posteriormente se procede a la infiltración de 5mL de mepivacaína al 2% de forma bilateral en cada ángulo vesicoprostático. El diagrama de toma de cilindros siempre se realizó de la misma manera, iniciando el procedimiento en la base y finalizando en ápex prostático y de la parte periférica a la zona transicional de la glándula (Ver anexo 9).

## **6. Resonancia magnética multiparamétrica de próstata:**

Todos los pacientes incluidos en el grupo 2 fueron sometidos a una RMmp de próstata. Se hizo uso del mismo equipo de resonancia magnética y el mismo protocolo para todos los pacientes. El resonador utilizado fue el HD SIGNA EXCITE, GoldSeal, GE Healthcare, con un campo electromagnético de 3 teslas con sistema multicoil pélvico integrado. La RMmp incluye imágenes en secuencia T1 y T2, secuencia dinámica con realce de contraste (DCE) e imagen potenciada en difusión (DWI). A continuación se describen el protocolo llevado a cabo con las características de cada secuencia (*tabla 13*):

- **Secuencia T2:** presenta un grosor y tiempo de repetición en **plano sagital** de 4 milímetros (mm) y 3025 milisegundos (ms), **y axial** a 1mm y 11550 ms (dividido en dos adquisiciones). En el **plano coronal** el grosor se realizó a 3 mm y 2600 ms (en dos adquisiciones) de tiempo de repetición, con un tiempo de eco de 98

ms, 85ms y 97ms para cada plano, respectivamente, y con una resolución espacial (matrix) de 448 x 224.

- **La secuencia de contraste (DCE (dynamic contrast enhanced)):** presenta un grosor de corte 3mm, tiempo de repetición 3.5 ms, tiempo de eco de entre (1.6-11ms), ángulo de vuelta de 12°, y una resolución espacial (matrix) de 256 x 192. El tipo de contraste utilizado fue el gadovist (gadolinio para inyección intravenosa) a 0.1mL por Kg de peso del paciente.
- **La secuencia de difusión (DWI (diffusion-weighted imaging)):** presenta un grosor de cortes de 3 mm, tiempo de repetición 6500ms, tiempo de eco de 76.3 ms y valor de gradiente de *b* de 1000 s/mm<sup>2</sup> para cada mapa generado.

| Características de la RMmp de próstata |                   |                        |                    |         |                  |                   |
|--|-------------------|------------------------|--------------------|---------|------------------|-------------------|
|  | TAMAÑO CORTE (mm) | TIEMPO REPETICIÓN (ms) | TIEMPO DE ECO (ms) | MATRIX  | ÁNGULO DE VUELTA | TIEMPO DE ESCOPIA |
| <b>T2 SAGITAL</b>                      | 4                 | 3025                   | 98                 | 448x224 |                  | 7'07"             |
| <b>T2 AXIAL</b>                        | 1                 | 11450                  | 85                 | 256x256 |                  | 9'10"             |
| <b>T2 CORONAL</b>                      | 3                 | 2600                   | 97                 | 416x256 |                  | 3'39"             |
| <b>DCE</b>                             | 3                 | 3.5                    | 1.6-11             | 256x192 | 12°              | 4'11"             |
| <b>DWI</b>                             | 3                 | 6500                   | 76.3               | 256x128 |                  | 3'28"             |

Tabla 13. Características de la RMmp de próstata. El procedimiento se lleva a cabo con un coil externo, y sin coil endorectal. DCE: dynamic contrast enhanced; DWE: diffusion-weighted imaging.

El tiempo de duración de cada RMmp fue de aproximadamente 40 minutos.

## **7. Informe de la resonancia magnética**

### **multiparamétrica de próstata:**

Todas las RMmp fueron informadas por un solo radiólogo experimentado en la lectura de resonancia prostática, con más 8 años de experiencia y alrededor de 100 resonancias de próstata informadas al año. El sistema de diagnóstico usado en todos los pacientes fue la versión 2 del PIRADS, siendo la escala de riesgo ente I-V (I = muy probablemente benigno; II = probablemente benigno; III = indeterminado; IV = probablemente maligno; V = altamente sospechoso de malignidad [33]).

Se definió como **lesión índex** a aquella de mayor escala de riesgo de CaPcs y/o mayor tamaño. El informe de RMmp fue remitido esquemáticamente sobre el diagrama presentado por la Sociedad Americana de Radiología en la versión 2 del PIRADS (Ver anexo 10). El anexo 11 muestra las diferentes secuencias en imágenes de la escala PIRADS (II-V) de alguno de nuestros pacientes, como modo de ejemplo y para poder identificar visualmente las características de las mismas en las diferentes secuencias.

## **8. Análisis y características histológicas de los**

### **cilindros prostáticos:**

Las hallazgos prostáticos fueron descritos según la escala de Gleason [162,169], con la medición porcentual y milimétrica de afectación del cilindro por adenocarcinoma. El informe definitivo de Gleason vendrá definido como el sumatorio de los patrones histológico predominantes, apareciendo en el primer número del sumatorio el patrón histológico que más abunde en la totalidad del cilindro. Se consideró CaPcs a los pacientes con Gleason mayor o igual al sumatorio 3+4.

Además del patrón de Gleason el informe anatomopatólogo debe identificar la presencia de extensión extraprostática (EEP) en los cilindros de biopsia medida en milímetros, junto con la presencia de márgenes positivos o afectación de vesículas seminales y TNM patológico en la pieza de prostatectomía radical. Las muestras tanto de biopsias prostáticas como de piezas de prostatectomía radical fueron analizadas por tan sólo dos uroanatomopatólogos especializados con más de 6 años de experiencia.

## 9. Análisis de datos y estadística:

- **Tamaño muestral:** Se realizó una estimación de la “n” necesaria, sabiendo que, en los pacientes con PSA mayor a 4 ng/dl y TR patológico la probabilidad de tener una RMmp de próstata sugestiva de CaP es de 0.62 [136], que la probabilidad de que la RM sea positiva y el paciente tenga CaP es de un 54% (0.54) [142] y que la tasa de positivos en pacientes con biopsia estándar, según la práctica clínica habitual, es del 40%. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste unilateral, se precisan un mínimo de 165 sujetos en el primer grupo (BTR-P estándar) y 165 en el segundo grupo (RMmp previa BTR-P) para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre las dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0.54 y en el grupo 2 de 0.40. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%. Y se utilizó la aproximación del ARCOSENO.
- **Método estadístico:** A nuestros pacientes se les aplicaron las recomendaciones del Checklist START [170]. Las variables categóricas se expresan con frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas con medias, medianas y desviaciones estándar. Las comparaciones de proporciones entre los grupos se realizaron con las pruebas de chi-cuadrado o exacta de Fisher, según procedió. Las

comparaciones de grupos en variables cuantitativas se llevaron a cabo con las pruebas t de Student o la de Mann-Whitney, según procedió. La probabilidad de detección de CaP del esquema de biopsia estándar y el dirigido a la lesión diana mediante sistema de fusión de imágenes se estimó mediante regresión logística binomial. Todo valor de “p” menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se llevarán a cabo con el paquete estadístico SPSS v.25.0, IBM Corp. Released 2017. IBM. SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY).

## **10. Limitaciones del estudio:**

La técnica de la biopsia ecodirigida de próstata varía según el operador que la realice, por lo que, para poder comparar a los pacientes dependiendo del grupo y el tipo de biopsia que les toque deberíamos reducir dicho sesgo. En nuestro estudio, las biopsias de próstata fueron realizadas por 4 operadores. La prevalencia de lesiones detectadas en la RM depende de la calidad de la imágenes obtenidas y de la pericia del radiólogo que realiza la valoración de la misma. En nuestro estudio todas las RMmp de próstata se realizaron bajo el mismo protocolo y se evaluaron por un sólo radiólogo con alta experiencia y formación en esta prueba. Esto presenta una ventaja en cuanto a la ausencia de sesgo interobservador, pero provoca el handicap de extrapolar los resultados a la práctica clínica habitual con mucha cautela. La valoración de las imágenes de la resonancia y las muestras de cilindros prostáticos por otros observadores podría aumentar la potencia del estudio.

## **11. Seguimiento del estudio:**

En ambos grupos, se realizó un seguimiento durante un periodo mínimo de 12 meses y máximo de 48 meses analizando desde el momento en el que el paciente es derivado para la aleatorización (desde Mayo de 2015 hasta Mayo de 2019), con visitas de consulta urológica cada 6-8 meses en las cuales se valoraron los parámetros clínicos de seguimiento. En aquellos pacientes con biopsia negativa que continúan con sospecha para CaP se solicitó RMmp y/o BTR-P de forma individualizada. Los pacientes con tumores de muy bajo riesgo fueron incluidos en un programa de vigilancia activa y derivados a la consulta especializada para el efecto.

## **12. Principios éticos:**

El presente estudio se realizará de acuerdo con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki de Octubre de 2013. Los pacientes fueron informados del estudio previo a su aleatorización. Sólo aquellos que otorgaron su consentimiento de participación por escrito fueron incluidos y aleatorizados. En el anexo 12 se puede objetivar el consentimiento informado que se suministraba a los pacientes.

El estudio se inició tras obtener el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica, del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (código 2014\_47 (DIMCAPRO)) (adjuntado como Anexo 13).

Cada paciente se identificó con un código. No se revelará la identidad de los pacientes cuando se presenten informes del estudio en foros de discusión científica como congresos, jornadas o symposiums. Sólo el equipo investigador y el médico especialista responsable podrá conocer la identidad del paciente, ya que, efectuarán su seguimiento y los procedimientos habituales y los del propio estudio. El equipo investigador presenta su compromiso de confidencialidad y declaran conocer el

protocolo y las normativas aplicables a través de documentos de Compromiso de los investigadores.

# V. RESULTADOS

*“Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo”*

*Albert Einstein*

## **IX. RESULTADOS:**

### **1. Análisis descriptivo de las características clínicas y demográficas.**

Un total de 465 pacientes con screening inicial de CaP positivo (PSA  $\geq$  4ng/mL y/o TR patológico) fueron recogidos consecutivamente para la aleatorización. Tras su revalorización 8 pacientes no cumplían criterios de inclusión, quedando un total de 457 pacientes aleatorizados y evaluados.

164 fueron incluidos en el Grupo 1 (biopsia prostática estándar o sistemática), de ellos, 9 pacientes fueron excluidos: 7 por PSA > 20 ng/mL y 2 por negación a la realización de la biopsia. Obteniendo finalmente una “n” total de 155 pacientes en el grupo 1.

Un total de 293 pacientes se aleatorizaron al grupo experimental (Grupo 2, RMmp pre biopsia naïve), hubo 36 exclusiones por diferentes motivos que se describen en el diagrama de flujo (*diagrama 10*). Quedando, por tanto, una “n” final de 256 pacientes incluidos en el grupo de RMmp de próstata prebiopsia (*diagrama 11*).

Cuando comparamos los dos grupos de pacientes no existen diferencias clínicamente significativas entre las variables clínicas, por lo que podemos considerar que partimos de dos muestras homogéneas y comparables.

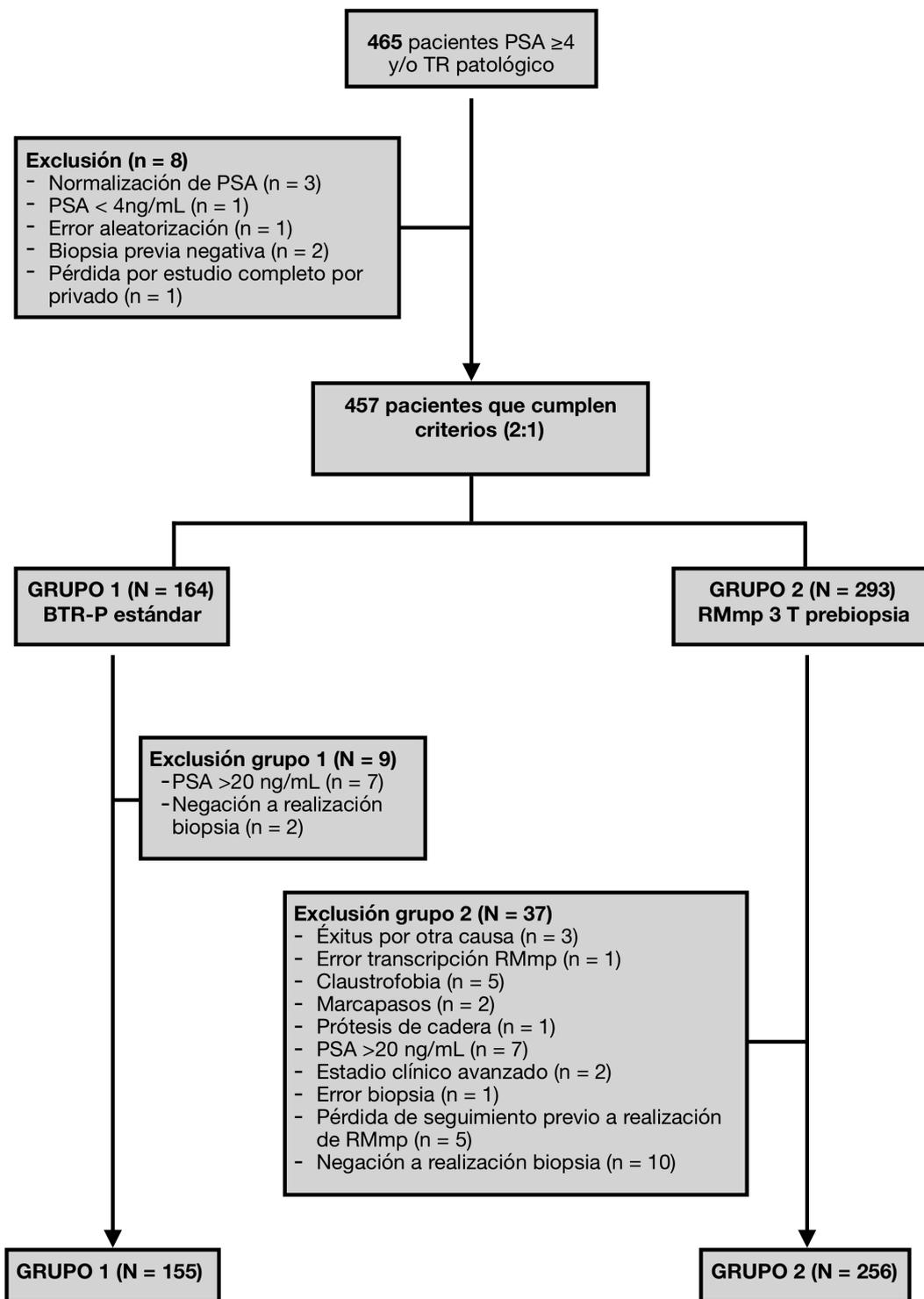


Diagrama 10. Diagrama de flujo del diseño del estudio. N, n: número de pacientes; PSA: Antígeno específico de la próstata, TR: tacto rectal, BTR-P: biopsia transrectal de próstata; RMmp: resonancia magnética multiparamétrica.

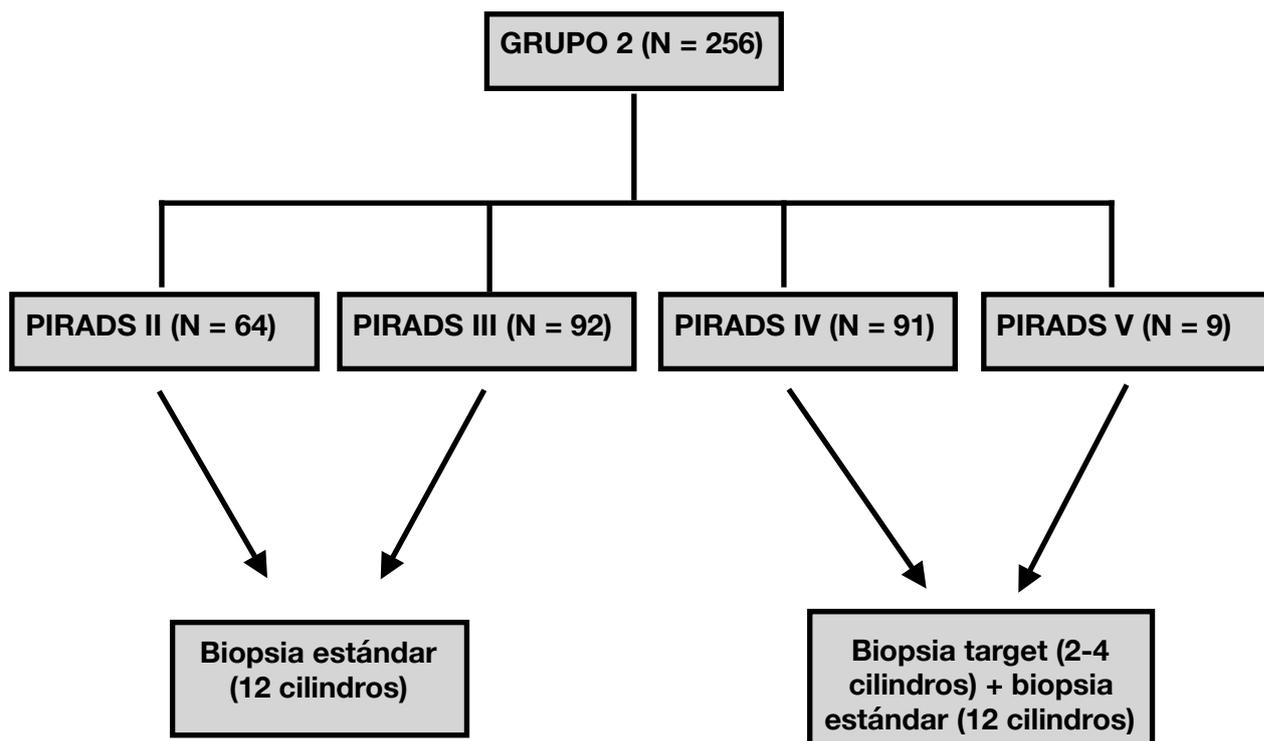


Diagrama 11. Diagrama de flujo del grupo 2. N, n: número de pacientes; PIRADS: Prostata Imaging Reported and Data System.

La mediana de edad en el grupo 1 y grupo 2 fue de  $67 \pm 8.70$  años y de  $67 \pm 8.25$  años, respectivamente ( $p = 0,543$ ). No existen diferencias entre la presencia de antecedentes familiares de CaP (15.9% para grupo 1 vs 23.2% para grupo 2,  $p = 0.103$ ). La mediana de PSA prebiopsia fue de  $5.75 \pm 3,24$  ng/mL para el grupo 1 y  $5.78 \pm 2,46$  ng/mL para el grupo 2 ( $p = 0,544$ ), y la mediana del índice de PSA fue de 14,21% y 14.55% para el grupo 1 y grupo 2, respectivamente ( $p = 0,827$ ). En cuanto al volumen prostático medido en mL, la mediana de volumen para el grupo 1 fue de  $50 \pm 28,1$  mL (IQR 13-200 mL) y de  $48 \pm 24,43$  mL para el grupo 2 (IQR 20-151 mL),  $p = 0,715$ . Para la densidad del PSA (dPSA), obtuvimos una mediana de  $0.12 \pm 0,13$  ng/mL/mL para el grupo 1 (IQR 0,95-0,01) y de  $0.12 \pm 0,08$  ng/mL/mL en el grupo 2 (IQR 0,62-0,03),  $p = 0,928$ .

En cuanto a la exploración física con el tacto rectal no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un 27.3% de TR patológico en grupo 1 y un 29.5% en el grupo 2 ( $p = 0.643$ ). En la *tabla 14* se muestra las características clínicas y epidemiológicas descritas.

|  | <b>GRUPO 1 (BTR-<br/>P estándar)</b> | <b>GROUP 2<br/>(RMmp +<br/>Biopsia)</b> | <b>p valor</b> |
|--|--------------------------------------|---|----------------|
| Número de paciente (n)                   | 155                                  | 256                                     |                |
| Edad (años), mediana (DE)                | 67 ( $\pm 8,70$ )                    | 67 ( $\pm 8,25$ )                       | 0,543          |
| Historia familiar de CaP                 | 20 (15,9%)                           | 52 (23,2% )                             | 0,103          |
| Mediana de PSA (ng/ml (DE))              | 5,75 ( $\pm 3,24$ )                  | 5,78 ( $\pm 2,46$ )                     | 0,544          |
| Mediana de índice de PSA (%)             | 14,21% ( $\pm 7,03$ )                | 14,55% ( $\pm 6,86$ )                   | 0,827          |
| Mediana de Volumen prostático (ml), (DE) | 50 ( $\pm 28,15$ )                   | 48 ( $\pm 24,43$ )                      | 0,715          |
| Mediana dPSA (ng/ml/ml) (DE)             | 0,12 ( $\pm 0,13$ )                  | 0,12 ( $\pm 0,08$ )                     | 0,928          |
| TR patológico                            | 41 (27,3%)                           | 72 (29,5%)                              | 0,643          |

*Tabla 14. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes separados por grupos. IQR: rango intercuartil; PSA: antígeno específico prostático; dPSA: densidad de PSA; TR: tacto rectal.*

## 2. RESULTADOS COMPARATIVOS DE GRUPOS:

### 2.1. Comparación de estadio clínico:

No existen diferencias clínicamente significativas en el estadiaje clínico entre ambos grupos estudiados. Los resultados comparativos por estadio desde cT1c hasta cT3b se muestran en la *tabla 15*.

|      | GROUP 1 (BTR-P estándar) (N=155) | GROUP 2 (RMmp + Biopsia) (N=256) | p valor |
|------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| cT1c | 114 (73,5%)                      | 186 (72,7%)                      | 0,180   |
| cT2a | 40 (25,8%)                       | 61 (23,8%)                       |         |
| cT2b | 0 (0,0%)                         | 0 (0,0%)                         |         |
| cT2c | 1 (0,6%)                         | 9 (3,5%)                         |         |
| cT3a | 0 (0,0%)                         | 0 (0,0%)                         |         |
| cT3b | 0 (0,0%)                         | 0 (0,0%)                         |         |

*Tabla 15. Comparativa de estadiaje clínico entre los dos grupos a estudio. La clasificación TNM clínica cTNM), está basada en el estadiaje TNM publicado en 2016 por Brierley et al [161] Para clasificar a los pacientes en un grado  $\geq$  cT2a se tuvo en cuenta el tacto rectal.*

### 2.2. Comparación de diagnóstico de CaP y CaPcs:

En nuestro estudio, se definió como CaP clínicamente significativo a cualquier afectación Gleason  $\geq$  3+4 (que se muestra como definición A). También aportamos los resultados de las otras dos definiciones de CaPcs.

La tasa de detección global de CaP para el **grupo 1** de BTR-P sistemática de 12 cilindros fue de 52,9% (82/155 pacientes). Para la definición A de CaPcs se diagnosticaron 38 de 155 pacientes, lo que corresponde a un 24,5% del total. CaPcs

definición B fue detectado en 16 de los 155 pacientes (10,3%). Y si usamos una definición más amplia de CaPcs (definición C) el número de pacientes aumenta a 45/155, un total de 29,0%.

En el **grupo 2** la tasa de detección global de CaP fue de 59,4% y la detección de CaPcs Gleason  $\geq 3+4$  fue del 19,5% (50/256 pacientes). La tasa de detección de CaPcs según la definición B y C fue de 10,9% y 26,2%, respectivamente. No existen diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos para la detección de CaP ni de CaPcs (*Tabla 16*).

|  | <b>GROUP 1<br/>(N=155)</b> | <b>GROUP 2<br/>(N=256)</b> | <b>p<br/>valor</b> |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| No CaP   | 73 (47,1%)                 | 104 (40,6%)                | 0,199              |
| Tasa de detección global de CaP                | 82 (52,9%)                 | 152 (59,4%)                | 0,199              |
| Tasa de detección global de CaPcs definición A | 38 (24,5%)                 | 50 (19,5%)                 | 0,232              |
| Tasa de detección global de CaPcs definición B | 16 (10,3%)                 | 28 (10,9%)                 | 0,845              |
| Tasa de detección global de CaPcs definición C | 45 (29,0%)                 | 67 (26,2%)                 | 0,528              |

*Tabla 16. Tasa de diagnóstico global de CaP y de CaPcs de ambos grupos: GRUPO 1 (Biopsia transrectal de próstata sistemática de 12 cilindros), GRUPO 2 (RMmp de próstata prebiopsia). Se define como CaPcs definición A: Cualquier Gleason  $\geq 3+4$ , CaPcs definición B: cualquier Gleason  $\geq 4+3$  y CaPcs definición C: al Gleason 3+3 con más de 6mm de afectación de cilindro. CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo.*

### **2.3. Comparación histológica de ambos grupos:**

La tasa de detección de CaP por patrón de Gleason se muestra en la *Tabla 17*. En el grupo 2 se incluye la biopsia target y la biopsia estándar de 12 cilindros. No

existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estadiaje histológico del Gleason, y por tanto, no hemos encontrado diferencias entre la detección de CaP insignificante, definido como Gleason  $\leq 3+3$  ( $p = 0.104$ ).

|                 | <b>GRUPO 1 (BTR-P estándar)</b> | <b>GROUP 2 (RMmp + Biopsia)</b> | <b>p valor</b> |
|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|
| N total         | 82                              | 152                             |                |
| Gleason <6      | 2 (2,4%)                        | 2 (1,4%)                        | 0,104          |
| Gleason 6       | 42 (51,2%)                      | 100 (65,8%)                     |                |
| Gleason 7 (3+4) | 22 (26,8%)                      | 22 (14,5%)                      |                |
| Gleason 7 (4+3) | 8 (9,8%)                        | 20 (13,2%)                      |                |
| Gleason 8       | 7 (8,5% )                       | 6 (3,9%)                        |                |
| Gleason >8      | 1 (1,2%)                        | 2 (1,3%)                        |                |

*Tabla 17. Estadiaje Gleason de biopsia prostática. Comparación de grupos. N: número de pacientes.*

### **3. OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO: Comparación del diagnóstico estándar habitual (grupo 1) con diagnóstico basado en RMmp, solo biopsiando las lesiones PIRADS $\geq$ IV.**

Como objetivo principal del estudio hemos comparado la técnica estándar de diagnóstico (biopsia mediante muestreo aleatorio) y el diagnóstico basado en la imagen por RMmp con biopsia dirigida a las lesiones sospechosas de malignidad, es decir, sólo biopsiar los pacientes con lesiones PIRADS  $\geq$  IV. Estos últimos pacientes fueron sometidos a biopsia target asociada a biopsia sistemática de 12 cilindros.

La estrategia de biopsia guiada por resonancia diagnóstica mayor porcentaje de pacientes con CaP y con CaPcs. La detección de tumores Gleason  $\geq 3+4$  es un 22,5% mayor en el grupo de la resonancia magnética prebiopsia naïve que en el grupo de biopsia estándar,  $p < 0,001$ . En cuanto a la detección de lesiones tumorales de mayor agresividad, Gleason  $\geq 4+3$ , la tasa de detección mediante la biopsia estándar fue de 10,3% frente a un 28,0% en el grupo de resonancia,  $p < 0,001$ .

No existe diferencia entre ambas técnicas de diagnóstico en cuanto a la detección de tumores no significativos, definidos como Gleason  $\leq 3+3$ . La tasa de detección de Gleason  $\leq 3+3$  en el grupo de la biopsia estándar fue del 28,4% frente a un 39,0% en el grupo de resonancia,  $p = 0,077$ .

Sin embargo, si existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento de vigilancia activa, y por lo tanto, si que existe una mayor tasa de diagnóstico de CaP de muy bajo riesgo en el grupo de biopsia aleatoria sin RMmp. Estos pacientes que cumplen criterios de inclusión en el programa de vigilancia activa (tan sólo dos cilindros afectados con patrón de Gleason  $\leq 3+3$  con menos del 50% de afectación de los mismos), son de tan sólo un 8,2% de los pacientes del grupo de RMmp prebiopsia frente a un 20,0% con el diagnóstico habitual,  $p < 0,001$ .

En la *tabla 19* se pueden observar la detección de CaP según las dos estrategias de diagnóstico, y el tipo de tratamiento llevado a cabo en los pacientes con presencia de CaP según el tipo de estrategia usada para el diagnóstico. Al diagnosticar mayor CaPcs con el uso de la resonancia magnética, prevalece en este grupo las estrategias de tratamiento curativo radical, con un 61,2% de prostatectomías radicales frente a un 42,2% en pacientes del grupo 1,  $p < 0,001$ .

|  | GRUPO 1    | PIRADS IV-V (BTR-P SISTEMÁTICA + TARGET) | p VALOR |
|--|------------|--|---------|
| N  | 155        | 100                                      |         |
| Tasa de detección global de CaP                | 82 (52,9%) | 86 (86,0%)                               | < 0,001 |
| Tasa de detección de CaP no significativo      | 44 (28,4%) | 39 (39,0%)                               | 0,077   |
| Tasa de detección global de CaPcs definición A | 38 (24,5%) | 47 (47,0%)                               | < 0,001 |
| Tasa de detección global de CaPcs definición B | 16 (10,3%) | 28 (28,0%)                               | < 0,001 |
| Tasa de detección global de CaPcs definición C | 45 (29,0%) | 56 (56,0%)                               | < 0,001 |
| Vigilancia activa                              | 18 (20,0%) | 7 (8,2%)                                 | < 0,001 |
| Prostatectomía radical                         | 38 (42,2%) | 53 (61,2%)                               |         |
| Radioterapia externa                           | 13 (14,4%) | 10 (12,98%)                              |         |
| Braquiterapia                                  | 10 (11,1%) | 8 (9,4%)                                 |         |
| Terapia hormonal                               | 2 (2,2%)   | 6 (7,1%)                                 |         |
| BT + RT  | 1 (1,2%)   | 1 (1,2%)                                 |         |

Tabla 18. Comparativa entre biopsia naïve estándar aleatoria sin RMmp vs Biopsia combinada en lesiones PIRADS  $\geq$  IV. N: número pacientes, TR: tacto rectal, BT: braquiterapia, RT: radioterapia.

## 4. RESULTADOS GRUPO EXPERIMENTAL (GRUPO 2):

### Resonancia magnética previa primera biopsia.

#### 4.1. Resultados por escala de riesgo de PIRADS:

Un total de 256 pacientes fueron definitivamente analizados en el grupo 2. La sospecha de CaPcs en la RMmp de próstata fue informada con la versión 2 del PIRADS. La detección de lesiones PIRADS II, III, IV y V fue de 25%, 35,9%, 35,5% y 3,5%, respectivamente. El desglose de la tasa de detección global de CaP y CaPcs

por PIRADS lo podemos observar en la *Tabla 19*. A medida que aumenta la sospecha de CaPcs en la RMmp obtenemos un mayor número de pacientes afectados de CaP y CaPcs.

#### **4.1.1. Lesiones PIRADS I:**

Ninguna de nuestras resonancias vino informada como lesión de muy baja probabilidad o PIRADS I.

#### **4.1.2. Lesiones PIRADS II:**

No se detectó ninguna afectación tumoral por Gleason  $\geq 7$  en las lesiones de PIRADS II, ni ningún paciente que cumpla con los criterios de CaPcs según la definición C (Gleason  $\geq 6$  con al menos 6mm de afectación de cilindro). Todos los pacientes con presencia de adenocarcinoma (25/64 pacientes) presentaron un patrón de Gleason  $\leq 6$ , es decir, CaP insignificante.

#### **4.1.3. Lesiones PIRADS III:**

Las lesiones de características inespecíficas en las imágenes de la RMmp (PIRADS III) ocupan el mayor número de pacientes de la serie (n = 92 pacientes). La tasa de biopsias negativas y de detección global de CaP fue de 55,4% y 44,6%, respectivamente. Sólo un 3,3% (3/92 PIRADS III) de los pacientes presentaron CaPcs con Gleason  $\geq 3+4$  (definición A) y un 12,0% de CaPcs según la definición C. Ningún paciente se diagnóstico de CaP Gleason  $\geq 4+3$ .

#### 4.1.4. Lesiones PIRADS IV:

Los resultados presentados en la *tabla 19* para las lesiones PIRADS IV y V engloban la tasa de diagnóstico mediante el sumatorio de los dos tipos de biopsias realizadas, biopsia target (2-4 cilindros) más biopsia sistemática de 12 cilindros.

La tasa de falsos negativos para PIRADS IV fue de 15,5%, con una tasa de detección global de CaP del 84,6% (77 de 91 pacientes). La detección de CaPcs según las tres definiciones descritas, A, B y C fue de 42,9%, 24,2% y 52,7%, respectivamente.

#### 4.1.5. Lesiones PIRADS V:

Solamente 1 paciente de los 9 (11,1%) PIRADS V no presentó positividad para CaP en la biopsia. Todos los pacientes con biopsia positiva presentaban CaPcs con Gleason  $\geq 3+4$  (88,8% del total), 6 de ellos (66,6%) con el patrón Gleason 4 como dominante (Gleason  $\geq 4+3$ ). Tras el seguimiento a los 6 meses del paciente PIRADS V negativo se evidenció un aumento de PSA y TR dudoso, por lo que tras indicar una nueva biopsia cognitiva se diagnóstico de Gleason 4+3. Es por tanto que podemos considerara una S del 100% para diagnóstico de CaPcs en lesiones PIRADS V.

|               | PIRADS II  | PIRADS III | PIRADS IV  | PIRADS V  | p valor |
|---------------|------------|------------|------------|-----------|---------|
| N = 256       | 64 (25,0%) | 92 (35,9%) | 91 (35,5%) | 9 (3,5%)  |         |
| AF CaP        | 10 (19,2%) | 23 (27,7%) | 16 (20,0%) | 3 (33,3%) | 0,495   |
| TR patológico | 14 (21,9%) | 19 (21,1%) | 33 (40,2%) | 6 (75,0%) | 0,001   |
| No CaP        | 39 (60,9%) | 51 (55,4%) | 14 (15,5%) | 1 (11,1%) | < 0,01  |

|  | PIRADS II  | PIRADS III | PIRADS IV  | PIRADS V  | p valor |
|--|------------|------------|------------|-----------|---------|
| <b>Estadio clínico:</b>                        |            |            |            |           |         |
| cT1c   | 51 (79,7%) | 73 (79,3%) | 58 (63,7%) | 4 (4,4%)  | 0,073   |
| cT2a   | 11 (17,2%) | 17 (18,5%) | 29 (31,9%) | 4 (4,4%)  |         |
| cT2b   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)  |         |
| cT2c   | 2 (3,1%)   | 2 (2,2%)   | 4 (4,4%)   | 1 (1,1%)  |         |
| cT3a   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)  |         |
| cT3b   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)  |         |
| Tasa de detección global de CaP                | 25 (39,1%) | 41 (44,6%) | 77 (84,6%) | 8 (88,9%) | < 0,01  |
| <b>Gleason BTR-P</b>                           |            |            |            |           |         |
| Gleason <6                                     | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 2 (2,6%)   | 0 (0,0%)  | < 0,01  |
| Gleason 6                                      | 25 (100%)  | 38 (92,7%) | 36 (46,7%) | 0 (0,0%)  |         |
| Gleason 7 (3+4)                                | 0 (0,0%)   | 3 (7,3%)   | 17 (21,8%) | 2 (25,0%) |         |
| Gleason 7 (4+3)                                | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 17 (21,8%) | 3 (37,5%) |         |
| Gleason 8                                      | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 4 (5,1%)   | 2 (25,0%) |         |
| Gleason >8                                     | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 1 (1,3%)   | 1 (12,5%) |         |
| CaP insignificante                             | 25 (39,1%) | 38 (41,3%) | 36 (40%)   | 0 (0,00%) | > 0,05  |
| Tasa de detección global de CaPcs definición A | 0 (0,0%)   | 3 (3,3%)   | 39 (42,9%) | 8 (88,9%) | < 0,01  |
| Tasa de detección global de CaPcs definición B | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 22 (24,2%) | 6 (66,7%) | < 0,001 |
| Tasa de detección global de CaPcs definición C | 0 (0,0%)   | 11 (12,0%) | 48 (52,7%) | 8 (88,9%) | < 0,001 |

Tabla 19. Tasa de diagnóstico global de CaP y de CaPcs GRUPO 2 (RMmp de próstata prebiopsia). Se define como CaP insignificante a los tumores con Gleason  $\leq$  6. Se define como CaPcs definición A: Cualquier Gleason  $\geq$  3+4, CaPcs definición B: cualquier Gleason  $\geq$  4+3 y CaPcs definición C: al Gleason 3+3 con más de 6mm de afectación de cilindro. CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo.

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento llevado a cabo y la escala de Gleason de la pieza de PR según el grado de PIRADS.

Los pacientes con lesiones de baja o intermedia probabilidad en RMmp y biopsia positiva para CaP son sometidos a terapias de vigilancia activa en su mayoría, un 52,0% y un 43,9% para PIRADS II y III, respectivamente. Las lesiones de alta probabilidad de CaPcs en RMmp presentan tumores más agresivos y, por lo tanto, tratamientos más invasivos, con un 63,6% y 50,0% de cirugía radical para PIRADS IV y V, respectivamente. Los pacientes con tumores mucho más agresivos son sometidos a terapia de deprivación androgénica en un porcentaje no desdeñable de pacientes (3,9% en PIRADS IV y un 37,5% en lesiones PIRADS V).

|                          | PIRADS II  | PIRADS III | PIRADS IV  | PIRADS V  | p valor |
|--------------------------|------------|------------|------------|-----------|---------|
| <b>Tratamiento:</b>      |            |            |            |           |         |
| VA                       | 13 (52,0%) | 18 (43,9%) | 7 (9,1%)   | 0 (0,0%)  | < 0,01  |
| PR                       | 7 (28,0%)  | 11 (26,8%) | 49 (63,6%) | 4 (50,0%) |         |
| RT                       | 0 (0,0%)   | 5 (12,2%)  | 9 (11,7%)  | 1 (12,5%) |         |
| BT                       | 5 (20,0%)  | 7 (17,1%)  | 8 (10,4%)  | 0 (0,0%)  |         |
| TDA                      | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 3 (3,9%)   | 3 (37,5%) |         |
| BT + RT                  | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 1 (1,3%)   | 0 (0,0%)  |         |
| <b>Gleason pieza PR:</b> |            |            |            |           |         |
| Gleason <6               | 1 (14,3%)  | 0 (0,0%)   | 1 (2,0%)   | 0 (0,0%)  | 0,008   |
| Gleason 6                | 5 (71,4%)  | 4 (36,4%)  | 7 (14,3%)  | 0 (0,0%)  |         |
| Gleason 7 (3+4)          | 1 (14,3%)  | 7 (63,6%)  | 27 (55,1%) | 1 (25,0%) |         |
| Gleason 7 (4+3)          | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 9 (18,4%)  | 1 (25,0%) |         |
| Gleason 8                | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 4 (8,2%)   | 2 (50,0%) |         |
| Gleason >8               | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 1 (2,0%)   | 0 (0,0%)  |         |

Tabla 20. Tratamientos llevados a cabo según la escala de riesgo PIRADS. VA: vigilancia activa, PR: prostatectomía radical, RT: radioterapia, BT: braquiterapia, TDA: terapia de deprivación androgénica.

## 4.2. Exactitud de la RMmp de próstata en el

### diagnóstico del CaP:

Considerando el PIRADS IV y V como alta probabilidad de CaPcs en la RMmp, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de dicha prueba diagnóstica se muestran en la *tabla 21*.

Existe un 100% de sensibilidad y VPN de la RMmp para lesiones Gleason  $\geq 4+3$ . Para lesiones Gleason  $\geq 3+4$  la S, E, VPP y VPN de la RMmp de próstata es de 94,0%, 74,2%, 47,0% y 98,0%, respectivamente. Dicha precisión diagnóstica disminuye si ampliamos la definición de CaPcs a Gleason 3+3 con al menos 6mm de afectación del cilindro, siendo de 73,7%, 81,2%, 70,0% y 84,0% para S, E, VPP y VPN, respectivamente.

|   | Sensibilidad | Especificidad | VPP    | VPN    |
|---|--------------|---------------|--------|--------|
| Presencia de CaP  | 56,6 %       | 86,5 %        | 86 %   | 57,7 % |
| DEF A: CaPcs (Gleason $\geq 3+4$ )                            | 94,0 %       | 74,3 %        | 47,0 % | 98,0 % |
| DEF B: CaPcs (Gleason $\geq 4+3$ )                            | 100 %        | 68,4 %        | 28,0 % | 100 %  |
| DEF C: CaPcs (Gleason 6 $\geq$ 6mm de afectación de cilindro) | 73,7 %       | 81,2 %        | 70,0 % | 84,0 % |

*Tabla 21. PIRADS IV y V. Sensibilidad, especificidad y Valor predictivo de la Rmmp en el diagnóstico de CaP y CaPcs. DEF: definición. CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.*

### **4.3. Biopsia sistemática y biopsia Target en PIRADS $\geq$ IV.**

En los pacientes sometidos a biopsia sistemática y biopsia target en el grupo 2 que presentan lesiones de alta sospecha de CaPcs en la RMmp (PIRADS  $\geq$  IV), podemos comparar cada tipo de biopsia por separado. Es decir, podemos obtener los resultados de las tres estrategias de biopsia:

1. Biopsia target sola,
2. Biopsia sistemática sola,
3. Biopsia target + sistemática.

La *tabla 22* muestra la tasa de detección de ambas biopsias juntas y por separado en un total de 64 pacientes. Todos los pacientes con PIRADS IV fueron sometidos a biopsia target, sin embargo, en un total de 46 pacientes no se ha podido identificar con certeza que cilindros pertenecen a los cilindros target y cuales a la sistemática, por lo que, no los hemos podido incluir en ésta comparativa.

Existen diferencias clínicamente significativas en cuanto a la detección o no de CaP global para los tres tipos de biopsias,  $p < 0,01$ .

|   | No CaP     | Presencia de CaP | p valor |
|---|------------|------------------|---------|
| <b>Grupo 2 PIRADS <math>\geq</math> IV (BTR-P 12 cilindros + TARGET) (n = 64)</b> | 0 (0%)     | 64 (100%)        | < 0,01  |
| <b>Grupo 2 PIRADS <math>\geq</math> IV (Sólo biopsia target) (n = 64)</b>         | 19 (29,7%) | 45 (70,3%)       | < 0,01  |
| <b>Grupo 2 PIRADS <math>\geq</math> IV (BTR-P 12 cilindros) (n = 64)</b>          | 3 (4,7%)   | 61 (95,3%)       | < 0,01  |

Tabla 22. Comparación de biopsia target y biopsia sistemática en pacientes con lesiones de alta probabilidad de CaP en RMmp (PIRADS  $\geq$  IV).

Para la detección de CaPcs observamos como el porcentaje de detección con las tres estrategias diagnósticas es similar, salvo que la biopsia estándar detecta mayor número de CaP global, a expensas de CaP insignificante (Gleason  $\leq$  3+3). Además, la mayor tasa de detección de CaP Gleason  $\geq$  3+4 y  $\geq$  4+3 se diagnostica con la biopsia combinada, conjugando la biopsia target y la sistemática (Tabla 23).

|                             | Grupo 2 PIRADS $\geq$ IV (Sólo biopsia target) (n = 64) | Grupo 2 PIRADS $\geq$ IV (BTR-P 12 cilindros) (n = 64) | Grupo 2 PIRADS $\geq$ IV (BTR-P 12 cilindros + TARGET) (n = 64 ) | p valor |
|-----------------------------|---|--|--|---------|
| <b>CaP no significativo</b> | 17 (26,6%)  | 27 (42,2%)   | 28 (43,8%)   | 0,134   |
| <b>CaPcs DEFINICIÓN A</b>   | 27 (42,2%)  | 34 (53,1%)   | 36 (56,3%)   | 0,248   |
| <b>CaPcs DEFINICIÓN B</b>   | 16 (25,0%)  | 19 (29,7%)   | 23 (35,9%)   | 0,404   |
| <b>CaPcs DEFINICIÓN C</b>   | 32 (50,0%)  | 41 (64,1%)   | 43 (67,2%)   | 0,106   |

Tabla 23. Tasa de detección de CaPcs según estrategia de biopsia en pacientes con lesiones de alta probabilidad de CaPcs en RMmp (PIRADS  $\geq$  IV). n: número de pacientes.

En la *tabla 24* se muestra la tabulación de la biopsia estándar y la target, y en la *tabla 25* se puede observar la diferencia de detección CaP comparando ambos tipos de biopsia target (cognitiva y fusión). Del total de los 64 pacientes con alta probabilidad de CaPcs por RMmp con biopsia target, 52 fueron sometidos a biopsia fusión y 12 a biopsia cognitiva. A pesar que se trata de una muestra pequeña, podemos observar que la biopsia fusión diagnostica mayor número de CaPcs que la cognitiva.

|                |                    | BIOPSIA ESTÁNDAR |           |                    |             |             |             | Total            |
|----------------|--------------------|------------------|-----------|--------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
|                |                    | No cáncer        | CaP       | CaP insignificante | DEF A CaPcs | DEF B CaPcs | DEF C CaPcs |                  |
| BIOPSIA TARGET | No cáncer          | 0                | 19        | 10                 | 9           | 7           | 11          | 19 (29,7%)       |
|                | CaP                | 3                | 42        | 17                 | 25          | 12          | 30          | 45 (70,3%)       |
|                | CaP insignificante | 1                | 16        | 17                 | 0           | 0           | 5           | 17 (26,6%)       |
|                | DEF A CaPcs        | 2                | 25        | 0                  | 25          | 12          | 27          | 27 (42,2%)       |
|                | DEF B CaPcs        | 2                | 14        | 0                  | 14          | 12          | 15          | 16 (25,0%)       |
|                | DEF C CaPcs        | 1                | 32        | 5                  | 25          | 13          | 31          | 32 (50,0%)       |
| <b>Total</b>   |                    | 3 (4,7%)         | 61 (95,3) | 27 (42,2%)         | 34 (53,1%)  | 19 (29,7%)  | 41 (64,1%)  | <b>64 (100%)</b> |

*Tabla 24. Tabla de tabulación cruzada del número de pacientes detectados con biopsia estándar y biopsia target. DEF: definición; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo.*

|                              | No<br>cáncer  | CaP           | CaP<br>insignificante | DEF A<br>CaPcs | DEF B<br>CaPcs | DEF C<br>CaPcs | Total |
|------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| <b>BIOPSIA<br/>FUSIÓN</b>    | 14<br>(26,9%) | 38<br>(73,1%) | 15<br>(28,8%)         | 23<br>(44,2%)  | 14<br>(26,9%)  | 26<br>(50,0%)  | 52    |
| <b>BIOPSIA<br/>COGNITIVA</b> | 5<br>(41,7 %) | 7<br>(58,3%)  | 3<br>(25,0%)          | 4<br>(33,3%)   | 2<br>(16,7%)   | 6<br>(50,0%)   | 12    |

Tabla 25. Tabla de pacientes detectados con cada tipo de biopsia target: biopsia COGNITIVA vs biopsia FUSIÓN. DEF: definición; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo.

#### 4.4. Comparación de las lesiones de moderada/baja probabilidad (PIRADS $\leq$ III) con las de alta probabilidad (PIRADS $\geq$ IV).

La comparación de detección de CaP en pacientes con PIRADS  $\leq$  III y pacientes con lesiones altamente sospechosas de CaPcs (PIRADS  $\geq$  IV) es una estrategia bastante interesante, ya que, podremos valorar que pasaría si dejáramos de biopsiar a los pacientes sin lesiones significativas en RMmp. El fin de esta estrategia es disminuir el número de biopsia prostáticas realizadas y sus consecuentes complicaciones y coste asociado. En la *tabla 26* se muestran las características clínicas, la detección de CaP y el tratamiento o estrategia llevada a cabo de ambos grupos.

|  | PIRADS I-III | PIRADS IV-V | p valor |
|--|--------------|-------------|---------|
| N  | 156          | 100         |         |
| TR patológico                                  | 33 (21,4%)   | 39 (43,3%)  | < 0,001 |
| Historia familiar de CaP                       | 33 (24,4%)   | 19 (21,6%)  | 0,591   |
| Tasa de detección global de CaP                | 66 (42,3%)   | 86 (86,0%)  | < 0,001 |
| Tasa de detección global de CaPcs definición A | 3 (1,9%)     | 47 (47,0%)  | < 0,01  |
| Tasa de detección global de CaPcs definición B | 0 (0,0%)     | 28 (28,0%)  | < 0,01  |
| Tasa de detección global de CaPcs definición C | 11 (7,1%)    | 56 (56,0%)  | < 0,001 |
| Gleason <6                                     | 0            | 2 (2,4%)    | < 0,001 |
| Gleason 6                                      | 63 (95,4%)   | 36 (42,4%)  |         |
| Gleason 7 (3+4)                                | 3 (4,6%)     | 19 (22,3%)  |         |
| Gleason 7 (4+3)                                | 0            | 20 (23,5%)  |         |
| Gleason 8                                      | 0            | 6 (7,1%)    |         |
| Gleason >8                                     | 0            | 2 (2,3%)    |         |
| Vigilancia activa                              | 31 (47,0%)   | 7 (8,2%)    |         |
| Prostatectomía radical                         | 18 (27,3%)   | 53 (62,4%)  |         |
| Radioterapia externa                           | 5 (7,6%)     | 10 (11,7%)  |         |
| Braquiterapia                                  | 12 (18,1%)   | 8 (9,4%)    |         |
| Terapia hormonal                               | 0 (0,0%)     | 6 (7,1%)    |         |
| BT + RT  | 0 (0,0%)     | 1 (1,2%)    |         |

Tabla 26. Comparativa entre lesiones PIRADS  $\leq$  III y lesiones de alta probabilidad de CaPcs en RMmp (PIRADS  $\geq$  IV). N: número de pacientes, PIRADS: Prostate Imaging and Reporting and Data System; TR: tacto rectal; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo.

La presencia de las lesiones PIRADS  $\geq$  IV en la RMmp tienen una relación estadísticamente significativa con el tacto rectal patológico (43,3% vs 21,4% en lesiones  $\leq$  PIRADS III,  $p < 0,01$ ).

La tasa de detección global de CaP fue del 42,3% en lesiones PIRADS  $\leq$  III y del 86,0% en PIRADS  $\geq$  IV,  $p < 0,001$ . La realización de biopsia en pacientes con alta probabilidad de CaPcs en RMmp proporciona una elevada tasa de detección de CaP

con Gleason  $\geq 3+4$  (47,0% en PIRADS  $\geq IV$  vs 1,9% en lesiones PIRADS III o menores, siendo esta diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0,01$ ). Como asociamos la biopsia estándar a la biopsia target en todos los pacientes con PIRADS  $\geq IV$  se detecta mayor número de lesiones de menor significación clínica, siendo de un 59,0 % la detección de CaP Gleason  $\geq 3+3$  con al menos 6mm de afectación de cilindro prostático.

Si comparamos el tipo de actitud o tratamiento llevado a cabo en ambos grupos, se realizó prostatectomía radical en un 27,3% de los paciente PIRADS  $\leq III$  frente a un 62,4% en PIRADS  $\geq IV$ ,  $p < 0,001$ . El porcentaje de pacientes tratados mediante RT también es mayor en el grupo de alta probabilidad (11,7% en alta probabilidad vs 7,6% en lesiones de probabilidad baja o indeterminada,  $p < 0,01$ ). La terapia hormonal sólo se aplicó en pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada (Gleason  $\geq 8$ ), los cuales pertenecen a lesiones PIRADS  $\geq IV$ .

Por lo tanto, si dejásemos de biopsiar a los paciente con lesiones  $\leq$  PIRADS III, tan sólo se dejarían de diagnosticar 3 pacientes con Gleason  $\geq 3+4$  (1,9%) y 11 pacientes con CaPcs según la definición C (7,1%). De éstos 11 pacientes, 1 recibió RT y 4 BT. Y un total de 6 pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical, evidenciando un infradiagnóstico de Gleason en un 33,3 % de los pacientes, ya que tan sólo 2 de los pacientes intervenidos presentaron Gleason 3+3 en los cilindros de biopsia prostática y Gleason 3+4 en la histología de la pieza quirúrgica.

Si relacionamos estos 2 pacientes con los factores de riesgo clínicos, podemos observar que 1 de ellos presentan tacto rectal patológico (indicativo de biopsia) y otro paciente presenta un iPSA  $< 15\%$  y una dPSA elevada ( $> 0,20$  ng/mL/mL) (alta sospecha clínica de CaP). Por lo tanto, de forma individualizada estos 2 pacientes podrían precisar la realización de biopsia de próstata cognitiva o sistemática aunque

la RMmp presente intermedia probabilidad de CaPcs (tabla 27), sin que ningún paciente con lesiones significativas se dejase de diagnosticar.

| Número paciente | PSA al diagnóstico (ng/mL) | iPSA (%) | dPSA (ng/mL) | TR | PIRADS RMmp | Lateralidad lesión índice RMmp | Lateralidad lesión índice pieza PR | Volumen tumoral en pieza de PR (%) | Recidiva bioquímica |
|-----------------|----------------------------|----------|--------------|----|-------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Pac. 60         | 9,24                       | 9,83     | 0,48         | -  | 3           | Derecha                        | Derecha                            | 25,8                               | No                  |
| Pac. 263        | 4,23                       | 18,91    | 0,12         | +  | 3           | Bilateral                      | Izquierdo                          | 26                                 | No                  |

Tabla 27. Pacientes Gleason 3+4 en pieza histológica de PR con lesiones PIRADS  $\leq$  III en RMmp. Pac: paciente, PSA: antígeno específico prostático; iPSA: índice de PSA; dPSA: densidad de PSA; TR: tacto rectal, PR: prostatectomía radical.

Si hubiésemos indicado BTR-P de inicio en pacientes con TR positivo, dPSA  $>$  20ng/mL<sup>2</sup> y/o iPSA  $\leq$  15% hubiésemos detectado dos de los tres pacientes con Gleason  $\geq$  3+4. Y si indicamos la biopsia sistemática en todos los pacientes PIRADS  $\leq$  III sobre-diagnosticaríamos el CaP insignificante en 63 de los 156 (40,4%).

## 4.5. Lesiones indeterminadas en RMmp de próstata (PIRADS III).

### 4.5.1. Relación de variables clínicas y detección de CaP.

Como bien pudimos observar en los resultados anteriores, las lesiones  $\leq$  PIRADS III presenta una tasa muy baja de detección de CaPcs, tan sólo el 1,9%. Si estas lesiones las analizamos por separado, pudimos observar que las lesiones PIRADS II no presentan tumores significativos (0,0%), y si no biopsiáramos las lesiones PIRADS III, hubiésemos dejado de diagnosticar tan sólo un 3,3% de los pacientes. Aunque se

trata de un ínfimo porcentaje, la decisión de no biopsiar las lesiones PIRADS III sigue siendo un gran tema de debate y desacuerdo entre expertos, y se tiende a realizar esta decisión de forma individualizada dependiendo de las características clínicas previas del paciente.

Por estas razones, hemos realizado un análisis univariante de esta subcohorte de pacientes con lesiones PIRADS III.

Un total de 92 pacientes presentaron RMmp con lesiones PIRADS III o indeterminadas, 51 fueron negativas para CaP, y en 42 pacientes se diagnosticó CaP. La relación de las características clínicas de los pacientes con la positividad o negatividad de CaP se representan en la siguiente *tabla 28*.

Las lesiones PIRADS III que presentaron CaP tienen una mediana de dPSA de  $0,13 \pm 0,10$  vs  $0,09 \pm 0,06$  mg/mL/mL para los pacientes sin cáncer de próstata, siendo ésta diferencia clínicamente significativa ( $p = 0,019$ ). El resto de variables clínicas no presentan relación estadística ante la presencia o no de lesiones tumorales.

|                                       | BTR-P positiva para CaP (n = 41) | BTR-P negativa (n = 51) | p valor |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------|
| <b>Pacientes, n (%)</b>               | 41 (44,6%)                       | 51 (55,4 %)             |         |
| <b>Mediana PSA, ng/mL (DE)</b>        | $5,76 \pm 1,75$                  | $5,70 \pm 2,78$         | 0,39    |
| <b>Mediana iPSA, % (DE)</b>           | $15,88 \pm 7,77$                 | $14,96 \pm 6,42$        | 0,93    |
| <b>Mediana dPSA, ng/mL/mL (DE)</b>    | $0,13 \pm 0,10$                  | $0,09 \pm 0,06$         | 0,019   |
| <b>Tacto rectal patológico, n (%)</b> | 10 (24,4%)                       | 9 (17,6 %)              | 0,49    |

*Tabla 28. Características de los pacientes PIRADS III con biopsia sistemática positiva para CaP. PSA: antígeno específico de la próstata; dPSA: densidad de PSA; DE: desviación estándar.*

Si relacionamos las variables clínicas según el punto de corte que se ha establecido como sospechoso de forma general para el diagnóstico de CaP [78] podemos observar que:

1. Para la detección de **CaP global** en lesiones PIRADS III (*tabla 29*):

- El valor de PSA  $\leq 10$  ng/mL o mayor a 10 ng/mL no presenta relación estadísticamente significativa,
- El iPSA  $\leq 15\%$  no se relaciona con mayor detección de CaP,
- En cuanto a la relación de la dPSA, el punto de cohorte de  $< 0,10$ ; de  $0,10-0,20$  y  $\geq 0,20$  ng/mL/mL no se relaciona con la presencia o ausencia de CaP,
- Tampoco existen diferencias para la detección de CaP entre pacientes con TR patológico o normal.

|                         | Detección global de CaP (n = 41) | No CaP (n = 51) | p valor |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------|---------|
| PSA 4-10 ng/mL          | 40 (97,6%)                       | 45 (88,2%)      | 0,126   |
| PSA > 10 ng/mL          | 1 (2,4%)                         | 6 (11,8%)       |         |
| iPSA $\leq 15\%$        | 18 (43,9%)                       | 26 (51%)        | 0,45    |
| iPSA > 15%              | 22 (53,7%)                       | 25 (49%)        |         |
| dPSA < 0,10 ng/mL/mL    | 13 (31,7%)                       | 26 (51%)        | 0,097   |
| dPSA 0,10-0,20 ng/mL/mL | 20 (48,8%)                       | 21 (41,2%)      |         |
| dPSA > 0,20 ng/mL/mL    | 8 (19,5%)                        | 4 (7,8%)        |         |
| TR negativo             | 31 (75,6%)                       | 40 (81,6%)      | 0,49    |
| TR patológico           | 10 (24,4%)                       | 9 (18,4%)       |         |

*Tabla 29. Relación entre PSA, iPSA, dPSA y TR con la tasa de detección de Ca en lesiones PIRADS III. PSA: antígeno específico prostático; iPSA: índice de PSA; dPSA: densidad de PSA; TR: tacto rectal.*

Sin embargo, si relacionamos la detección del CaP con el punto de cohorte de la dPSA de 0,15 ng/mL/mL, hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la ausencia de CaP y la dPSA < a 0,15 ng/mL/mL ( $p = 0,012$ ), observando que la mayoría de los pacientes con biopsias negativas (82,4%) presentaron una dPSA < 0,15 ng/mL/mL (tabla 30).

|               | dPSA < 0,15 ng/mL/<br>mL | dPSA ≥ 0,15 ng/mL/<br>mL | p valor |
|---------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| No CaP        | 42 (82,4%)               | 9 (17,6%)                | 0,012   |
| Presencia CaP | 24 (58,5%)               | 17 (41,5%)               |         |

Tabla 30. Relación entre dPSA con la tasa de detección de CaP en lesiones PIRADS III. dPSA: densidad de PSA.

2. Para la detección de **CaPcs** en lesiones PIRADS III (tabla 31):

En la comparación univariable según la definición de CaPcs A y C (no se diagnóstico ningún paciente con CaPcs según la definición B (Gleason ≥ 4+3) en las lesiones PIRADS III) **sólo observamos diferencias estadísticamente significativas en el iPSA y la dPSA para la definición C.**

Si bien es cierto, la definición A engloba tan sólo 3 pacientes. Dos de estos tres pacientes presentaban TR patológico y/o dPSA > 0,20 ng/mL<sup>2</sup> y/o iPSA ≤ 15%.

Existe un 64,7% de los pacientes con CaPcs definición C con iPSA ≤ 15% frente a un 29,4% que no lo presentaban ( $p = 0,02$ ).

Y en cuanto a la dPSA, detectamos CaPcs en un 47,1% con dPSA > 0,20 ng/mL/mL vs un 35,3% entre 0,10-0,20 ng/mL/mL y un 17,6% < a 0,10 ng/mL/mL ( $p < 0,01$ ). Todos los pacientes con **dPSA > 0,20 ng/mL/mL** presentaron **CaPcs según la definición C** (Gleason ≥ 3+3 con al menos 6mm de afectación de cilindro).

El resto de variables no presentan relación estadística con la detección de CaPcs C, ni ninguna de ellas con la detección de CaPcs según la definición A (Gleason  $\geq$  3+4).

|                           | CaPcs A   | No CaPcs A | p valor |                           | CaPcs C    | No CaPcs C | p valor |
|---------------------------|-----------|------------|---------|---------------------------|------------|------------|---------|
| PSA 4-10 ng/mL            | 3 (100%)  | 37 (97,4%) | 0,77    | PSA 4-10 ng/mL            | 17 (100%)  | 23 (95,8%) | 1,00    |
| PSA > 10 ng/mL            | 0 (0%)    | 1 (2,6%)   |         | PSA > 10 ng/mL            | 0 (0%)     | 1 (4,2%)   |         |
| iPSA $\leq$ 15%           | 2 (66,7%) | 16 (42,1%) | 0,70    | iPSA $\leq$ 15%           | 11 (64,7%) | 7 (29,2%)  | 0,02    |
| iPSA > 15%                | 1 (33,3%) | 21 (55,3%) |         | iPSA > 15%                | 5 (29,4%)  | 17 (70,8%) |         |
| dPSA < 0,10 ng/mL/mL      | 0 (0%)    | 13 (34,2%) | 0,08    | dPSA < 0,10 ng/mL/mL      | 3 (17,6%)  | 10 (41,7%) | < 0,01  |
| dPSA 0,10-0,20 ng/mL/mL   | 1 (33,3%) | 19 (50,0%) |         | dPSA 0,10-0,20 ng/mL/mL   | 6 (35,3%)  | 14 (58,3%) |         |
| dPSA > 0,20 ng/mL/mL      | 2 (66,7%) | 6 (15,8%)  |         | dPSA > 0,20 ng/mL/mL      | 8 (47,1%)  | 0 (0,0%)   |         |
| dPSA < 0,15 ng/mL/mL      | 1 (33,3%) | 23 (60,5%) | 0,56    | dPSA < 0,15 ng/mL/mL      | 8 (47,1%)  | 16 (66,7%) | 0,20    |
| dPSA $\geq$ 0,15 ng/mL/mL | 2 (66,7%) | 15 (39,5%) |         | dPSA $\geq$ 0,15 ng/mL/mL | 9 (52,9%)  | 8 (33,3%)  |         |
| TR negativo               | 2 (66,7%) | 29 (76,3%) | 1,00    | TR negativo               | 10 (58,8%) | 21 (87,5%) | 0,06    |
| TR patológico             | 1 (33,3%) | 9 (23,7%)  |         | TR patológico             | 7 (41,2%)  | 3 (12,5%)  |         |

Tabla 31. Relación entre PSA, iPSA, dPSA y TR con la tasa de detección de CaPcs en lesiones PIRADS III. PSA: antígeno específico prostático; iPSA: índice de PSA; dPSA: densidad de PSA; TR: tacto rectal. A: definición A, C: Definición C.

## 4.5.2. Evolución de los pacientes PIRADS III y biopsia

### negativa.

Del total de los 51 pacientes con lesiones PIRADS III y biopsia negativa tan solo 1 (1,96%) han presentado CaP durante su seguimiento. El tiempo transcurrido entre la primera biopsia y la biopsia positiva fue de 10 meses. El diagnóstico anatomopatológico fue de muy bajo riesgo (Patrón de Gleason 3+3 en un sólo cilindro con afectación del 10% (1,5mm) del mismo), por lo que, se decidió vigilancia activa, encontrándose el paciente sin progresión en el momento actual.

Durante el seguimiento de los 51 pacientes, se realizaron 12 nuevas RMmp ante la sospecha de CaP (23,5%). La mediana de tiempo entre la primera BTR-P y la segunda RMmp fue de 12 meses  $\pm$  6,97 DE. Tan solo 3 pacientes presentaron PIRADS  $\geq$  IV, dos PIRADS IV y un PIRADS V. La lesión sospechosa de muy alta probabilidad resultó ser negativa para malignidad, con un diagnóstico anatomopatológico de prostatitis crónica granulomatosa. Las dos lesiones PIRADS IV, uno de los pacientes fue biopsiado de forma cognitiva con resultado de hiperplasia benigna prostática y el otro paciente presentó negativa para la realización de biopsia, pendiente de nuevo control de PSA de seguimiento. 6 pacientes fueron biopsiados durante el seguimiento, lo que corresponde con un 11,8% del total de pacientes con biopsias previas negativas (*tabla 32*).

|  | N (%)      | AP 2as BTR-P   |
|--|------------|--|
| Pacientes biopsiados durante el seguimiento                                | 6 (11,8%)  |  |
| Pacientes con 2ª biopsia positiva  | 1 (1,96%)  | G 3+3 en un sólo cilindro con afectación del 10% (1,5mm)       |
| Tiempo medio de seguimiento entre primera RMmp y BTR-P diagnóstica (meses) | 12         |  |
| Número de 2as RMmp realizadas durante el seguimiento                       | 12 (23,5%) |  |
| PIRADS 2as RMmp:   |            |  |
| - PIRADS II:   | 9 (75%)    | No biopsiados  |
| - PIRADS III:  | 0 (0%)     | No procede   |
| - PIRADS IV:   | 2 (16,7%)  | 1. Cambios glandulares de hiperplasia<br>2. Rechazo de biopsia |
| - PIRADS V:  | 1 (8,3%)   | Prostatitis crónica granulomatosa                              |

Tabla 32. Evolución de las lesiones PIRADS III con biopsia negativa. AP: anatomía patológica, BTR-P: biopsia transrectal de próstata, RMmp: resonancia magnética multiparamétrica, G: Gleason.

#### 4.6. Número de biopsia de próstata evitadas:

Tras evidenciar la baja tasa de detección que presentan las lesiones  $\leq$  a PIRADS III, colocar el punto de corte de positividad de la RMmp en  $\geq$  PIRADS IV parece ser una estrategia diagnóstica muy prometedora.

Con el uso de la resonancia magnética previo a la primera biopsia en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, seguida de la biopsia target y estándar de los pacientes con lesiones sospechosas (PIRADS  $\geq$  IV) y seguimiento evolutivo de los pacientes con lesiones de baja o intermedia probabilidad (PIRADS  $\leq$  III) **podríamos haber evitado un total de 156 biopsias prostáticas**, lo que corresponde a un **61%** del total de pacientes (156/256 pacientes del grupo 2), dejando de diagnosticar un

40% de Gleason 3+3 y con tan sólo la pérdida de 3 pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo (Gleason  $\geq$  3+4).

Estos 3 pacientes podrían haber sido diagnosticados durante el seguimiento o indicada la biopsia de forma inmediata en dos de ellos, ya que:

- uno de ellos presentaba tacto rectal patológico y dPSA de 0,25 ng/mL/mL,
- otro presentaba dPSA de 0,26 ng/mL/mL y un iPSA de 11,19%,
- y el tercero no presenta características clínicas que aumenten la probabilidad de CaP (PSA 5 ng/mL, iPSA 17,14%, dPSA 0,11 ng/mL/mL y TR no patológico), pero podría haberse diagnosticado durante el seguimiento.

## **5. RELACIÓN ENTRE LA RMmp Y LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL.**

De los 109 pacientes intervenidos de CaP un total de 71 pertenecían al grupo 2, en los que se llevó a cabo la realización de la RMmp previa a la biopsia. En 65 pacientes pudimos analizar la concordancia de las lesiones índice descritas en el informe radiológico de la RMmp y el informe histológico de la pieza de PR.

Un 80% (52/65) de los pacientes presentaron concordancia entre la lateralidad de la localización de la lesión índice en RMmp y pieza de PR. En el 20% restante la RMmp no fue capaz de detectar la lesión índice o existía discrepancia en cuanto a la lateralidad de la misma. En estos 13 pacientes hemos co-relacionado, mediante un análisis univariable, el tamaño de la lesión índice y el volumen prostático, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas que puedan relacionarse con la discrepancia o el fallo de la RMmp (*Tabla 33*).

|   | Pacientes, n (%) | Relación tamaño lesión índex de nódulo dominante   | Relación con volumen prostático                                     | p valor |
|---|------------------|--|---|---------|
| <b>Número de pacientes con RMmp previa PR</b>   | 65               | NP   | NP  |         |
| <b>Concordancia de la lateralidad de positividad de RMmp con lateralidad lesión índex en pieza PR</b> | 52 ( 80%)        | NP   | NP  |         |
| <b>No concordancia entre lateralidad de RMmp y lateralidad lesión índex pieza PR</b>                  | 13 (20%)         | Tamaño nódulo dominante:<br>- < 10mm: 4 (33,3%)<br>- 10-20mm: 7 (58,3%)<br>- > 20 mm: 1 (8,3%) | Volumen prostático:<br>- ≤ 50 mL: 9 (69,2%)<br>- > 50 mL: 4 (30,8%) | 0,713   |

*Tabla 33. Relación de la RMmp de próstata con la pieza de PR en pacientes con resonancia previa a biopsia y tratados mediante prostatectomía radical. PR: prostatectomía radical, RMmp: resonancia magnética multiparamétrica. NP: no procede.*

La *tabla 34* muestra la relación que existe entre la escala de PIRADS y la presencia o no de margen quirúrgico o extensión extraprostática (EEP) en pieza de prostatectomía radical. Se puede observar como a medida que aumenta la probabilidad de CaP en la RMmp aumenta la presencia de margen quirúrgico y extensión extraprostática tumoral. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el valor del PIRADS y la presencia o no de margen quirúrgico, sin embargo, la presencia de extensión extraprostática se relaciona significativamente con la escala de PIRADS, observando mayor porcentaje de afectación de extensión extraprostática en lesiones  $\geq$  IV ( $p = 0,03$ ). Los 4 varones con PIRADS V intervenidos presentaron extensión extraprostática, lo que corresponde al 100%.

En las lesiones de bajo intermedio riesgo (PIRADS  $\leq$  III) la tasa de detección de EEP es menor al 30%, 28,6% en PIRADS II y 18,2% en lesiones PIRADS III.

|                                   | PIRADS II<br>(n = 7) | PIRADS III<br>(n = 11) | PIRADS IV<br>(n = 49) | PIRADS V<br>(n = 4) | p valor |
|-----------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|---------|
| <b>Margen quirúrgico POSITIVO</b> | 0 (0%)               | 5 (45,5%)              | 21 (42,8%)            | 3 (75%)             | 0,074   |
| <b>Margen quirúrgico NEGATIVO</b> | 7 (100%)             | 6 (54,5%)              | 28 (57,1%)            | 1 (25%)             |         |
| <b>EEP</b>                        | 2 (28,6%)            | 2 (18,2%)              | 23 (46,9%)            | 4 (100%)            | 0,030   |
| <b>AUSENCIA DE EEP</b>            | 5 (71,4%)            | 9 (81,8%)              | 26 (53,1%)            | 0 (0%)              |         |

*Tabla 34. Relación de la escala PIRADS de la RMmp de próstata con la pieza de PR (margen quirúrgico positivo y extensión extraprostática) en pacientes con resonancia previa a biopsia y tratados mediante prostatectomía radical. EEP: extensión extraprostática.*

## **6. REESTADIAJE DE GLEASON DE BIOPSIA PROSTÁTICA CON PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL:**

En un 34,9% (38/109) de los pacientes intervenidos de PR hubo una elevación de la escala de Gleason de la muestra histológica de biopsia prostática a la pieza de PR. De éstos 38 pacientes, 13 pertenecen al grupo 1 (34,2%) y 25 al grupo 2 (35,2%). Si dividimos el grupo 2 según la afectación por PIRADS, tan sólo 6 (un 24% del total) pacientes con lesiones PIRADS  $\leq$  III presentaron infraestadiaje de Gleason, todos ellos con Gleason 3+3 en la biopsia de próstata y Gleason 3+4 en la pieza de PR. El infraestadiaje en las lesiones PIRADS  $\geq$  IV es mayor, representando un total de 76% (19/25) del total de los infraestadijes del grupo de la resonancia. En el grupo 1, 9 de los 13 pacientes (lo que corresponde a un 69,0% del total del grupo) presentaron elevación de Gleason 3+3 en biopsia a 3+4 en pieza de prostatectomía. Casi el 80%

de los pacientes con Gleason 3+3 en la biopsia prostática están infradiagnosticados, presentando un patrón sumatorio de Gleason 3+4 en la pieza de PR.

Durante el seguimiento, tan sólo 4 de los 109 pacientes intervenidos (3,7%) ha presentado recidiva bioquímica, un 50% antes de los 18 meses y el otro 50% a los 18 meses (*tabla 35*).

|  | Pacientes, n (%)  | Datos progresión y recidiva, n (%)   |
|--|---|--|
| <b>Número de pacientes intervenidos</b>                | 109<br>- Grupo 1: 38<br>- Grupo 2: 71   |  |
| <b>Progresión de Gleason entre BTR-P y pieza de PR</b> | 38 (34,9%)<br>- Grupo 1: 14 (36,8%)<br>- Grupo 2: 25 (35,2%)<br>• PIRADS II: 1 (4,0%)<br>• PIRADS III: 5 (20,0%)<br>• PIRADS IV: 18 (72,0%)<br>• PIRADS V: 1 (4,0%) | Progresión G 3+3 → 3+4 : 30 (78,9%)<br>Progresión G 3+4 → 4+3: 5 (13,2%)<br>Progresión G 4+3 → 4+4: 1 (2,6%)<br>Progresión G 4+4 → 4+5: 2 (5,3%) |
| <b>CaPcs (G ≥ 3+4) en BTR-P</b>                        | 52 (47,7%)  |  |
| <b>CaPcs (G ≥ 3+4) en pieza PR</b>                     | 82 (75,2%)  |  |
| <b>Patrón de Gleason BTR-P</b>                         | Gleason < 6: 2 (1,8%)<br>Gleason 3+3: 55 (50,5%)<br>Gleason 3+4: 25 (22,9%)<br>Gleason 4+3: 16 (14,7%)<br>Gleason 4+4: 10 (9,2%)<br>Gleason > 8: 1 (0,9%)           |  |
| <b>Patrón de Gleason PR</b>                            | Gleason < 6: 2 (1,8%)<br>Gleason 3+3: 25 (22,9%)<br>Gleason 3+4: 56 (51,4%)<br>Gleason 4+3: 17 (15,6%)<br>Gleason 4+4: 7 (6,5%)<br>Gleason > 8: 2 (1,8%)            |  |
| <b>RBQ tras PR</b>                                     | 4 (3,7%)  | Recidiva a los 6 meses: 1 (25%)<br>Recidiva a los 12 meses: 1 (25%)<br>Recidiva a los 18 meses: 2 (50%)  |

*Tabla 35. Relación de escala de Gleason entre biopsia prostática y análisis histológico de pieza de prostatectomía radical en los 109 pacientes intervenidos de PR. BTR-P: biopsia transrectal de próstata, PR: prostatectomía radical, RMmp: resonancia magnética multiparamétrica, RBQ: recidiva bioquímica.*

## **7. COMPLICACIONES DE LAS BIOPSIAS PROSTÁTICAS:**

La tasa de complicaciones se analizó de acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo, una de las clasificaciones post-intervencionistas más usadas en el ámbito médico-quirúrgico [171].

El porcentaje de complicaciones de las biopsias transrectales de próstata fue muy bajo, tan sólo un 9,7% del total de pacientes incluidos en el estudio. Del total de 40 pacientes que presentaron complicaciones tras la biopsia prostática, 35 de ellos fue por leves complicaciones que se resolvieron en domicilio con reposo y antiinflamatorios (Grado 1 de la clasificación de Clavien-Dindo) y tan sólo 5 de ellos precisaron antibiótico endovenoso con necesidad de ingreso hospitalario (complicación Grado 2 de Clavien-Dindo). Ninguno de los pacientes presentó complicaciones  $\geq$  grado 3 de Clavien-Dindo.

La complicación más frecuente fue la hematuria, seguido de infección del tracto urinario (ITU) y hemospermia. A continuación se describen todas las complicaciones descritas:

- Hematuria: 4,4% (18/411 pacientes),
- ITU: 2,9% (12/411 pacientes),
- Hemospermia: 2,2% (9/411 pacientes),
- Rectorragia: 0,7% (3/411 pacientes),
- Fiebre: 0,7% (3/411 pacientes),
- Sepsis: 0,5% (2/411 pacientes),
- Uretrorragia: 0,5% (2/411 pacientes),
- Orquitis: 0,2% (1/411 pacientes),
- Retención aguda de orina (RAO): 0,2% (1/411 pacientes).

No existen diferencias en cuanto al desarrollo de complicaciones entre ambos grupos, ni entre el tipo de técnica de biopsia utilizada (*Tabla 36*).

Del total de 40 pacientes que presentaron complicaciones, 13 de ellos pertenecen al grupo 2 con lesiones de RMmp PIRADS  $\leq$  III. Por lo tanto, si aplicáramos la estrategia diagnóstica de no biopsiar a este tipo de lesiones de baja o intermedia probabilidad, además de evitar una importante cantidad de biopsias (156) **evitaríamos** un 5,1% de las complicaciones del grupo 2, que corresponden a un **32,5% del total de las complicaciones**.

| Tipo de biopsia                      | Presencia de EESS | Ausencia de EESS | p valor |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|---------|
| <b>Total de estudio (n = 411)</b>    | 40 (9,7%)         | 371 (90,3%)      |         |
| <b>GRUPO 1 (n = 155)</b>             | 20 (12,9%)        | 135 (87,1%)      | 0,09    |
| <b>GRUPO 2 (n = 256)</b>             | 20 (7,8%)         | 236 (92,2%)      |         |
| <b>Biopsia sistemática (n = 311)</b> | 33 (10,6%)        | 278 (89,4%)      | 0,289   |
| <b>Biopsia target (n = 100)</b>      | 7 (7%)            | 93 (93%)         |         |

*Tabla 36. Complicaciones de la biopsia transrectal de próstata.*

## **8. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON BIOPSIA DE PRÓSTATA NEGATIVA PARA MALIGNIDAD:**

Un total de 178 pacientes presentaron biopsias negativas en el primer screening de nuestro estudio, 73 en el grupo 1 y 105 en el grupo 2. Durante el seguimiento, 4 pacientes del grupo 1 y 3 del grupo 2 fueron perdidos, por lo tanto, la “n” total de grupo 1 y 2 para valorar la verdadera negatividad de estas primeras biopsias fue de

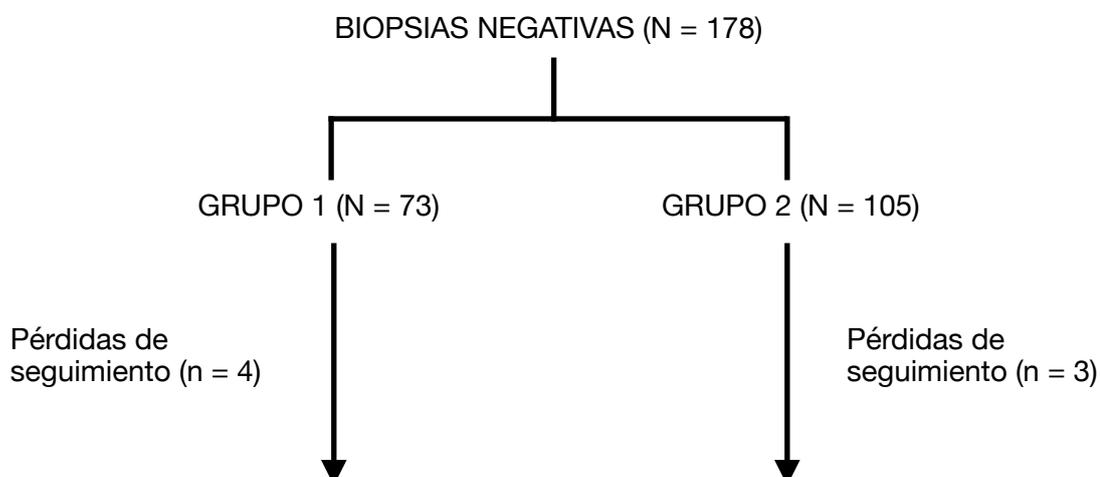
69 y 102, respectivamente. En la *tabla 37* se puede observar el seguimiento de éstos pacientes.

### **8.1. Seguimiento grupo 1:**

Durante los primeros 12 meses de seguimiento, no hemos diagnosticado ningún paciente con CaP. Tan sólo un paciente presentó CaP a los 18 meses de seguimiento. En la *tabla 37* se puede observar la evolución del resto de pacientes, y tan sólo 3 de ellos desarrollaron CaP de bajo riesgo (Gleason 3+3) a lo largo del seguimiento.

### **8.2. Seguimiento grupo 2:**

En *tabla 37* también podemos observar la evolución de los pacientes del grupo experimental. La ausencia de CaP en la muestra de biopsia de anatomía patológica del PIRADS V, fue un verdadero error de la biopsia target, ya que la rebiopsia cognitiva a los 6 meses diagnosticó un CaP agresivo (Gleason 4+3), por lo tanto, no debemos considerarlo como falso positivo de la RMmp, sino como un fallo de la biopsia. Tan sólo 2 de los 14 pacientes con lesiones PIRADS IV y biopsia negativa (14,3%) han sido diagnosticado de CaP (Gleason 3+3 y Gleason 4+4) durante el seguimiento. Y sólo un paciente presentó CaP de muy bajo riesgo en lesiones PIRADS III, y ninguno en lesiones PIRADS II.



|  | GRUPO 1 (N = 69)   | GRUPO 2 (N = 102)   |
|--|--|---|
| <b>Presencia de CaP a los 12 meses</b>                   | 0 (0,0%)   | 1 (0,9%)  |
| <b>Presencia de CaP a los 18 meses</b>                   | 1 (1,4%)   | 2 (1,9%)  |
| <b>Presencia global de CaP a lo largo de seguimiento</b> | 4 (5,8%)<br>- 14 meses → Gleason 3+3<br>- 21 meses → Gleason 3+3<br>- 35 meses → Gleason 3+3<br>- 38 meses → Gleason 3+3 | 4 (3,9%)<br>- PIRADS V → 5 meses → Gleason 4+3<br>- PIRADS III → 18 meses → Gleason 3+3<br>- PIRADS IV → 26 meses → Gleason 3+3<br>- PIRADS IV → 30 meses → Gleason 4+4 |

*Tabla 37. Diagrama y tabla descriptiva de pacientes con biopsia prostática negativa. N: número de pacientes. CaP: cáncer de próstata, PIRADS: Prostate Imaging Reported and Data System.*

# VI. DISCUSIÓN

*“El objeto de toda discusión no debe ser el triunfo, sino el progreso”*

*Joseph Joubert*

## **VI. DISCUSIÓN:**

### **1. Aportaciones del estudio:**

Se trata del primer estudio español de características prospectivas en paciente con sospecha de cáncer de próstata haciendo uso de la RMmp de próstata previo a la primera biopsia (biopsia naïve), y el único presentado a nivel mundial hasta el momento, comparándolo con un grupo de diagnóstico basado en la técnica estándar (sin RMmp previa), que incorpora datos de seguimiento de los pacientes de al menos 18 meses. El estudio PRECISION presenta la evolución de sus pacientes, pero no nos da información del tiempo transcurrido en meses [135] y van der Leest et al, presenta el seguimiento de su estudio durante 18 meses (según su diagrama presentado del estudio), pero sin conocer el tiempo de aparición de los eventos durante el seguimiento. Es un estudio prospectivo y aleatorizado sin sesgo interobservador, ya que todas nuestras resonancias fueron informadas por el mismo radiólogo. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a biopsia aleatorizada de 12 cilindros, con el fin de poder analizar que pasaría en los pacientes de baja o intermedia probabilidad de CaP en RMmp si no los biopsiásemos, igual que, lo que ocurre en aquellos pacientes con alta probabilidad si solamente realizáramos biopsia target. Este estudio ayuda a confirmar y aumenta el nivel de evidencia de la combinación de la RMmp y biopsia target en la detección y localización del CaPcs en pacientes sin biopsia previa, al igual que nos ayudará a resolver dudas planteadas en nuestra práctica clínica habitual.

Dadas las características del estudio, nuestros resultados aportan un nivel de evidencia 1b, en que, el uso de la RMmp de próstata previo a la biopsia naïve detecta mayor porcentaje de CaPcs, permitiendo disminuir el número de pacientes biopsiados,

con la pérdida de un porcentaje muy bajo de tumores significativos en pacientes con lesiones no sospechosas en la RMmp (1,9%). Además la evitación de la biopsia de próstata en estos pacientes permite abolir un 5,1% de complicaciones derivadas de la misma.

Para nuestra práctica clínica habitual, este estudio nos aporta una importante evidencia en la toma de decisiones del diagnóstico del CaP: solicitar RMmp previo a biopsia naïve, evitando e individualizando según factores clínicos la realización de biopsias en lesiones de baja o intermedia probabilidad en la resonancia de próstata e indicar con seguridad la biopsia sobre nuestros pacientes con informe radiológico de la RMmp de próstata PIRADS  $\geq$  IV.

## **2. Tasa de diagnóstico de CaP y CaPcs en pacientes con biopsia estándar aleatoria vs biopsia guiada por RMmp.**

En nuestro estudio, la detección global de CaP y CaPcs no difiere entre el grupo de la biopsia estándar aleatoria y el grupo de la RMmp previo a biopsia. La tasa de detección de CaP global fue de un 52,9% en el grupo 1 y un 59,4% en el grupo 2,  $p = 0,199$ . La tasa de detección de CaPcs según la definición A fue de un 24,5% en el grupo de biopsia estándar y un 19,5% en el grupo de RMmp previa a la biopsia,  $p = 0,232$ , ambas sin diferencias estadísticamente significativas.

Aunque los primeros estudios, en pacientes sin biopsia previa, que comparan estos dos grupos de pacientes muestran diferencias estadísticamente significativas, cohortes más recientes presentan grupos más homogéneos sin diferencias en cuanto a la detección de CaP ni CaPcs, como ocurre en nuestros datos arriba presentados.

Park et al [172] en un estudio prospectivo y aleatorizado, con una cohorte de tan sólo 85 pacientes, 44 en el brazo de RMmp previa a biopsia y 41 en el brazo de biopsia estándar, muestra un 25,0% de CaP Gleason  $\geq$  3+4 para RMmp previa a biopsia frente a un 4,54% de biopsia sistemática ( $p = 0,03$ ). Panebianco et al, con un total de 1140 pacientes sin biopsia previa recogidos de forma prospectiva y aleatorizada, muestra una mayor tasa de detección de CaP en pacientes con RMmp previa y biopsia target + estándar del 94,7%, frente a un 37,7% en biopsia estándar en la primera estrategia de diagnóstico. En el grupo de biopsia estándar inicial negativa, un 52,4% presentaron CaP tras la segunda estrategia de diagnóstico (RMmp previo a biopsia) [80].

Baco y colegas presenta un grupo de 175 pacientes con PSA entre 4-10 ng/mL y sin biopsia previa randomizados a ambas estrategias diagnósticas. Sin embargo, éstos autores no encuentran diferencias entre la detección global de CaP ni CaPcs. La tasa de detección global de CaP fue de 59% y 54% ( $p = 0.4$ ) para RMmp previa biopsia y estrategia de biopsia estándar, respectivamente. La tasa de detección de CaPcs según la definición A (Gleason  $\geq$  3+4) fue de 44% vs 49% ( $p = 0.5$ ) [173]. Resultados similares son obtenidos por Tontilla et al, sin encontrar diferencias estadísticas para el diagnóstico de CaP ni CaPcs entre ambas estrategias (RMmp previo biopsia vs biopsia estándar: 64% vs 57%,  $p = 0,5$  para CaP y 55% vs 45%,  $p = 0,8$  para CaPcs) [174].

En ésta comparación de grupos, estamos enfrentando un grupo de pacientes con biopsia estándar sin resonancia previa frente a pacientes con biopsia target y/o estándar dependiendo de la positividad de la RMmp, es decir, todos los pacientes presentan biopsia estándar. Por lo tanto, al tratarse de dos grupos homogéneos en

cuanto a la prevalencia de la enfermedad la tasa de detección de CaP y CaPcs debe ser similar.

Por lo tanto, **la estrategia interesante de comparación debe ser entre el grupo de biopsia estándar aleatoria sin RMmp previa frente al grupo de pacientes con RMmp positiva, evitando la realización de BTR-P en aquellos pacientes con RMmp negativa para CaPcs.**

Basándonos en esta estrategia, en nuestro estudio, en el grupo 1, con la estrategia de diagnóstico estándar, todos los pacientes presentan sospecha de CaP, ya sea por la elevación de PSA o por TR patológico, por lo cual, no podemos evitar ninguna de las biopsia, los 155 pacientes deben someterse a la misma. En el grupo experimental, realizamos RMmp como primera herramienta diagnóstica de cribaje, permitiéndonos evitar la realización de biopsia prostática en paciente con resonancia negativa. Del total de 256 pacientes sometidos a RMmp 100 presentaron alta o muy alta probabilidad de CaPcs, a los que se les indicó la biopsia. Los 156 pacientes restantes presentaban baja o intermedia probabilidad de CaPcs, y no presentarían indicación de BTR-P, donde realizaríamos un seguimiento clínico. Por lo tanto, la estrategia del grupo 1 precisa biopsiar al 100% de los pacientes frente a un 39% en el grupo de la resonancia.

Esta estrategia de diagnóstico ha demostrado un aumento en la detección de CaP y CaPcs a favor del grupo de la RMmp previa a la biopsia. La tasa de detección de CaP en el grupo PIRADS  $\geq$  IV fue del 86,0% frente a un 52,9% en el grupo de biopsia estándar aleatoria,  $p < 0,001$ . La detección de CaPcs según la definición A, B y C para la biopsia aleatoria es del 24,5%, 10,3% y 29,0%, respectivamente. Para el mismo orden de definiciones la detección de la biopsia combinada ante la presencia

de lesiones sospechosas en la RMmp es del 47,0%, 28,0% y 56,0% respectivamente. Para las tres definiciones existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,001$ .

Dos estudios controlados y randomizados también investigaron estas dos estrategias diagnósticas en pacientes sin biopsia previa [135, 175].

Uno de estos dos importantes estudios es el PRECISION, un estudio multicéntrico europeo de no inferioridad llevado a cabo de forma prospectiva en 11 ciudades y 25 centros. Un total de 500 varones se randomizaron en dos grupos: RMmp previo biopsia contra biopsia estándar de 10-12 cilindros vía transrectal. De estos 500 pacientes, 252 pertenecieron al grupo de la RMmp previo a la biopsia. Se consideró RMmp positiva para CaPcs las lesiones  $\geq$  a PIRADS III. Los 71 pacientes con lesiones  $\leq$  PIRADS II no fueron sometidos a biopsia estándar, frente a 175 con lesiones  $\geq$  a PIRADS III los cuales fueron sometidos a biopsia target (sin biopsia sistemática) transperineal o transrectal. La estrategia de RMmp previa a biopsia detectó 37,7% (95% IQ 31,7%-43,7%; 95/252) de varones con Gleason  $\geq$  3+4 frente a un 25,8% (95% IQ 20,4%-31.3%;64/248) en el grupo de biopsia estándar,  $p = 0,005$ . En el grupo de PIRADS  $\leq$  II no biopsiados en el estadio inicial, tan sólo un 4% precisaron BTR-P posterior ante la sospecha de CaP, resultando la AP negativa para CaP en todos los pacientes, sin embargo, no conocemos la mediana de seguimiento de este grupo de pacientes [135].

Porpiglia et al presenta un estudio unicéntrico con un total de 212 biopsias naïve randomizadas prospectivamente a dos brazos a estudio: brazo A de RMmp previo a biopsia target transrectal/transperineal y brazo B de biopsia estándar transrectal de 12

cilindros. Al contrario que el estudio PRECISION, los pacientes con lesiones no sospechosas en la RMmp fueron sometidos a biopsia estándar aleatoria. También encuentra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes, mostrando una tasa de diagnóstico de CaP del 60,5% en biopsia target frente a un 29,5% en biopsia sistemática,  $p < 0,001$ , y detecta un 43,9% de CaPcs en el grupo de RMmp frente a un 18,1% en biopsia estándar,  $p < 0,001$ . Debemos tener en cuenta que la definición de CaPcs en este estudio es muy amplia, definiéndose como, para biopsia target: Gleason  $\geq 3+4$  o Gleason  $\geq 3+3$  con al menos 5mm de afectación de la longitud del cilindro, y para biopsia estándar: los criterios de Epstein, y que los pacientes con lesiones PIRADS  $\geq$  III no recibieron biopsia sistemática, sólo biopsia target. No obstante, profundizando en sus resultados, se detecta un 41,1% de Gleason  $\geq 3+4$  en el grupo de la resonancia frente a un 13,3% en el grupo de biopsia estándar. La tasa de detección de Gleason  $\geq 3+4$  en las lesiones PIRADS II fue del 0,0 %, igual que en nuestra cohorte de pacientes, y del 19,2% de Gleason 3+3 [175].

La tasa de detección de CaP y CaPcs en nuestro estudio es considerablemente mayor que la de los presentados previamente [135, 175], esto es debido a que ambos estudios sólo realizan biopsia target en lesiones que consideran positivas en RMmp, y nuestro estudio engloba la biopsia target más sistemática. Además, nuestro punto de corte de positividad de la RMmp se encuentra en lesiones  $\geq$  IV, frente a  $\geq$  III considerada por estos estudios. En el estudio PRECISION la tasa de detección de CaPcs con Gleason  $\geq 3+4$  en lesiones **PIRADS III** (n de 51 pacientes) mediante biopsia target, fue del 12%, frente a tan sólo el 3,3% presentado en nuestro estudio (n = 90, y mediante biopsia sistemática de 12 cilindros), y con la detección de un 22% de

lesiones Gleason 3+3 mediante biopsia target frente a un 41,3% mediante la biopsia estándar de nuestro estudio.

En cuanto a la detección de tumores de bajo grado o insignificantes, definidos como Gleason  $\leq 6$ , la cohorte de Porpiglia et al [175] y el estudio multicéntrico PRECISION [135] encuentran menor tasa de detección de CaP no significativo en el grupo de RMmp previo a la biopsia.

En el estudio presentado por Porpiglia et al la tasa de detección de CaP Gleason 3+3 fue del 18,5% para el primer grupo y de 54,8% para el grupo control de biopsia estándar sin RMmp previa,  $p = 0,002$ . Si se compara la biopsia target sola frente al grupo de control la detección de tumores insignificante (Gleason  $\leq 3+3$ ) fue de 10,2% frente a 54,8% [175].

En el estudio PRECISION la tasa de detección de CaP no significativo fue mucho menor en el grupo experimental de biopsia target que en el grupo de biopsia estándar (23/252 [9%] frente a 55/248 [22%], con un 13% de diferencia entre ambas (95% IC -19 a -17),  $p < 0,001$ ) [135].

Nuestros datos no demuestran diferencia entre ambas técnicas de diagnóstico en cuanto a la detección de tumores no significativos. La tasa de detección de Gleason  $\leq 3+3$  en el grupo de la biopsia estándar fue del 28,4% frente a un 39,0% en el grupo de resonancia previo a biopsia combinada,  $p = 0,077$ .

Sin embargo, si existen diferencias clínicamente significativas en cuanto al tratamiento de vigilancia activa, y por lo tanto, si que existe una mayor tasa de diagnóstico de CaP de muy bajo riesgo en el grupo de biopsia aleatoria sin RMmp. Estos pacientes que cumplen criterios de inclusión en el programa de vigilancia activa (tan sólo dos cilindros afectados con patrón de Gleason  $\leq 3+3$  con menos del 50% de

afectación del cilindro), son de tan sólo un 8,2% de los pacientes del grupo de RMmp prebiopsia frente a un 20,0% con biopsia estándar,  $p < 0,001$ .

En pacientes con **biopsias previas negativas**, la evidencia científica que compara la biopsia estándar con la estrategia de biopsia con RMmp previa es demostrada con estudios retrospectivos. Abdi et al, presenta un estudio retrospectivo comparando las dos estrategias de biopsias. La biopsia target + sistemática detecta CaP y CaPcs en un 41,9% y 34,9%, respectivamente, vs un 22,1% de CaP y un 16,3% de CaPcs, en pacientes sin resonancia previa,  $p = 0,005$  [176]. Más recientemente, en 2018, fueron presentados estos dos estudios retrospectivos [177, 178]. Liu et al detecta mayor tasa de diagnóstico global de CaP en el grupo de biopsia target que en el de biopsia sistemática (25,2% vs 19,7%,  $p = 0,010$ ) [177]. Kayano et al presenta una cohorte de estudio dividida en dos grupos: Grupo 1, biopsia fusión guiada por resonancia ( $n = 73$ ) y Grupo 2, biopsia sistemática transrectal ( $n = 89$ ). El grupo 1 detecta mayor número de pacientes con Gleason 3+4, 39,7% vs 21,3% en el grupo 2,  $p = 0,007$  y menor número de tumores insignificantes (Gleason  $\leq 6$ ), 11% vs 28%, respectivamente. La tasa de detección de CaPcs definida como Gleason  $\geq 3+4$  fue de 89% en el grupo de RMmp y de 70,8% en el de biopsia sistemática [178].

En resumen, el uso de la RMmp previo a biopsia detecta mayor CaP y CaPcs tanto en pacientes con biopsia naïve como con biopsia previa.

### **3. Tasa de diagnóstico de CaP y CaPcs por PIRADS.**

- Lesiones PIRADS  $\leq$  II:

Otro valor importante que debe tener la RMmp de próstata es la precisión diagnóstica ante la ausencia de CaP o ausencia de lesiones significativas, es decir,

que las próstatas identificadas como PIRADS  $\leq$  II, sean realmente un verdadero negativo. El elevado valor negativo de éstas lesiones podría evitar la realización de la biopsia prostática, y con ello, la disminución de complicaciones y ansiedad a la que puede verse sometido el paciente ante esta técnica invasiva.

Todos nuestro pacientes con lesiones de baja probabilidad fueron sometidos a biopsia estándar aleatoria de 12 cilindros. Del total de los 256 pacientes, un 25,0 % (64 pacientes) fueron lesiones PIRADS II, y ninguna como PIRADS I. En las lesiones PIRADS II, el 60,9% de los pacientes no presentaron lesiones sospechosas de malignidad, y tan sólo el 39,1% (25 pacientes) presentaron positividad para adenocarcinoma de próstata. Los 25 pacientes con afectación por CaP lo hicieron con patrón de Gleason 3+3, ninguno de ellos con afectación de más de 6mm del total del cilindro, por lo que, la detección de CaPcs, para cualquiera de las definiciones, en lesiones PIRADS II fue del 0,0%. La tasa de detección de Gleason 3+3 en el estudio de Porpiglia et al fue de 19,2% (5/26 pacientes) [175].

En los estudios publicados en la bibliografía, la tasa de detección de CaPcs en lesiones PIRADS II es baja, incluso llega a ser del 0,0% como es el caso de la cohorte publicada por Delongchamps et al [74] y nuestra propia cohorte.

En las publicaciones en pacientes **sin biopsia previa**:

- van der Leest et al presenta un estudio multicéntrico y prospectivo con un total de 309 pacientes con lesiones PIRADS  $\leq$  II. La tasa de detección global de CaP fue del 24% y la de Gleason  $\geq$  3+4 fue de tan sólo el 3% [126]. Nuestro estudio no detecta ninguna lesión  $\geq$  Gleason 3+4 ni en el diagnóstico ni durante los 24 meses de seguimiento tras la realización de la RMmp.

- Otro importante estudio multicéntrico y prospectivo (MRI-FRIST), con una cohorte de 53 pacientes con PIRADS  $\leq$  II, presenta una tasa de detección de CaP mucho más alta, del 83%, con tasa de detección de CaPcs Gleason  $\geq$  3+4 del 11%. Para el resto de definiciones de CaPcs, Rouvière et al detecta un 3,7% de Gleason  $\geq$  4+3 y un 11% de Gleason  $\geq$  3+3 con al menos 6 mm de afectación del cilindro [125].
- Abd-Alazeez et al, a través de biopsia con “template” transperineal detectan un 7,69% de Gleason  $\geq$  3+4 [69].
- Y para el grupo de Filson, la tasa de CaPcs con Gleason  $\geq$  7 aumenta hasta un 16% [26].
- En el estudio PRECISION, no conocemos la tasa de CaP de las lesiones PIRADS II, si bien, sus pacientes no desarrollan CaP durante su seguimiento [135]. Por lo tanto, el 39,1% de nuestros pacientes y el 19,2% de los de la cohorte de Porpiglia [175] con lesiones no significativas podrían no desarrollar tumores significativos durante su vida, como puede observarse en el PRECISION.

En los estudios que engloban pacientes mixtos (sin y con biopsia previa) la tasa de detección de CaP en las lesiones PIRADS  $\leq$  II ronda entre el 7-8,5% [179, 73].

Mohammadian Bajgiran et al estudió una cohorte de 518 pacientes con lesiones insignificantes en resonancia. Haciendo uso de la versión 2 de PIRADS concluye que la RMmp de 3T presenta una excelente evaluación del CaP, siendo la mayoría de las lesiones perdidas clínicamente no significativas (71,4% Gleason 3+3 vs 28,6% Gleason  $\geq$  3+4). Las lesiones no detectadas (PIRADS  $\leq$  II) se relacionan con menor proporción de Gleason 7 ( $p < 0.001$ ) y menor tamaño de la lesión ( $p < 0.001$ ) comparado con las lesiones PIRADS  $\geq$  III detectadas en la RMmp. [180].

Martorana et al presenta una buena relación entre el volumen de la lesión sospechosa en la RMmp y la tasa de detección de CaPcs definida como Gleason  $\geq$  3+4 en lesiones PIRADS  $\leq$  III. Clasifica a los pacientes en tres grupos en relación al tamaño de la lesión:  $<$  0,5 ml, entre 0.5 y 1 ml y para lesiones mayores de 1 ml. En los tres grupos la tasa de detección de CaPcs para PIRADS II y III fue de 0%, solamente se detectó un 7,14% de CaPcs en PIRADS III mayores de 1ml [181].

Un importante y reciente meta-análisis publicado por Drost et al analiza la tasa de detección de CaPcs en pacientes con RMmp de próstata negativa (PIRADS  $\leq$  II) según el tipo de paciente (*tabla 38*) haciendo uso de la biopsia con template transperineal como técnica de referencia estándar. La mayor tasa de detección de Gleason  $\geq$  7 se encuentra en pacientes sin biopsia previa en un 8,1% (95% de CI de 5,6-11,6%) [77]. En nuestro estudio un 0,0% en el diagnóstico inicial y en el seguimiento.

|                         | <b>Población MIXTA</b> | <b>Pacientes NAÏVE</b> | <b>Pacientes con BIOPSIA PREVIA NEGATIVA</b> | <b>Media</b> |
|-------------------------|------------------------|------------------------|--|--------------|
| <b>Biopsia estándar</b> | 7,2 %                  | 8,1 %                  | 5,3 %  | 4,46 %       |

*Tabla 38. Detección de CaPcs con patrón de Gleason  $\geq$  7 por biopsia estándar en pacientes con RMmp negativa (PIRADS  $\leq$  II) según el tipo de población sobre la que se interviene [77].*

- Lesiones PIRADS III:

En nuestro estudio, a medida que aumenta la sospecha de CaPcs en la resonancia aumenta la tasa de detección global de CaP, siendo de 44,6% en lesiones PIRADS III. La tasa de detección de CaPcs en estas lesiones indeterminadas es muy baja. Tan sólo 3 pacientes (un 3,3%) presentaron lesiones  $\geq 3+4$  y ninguna con patrón primario 4. Con la definición C de CaPcs detectamos un 12,0% de tumores.

La tasa de detección en este tipo de lesiones es llevada a cabo con la biopsia estándar transrectal de 12 cilindros, por lo que, la comparación con el resto de estudios la realizaremos con el mismo tipo de biopsia.

Si comparamos dichos porcentajes con estudio similares publicados en la bibliografía, la tasa de detección global de CaP es mucho mayor que en lesiones no sospechosas, siendo en pacientes **sin biopsia previa** para PIRADS III de un 72,8% [182]. En 40 pacientes con lesiones PIRADS III van der Leest detecta un total de 42,5% de tumores de próstata y un 15% de CaPcs según la definición A [126]. El número de lesiones PIRADS III y la detección tumoral es muy similar en el MRI-FIRST, con un total de 60 lesiones indeterminadas en las que se diagnosticó un 83,3% de CaP y un 15 % de Gleason  $\geq 3+4$  [125].

Estas lesiones se comportan de manera muy similar en **pacientes previamente biopsiados**. Sonn et al realiza un análisis prospectivo en 65 pacientes con biopsia previa negativa y en 106 con vigilancia activa, y muestra unos valores de detección de CaP de 48% en PIRADS III y de un 15% de CaPcs definida como Gleason  $\geq 7$  [73].

Los resultados de la tasa de detección a través de biopsia transperineal se asemejan más los nuestros, con una detección de 7,69% de Gleason  $\geq 3+4$  [68].

- Lesiones PIRADS  $\geq$  IV:

En nuestra cohorte de pacientes, las lesiones con alta o muy alta sospecha de CaP presentan una tasa muy elevada de detección de CaP, 84,6% en lesiones PIRADS IV y 88,88% en PIRADS V. Todos los pacientes con lesiones PIRADS V presentaron CaPcs con Gleason  $\geq$  3+4, y las lesiones con alta sospecha (PIRADS IV) de CaPcs en RMmp mostraron un 43% de Gleason  $\geq$  3+4. Estas tasas de diagnóstico engloban la detección con biopsia combinada (target más sistemática).

Baco et al presenta una cohorte de **biopsia naïve** más pequeña que nuestro estudio, con total de 42 paciente PIRADS  $\geq$  IV. La tasa de detección global para CaPcs de la biopsia combinada fue del 69% [173]. En el MRI-FIRST la tasa de diagnóstico de CaPcs para lesiones PIRADS IV es más baja en biopsia combinada, con tan solo un 32% de Gleason  $\geq$  3+4 y 17% de Gleason  $\geq$  4+3 [125]. En nuestro estudio la tasa de detección de Gleason  $\geq$  4+3 fue del 24%. En cuanto a las lesiones PIRADS V, la detección aumenta bastante, hasta un 83% de Gleason 3+4 y un 55% de Gleason  $\geq$  4+3 [125].

En pacientes con **biopsia previa**, Sonn y colegas detectan una tasa de CaPcs Gleason  $\geq$  3+4 es de 23% y 44% para lesiones PIRADS IV y V, respectivamente [73].

## **4. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la RMmp.**

Conocer la sensibilidad (S) y especificidad (E) de la RMmp de próstata nos permite tener seguridad en la toma de desiciones para la detección temprana del cáncer de próstata, pudiendo indicar la biopsia prostática en aquellos pacientes que realmente van a presentar un beneficio clínico (CaPcs).

## 4.1. Punto de corte de RMmp de próstata positiva.

Para poder analizar la exactitud de la resonancia debemos conocer el punto de corte donde se considera como positiva o negativa para CaPcs. La creación del sistema de estadificación PIRADS ha permitido graduar del 1 al 5 la escala de riesgo de padecer CaPcs [33]. Muchos autores consideran como positivas las lesiones  $\geq$  a PIRADS III y muchos otros colocan el punto de corte en  $\geq$  IV.

En nuestro estudio hemos considerado como positivas las lesiones PIRADS  $\geq$  IV, las cuales fueron sometidas a biopsia target más sistemática. La sensibilidad y especificidad para la detección de CaPcs según la definición A es elevada, del 94% y 74,3%, respectivamente. Si consideramos como CaPcs las lesiones Gleason  $\geq$  4+3, obtuvimos una sensibilidad del 100% con un especificidad del 68,4%. Para la definición más amplia de CaPcs (G  $\geq$  3+3 con al menos 6 mm afectación del cilindro) la sensibilidad y especificidad es menor, del 73,7% y 81,2% respectivamente.

En el estudio PICTURE fueron evaluados 249 pacientes con RMmp de próstata seguido de biopsia transperineal con gradilla cada 5mm como técnica de referencia. Cuando usan la escala de PIRADS  $\geq$  III como resultado positivo del test, la sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones  $\geq$  4+3 (definición B de nuestro estudio) y/o tumor con una longitud de afectación de cilindro de  $\geq$  a 6mm (definición C de nuestro estudio) fue de 97,1% (92-99 %) y 21,9% (15.5-29.5 %), respectivamente. Si el corte usado para la positividad de la resonancia fuese de  $\geq$  PIRADS IV la sensibilidad disminuye al 80,6% y la especificidad aumenta a 68,5%, para la misma definición. Para la definición de CaPcs como Gleason  $\geq$  3+4 y/o longitud máxima de cilindro  $\geq$  4mm, la sensibilidad y especificidad fue de 93,5% y 29,6% para escala de PIRADS  $\geq$  III, y de 67,9% y 81,5% para PIRADS  $\geq$  IV [76].

Drost et al presenta una sensibilidad de la RMmp para la detección de CaPcs según la definición A (ISUP  $\geq 2$ , G  $\geq 2$  en la tabla) del 89% para el punto de corte de  $\geq$  PIRADS III y del 72% para  $\geq$  PIRADS IV. La especificidad aumenta considerablemente con el punto de corte de PIRADS  $\geq$  IV, siendo del 39% para lesiones  $\geq$  PIRADS III y del 78% para lesiones  $\geq$  IV [77] (tabla 39).

| <b>MRI-positivity threshold effect, verified by template-guided biopsy as the reference standard, with threshold <math>\geq 3</math> and <math>\geq 4</math> out of 5 for identifying prostate cancer</b> |                         |   |   |                             |                             |
|---|-------------------------|---|---|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>MRI threshold</b>  | <b>Target condition</b> | <b>N participants (studies)<sup>a</sup></b> | <b>Proportion negative MRI (95% CI)</b> | <b>Sensitivity (95% CI)</b> | <b>Specificity (95% CI)</b> |
| <b><math>\geq 3/5</math></b>  | G = 1                   | 1647 (8)                                    | 0.29 (0.21 to 0.40)                     | 0.68 (0.57 to 0.77)         | 0.28 (0.19 to 0.39)         |
|   | G $\geq 2$              | 2974 (10)                                   | 0.30 (0.23 to 0.38)                     | 0.89 (0.82 to 0.94)         | 0.39 (0.32 to 0.47)         |
|   | G $\geq 3$              | 1438 (7)                                    | 0.31 (0.21 to 0.42)                     | 0.96 (0.87 to 0.99)         | 0.35 (0.26 to 0.46)         |
| <b><math>\geq 4/5</math></b>  | G = 1                   | 834 (4)                                     | 0.60 (0.38 to 0.78)                     | 0.26 (0.16 to 0.40)         | 0.57 (0.36 to 0.76)         |
|   | G $\geq 2$              | 1083 (5)                                    | 0.59 (0.43 to 0.74)                     | 0.72 (0.52 to 0.86)         | 0.78 (0.68 to 0.86)         |
|   | G $\geq 3$              | 834 (4)                                     | 0.60 (0.38 to 0.78)                     | 0.86 (0.51 to 0.97)         | 0.68 (0.51 to 0.81)         |

**CI:** confidence interval; **G:** International Society of Urological Pathology grade; **MRI:** magnetic resonance imaging; **N:** number

<sup>a</sup>Data did not allow differentiation between the mix of included participants (biopsy-naïve and prior-negative biopsy men).

Tabla 39. Sensibilidad y especificidad de la RMmp de próstata en el diagnóstico del CaPcs según el punto de corte considerado como positivo [77].

Existen muchos otros meta-análisis y revisiones sistemáticas que presentan una variabilidad bastante amplia en cuanto a la sensibilidad y especificidad de la RMmp en el diagnóstico del CaP. Esta variabilidad viene dada por la elevada heterogeneidad que existe entre los estudios analizados (diferentes cortes de pacientes, diferentes técnicas de biopsia y distinto corte de alta sospecha de CaPcs para indicar la biopsia) [68, 183, 184].

La escasa diferencia entre la sensibilidad y especificidad de la RMmp para el diagnóstico del CaPcs entre las lesiones PIRADS  $\geq$  III o  $\geq$  IV, nos hace plantear la posibilidad de sólo biopsiar a los pacientes con lesiones con alta o muy alta sospecha de CaPcs, e individualizar la indicación en varones con lesiones indeterminadas y con ello disminuir el número de biopsias realizadas.

Esta técnica de diagnóstico usada en nuestro estudio presenta una muy buena S y E, siendo aún mayor que en los estudios publicados previamente. Sin embargo, la última actualización de las guías europeas de urología colocan el punto de corte de la positividad de la RMmp en PIRADS  $\geq$  III, tanto en pacientes con biopsia previa como en biopsia naïve [78]. Como hemos comentado previamente si solamente biopsiáramos a los pacientes con lesiones PIRADS  $\geq$  IV (en pacientes sin biopsia previa), evitaríamos más del 60% de las biopsias con la pérdida de un escaso porcentaje de pacientes Gleason  $\geq$  3+4, siendo en nuestro ámbito de trabajo, un punto de corte ideal para considerar como positiva la RMmp.

## 4.2. S y E según el tipo de cohorte analizada.

Debemos evaluar la sensibilidad y especificidad de la RMmp según el tipo de pacientes a la que se le realiza. Hamoen et al presenta un meta-análisis de 14 estudios publicados entre 2012 y 2013. Tan sólo dos de ellos puramente en pacientes sin biopsia previa y el resto en cohortes mixtas. La sensibilidad y especificidad en estudios con **biopsia naïve** fue de 71% y 77%, respectivamente. En aquellos pacientes con **biopsia previa negativa**, la S y E de la prueba es mayor, siendo de un 80% y 78% respectivamente [68]. Haider et al también realiza un meta-análisis con 15 estudios, dividiendo la exactitud de la RMmp de próstata en pacientes sin biopsia

previa o con ella previamente negativa, a pesar de que presenta una buena S y E, la heterogeneidad entre sus estudio es muy alta [183].

### 4.3. S y E según el tipo de definición de CaPcs.

Es importante homogeneizar los resultados de estos estudios en base a la definición de CaPcs. Abd-Alazeez y colegas realizan un análisis prospectivo de 54 pacientes sometidos a RMmp previo a biopsia sistemática transperineal de 20 cilindros. Considerando positiva la **RMmp  $\geq$  III** analiza la sensibilidad de la RMmp según las diferentes definiciones de CaPcs [69] (*tabla 40*).

|   | Sensibilidad | Especificidad |
|---|--------------|---------------|
| CaP   | 74 %         | 45 %          |
| G $\geq$ 3+4 y/o $\geq$ 4mm de afectación cilindro              | 76 %         | 42 %          |
| G $\geq$ 3+4 (DEF B de nuestro estudio)                         | 87 %         | 42 %          |
| G $\geq$ 4+3 (DEF B de nuestro estudio)                         | 100 %        | 38 %          |
| G $\geq$ 4+3 y/o $\geq$ 6mm de afectación de cilindro           | 90 %         | 42 %          |
| $\geq$ 6mm de afectación de cilindro (DEF C de nuestro estudio) | 89 %         | 41 %          |
| $\geq$ 4mm de afectación de cilindro                            | 74 %         | 39 %          |

*Tabla 40. Sensibilidad y especificidad de la RMmp de próstata según el tipo de definición de CaPcs. El punto de corte de positividad de la RMmp se coloca en PIRADS  $\geq$  III. CaP: cáncer de próstata, G: Gleason, DEF: definición [69].*

Para el mismo punto de corte de RMmp positiva (PIRADS  $\geq$  III) Drost y colegas presenta resultados muy similares (*tabla 39*) [77]. Nuestros datos presentan una sensibilidad muy similar, y una especificidad más alta, probablemente debido al punto de corte de la positividad de la RMmp en PIRADS  $\geq$  IV.

#### **4.4. Valor predictivo positivo y negativo de la RMmp.**

Para valorar si podemos disminuir el número de biopsias realizadas, es necesario conocer con certeza que el resultado negativo de la RMmp se relaciona de forma segura con los pacientes sanos o sin CaPcs, lo cual podemos analizar con el valor predictivo negativo.

Debemos tener en cuenta que el valor predictivo de una prueba diagnóstica se ve modificado por la prevalencia de la enfermedad que se desea diagnosticar, es por ello, que no podemos comparar el VPN de los distintos estudios si no presentan una prevalencia similar.

Moldovan et al evalúa la influencia de la prevalencia del CaP en el valor predictivo negativo de la resonancia magnética. Se trata de un interesante meta-análisis que analiza 48 estudios con un total de 9613 pacientes con RMmp previa a biopsia prostática. Con una prevalencia media de 50,4% (rango intercuartil de 36,4-57,7%) para CaP y de 32,9% (rango intercuartil, 28,1-37,2%) para CaPcs, la mediana del VPN para la RMmp de próstata fue de 84,4% para CaP y de 88,1% para CaPcs (considerándose como Gleason  $\geq 7$ ). El VPN disminuye significativamente cuando la prevalencia aumenta. Cuando la prevalencia global de CaPcs aumenta de un 30% a un 60%, el VPN estimado disminuye de un 88% a un 67%. Estos estudios consideran como punto de cohorte para la RMmp positiva el PIRADS  $\geq$  III [185].

Por lo tanto, el valor predictivo negativo de la RMmp dependerá de la prevalencia de la enfermedad, del diseño del estudio y de la definición que se utilice para considerar positiva la RMmp y la definición de CaPcs. En nuestro estudio, la prevalencia global de CaP en el grupo 2 fue de 59,4% y de 37,5% para CaPcs según la definición A. Si consideramos como positividad para RMmp de próstata lesiones mayores o iguales a PIRADS IV, obtenemos un VPN de 98,0%, VPP (valor predictivo

positivo) de 47,0%, con una sensibilidad del 94,0% y especificidad de 74,3% para CaP Gleason  $\geq$  3+4. En el grupo 2, la prevalencia global para CaPcs según la definición B fue de 10,9%, con un VPN del 100% para este tipo de lesiones, ya que ningún paciente diagnosticado como PIRADS II presentó CaP con un patrón de Gleason  $\geq$  4+3. Si consideramos el CaPcs como Gleason  $\geq$  3+3 con al menos 6mm de afectación del cilindro, la prevalencia del CaPcs aumenta a un 26,2%, descendiendo el VPN de las lesiones PIRADS II a un 84,0%.

El último meta-análisis de la Cochrane presenta un VPN y VPP de la RMmp para la detección de CaP Gleason  $\geq$  3+4 y PIRADS  $\geq$  III como positiva, del 91% y 88%, con una prevalencia del 26% [77]. Para las mismas características de la cohorte, pero con una prevalencia de CaPcs Gleason  $\geq$  3+4 de 21,3%, Abd-Alazeez detecta un VPN y VPP de 92% y 29% respectivamente [69].

## **5. Diferencias de tasa de diagnóstico de CaP entre biopsia target y sistemática en pacientes con RMmp positiva.**

La biopsia target guiada por resonancia puede ser usada en el screening del CaP en dos diferentes estrategias diagnósticas:

1. Biopsia combinada: Como terapia combinada con la biopsia estándar en pacientes con lesiones sospechosas (Bx target más biopsia sistemática en lesiones PIRADS  $\geq$  III o  $\geq$  IV, dependiendo del punto de corte donde se considere positiva la RMmp). Aquellas lesiones con baja sospecha de CaPcs en la RMmp serían sometidas a una vigilancia clínica o a biopsia sistemática.

2. Biopsia target sola: basada en sólo biopsiar las lesiones de alta sospecha de CaP según la RMmp (lesiones con PIRADS  $\geq$  III o  $\geq$  IV, dependiendo del punto de cohorte que se considere positivo o sospechoso de CaPcs). En esta estrategia sólo biopsiaríamos a los pacientes con positividad para lesiones sospechosas en la resonancia, en pacientes con RMmp negativa se llevaría a cabo seguimiento clínico, sin biopsia.

El objetivo del uso de la RMmp es informar de la decisión de realizar biopsia y reducir el número de varones sometidos a la misma, reduciendo así el número de pacientes diagnosticado de tumores de bajo riesgo y mejorando la detección de CaPcs a través de la biopsia target. Es por ello que, múltiples estudios han comparado diferentes estrategias de diagnóstico en pacientes con RMmp previo a la biopsia. Estas estrategias están basadas en lo comentado previamente y son:

1. Estrategia 1: Biopsia combinada: Biopsia target asociada a biopsia estándar.
2. Estrategia 2: Biopsia target (cognitiva o de fusión), y
3. Estrategia 3: Biopsia estándar o de referencia (que puede ser transrectal o transperineal con template),

A partir de ahora comentaremos dichas estrategias como 1, 2 y 3, para facilitar la comprensión y comparación de los distintos estudios publicados.

Drost y colegas, realiza una revisión sistemática muy actualizada de la implicación de la RMmp en el diagnóstico del cáncer de próstata, usando como punto de corte para la positividad de la RMmp el PIRADS  $\geq$  III [77].

La tasa de diagnóstico de CaPcs según la definición A (Gleason  $\geq$  3+4) o  $\geq$  al grado 2 de ISUP en pacientes **sin biopsia previa** detecta (para todo el grupo de

pacientes) un 27,7% con la estrategia 1, 23,4% con la 2 y 21,4% con la tercera. No existen diferencias clínicamente significativas entre la estrategia la biopsia target y sistemática,  $p = 0,35$ . Si nos centramos en el grupo con RMmp positiva si existen diferencias estadísticamente significativas entre la biopsia target y la estándar (39,2% vs 34,4%,  $p = 0,03$ ). La estrategia diagnóstica 1 con biopsia combinada muestra mayor tasa de diagnóstico de CaPcs [77]. Nuestros datos, también aportan mayor tasa de detección de CaPcs en la biopsia combinada, pero sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre la biopsia target y estándar realizada sobre el mismo paciente con lesiones PIRADS  $\geq$  IV.

En la detección de tumores no significativos (Gleason 3+3 = G1) la RMmp más biopsia target detecta menor cantidad de pacientes que la biopsia sistemática con una reducción del 37% (ratio de detección 0,63,  $p < 0,01$  [77] (*tabla 41*)).

En pacientes con **biopsia previa negativa**, la biopsia target detecta un 20,5% de CaPcs Gleason  $\geq$  3+4 frente a un 13,2% en biopsia sistemática (ratio de detección de 1,44, 95% CI 1,19.1,75),  $p < 0,01$ . Para la detección de CaPcs según la definición B (Gleason  $\geq$  4+3) los resultados observados entre ambas cohortes de pacientes es similar [77].

| Population    |  | Target condition | N participants (studies) | Proportion prostate cancer detected in % (95% CI)    |                     |                     | Detection ratio <sup>b</sup> (95% CI) |          | Difference between populations, P value <sup>c</sup> |
|---------------|--|------------------|--------------------------|--|---------------------|---------------------|---------------------------------------|----------|--|
| Biopsy status | MRI, proportion in % (95% CI) <sup>a</sup> |                  |                          | MRI-pathway and SBx combined (total cancer detected) | MRI-pathway         | SBx                 | MRI-pathway versus SBx                | P value  |  |
| Biopsy-naïve  | Positive + negative 100 (100 to 100)       | G = 1            | 4079 (17)                | 27.2 (23.9 to 31.1)                                  | 13.5 (10.7 to 17.2) | 22.4 (19.1 to 26.3) | 0.63 (0.54 to 0.74)                   | P < 0.01 | P = 0.91   |
|               |  | G ≥ 1            | 4799 (19)                | 53.2 (48.7 to 57.9)                                  | 41.0 (35.8 to 46.4) | 47.8 (42.8 to 52.9) | 0.85 (0.77 to 0.93)                   | P < 0.01 | P = 0.12   |
|               |  | G ≥ 2            | 5219 (20)                | 27.7 (23.7 to 32.6)                                  | 23.4 (19.3 to 28.1) | 21.4 (17.2 to 26.5) | 1.05 (0.95 to 1.16)                   | P = 0.35 | P < 0.01   |
|               |  | G ≥ 3            | 4306 (16)                | 15.5 (12.6 to 19.5)                                  | 12.7 (9.9 to 16.5)  | 10.8 (8.0 to 14.8)  | 1.09 (0.94 to 1.26)                   | P = 0.27 | P < 0.01   |
|               | Positive 67.0 (58.7 to 74.4)               | G = 1            | 2682 (16)                | 31.8 (27.7 to 36.9)                                  | 21.3 (17.0 to 26.9) | 23.7 (19.6 to 29.1) | 0.85 (0.74 to 0.98)                   | P = 0.03 | P = 0.35   |
|               |  | G ≥ 1            | 2955 (17)                | 70.9 (65.0 to 76.6)                                  | 63.7 (56.3 to 70.6) | 63.8 (56.2 to 70.7) | 0.99 (0.92 to 1.08)                   | P = 0.88 | P = 0.05   |
|               |  | G ≥ 2            | 2955 (17)                | 44.2 (38.6 to 50.4)                                  | 39.2 (33.3 to 45.7) | 34.4 (28.3 to 41.3) | 1.12 (1.01 to 1.23)                   | P = 0.03 | P < 0.01   |
|               |  | G ≥ 3            | 2899 (15)                | 24.8 (21.0 to 29.6)                                  | 21.2 (17.4 to 25.7) | 17.5 (13.8 to 22.3) | 1.16 (1.02 to 1.31)                   | P = 0.02 | P < 0.01   |

Tabla 41. Tasa de detección de CaP en pacientes con **biopsia naïve**. CaPcs (Gleason ≥ 3+4 (G ≥ 2)) en el recuadro rojo [77].

Otros estudios prospectivos y multicéntricos permiten la comparación de estas tres estrategias diagnósticas con RMmp previa a la biopsia en pacientes sin biopsia previa [124, 125, 126].

El estudio PROMIS trata de un estudio multicéntrico pareado con un total de 576 pacientes sometidos a RMmp de 1,5 teslas seguido de biopsia transperineal mediante template (como test de referencia) y biopsia sistemática de 10-12 cilindros como test estándar. La RMmp por sí sola ha demostrado tener una sensibilidad superior a la

biopsia estándar en el diagnóstico del CaPcs (87% vs 60%,  $p < 0,0001$ ) y menor especificidad (47% vs 98%,  $p < 0,0001$ ) [124].

El estudio MRI-FIRST detecta una proporción total de varones con Gleason  $\geq 3+4$  del 37,5% (94/251), 14% fueron detectados mediante la biopsia sistemática, 20% mediante la biopsia target y un 66% con biopsia combinada. La biopsia target detecta un 32,3% (81/251, 95% IC 26,5-38,1%) y la biopsia sistemática un 29,9% (75/251, 95% IC 24,2-35,5%) de CaP Gleason  $\geq 3+4$ , sin que presente significación estadística,  $p = 0,38$ . La detección de éstas lesiones clínicamente significativas se hubiesen perdido en un 5,2% de los paciente si se sometiesen sólo a la estrategia 3, y un 7,6% si sólo realizáramos la biopsia target [125].

Van der Leest, presenta un estudio multicéntrico de 626 pacientes con RMmp en un campo de 3 teslas. Los pacientes con lesiones PIRADS  $\geq$  III fueron considerados como positivas para CaPcs y sometidas a biopsia “in bore” seguida de biopsia sistemática. La biopsia target detectó 159/626 pacientes con Gleason  $\geq 3+4$  (25%) frente a un 23% (149/626) detectado con la biopsia sistemática,  $p = 0,17$ . Sin embargo, si existieron diferencias en cuanto a la detección de CaP insignificante, 24,5% para biopsia estándar vs 14,1% para biopsia target,  $p < 0,0001$ . Para el resto de definiciones de CaPcs tampoco se identificaron diferencias significativas [126].

Nuestros datos tampoco han logrado demostrar esta diferencia, si bien es cierto, la mayor tasa de diagnóstico de CaP y CaPcs se detecta con biopsia combinada.

La mayoría de los estudios utilizan la definición A para identificar los CaPcs, es decir, la definición 2 de la ISUP, que son aquellos tumores con patrón de Gleason  $\geq$

3+4. Sin embargo, otros estudios analizan sus resultados con definiciones más estricta o laxas.

A continuación presentamos las características de los estudios más importantes que comparan las tres estrategias diagnósticas de biopsia post RMmp en **PACIENTES SIN BIOPSIA PREVIA (tabla 42) [79, 186, 187, 182, 125, 126]**

| Estudio                          | Diseño de estudio | N   | RMmp +*     | Técnica Bx target    | Biopsia sistemática (cilindros) | Via abordaje Bx |
|----------------------------------|-------------------|-----|-------------|----------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>Pokorny, 2014 [79]</b>        | Prospectivo       | 223 | ≥ III       | In bore              | 12                              | Transrectal     |
| <b>Mendiratta, 2015 [186]</b>    | Prospectivo       | 382 | ≥ III       | Fusión               | 12                              | Transrectal     |
| <b>Mozer, 2015 [187]</b>         | Prospectivo       | 152 | NA          | Fusión               | 12                              | Transrectal     |
| <b>Peltier, 2015 [182]</b>       | Prospectivo       | 110 | I-III; ≥ II | Fusión               | 12-18                           | Transrectal     |
| <b>Rouvière, 2018 [125]</b>      | Prospectivo       | 251 | ≥ III       | Fusión/<br>cognitiva | 12                              | Transrectal     |
| <b>Van der Leest, 2018 [126]</b> | Prospectivo       | 626 | ≥ III       | In bore              | 12                              | Transrectal     |
| <b>Nuestra cohorte</b>           | Prospectivo       | 256 | ≥ IV        | Fusión/<br>cognitiva | 12                              | Transrectal     |

*Tabla 42. Estudios en **PACIENTES SIN BIOPSIA PREVIA** con RMmp asociada a biopsia target + biopsia sistemática. N: número de pacientes; Bx: biopsia.*

*\* Punto de corte en el que se considera positiva la RMmp.*

Ante la similitud de estos estudios hemos realizado una revisión de la tasa de detección de cada tipo de estrategia de biopsia realizada según las diferentes definiciones presentadas en nuestro estudio (tabla 43, 44 y 45).

La media de la tasa de detección de CaPcs con Gleason  $\geq 3+4$  para biopsia estándar fue del 32,1% y del 33,5% en biopsia target. Con la estrategia 1 de detección (biopsia combinada) la tasa aumenta a un 37,8%.

Para las lesiones más agresivas, CaPcs Gleason  $\geq 4+3$ , la detección con la estrategia diagnóstica 1, 2 y 3 es de 16,9%, 14,4% y 14,2%, respectivamente.

Y para la definición C de CaPcs, la biopsia combinada detecta un 49,5%, la target un 48,2% y la estándar un 44,6%.

| CaPcs en biopsia ESTÁNDAR                  | CaPcs $\geq 3+4$ (definición A) | CaPcs $\geq 4+3$ (definición B) | CaPcs $\geq 3+3$ + al menos 6mm de afectación de cilindro (definición C) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Pokorny, 2014                              | 35,4 %                          | NA                              | NA   |
| Mendhiratta, 2015                          | 26,7 %                          | 16,2 %                          | NA   |
| Mozer, 2015                                | 22,4 %                          | 11,2 %                          | NA   |
| Peltier, 2015                              | 7,2 %                           | 0,9 %                           | 29,1 %   |
| Rouvière, 2018                             | 29,9 %                          | 15,1 %                          | 32,7 %   |
| Van der Leest, 2018                        | 23,0 %                          | 12,1 %                          | NA   |
| Nuestra cohorte, 2019                      | 53,1 %                          | 29,7 %                          | 72,1 %   |
| <b>Media de tasa de detección de CaPcs</b> | <b>32,1 %</b>                   | <b>14,2 %</b>                   | <b>44,6 %</b>  |

Tabla 43. Resultados de la TASA DE DETECCIÓN DE CaPcs con **BIOPSIA ESTÁNDAR EN PACIENTES SIN BIOPSIA PREVIA**. Revisión de estudios con RMmp pre-biopsia prostática y comparación con datos de nuestro estudio. Al final de la tabla se representa la media de tasa de detección de CaPcs.

| CaPcs en biopsia TARGET             | CaPcs ≥ 3+4 (definición A) | CaPcs ≥ 4+3 (definición B) | CaPcs ≥ 3+3 + al menos 6mm de afectación de cilindro (definición C) |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|
| Pokorny, 2014                       | 65,5 %                     | NA                         | NA  |
| Mendhiratta, 2015                   | 30,6 %                     | NA                         | NA  |
| Mozer, 2015                         | 21,7 %                     | 12,5 %                     | NA  |
| Peltier, 2015                       | 17,2 %                     | 3,6 %                      | 46,4 %  |
| Rouvière, 2018                      | 32,3 %                     | 19,9 %                     | 35,8 %  |
| Van der Leest, 2018                 | 25,4 %                     | 11,2 %                     | NA  |
| Nuestro estudio, 2019               | 42,2 %                     | 25,0 %                     | 62,5 %  |
| Media de tasa de detección de CaPcs | 33,5 %                     | 14,4 %                     | 48,2 %  |

Tabla 44. Resultados de la TASA DE DETECCIÓN DE CaPcs con **BIOPSIA TARGET EN PACIENTES SIN BIOPSIA PREVIA**. Revisión de estudios con RMmp pre-biopsia prostática y comparación con datos de nuestro estudio. Al final de la tabla se representa la media de tasa de detección de CaPcs.

| CaPcs en biopsia TARGET + ESTÁNDAR  | CaPcs ≥ 3+4 (definición A) | CaPcs ≥ 4+3 (definición B) | CaPcs ≥ 3+3 + al menos 6mm de afectación de cilindro (definición C) |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|
| Pokorny, 2014                       | 48,4 %                     | NA                         | NA  |
| Mendhiratta, 2015                   | NA                         | NA                         | NA  |
| Mozer, 2015                         | 27,7 %                     | NA                         | NA  |
| Peltier, 2015                       | 19,1 %                     | 3,6 %                      | 47,3 %  |
| Rouvière et al                      | 37,5 %                     | 21,1 %                     | 37,1 %  |
| van der Leest, 2018                 | NA                         | NA                         | NA  |
| Nuestro estudio, 2019               | 56,3 %                     | 35,9 %                     | 64,1 %  |
| Media de tasa de detección de CaPcs | 37,8 %                     | 16,9 %                     | 49,5 %  |

Tabla 45. Resultados de la TASA DE DETECCIÓN DE CaPcs con **BIOPSIA COMBINADA EN PACIENTES SIN BIOPSIA PREVIA**. Revisión de estudios con RMmp pre-biopsia prostática y comparación con datos de nuestro estudio. Al final de la tabla se representa la media de tasa de detección de CaPcs.

Por lo tanto, la mayor tasa de detección de CaPcs definida como Gleason  $\geq 3+4$  en paciente con biopsia naïve se obtiene para la estrategia de **combinación de biopsia target más sistemática**.

También se han demostrado las diferencias entre las tres estrategias de diagnóstico en estudios con poblaciones MIXTAS (BIOPSIA PREVIA NEGATIVA, BIOPSIA NAÏVE Y/O VIGILANCIA ACTIVA) (*tabla 46*) [26, 73, 81, 179, 188, 189, 190,191,192].

La *tabla 47, 48 y 49* muestran la detección de CaPcs en biopsia estándar, target y combinada, respectivamente.

| Estudio                 | Cohorte            | Diseño de estudio | N    | RMmp +* | Técnica Bx target | Biopsia sistemática (cil) | Vía abordaje Bx |
|-------------------------|--------------------|-------------------|------|---------|-------------------|---------------------------|-----------------|
| Vourganti, 2012 [188]   | Bx previa negativa | Retrospectivo     | 73   | NA      | Fusión            | 12                        | Transrectal     |
| Kuru, 2013 [179]        | Mixto**            | Prospectivo       | 347  | ≥ III   | Fusión            | 12-36                     | Transperineal   |
| Puech, 2013 [189]       | Mixto**            | Prospectivo       | 95   | NA      | Fusión/cognitiva  | 12                        | Transrectal     |
| Sonn, 2013 [73]         | Mixto ^^           | Prospectivo       | 117  | NA      | Fusión            | 12                        | Transrectal     |
| Wysock, 2014 [190]      | Mixto**^^          | Prospectivo       | 251  | NA      | Fusión/cognitiva  | 12                        | Transperineal   |
| Siddiqui, 2015 [81]     | Mixto**            | Prospectivo       | 1003 | ≥ III   | Fusión            | 12                        | Transrectal     |
| Filson, 2016 [26]       | Mixto**^^          | Prospectivo       | 1042 | ≥ III   | Fusión            | 12                        | Transrectal     |
| Arsov, 2015 [191]       | Bx previa negativa | Prospectivo       | 104  | NA      | Fusión            | 12                        | Transrectal     |
| Aminsharifi, 2018 [192] | Bx previa negativa | Prospectivo       | 70   | ≥ IV    | Fusión            | 6                         | Transrectal     |

Tabla 46. Estudios en **POBLACIÓN MIXTA** con RMmp asociada a biopsia target + biopsia sistemática. N: número de pacientes; Bx: biopsia, cil: cilindros

\*Punto de corte en el que se considera positiva la RMmp.

\*\* Cohorte compuesta por pacientes con biopsia previa negativa y pacientes con biopsia naïve.

^^ Cohorte compuesta por pacientes con biopsia previa negativa y pacientes en programa de vigilancia activa.

\*\*^^ Cohorte compuesta por pacientes con biopsia previa negativa, biopsia naïve y pacientes en programa de vigilancia activa.

En estos pacientes con **población mixta**, la tasa media de detección de CaPcs con Gleason  $\geq 3+4$  para biopsia estándar fue del 26,1% y del 30,5% en biopsia target. Con la estrategia 1 (biopsia combinada) la tasa de detección aumenta a un 32,0%.

Para las lesiones más agresivas, CaPcs Gleason  $\geq 4+3$ , la detección con la estrategia diagnóstica 1, 2 y 3 es de 18,3%, 17,2% y 12,1%, respectivamente.

Y para la definición C de CaPcs, la biopsia combinada detecta un 70,5%, la target un 64,4% y la estándar un 51,6%.

Dos estudios con cohortes de pacientes mixtas [26, 81] presentan el número de biopsias sistemáticas que debemos hacer sobre la biopsia target para diagnosticar lesiones significativas. Siddiqui et al presenta una cohorte de más de 1000 pacientes, donde el número de biopsias estándar que debemos añadir a la target para la detección de un Gleason  $\geq 4+3$  es de 200 [81]. Sin embargo, Filson y colegas con una cohorte muy similar de pacientes, demuestra que la biopsia combinada detecta mayor número de CaPcs, siendo necesarias 55 biopsias estándar sobre la target para detectar un Gleason 4+3, y tan sólo 14 para detectar un Gleason  $\geq 3+4$  [26].

| CaPcs en biopsia ESTÁNDAR                  | CaPcs $\geq 3+4$ (definición A) | CaPcs $\geq 4+3$ (definición B) | CaPcs $\geq 3+3$ + al menos 6mm de afectación de cilindro (definición C) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Vourganti, 2012                            | 30,1 %                          | NA                              | NA   |
| Kuru, 2013                                 | 25,6 %                          | NA                              | NA   |
| Puech, 2013                                | NA                              | NA                              | 51,6 %   |
| Sonn, 2013                                 | 24,0 %                          | NA                              | NA   |
| Wysock, 2014                               | 32,8 %                          | NA                              | NA   |
| Siddiqui, 2015                             | 26,2 %                          | 12,2 %                          | NA   |
| Filson, 2016                               | 19,1 %                          | 8,3 %                           | NA   |
| Arsov, 2015                                | 25,0 %                          | 13,5 %                          | NA   |
| Aminsharifi, 2018                          | 25,7 %                          | 14,3 %                          | NA   |
| <b>Media de tasa de detección de CaPcs</b> | <b>26,1 %</b>                   | <b>12,1 %</b>                   | <b>51,6 %</b>  |

Tabla 47. Resultados de la TASA DE DETECCIÓN DE CaPcs con **BIOPSIA ESTÁNDAR EN POBLACIÓN MIXTA**.

CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; NA: no aportado.

| CaPcs en biopsia TARGET             | CaPcs $\geq$ 3+4 (definición A) | CaPcs $\geq$ 4+3 (definición B) | CaPcs $\geq$ 3+3 + al menos 6mm de afectación de cilindro (definición C) |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Vourganti, 2012                     | 54,8 %                          | NA                              | NA   |
| Kuru, 2013                          | 30,0 %                          | NA                              | NA   |
| Puech, 2013                         | NA                              | NA                              | 67,4 %   |
| Sonn, 2013                          | 36,0 %                          | NA                              | NA   |
| Wysock, 2014                        | 32,8 %                          | NA                              | NA   |
| Siddiqui, 2015                      | 11,3 %                          | 17,2 %                          | NA   |
| Filson, 2016                        | 21,9 %                          | 9,5 %                           | NA   |
| Arsov, 2015                         | 26,0 %                          | 18,3 %                          | NA   |
| Aminsharifi, 2018                   | 31,4 %                          | 18,6 %                          | NA   |
| Media de tasa de detección de CaPcs | 30,5 %                          | 17,2 %                          | 64,4 %   |

Tabla 48. Resultados de la TASA DE DETECCIÓN DE CaPcs con **BIOPSIA TARGET EN POBLACION MIXTA**. Revisión de estudios con RMmp pre-biopsia prostática. CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; NA: no aportado.

| CaPcs en biopsia TARGET + ESTÁNDAR  | CaPcs $\geq$ 3+4 (definición A) | CaPcs $\geq$ 4+3 (definición B) | CaPcs $\geq$ 3+3 + al menos 6mm de afectación de cilindro (definición C) |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Vourganti, 2012                     | 23,3 %                          | NA                              | NA   |
| Kuru, 2013                          | 39,2 %                          | NA                              | NA   |
| Puech, 2013                         | NA                              | NA                              | 70,5 %   |
| Sonn, 2013                          | NA                              | NA                              | NA   |
| Wysock, 2014                        | NA                              | NA                              | NA   |
| Siddiqui, 2015                      | 36,7 %                          | 19,1 %                          | NA   |
| Filson, 2016                        | 27,7 %                          | 12,9 %                          | NA   |
| Arsov, 2015                         | 32,0 %                          | 20,2 %                          | NA   |
| Aminsharifi, 2018                   | 32,9 %                          | 21,4 %                          | NA   |
| Media de tasa de detección de CaPcs | 32,0 %                          | 18,3 %                          | 70,5 %   |

Tabla 49. Resultados de la TASA DE DETECCIÓN DE CaPcs con **BIOPSIA COMBINADA EN POBLACION MIXTA**. CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; NA: no aportado.

En el reciente estudio publicado por Aminsharifi et al, se evalúa la reducción del número de cores en la biopsia sistemática asociada a la biopsia target, tomando tan sólo 3 cilindros en la zona periférica de cada lóbulo prostático, es decir, una biopsia sextante en pacientes con biopsia previa negativa o vigilancia activa. Como podemos observar en las tablas previas (47,47 y 49), la tasa de detección de la biopsia sextante es similar a la de la biopsia estándar, por lo que, la biopsia target asociada a biopsia sextante podría asociar un aumento de la detección de CaPcs con menor número de cilindros realizados [192].

En el meta-análisis publicado por Drost et al, en los pacientes con biopsia previa negativa o en cohortes mixtas, la biopsia target presenta mayor detección de CaPcs que la biopsia sistemática en lesiones sospechosas de malignidad en la RMmp de próstata (PIRADS  $\geq$  III) (*Tabla 50*). En esta cohorte de pacientes la biopsia combinada no presenta un aporte tan importante en el diagnóstico de CaPcs (Gleason  $\geq$  3+4) si lo comparamos con la biopsia target sola, ya que el valor añadido de la biopsia estándar es bajo 2,3% (1,2-4,5). En los pacientes con biopsia naïve el valor añadido de la biopsia estándar es del 4,3-5,2%, muy parecido al valor que añade la biopsia target, un 6,3-7,6% [78], por lo que, la asociación de la biopsia estándar aporta mayor detección de CaPcs en pacientes sin biopsia previa. En la *tabla 51* podemos observar la actitud de la biopsia target y sistemática ante la detección de Gleason  $\geq$  3+4. No existe diferencia entre la biopsia target y sistemática en pacientes con biopsia naïve, pero sí en pacientes con biopsia previa negativa o cohortes mixtas de pacientes. Por lo tanto, ante una RMmp positiva en pacientes con biopsia naïve estaría recomendado la realización de biopsia aleatoria asociada a biopsia target, y en pacientes que ya hayan presentado biopsia previa negativa, podríamos recomendar realizar solamente biopsia dirigida a la lesión.

| Population            |  | Target condition | N participants (studies) | Proportion prostate cancer detected in % (95% CI)    |                     |                     | Detection ratio <sup>b</sup> (95% CI) |          | P value  | Difference between populations, P value <sup>c</sup> |
|-----------------------|--|------------------|--------------------------|--|---------------------|---------------------|---------------------------------------|----------|----------|--|
| Biopsy status         | MRI, proportion in % (95% CI) <sup>a</sup> |                  |                          | MRI-pathway and SBx combined (total cancer detected) | MRI-pathway         | SBx                 | MRI-pathway versus SBx                |          |          |  |
| Mixed                 | Positive<br>67.6 (60.2)                    | G = 1            | 3460 (19)                | 29.5 (26.0 to 33.8)                                  | 18.8 (15.2 to 23.4) | 22.4 (18.9 to 26.9) | 0.85 (0.75 to 0.97)                   | P = 0.01 | NA       |  |
|                       |  | G ≥ 1            | 3998 (20)                | 68.0 (62.3 to 73.5)                                  | 61.1 (54.1 to 67.7) | 58.9 (51.5 to 65.9) | 1.03 (0.95 to 1.10)                   | P = 0.52 | NA       |  |
|                       |  | G ≥ 2            | 3998 (20)                | 42.6 (37.6 to 48.1)                                  | 37.9 (32.7 to 43.7) | 31.6 (26.2 to 37.9) | 1.17 (1.07 to 1.28)                   | P < 0.01 | NA       |  |
|                       |  | G ≥ 3            | 3902 (18)                | 24.2 (20.9 to 28.1)                                  | 21.0 (17.8 to 24.8) | 16.3 (13.1 to 20.3) | 1.24 (1.11 to 1.38)                   | P < 0.01 | NA       |  |
| Prior-negative biopsy | Positive<br>69.6 (54.7)                    | G = 1            | 655 (7)                  | 27.9 (22.1 to 36.2)                                  | 18.2 (12.8 to 26.7) | 18.9 (13.3 to 27.5) | 1.03 (0.89 to 1.18)                   | P = 0.71 | P = 0.35 |  |
|                       |  | G ≥ 1            | 920 (8)                  | 54.8 (44.6 to 66.4)                                  | 48.5 (37.0 to 61.5) | 39.4 (27.1 to 53.9) | 1.16 (1.02 to 1.32)                   | P = 0.02 | P = 0.05 |  |
|                       |  | G ≥ 2            | 920 (8)                  | 31.3 (27.4 to 36.1)                                  | 28.6 (24.7 to 33.1) | 18.3 (15.1 to 22.5) | 1.49 (1.22 to 1.82)                   | P < 0.01 | P < 0.01 |  |
|                       |  | G ≥ 3            | 880 (7)                  | 17.9 (14.3 to 22.9)                                  | 16.7 (13.1 to 21.5) | 9.4 (6.4 to 14.2)   | 1.65 (1.30 to 2.09)                   | P < 0.01 | P < 0.01 |  |

CI: confidence interval; G: International Society of Urological Pathology grade; MRI: magnetic resonance imaging; MRI-pathway: magnetic resonance imaging with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy; MRI-TBx: magnetic resonance imaging-targeted biopsy; N: number; SBx: systematic biopsy

Tabla 50. Tasa de detección de CaPcs (Gleason ≥ 3+4 (G ≥ 2)) en pacientes con biopsia previa negativa y población mixta [77].

|                      | TIPO DE PACIENTE  | NUMERO DE PACIENTES (Estudios) | BIOPSIA TARGET + BIOPSIA SISTEMÁTICA | BIOPSIA TARGET               | BIOPSIA SISTEMÁTICA          | RATIO DE DIFERENCIA /target vs sistemática) | "p-valor" |
|----------------------|---|--------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|-----------|
| <b>Gleason ≥ 3+4</b> | Población <b>MIXTA:</b> biopsia naïve o biopsia previa negativa | 6944 (25)                      | 26,7 %<br>(95% IC 23,3-30,7)         | 22,9 %<br>(95% IC 19,5-29,9) | 19,4 %<br>(95% IC 15,9-23,6) | 1,12 (95% IC 1.02-1.23)                     | 0,01      |
|                      | Pacientes <b>NAÏVE</b>  | 5219 (20)                      | 27.7 %<br>(95% IC 23.7-32.6)         | 23.4 %<br>(95% IC 19.4-28.2) | 21.4 %<br>(95% IC 17.2-26.5) | 1,05 (95% IC 0.95-1.16)                     | 0,35      |
|                      | Pacientes con <b>BIOPSIA PREVIA NEGATIVA</b>                    | 1564 (10)                      | 22.8 %<br>(95% IC 20.0-26.2)         | 20.5 %<br>(95% IC 17.7-23.5) | 13.2 %<br>(95% IC 10.8-16.4) | 1,44 (95% IC 1.19-1.75)                     | < 0,01    |

Tabla 51. Resultados simplificados de Cochrane meta-análisis. Comparación de biopsia target y sistemática ante la definición de CaPcs A. [77].

Bryk et al nos presenta el rol de la biopsia transrectal sistemática ipsilateral y contralateral a la lesión índice en la RMmp. Un total de 211 pacientes mixtos (41,25% con biopsia previa negativa y 58,75% biopsia naïve) con 1 sola lesión unilateral en la resonancia fueron sometidos a biopsia sistemática bilateral y biopsia target. La tasa de detección global de CaP para biopsia fusión sola, biopsia fusión + sistemática ipsilateral y biopsia fusión más sistemática contralateral detecta un 64,1%, 89,1% y 76,1% de CaP, respectivamente, y un 73,5%, 96% y 81,6% para CaP con Gleason ≥ 3+4, respectivamente. Por tanto, la realización de biopsia sistemática ipsilateral asociada a los cilindros de la biopsia target aumenta la detección de CaP y CaPcs, y si no biosiáramos el lóbulo contralateral prostático disminuiría la detección de tumores clínicamente irrelevantes [193].

## 5.1. Cáncer de próstata no significativo:

La realización de la resonancia previa a la primera biopsia ha demostrado diagnosticar menor cantidad de CaP insignificante. Para la definición de CaP insignificante también existen importantes discrepancias y múltiples definiciones. En las publicaciones con RMmp prebiopsia existen al menos 4 definiciones diferentes para CaP no significativo. En la *tabla 52* se muestran las características de los estudios que permiten el análisis de la detección de éstos tumores con RMmp previo a biopsia naïve. Las características del resto de estudios pueden visualizarse en la *tabla 42*.

| Estudio                     | Diseño de estudio            | N   | RMmp +*                       | Técnica Bx target    | Biopsia sistemática (cilindros) | Via abordaje Bx               |
|-----------------------------|------------------------------|-----|-------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Hafner, 2011 [194]          | Prospectivo                  | 85  | NA                            | Cognitiva            | 10-12                           | Transrectal                   |
| Delongchamps, 2013 [74]     | Prospectivo                  | 391 | TZ: 0-4; ≥ 2<br>PZ: 0-10; ≥ 6 | Fusión/<br>cognitiva | 10-12                           | Transrectal                   |
| Mozer, 2015 [187]           | Prospectivo                  | 152 | NA, la presencia de lesiones  | Fusión               | 12                              | Transrectal                   |
| Shoji, 2015 [195]           | Prospectivo                  | 20  | NA, la presencia de lesiones  | Fusión               | 12                              | Transrectal                   |
| Kasivisvanathan, 2018 [135] | Prospectivo<br>Multicéntrico | 500 | ≥ III                         | Fusión               | 10-12                           | Transrectal/<br>transperineal |

*Tabla 52. Estudios en **PACIENTES SIN BIOPSIA PREVIA** con RMmp asociada a biopsia target + biopsia sistemática. Tasa de detección de CaP no significativo. N: número de pacientes; Bx: biopsia.*

*\* Punto de corte en el que se considera positiva la RMmp.*

La tasa de detección de CaP insignificante (Gleason  $\leq 6$ ) para **biopsia estándar** ronda desde el 22,5 % hasta el 93,8 % en las diferentes series, con una media del 35,9%. La tasa de detección de la biopsia target es menor, con una media de 23,4% (tabla 53) [74, 125, 126, 135, 186, 187, 194, 195]

| Pacientes SIN biopsia previa | ESTUDIO          |                     | Criterios Epstein (Gleason 6 con 1-2 cilindros positivos con < 5mm afectación) | Gleason 6 con afectación de cilindro < 4mm | Criterios Harnden (Gleason 6 con solo 1 cilindro positivo con < 3mm afectación) | Criterios CAPRA $\leq 2$ | Gleason $\leq 6$ |
|------------------------------|------------------|---------------------|--|--|---|--------------------------|------------------|
|                              | Biopsia estándar | Haffner et al [194] |  | 9,5 %                                      | NA  | 7,0 %                    | NA               |
| Delongchamp et al [74]       |                  |                     | NA   | NA   | 9-15 % *  | NA                       | NA               |
| Mozer et al [187]            |                  |                     | NA   | 19,7 %                                     | NA  | NA                       | 34,2 %           |
| Shoji et al [195]            |                  |                     | NA   | 4,2 % **                                   | NA  | NA                       | 93,8 %           |
| Mendhira tta et al [186]     |                  |                     | 6,8 %  | NA   | NA  | 8,9 %                    | 22,5 % †         |
| Kasisvathan et al [135]      |                  |                     | NA   | NA   | NA  | NA                       | 22,0 % ***       |
| Rouvière et al [125]         |                  |                     | 11,5 %   | NA   | NA  | NA                       | 18,3 %           |
| van der Leest et al [126]    |                  |                     | 13,7 % ****  | NA   | NA  | NA                       | 24,7 %           |
|                              | <b>Media</b>     |                     | 10,3 %   | 11,9 %                                     | 11,0 %  | 8,9 %                    | <b>35,9 %</b>    |

| Pacientes SIN biopsia previa | ESTUDIO        |                        | Criterios Epstein (Gleason 6 con 1-2 cilindros positivos con < 5mm afectación) | Gleason 6 con afectación de cilindro < 4mm | Criterios Harnden (Gleason 6 con solo 1 cilindro positivo con < 3mm afectación) | Criterios CAPRA ≤ 2 | Gleason ≤ 6 |
|------------------------------|----------------|------------------------|--|--|---|---------------------|-------------|
|                              | Biopsia target | Delongchamp et al [74] | Cognitiva  | NA   | NA  | 0 % *               | NA          |
| Fusión                       |                |                        | NA   | NA   | 4-6 % *   | NA                  | NA          |
| Mozer et al [187]            |                |                        | NA   | 10,5 %                                     | NA  | NA                  | 32,2 %      |
| Shoji et al [195]            |                |                        | NA   | 2,3 **                                     | NA  | NA                  | 50,0 %      |
| Mendhiratta et al [186]      |                |                        | 0,7 %  | NA   | NA  | 1,5 %               | 12,8 % †    |
| Kasivisvathan et al [135]    |                |                        | NA   | NA   | NA  | NA                  | 9,0 % ***   |
| Rouvière et al [125]         |                |                        | 4,7 %  | NA   | NA  | NA                  | 9,1 %       |
| van der Leest et al [126]    |                |                        | 5,6 % ****   | NA   | NA  | NA                  | 27,7 %      |
| Media                        |                |                        | 3,6 %  | 6,4 %                                      | 3 %   | 1,5 %               | 23,4 %      |

Tabla 53. Tasa de detección de CaP insignificante por tipo de biopsia en pacientes con biopsia Naïve. NA: no analizado

\* Estadísticamente significativo,  $p \leq 0,04$ , \*\* Estadísticamente significativo,  $p < 0,0001$ , \*\*\* Estadísticamente significativo,  $p < 0,001$ , \*\*\*\* Estadísticamente significativo,  $p < 0,001$ ,

† Estadísticamente significativo,  $p < 0,001$ .

Drost et al presenta con un “n” de 4079 pacientes (17 estudios) una tasa de detección de Gleason ≤ 6 del 14,3% (95% IC 10.8-18.6) para biopsia target y del 23,7% (95% IC 20.1 to 27.8) para biopsia sistemática, con un ratio de diferencia de 0.63 (95% IC 0.535-0.742),  $p = 0.000$ . La tasa de detección de CaP insignificante para

ambas biopsias juntas es de 28,7% (95% IC 24.1-33.8) [77]. Es por tanto, que podemos afirmar que la biopsia target detecta menor número de tumores insignificantes, disminuyendo el sobre-diagnóstico, uno de los principales problemas del screening del CaP. Por lo que, la biopsia combinada conlleva a un aumento de detección de CaP no significativo (G = 1/Gleason 3+3) a cargo de la biopsia sistemática en pacientes con biopsia naïve y en poblaciones mixtas (*tabla 41 y 50*) [77].

Nuestro estudio detecta un 26,6% de Gleason  $\leq$  3+3 en biopsia target y un 42,2% en biopsia estándar.

## **6. Biopsia fusión vs Biopsia cognitiva.**

Algunos pacientes de nuestro estudio con lesiones PIRADS  $\geq$  IV fueron sometidos a biopsia cognitiva, por fallo de software en el momento de realizar la biopsia de fusión. Podríamos considerar esta diferencia entre las biopsias target como un sesgo o inconveniente del estudio. Sin embargo, existen múltiples estudios en pacientes con biopsia previa negativa, pacientes con biopsia naïve y mixtos que comparan los distintos tipos de biopsia target en cuanto a la tasa de detección de CaPcs, sin existir diferencias clínicamente significativas [189, 190, 196, 197].

Puech y colegas detecta un total de 47% de CaP con biopsia cognitiva vs un 53% con biopsia fusión,  $p = 0,16$  [189]. En la cohorte de 125 pacientes biopsiados mediante ambas técnicas de biopsia por Wysock, la biopsia fusión detectó un 36% de CaP frente a un 32% de la biopsia cognitiva,  $p = 0,3588$ . Tampoco se evidencian diferencias en la tasa de detección de CaPcs (Gleason  $\geq$  3+4), 23,2% y 19,2% para biopsia fusión y cognitiva, respectivamente ( $p = 0,2673$ ) [190].

Lee et al, realiza un estudio prospectivo de 286 pacientes mixtos (VA, sin y con biopsia previa negativa) en el que compara la biopsia de fusión transrectal con biopsia cognitiva transrectal. No existen diferencias significativas en cuanto a la tasa de detección global de CaP ni de Gleason  $\geq 3+4$ , con una diferencia entre ambas técnicas de biopsia de 3.5% (95% IC -1.9-8.9%),  $p = 0.2$  para la detección de CaP y de -1.4% (95% IC -6.4-3.6%),  $p = 0.6$  para CaPcs según la definición A de nuestro estudio. Sin embargo, en su muestra de pacientes existen algunas diferencias entre la fusión y la cognitiva: la biopsia de fusión detecta más CaP en zona transicional que la cognitiva ( $p = 0.04$ ) y la biopsia cognitiva detecta más CaPcs en base ( $p = 0.005$ ). No hay diferencia en cuanto a la longitud de cilindro afectado por CaP ( $p = 0.8$ ) [196].

## **7. Lesiones indeterminadas en RMmp (PIRADS III)**

Aunque las guías [78] recomienden la realización de biopsia en lesiones  $\geq$  a PIRADS III (considerando éstas como significativas), sigue existiendo una importante discordancia en la indicación de realizar biopsia prostática en lesiones PIRADS III, ya que muchas de estas lesiones no presentan malignidad o presentan muy bajo porcentaje de CaPcs. En nuestro estudio tan sólo se diagnosticaron 3 de 92 pacientes con lesiones Gleason  $\geq 3+4$ . Los paciente con PIRADS  $\leq$  III fueron sometidos a biopsia estándar aleatoria de 12 cilindros, con el fin de conocer la histología de éstas lesiones y saber si podríamos prescindir de la realización de biopsia en este porcentaje tan elevado de pacientes. Hemos detectado una tasa global de CaP en las lesiones PIRADS III del 44,46%. De éste 44,46%, el 41,30% de los pacientes presentaron un CaP insignificante y tan sólo un 3,3% se diagnosticaron de Gleason  $\geq 3+4$ , demostrando por tanto, que las lesiones equívocas o indeterminadas suele ser lesiones poco significativas. Es decir, si no biopsiáramos las lesiones PIRADS III

evitaríamos un total de 35,9% de las biopsias, dejando tan sólo de biopsiar un 3,3% de pacientes con CaPcs.

En nuestra serie de casos el número de pacientes con RMmp de próstata definida como probabilidad intermedia es considerable, con una “n” total de 92 pacientes. Este elevado número nos permite poder extrapolar nuestros datos a otros hospitales que tengan la posibilidad de realización de RMmp prostática en pacientes naïve con radiólogos con poca o moderada experiencia en éste ámbito diagnóstico.

Sonn et al realiza biopsia target más biopsia sistemática en pacientes con lesiones PIRADS III (n = 61 pacientes) con una tasa de detección global de CaP de 48% y un 15% de lesiones con Gleason  $\geq 7$ . Sin embargo, si solamente nos centráramos en las lesiones PIRADS III que recibieron biopsia target (n = 142) la tasa de CaP fue del 20% frente a un 6% de CaPcs con Gleason  $\geq 7$ , por lo tanto, la combinación de biopsia sistemática y target aumenta la tasa de detección de CaPcs en PIRADS III [73]. En el estudio PRECISION la tasa de detección global de CaP en PIRADS III fue del 33%, con sólo un 12% de Gleason  $\geq 3+4$  [135].

En cuanto al tipo de biopsia realizada, Hansen et al presenta un estudio multicéntrico donde realiza una comparativa de biopsia target transrectal o transperineal mediante sistema de fusión Biopsee vs biopsia estándar transperineal sistemática (24 cilindros) en un total de 153 pacientes con lesiones PIRADS III (un 19% del total de pacientes estudiados). La tasa de detección de Gleason  $\geq 7$  para biopsia sistemática vs target fue de 27% vs 21% respectivamente,  $p = 0.007$  [140]. En contraposición, Rouvière et al, en 60 pacientes sin biopsia previa, no encuentran diferencias clínicamente significativas entre la detección de Gleason  $\geq 3+4$  en lesiones

PIRADS III si comparamos biopsia target vs sistemática (transrectal, 12 cilindros) vs combinada, detectando un 12%, 15% y 10%, respectivamente [125]. Un porcentaje similar de pacientes con Gleason  $\geq 3+4$  es detectado en una cohorte de 60 pacientes no biopsiados previamente con lesiones PIRADS III en RMmp, 15% en biopsia estándar de 12 cilindros vs 18% en biopsia “in bore” [126].

Filson et al, demuestra que no existen diferencias de la tasa de detección de CaPcs entre diferentes tipos de biopsia target en éste tipo de lesiones (16% de detección para cada biopsia por separado) [26], y al igual que Sonn, el diagnóstico de CaP es mayor que el de CaPcs cuando realizamos y analizamos ambas biopsias por separado (24% de Gleason  $\geq 7$ ) [26, 73]. Además, otros dos estudios recientes, realizados en pacientes con biopsia naïve, corroboran la similitud diagnóstica de CaPcs de ambas técnicas de biopsia (12-18% en biopsia target frente a 15% en biopsia sistemática) [125, 126].

En contraposición, Yaxley et al, compara dos tipos de biopsia target en 114 pacientes con lesiones PIRADS III. Un alto porcentaje de afectación de Gleason  $\geq 7$  (26,3%) es detectado (aunque debemos tener en cuenta que hace uso de la versión 1 de PIRADS); la biopsia de fusión diagnostica un 36,7%, la biopsia cognitiva transperineal un 53,3% y la cognitiva transrectal tan sólo el 10% de ellos [198]. Y Baco et al, detecta casi el completo diagnóstico de CaPcs de lesiones intermedias con la biopsia target (detección global de CaP de 29%, siendo el 25% detectadas con biopsia target), sin embargo, se trata de un número muy escaso de pacientes (n = 21) [173]. En pacientes sometidos a biopsia “in bore”, las lesiones PIRADS III muestran una muy baja tasa de detección de CaPcs (2,70%) [199].

Recientemente, van der Sar et al, analiza retrospectivamente una cohorte de pacientes con lesiones indeterminadas (PIRADS III) en RMmp de próstata previo a biopsia naïve según la versión 1 del PIRADS. Dividen al total de 168 pacientes en dos estrategias: **estrategia 1** (n = 73 pacientes), donde se realiza biopsia target; y **estrategia 2** (n = 95 pacientes) donde se lleva a cabo una vigilancia y seguimiento del paciente con el uso de PSA y/o RMmp de repetición, si es preciso, en un intervalo de 6-12 meses. La detección global de CaPcs (Gleason  $\geq$  3+4 y/o Gleason 6 con una longitud de afectación de cilindro  $\geq$  4mm) fue del 14%. En el **grupo de vigilancia**, el 40% precisaron al menos otra RMmp adicional durante el seguimiento y 39% continuaron solamente con PSA de seguimiento. Tan sólo el 11% (10 pacientes) precisaron ser biopsiados durante el seguimiento (con una mediana de 12 meses entre la RMmp y la biopsia), y solo 4 (4%) pacientes presentaron biopsia positiva para CaPcs con Gleason  $\geq$  3+4. En la **estrategia 1**, dónde se realizó biopsia target, la tasa de detección global de CaP fue del 45%, siendo un 16% de ellos CaP con Gleason  $\geq$  3+4. Como en nuestro estudio, ninguno de los pacientes presentó un patrón de Gleason  $\geq$  4+3. Por lo tanto, la estrategia más conservadora presenta varias ventajas en contraposición con la intervencionista: retrasa el tiempo de la realización de biopsia prostática y evita la realización de biopsia en un 89% de los pacientes [200]. Con nuestra estrategia de no biopsiar a los pacinetes PIRADS III evitaríamos la realización de la biopsia en un 61% de los pacientes del grupo de resonancia magnética en la primera estrategia de diagnóstico.

Una revisión sistemática sobre el manejo de lesiones indeterminadas, PIRADS III, publicada en 2018, muestra una incidencia de las mismas del 22% (rango, 14-39%) en pacientes naïve, 32% (rango, 25-46%) en pacientes con biopsia previa y un 22%

(rango, 9-41%) en pacientes diagnosticados de CaP de bajo riesgo en vigilancia activa.

Tan solo un cuarto de los pacientes sometidos a RM prostática presentan categoría PIRADS I-II o no sospechosas, y tres cuartos PIRADS  $\geq$  III, lo que demuestra que la mayoría de los pacientes presentan parámetros de resonancia anormales que podrían representar lesiones sospechosas de CaPcs. Si biopsiáramos a todos los pacientes con lesiones sospechosas someteríamos a un proceso invasivo a tres cuartos de los varones sometidos a RMmp de próstata por sospecha clínica de CaP. Sin embargo, la tasa de detección de CaPcs (Gleason  $\geq$  3+4) en lesiones PIRADS III es baja, de tan sólo 3,3% en nuestro estudio y del 16-21% en pacientes sin biopsia previa en esta revisión nombrada. Tan sólo, en algunas revisiones, existe un 6% de patrón Gleason  $\geq$  4+3 [201], en nuestra cohorte presentamos un 0,0% de detección de Gleason 4+3.

Por lo tanto, la decisión de biopsiar las lesiones equívocas o intermedias en la RMmp no debería estar guiada solamente por el informe de la RMmp. Esta decisión podría estar influenciada por distintos factores clínicos, incluyendo la cinética del PSA, dPSA, resultados de biopsias previas, y por su puesto, la decisión del paciente.

El volumen tumoral identificado en la RMmp también presenta un valor importante en éstas decisión. Las lesiones equívocas menores de 0.5 mL suelen corresponder con lesiones benignas o tumores indolentes [181]. Muller et al muestra que las lesiones PIRADS III menores o iguales a 7mm son en su mayoría benignas y si son malignas, no albergan lesiones Gleason  $\geq$  7 [202]. Ante lo comentado previamente,

Scialpi et al propone una subcategorización de las lesiones indeterminadas, proponiendo así dos estrategias de seguimiento [203]:

- PIRADS IIIa: lesiones indolentes o de bajo riesgo con un volumen  $< 0,5\text{mL}$ , las cuales podrían llevar a cabo un control de vigilancia clínico con PSA y repetición de RMmp al año;
- y lesiones PIRADS IIIb: lesiones de mayor tamaño,  $\geq 0,5\text{mL}$  o significantes, que deberían ser biopsiadas de manera inmediata tras la RMmp. El tipo de biopsia a realizar en estos pacientes con lesiones PIRADS III de mayor significación podría ser sistemática o target. Parece más certero realizar la biopsia de fusión en estas lesiones de mayor tamaño, lo cual podría aumentar la tasa de detección de CaP. Sin embargo, Martorana no detecta Gleason  $\geq 3+4$  en lesiones PIRADS II-III menores de  $1\text{mL}$  [181].

El crecimiento de estas pequeñas lesiones  $< 0,5\text{mL}$  es lento, por lo cual, pueden ser sometidas a vigilancia con RMmp seriadas, recomendándose un intervalo de seguimiento de al menos 2 años [201].

En nuestro estudio no hemos realizado una diferencia en cuanto al tipo de biopsia realizada según el tamaño, ni en cuanto a realizar las dos estrategias para el diagnóstico de lesiones PIRADS III, todos los pacientes fueron sometidos a biopsia aleatoria de 12 cilindros, ya que nuestro punto de corte de RMmp positiva fue en PIRADS  $\geq \text{IV}$ . Probablemente, las lesiones con volumen prostático pequeño pudieron haber pasado desapercibidas y no haberse detectado con la biopsia aleatoria, o incluso ser lesiones benignas.

En cuando a la relación de las lesiones PIRADS III con el PSA y la dPSA presentamos los datos de Schoots en las diferentes tasas de detección de CaPcs [201] (Tabla 54, 55 y 56).

La tasa de detección de Gleason  $\geq 3+4$  es muy baja en pacientes con PSA  $< 4$  ng/mL. Uno de los criterios de inclusión para nuestro estudio fue la sospecha de CaP por PSA  $\geq 4$  ng/mL, y excluyendo para el análisis a aquellos pacientes con PSA  $> 20$  ng/mL. La mediana de PSA para lesiones PIRADS III fue de  $5,76 \pm 1,75$  DE. La tasa de detección de CaPcs para lesiones PIRADS III con PSA entre 4-10 ng/mL según las definiciones descritas fue de 3,3% y de 18,47% para CaPcs definición A y definición C, respectivamente.

Ante la alta tasa de diagnóstico de CaPcs ( $> 40\%$ ) en lesiones PIRADS III con PSA  $> 10$  ng/mL, la mejor estrategia diagnóstica en estos pacientes podría ser la realización de biopsia inmediata, sin embargo, en nuestro estudio sólo existe un paciente con lesión PIRADS III y PSA  $> 10$  ng/mL que presentó diagnóstico de CaP insignificante. En un total de 51 pacientes con lesiones PIRADS III y con biopsia sistemática negativa de nuestra cohorte, con una mediana de seguimiento de 24 meses (DE 9,24 meses), tan sólo un paciente (1,69%) ha sido diagnosticado de CaP, siendo éste de muy bajo riesgo (Gleason 3+3 con afectación de un sólo cilindro en un 10% (1,5mm)). Ninguno de los 6 pacientes con PSA  $> 10$  ng/mL, con una mediana de seguimiento de 28 meses (DE 8,86 meses) desarrolló CaP.

| PIRADS III                           | PSA $< 4$ ng/mL | PSA 4-10 ng/mL | PSA $> 10$ ng/mL |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|------------------|
| <b>GLEASON <math>\geq 3+4</math></b> | 15 %            | 22 %           | 41 %             |
| <b>GLEASON <math>\geq 4+3</math></b> | 0 %             | 7 %            | 12 %             |

Tabla 54. Relación entre PIRADS III y PSA en cuanto a la tasa de detección de CaPcs. PSA: antígeno específico de la próstata [201].

En cuanto a la relación de este tipo de lesiones con la dPSA, Schoots y colegas muestra una tasa de detección de CaP Gleason  $\geq 3+4$  mayor al 30% si la dPSA supera los 0.09 ng/mL<sup>2</sup> (tabla 55). En nuestros pacientes la tasa de detección de CaPcs según la definición A es de 0,0%, 33,3% y 66,6% para una dPSA < 0.10, entre 0.10-0.20 y > 0,20 ng/mL<sup>2</sup>, respectivamente. Para facilitar la toma de decisiones en estos pacientes podemos englobar estos tres puntos de corte en tan sólo dos, colocando el punto de corte de la dPSA en 0.15 ng/mL<sup>2</sup>, e incluso relacionándolo con el ADC de la RMmp de próstata (tabla 56).

| PIRADS III                           | dPSA < 0.10 ng/mL <sup>2</sup> | dPSA 0.10-0.20 ng/mL <sup>2</sup> | dPSA > 0.20ng/mL <sup>2</sup> |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| <b>GLEASON <math>\geq 3+4</math></b> | 18 %                           | 31 %                              | 46 %                          |
| <b>GLEASON <math>\geq 4+3</math></b> | 3 %                            | 9 %                               | 4 %                           |

Tabla 55. Relación entre PIRADS III y dPSA en cuanto a la tasa de detección de CaPcs. dPSA: densidad de antígeno específico de la próstata [201].

El 47% de las lesiones PIRADS III con dPSA  $\geq 0.15$  mg/mL<sup>2</sup> presentaron CaP con patrón de Gleason  $\geq 3+4$  según la revisión sistemática realizada por Schoots, y el 60% si se asocia con una ADC < 1000 mm<sup>2</sup>/s.

| PIRADS III                           | dPSA < 0.15 ng/mL <sup>2</sup><br>+ ADC >1000 mm <sup>2</sup> /s | dPSA $\geq 0.15$ ng/mL <sup>2</sup><br>+ ADC <1000 mm <sup>2</sup> /s | dPSA $\geq 0.15$ ng/mL <sup>2</sup> |
|--------------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| <b>GLEASON <math>\geq 3+4</math></b> | 15 %   | 60 %  | 47 %                                |

Tabla 56. Relación entre PIRADS III y dPSA y ADC en cuanto a la tasa de detección de CaPcs. dPSA: densidad de antígeno específico de la próstata. ADC: coeficiente de difusión aparente [201].

Venderink et al examina la relación que existe entre el CaPcs (Gleason  $\geq 3+4$ ) y los diferentes niveles de cut-off de dPSA desde 0,1 hasta 0,25 ng/mL<sup>2</sup>. Si biopsiáramos solamente a los pacientes PIRADS III con dPSA  $\geq 0,15$  ng/mL<sup>2</sup> evitaríamos un 42% de biopsias prostáticas, con tan sólo la pérdida de un 6% de tumores Gleason  $\geq 3+4$  (95% IC 2-15%). Si disminuimos el corte a 0,12 ng/mL<sup>2</sup> evitaríamos un total de 26% de biopsias sin que dejemos de diagnosticar ningún paciente con Gleason  $\geq 3+4$  [131].

En nuestro caso, la tasa de detección en esos 3 pacientes para las lesiones PIRADS III con éstos dos parámetros fue de 33,3% para dPSA  $< 0,15$  ng/mL<sup>2</sup> y de 66,2% para dPSA  $\geq 0,15$  ng/mL<sup>2</sup> para CaPcs según la definición A.

Hansen et al, publicó la influencia de la dPSA en el valor predictivo positivo de las lesiones equívocas (PIRADS III) en la RMmp. No existen diferencias clínicamente significativas para el VPP con dPSA  $\geq 0,10$  ng/mL<sup>2</sup>, ni usando el cohorte en 0,11-0,20 ng/mL<sup>2</sup>, 0,10 vs 0,09, respectivamente,  $p = 0,98$ ), solamente 9 de los 96 pacientes (9,3%) con lesiones PIRADS III y dPSA  $\leq 0,20$  ng/mL<sup>2</sup> presentaron CaPcs, 6 de ellos presentaron Gleason 3+4, 1 Gleason 4+3 y dos pacientes Gleason  $\geq 8$ . 11 de los 25 pacientes (44,0%) con dPSA  $> 0,20$  ng/mL<sup>2</sup> presentaron Gleason  $\geq 3+4$  [25].

En nuestro estudio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas para la detección global de CaP ni para la definición A de CaPcs para los diferentes valores de dPSA. Las lesiones con dPSA  $> 0,20$  ng/mL<sup>2</sup> presentaban mayor probabilidad de ser positivas (47,1% vs 0,0% en lesiones  $< 0,20$  ng/mL<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) para la definición C de CaPcs.

Otro parámetro que podemos asociar a la resonancia magnética para tomar la decisión de someter al paciente a biopsia prostática es el tacto rectal. Debido a que la

especificidad de la RMmp no es del 100%, sería razonable indicar biopsia prostática en aquellos pacientes que presenten tacto rectal patológico, a pesar de que la resonancia presente una baja o intermedia probabilidad. Del total de 92 pacientes con lesiones PIRADS III de nuestra cohorte, 19 pacientes (20,6%) presentaron tacto rectal patológico, de los cuales, 10 pacientes (53,6%) presentaron positividad para CaP (9 Gleason 3+3 y 1 Gleason 3+4). Cuando comparamos la relación estadística de la positividad del TR con la presencia o no de CaP no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,49$ ), sin embargo, aproximadamente 1 de cada 2 pacientes con PIRADS III y TR patológico presentará CaP.

Rosenkrantz et al, propone una serie de criterios o reglas radiológicas para evaluar que lesiones PIRADS III deberían ser elevadas a PIRADS IV, con el fin de disminuir la tasa de CaPcs y así poder evitar la biopsia en pacientes con lesiones indeterminadas (*imagen 21*) [204].

---

Decision rules for PI-RADS v2 assessment category 3 to be upgraded

Existing PI-RADS v2

- ❖ In PZ, upgrade 3 to 4 if DCE score of positive **E 1**
- ❖ In TZ, upgrade 3 to 4 if DWI score of 5 **E 2**

Proposed PI-RADS v2

- ❖ In PZ, upgrade 3 to 4 if T2w imaging score of 4 **P 1**
  - ❖ In PZ, upgrade 3 to 4 if T2w imaging score of 5 **P 2**
  - ❖ In PZ, upgrade 3 to 4 if size  $\geq 10$  mm **P 3**
  - ❖ In TZ, upgrade 3 to 4 if DWI score of 4 **P 4**
  - ❖ In TZ, upgrade 3 to 4 if DCE imaging score of positive **P 5**
  - ❖ In TZ, upgrade 3 to 4 if size  $\geq 10$  mm **P 6**
- 

*Imagen 21. Criterios de elevación de lesiones PIRADS III a PIRADS IV. E1 (Regla establecida 1), E2 (regla establecida 2), P1 (regla propuesta 1), P2 (regla propuesta 2), P3 (regla propuesta 3), P4 ((regla propuesta 4) P5 (regla propuesta 5), P6 ((regla propuesta 6). [204].*

En este estudio se analizan los criterios de elevación de lesiones PIRADS III a IV, siendo evaluadas por dos observadores diferentes. La prevalencia de pacientes con lesiones PIRADS III fue de 79/343 (23%) para el observador 1 y de 48/343 pacientes (14%) para el observador 2. La tasa de detección de CaPcs con Gleason  $\geq 3+4$  también difiere dependiendo del observador: 11,4% (9/79 pacientes) en el observador 1 vs 27,1% (13/48 pacientes) en el segundo observador. Las lesiones PIRADS III elevadas a IV según los criterios de “upgrading” ya existentes (E1 y E2, los dos primeros de la tabla) presentaron un diagnóstico de Gleason  $\geq 7$  del 30-33,3% según la E1 y del 50-66,7% con E2. Las nuevas reglas propuestas para ajustar las lesiones PIRADS III se asocian a un aumento del 20% en la detección de Gleason  $\geq 7$  en

ambos observadores: *en la zona transicional* la regla propuesta P3 eleva entre un 30-60% de las lesiones PIRADS III a IV y entre un 33,3 y 57,1% si incorporamos la P4 [203]. El uso de esta estrategia de reclasificación de PIRADS podría ayudarnos a evitar las biopsias de próstata en lesiones PIRADS  $\leq$  III, si las más sospechosas, se elevan a grado IV con estos criterios.

Plantear nomogramas que incluyan características analíticas y clínicas e incluso biomarcadores séricos o urinarios nos ayudarían a dividir a los pacientes en dos grupos de estrategias: 1) biopsia prostática o 2) vigilancia.

La utilización del biomarcador urinario PCA3, podría orientarnos hacia que estrategia realizar en pacientes con lesiones dudosas en resonancia magnética. Kaufmann et al demostró diferencias clínicamente significativas en el diagnóstico de CaP para el cut-off de PCA3 de 35. Así todos los pacientes con lesiones PIRADS III y PCA3  $\geq$  35 presentaron positividad en la biopsia prostática para CaP. Del total de 49 pacientes incluidos en el estudio, 15 presentaban lesiones PIRADS III. En éstas lesiones indeterminadas 5 presentaron CaP (33,3%), todos ellos con PCA3  $\geq$  35. Sin embargo, un error importante de este estudio es que no describe el Gleason de estos 5 pacientes para conocer la tasa de diagnóstico de CaPcs en lesiones PIRADS III asociadas a PCA3 [205].

A modo de resumen, en lesiones  $\leq$  PIRADS III los parámetros relacionados con la tasa de detección de CaPcs son (*tabla 57*):

| dPSA                 | < 0,1 ng/mL <sup>2</sup>    | 0,1-0,2 ng/mL <sup>2</sup>     | > 0,2 ng/mL <sup>2</sup> | p valor                              |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Hansen, 2018 [142]   | 18 %                        | 31 %                           | 48 %                     | 0,04, para cut-off de 0,10 ng/mL/mL  |
| Hansen, 2017 [25]    | 9,09 %                      | 9,21 %                         | 29,03 %                  | 0,003, para cut-off de 0,20 ng/nL/mL |
| Abdi, 2015 [179]     | 0 % ( $\leq 0,15$ ng/mL/mL) | 22,2 % ( $\geq 0,15$ ng/mL/mL) |                          | 0,04, para cut-off de 0,15 ng/mL/mL  |
| <b>TACTO RECTAL</b>  | <b>Negativo</b>             | <b>Positivo</b>                |                          |                                      |
| Hansen, 2018 [142]   | 28 %                        | 48 %                           |                          | 0,05                                 |
| <b>PSA</b>           | <b>&lt; 4 ng/mL</b>         | <b>4-10 ng/mL</b>              | <b>&gt; 10 ng/mL</b>     |                                      |
| Hansen, 2018 [142]   | 15 %                        | 32 %                           | 41 %                     | > 0,05                               |
| <b>PCA 3</b>         | <b>&lt; 35</b>              | <b>&gt; 35</b>                 |                          |                                      |
| Kaufmann, 2016 [207] | 0 %                         | 100 %                          |                          | 0,021                                |

Tabla 57. Relación de la tasa de detección de CaPcs definida como Gleason  $\geq 3+4$  con la dPSA, TR, PSA y PCA3. dPSA: densidad de PSA, TR: tacto rectal.

Por lo tanto, parece recomendable tener en cuenta los criterios clínicos descritos previamente para evaluar qué pacientes con lesiones PIRADS III se benefician de realizar biopsia, recomendando realizarla en pacientes con dPSA  $\geq 0,12$  ng/mL<sup>2</sup>, tacto rectal patológico, volumen de lesión en resonancia  $\geq 0,5$  mL y/o si disponemos de marcador urinario PCA3, que éste sea mayor a 35. No obstante, en nuestro estudio los 91 pacientes con lesiones PIRADS III presentan PSA entre 4-10 ng/mL y tan sólo diagnosticamos 3 pacientes con Gleason 3+4, teniendo que biopsiar a los 91 pacientes para conseguir 3 pacientes con CaPcs. No parece recomendable incluir el PSA  $\geq 4$  ng/mL en estos criterios de biopsia.

## **8. Relación RMmp y pieza de prostatectomía.**

Dada la elevada variabilidad que existe en la metodología de los estudios, sólo la correlación entre la RMmp, biopsia target y pieza de prostatectomía radical puede evaluar que tasa de lesiones con CaPcs son perdidas por la RMmp y la biopsia.

Turkbey et al observa una sensibilidad de la RMmp del 80% para la detección de CaPcs y del 94% para CaPcs en la zona periférica [206]. Baco et al encuentra que la localización de la lesión índice es correctamente evaluada con la RMmp en un 95% de los pacientes [207].

Nosotros hemos encontrado un 80% (52/65) de concordancia entre la lateralidad de la localización de la lesión índice en RMmp y pieza de PR. En el 20% restante la RMmp no fue capaz de detectar la lesión índice o existía discrepancia en cuanto a la lateralidad de la misma. No encontramos factores que intervengan en esta discordancia (no diferencias significativas entre el tamaño de la lesión índice ni el volumen prostático).

### **8.1. Lesiones PIRADS $\leq$ II:**

Cuando analizamos la relación de las lesiones PIRADS  $\leq$  II y las piezas de prostatectomía radical la tasa de detección global de CaP se dispara, sin embargo, el mayor porcentaje de detección es por CaP no significativo. Kayano et al presenta un análisis retrospectivo de 311 pacientes con RMmp prebiopsia e intervenidos posteriormente de prostatectomía radical. El 21% de los pacientes no presentaron lesiones sospechosas de malignidad en las imágenes de resonancia (PIRADS II), sin embargo, en la mayoría de ellos se evidenció CaP (73%) en pieza de PR con patrón primario de Gleason 3 [178]. Chung et al analiza retrospectivamente 213 pacientes intervenidos de prostatectomía radical y RMmp previo a la realización de la biopsia.

Detectó un 76,1%, 17,4% y un 6,6% de Gleason 6, 7 y  $\geq 8$ , retrospectivamente en los especímenes de la biopsia prostática, y un 54%, 36,6% y 9,4% para cada patrón de Gleason descrito previamente en las piezas de prostatectomía radical. La tasa de extensión extracapsular, positividad de márgenes e invasión linfovascular fue de 13.1%, 8,5% y 1,4%, respectivamente. La invasión de vesículas seminales fue descrita en un 0,5% de los pacientes [208].

Del total de 25 pacientes con CaP en lesiones PIRADS II de nuestro estudio, tan sólo 7 fueron intervenidos mediante cirugía radical. 6 de ellos con un Gleason  $\leq 3+3$  y tan sólo uno con Gleason 3+4. Ninguno de ellos presentó márgenes quirúrgicos afectados y tan sólo 2 (un 28,6%) presentaron EEP. Por lo que, el infradiagnóstico de las lesiones PIRADS II fue del 14,3%.

## **8.2. Lesiones PIRADS III:**

DeLongchamps et al compara la pieza de prostatectomía radical con la RMmp, y diagnóstica (con una definición de CaPcs de Gleason  $\geq 3+4$  y/o volumen tumoral de 0.5mL) una tasa de CaPcs por lesión de biopsia target del 71% en PIRADS III, 86% en PIRADS IV y 93% en PIRADS V [74].

Nuestros datos muestran un total de 11 pacientes con lesiones PIRADS III intervenidos mediante prostatectomía radical. Tan sólo 2 de ellos presentaron extensión extraprostática (18,2%), 7 de los 11 presentaron Gleason 3+4 y 4 un CaP no significativo. Ningún paciente presentó un patrón de Gleason 4+3 en la pieza de prostatectomía radical. El porcentaje de infradiagnóstico en nuestros pacientes fue del 55,6%, sin embargo, el 83,3% de estos pacientes presentaban factores clínicos de riesgo que podrían indicar la biopsia de forma individualizada en estas lesiones PIRADS III.

### **8.3. Lesiones PIRADS $\geq$ IV:**

En nuestro estudio las lesiones PIRADS  $\geq$  IV son más agresivas que las  $\leq$  III. La tasa de extensión extraprostática aumenta a casi un 50% de los pacientes con lesiones PIRADS IV y al 100% en lesiones PIRADS V. La detección de Gleason  $\geq$  7 se dispara, alcanzando el 83,7 % en las piezas de prostatectomía radical (55,1% de Gleason 3+4 y un 18,4% 4+3).

En la cohorte de paciente de Delongchamps et al, un total del 4% de las lesiones significativas que se identifican con RMmp no son detectadas con biopsia target [74].

Radtko y colegas realizan un estudio retrospectivo de 120 pacientes intervenidos de prostatectomía radical, todos ellos con biopsia de saturación y biopsia target tras RMmp. La RMmp detectó el 92% de las lesiones índice. El coeficiente de correlación para la lesión índice de la concordancia de la RMmp y la pieza de PR fue bueno, con un coeficiente de Spearman de 0,82 ( $p < 0,001$ ) ( $r =$  coeficiente de Spearman). La detección de la lesión índice para las lesiones PIRADS  $\geq$  II y  $\geq$  III presentó una correlación  $r = 0,78$ . Para todas las lesiones significativas (CaPcs) el coeficiente de concordancia fue del 0,89 usando PIRADS  $\geq$  II [209].

## **9. Infradiagnóstico anatomopatológico de la BTR-P.**

En ocasiones el resultado histológico de la biopsia de próstata presenta un importante infraestadiaje. En relación a lo anterior, esta determinación podemos analizarla si comparamos los resultados de la biopsia prostática con el análisis histológico de la pieza de prostatectomía radical.

A pesar de que la biopsia prostática no detecta la totalidad de las lesiones evidenciadas en la RMmp o presentes en el paciente, también existe un infradiagnóstico del resultado histológico de los cilindros de la biopsia.

Delongchamps et al analiza 125 pacientes intervenidos de PR que previamente habían sido diagnosticados de CaP mediante RMmp previa a biopsia target y/o biopsia sistemática. Tan sólo 14 lesiones de 137 (10,2%), mayores de 0,5 mL no fueron diagnosticadas en la RMmp, y un 4% de los tumores Gleason  $\geq 7$  no fueron diagnosticados mediante biopsias de fusión [74]. Radtke et al realiza un estudio retrospectivo de 120 pacientes intervenidos de PR que presentaron RMmp previo a biopsia fusión transperineal y biopsia de saturación transperineal. La RMmp detectó 110 de 120 (92%) lesiones índice, la biopsia de de fusión transperineal de 2 cilindros detectó 96 de las 120 (80%) y la biopsia de saturación detectó 101 de 120 (92%) de las lesiones índice. La combinación de ambas biopsias detecta 115 de las 120 (96%) lesiones índice. Por lo que, la biopsia combinada detecta el 97% de lesiones Gleason 3+3 con volumen tumoral  $\geq 1,3\text{mL}$  y/o Gleason 3+4 con volumen tumoral de la lesión  $\geq 0,55\text{mL}$  [209].

Dinh et al presenta un “upgrading” de lesiones de bajo grado en la biopsia a Gleason  $\geq 7$  en la pieza de prostatectomía del 44% [210]. Xu et al detecta una tasa de “upgrading” menor que la de Dinh, con casi la mitad de “upgrading” de Gleason de biopsia a pieza de prostatectomía del 22,7% (52/229 pacientes). En el análisis univariable, la dPSA, el volumen prostático  $< 30\text{ mL}$ , la modalidad de la biopsia (target o estándar) fueron factores predictivos de upgrading ( $p < 0,05$  para todos los factores). En el análisis multivariable tan solo el volumen prostático  $< 30\text{ mL}$  ( $p < 0,001$ ) y el tipo de biopsia ( $p = 0,001$ ) fueron factores predictores independientes del upgrading de Gleason [211]. En nuestro estudio el porcentaje de aumento de Gleason de la biopsia

a la pieza de PR fue del 34,9% (38/109 pacientes), perteneciendo 25 de estos 38 pacientes al grupo 2. Sin embargo, tan solo el 24% de este “upgrading” pertenece a lesiones de baja o intermedia probabilidad de CaPcs (PIRADS  $\leq$  III) que no hubiésemos biopsiado (siendo todos los pacientes de patrón de Gleason 3+3 a 3+4). Si analizamos las variables clínicas de estos pacientes e individualizáramos la decisión de realizar biopsia, el 83,3% de ellos se hubiesen diagnosticado mediante la misma, con la pérdida de tan sólo 1 paciente. Si indicáramos la biopsia en pacientes con dPSA  $>$  0,12 ng/mL<sup>2</sup>, el 100% de los pacientes con anatomía de Gleason 3+4 en la pieza de prostatectomía radical hubiesen sido diagnosticados.

## **10. Complicaciones de la biopsia prostática.**

Las complicaciones presentadas en nuestra cohorte de pacientes se asemeja a lo publicado en la bibliografía [97]. La media de complicaciones leves fue de 10,4%, aunque hay que remarcar que el porcentaje de pacientes que sufrieron hematuria, rectorragia o hemospermia no fueron recogidos con una entrevista directa del paciente en los días posteriores a la biopsia, por lo que, muchos de ellos pueden pasar desapercibidos. Si bien es cierto que, los síntomas clínicos que condicionan la calidad de vida del paciente o son molestos para el mismo entran en el porcentaje descrito previamente, ya que el paciente los describe en la entrevista realizada en la consulta a las 3 semanas.

Kuru et al realizan un total de 347 biopsias target transperineales y sistemáticas transrectales. Estos autores envían a todos los pacientes un cuestionario compuesto por 20 ítems para evaluar la morbilidad de la biopsia prostática. De los 347 pacientes, 332 respondieron al cuestionario. 152 pacientes (43,8%) presentaron hematuria con

una media de dos días de evolución, 9 precisaron cateterismo vesical por retención aguda de orina (lo que corresponde a un 2,6% del total). Un 14% presentaron hematoma perineal, uno de ellos con necesidad de drenaje. Y solo el 1% presentó fiebre. En cuanto a la alteración de la esfera sexual, un 26% presentaron disfunción eréctil, la cual se resolvió a las 4 semanas en un 42% de los pacientes. Para el 81% de la cohorte el procedimiento bajo anestesia local fue un procedimiento tolerado [179].

En el estudio ProtecT un cuestionario diseñado para el efecto fue administrado a los pacientes en la biopsia y al séptimo y 35 día de la misma con el fin de medir la frecuencia y efecto de los síntomas relacionados con el dolor, infección y sangrado postbiopsia. Un 43% de los pacientes refirieron dolor, un 17,5% fiebre y la hematuria estuvo presente en un 65,8%. La rectorragia apareció 36,8% de los pacientes y la mayoría de ellos desarrollaron hematospermia en el eyaculado durante los 35 días post biopsia [212].

Los síntomas aquejados por nuestros pacientes ocupan un total del 9,7% de la cohorte total del estudio:

- Hematuria: 4,4% (18/411 pacientes),
- ITU: 2,9% (12/411 pacientes),
- Hemospermia: 2,2% (9/411 pacientes),
- Rectorragia: 0,7% (3/411 pacientes),
- Fiebre: 0,7% (3/411 pacientes),
- Sepsis: 0,5% (2/411 pacientes),
- Uretrorragia: 0,5% (2/411 pacientes),
- Orquitis: 0,2% (1/411 pacientes),
- Retención aguda de orina (RAO): 0,2% (1/411 pacientes).

Todos nuestros pacientes eran informados con una hoja ilustrativa de las posibles complicaciones leves que podía ser toleradas en domicilio, por lo que, probablemente son consideradas como normales y no acusadas como complicaciones por los pacientes en la entrevista de la consulta.

Nuestro porcentaje de complicaciones es muy similar al presentado por van der Leest y colegas. Detecta un 6% de complicaciones (41/626), 9,7% en nuestro estudio (40/411). Este estudio, en el que se realiza biopsia sistemática transrectal a todos los pacientes y biopsia target "in bore" transrectal a los pacientes con lesiones PIRADS  $\geq$  III, detecta un 3% de ITU/sepsis urinaria y un 1,3% de sangrado (no describe de que tipo). 3 pacientes presentaron un cuadro vasovagal (0,5%), y un sólo paciente padeció un infarto coronario isquémico por la suspensión de la ACO (1/626). El 20% de las complicaciones ocurrieron en pacientes sometidos a biopsia estándar en lesiones no sospechosas, incluyendo el 2,9% de los pacientes que padecieron ITU/sepsis urinaria [126]. En nuestra cohorte de pacientes un 32,5% de los pacientes que presentaron complicaciones pertenecían al grupo de la RMmp con lesiones PIRADS  $\leq$  III. Por lo que, la estrategia diagnóstica de limitar la biopsia en pacientes con lesiones no sospechosas en la RMmp, no sólo evitaría la realización de un proceso invasivo en los pacientes sino que además podría evitar entre un 20-32,5% del total de las complicaciones secundarias a la misma.

## **11. Evolución de pacientes con biopsia previa negativa.**

La detección de CaP y CaPcs durante la evolución de los pacientes con biopsias negativas fue muy baja en nuestra cohorte. Tan sólo se diagnosticaron 3 pacientes con CaP durante los 18 meses de seguimiento, 1 en el grupo 1 (1,4%) y 2 en el grupo 2 (1,9%). La tasa de detección global durante el seguimiento de los 36 meses del

grupo 1 fue de un 5,8% y de un 3,9% durante los 30 meses de seguimiento del grupo 2. Ningún paciente PIRADS II desarrolló CaP, y tan sólo 1 paciente con RMmp PIRADS III desarrolló un tumor de muy bajo grado.

Van der Leest y colegas realizan un seguimiento de hasta 18 meses en pacientes sin biopsia previa sometidos a RMmp de próstata previo a la biopsia. En las lesiones PIRADS  $\leq$  II (n=309), 68 pacientes son sometidos a una segunda RMmp y en 39 se realizó una nueva biopsia prostática, con la detección de tan sólo 3 pacientes con CaP, aunque todos ellos con CaPcs (2 con Gleason 3+4 y uno con Gleason 5+4).

Las lesiones  $\leq$  a PIRADS II presentaron un 4% de CaPcs durante su seguimiento y las lesiones  $\geq$  a PIRADS III con biopsia negativa o con tumores insignificantes, un 5,1% (7/23 pacientes biopsiados) [126]. En contraposición, los resultados de nuestro estudio y los del estudio PRECISION [135], la tasa de detección de CaP y CaPcs en lesiones PIRADS  $\leq$  II es del 0,0%. Ningún paciente de nuestra cohorte con RMmp PIRADS III presentó CaPcs. Y tan sólo dos pacientes presentaron CaPcs en el grupo PIRADS  $\geq$  IV con biopsia previa negativa.

En el estudio PRECISION, tras la revisión de los resultados en la primera estrategia diagnóstica, un 16% (39 pacientes) de los pacientes del grupo de biopsia estándar fueron sometidos a otros test diagnósticos, frente a un 3% en el grupo de la RMmp prebiopsia naïve. La monitorización del PSA sin necesidad de más test adicionales se realizó en un 41% de los pacientes del grupo de RMmp previo a biopsia frente a un 30% en pacientes con biopsia estándar (sin embargo, no conocemos el tiempo de seguimiento) [135].

Nuestro estudio compara el seguimiento de pacientes sin RMmp y con el uso de la misma como primera herramienta diagnóstica en el CaP frente a la técnica de diagnóstico estándar (BTR-P sin imagen previa) a largo plazo, con un mínimo de 12

meses de seguimiento y un máximo de 43 meses. Un 92,4% de los pacientes presentaron seguimiento durante 18 meses, y el 7,6% restante (los últimos pacientes incluidos en el estudio) un mínimo de 12 meses de seguimiento.

## **12. Otros datos de interés.**

### **12.1. Parámetros de resonancia magnética y su relación con el diagnóstico global de CaP y CaPcs:**

Aumentar el campo de 1,5 a 3 teslas permite aumentar la resolución de las imágenes de la RMmp de próstata [33].

Múltiples estudios han demostrado que la incorporación de parámetros en la RM de próstata aumenta la tasa de detección de CaP y CaPcs. La S descrita para la detección global de CaP con imágenes T2 es de 62%, la cual aumenta a 72% si le asociamos imágenes de difusión (DWI), aumentando también la especificidad al 81% [64]. Si además asociamos la secuencia de contraste (DCE) la S aumenta hasta un 74% [65]. A día de hoy, la RMmp de próstata no suele englobar la espectroscopia, debido a que aumenta el tiempo del procedimiento y no presenta gran aportación.

Hamoen et al realiza una revisión sistemática con un total de 14 estudios que engloban a 1785 pacientes. Todos los estudios presentan al menos imágenes en T2, difusión y contraste, sin embargo, difieren en el campo de resonancia utilizado, en 8 de los estudios las resonancias se realizaron en un campo de 3 teslas, 3 de ellos en 1,5 teslas y otros 3 estudios comprendían campos mixtos de 1,5 y 3 teslas. Si relacionamos la clasificación usada para definir la probabilidad de CaP observamos que los estudios que usan la escala de PIRADS de I-V presentan una sensibilidad de 76% y especificidad del 73%. En aquellos estudios que usan el sumatorio de la escala

PIRADS en bajo (PIRADS I-II), intermedio (PIRADS III) o alto riesgo (PIRADS  $\geq$  IV) presentan mayor S y E, 80% y 82%, respectivamente. Si nos centramos en el tipo de pacientes que se somete a la RMmp, la mayor sensibilidad se obtiene en estudios con pacientes mixtos (81%), descendiendo al 80% en pacientes con biopsia previa y al 71% en biopsia naïve. En global, la secuencia de T2, difusión y contraste detectan un 84% de tumores clínicamente significativos con una especificidad del 75% [68].

Para nuestro total de 256 pacientes sometidos a biopsia naïve con RMmp de 3 teslas que incluye los parámetros de T2, difusión y contraste, los datos son comparables y se asemejan a los publicados y presentados previamente, con una sensibilidad para el diagnóstico de CaPcs según la definición A del 94,0% y una especificidad de 74,3%. Con una prevalencia de 19,5% de CaPcs con Gleason  $\geq$  3+4 el VPP y VPN de la resonancia fue de 47,0% y 98,0%, respectivamente.

## **12.2. Diferencias interobservador de RMmp y entre distintos especialistas que realicen la biopsia prostática:**

En nuestro estudio no existe el sesgo interobservador, ya que las 256 resonancias fueron informadas por el mismo radiólogo, el cual presenta una gran experiencia en lectura de resonancias de próstata.

La curva de aprendizaje de la RMmp es muy importante, los años de experiencia aumentan la sensibilidad de la misma, incluso la realización de cursos de aprendizaje de tan sólo dos días aumentan el ABC de un 0,60 sin realización del curso de aprendizaje a un 0,77 tras la realización del mismo ( $p < 0,001$ ) [213]. Zan Ke et al

realiza un análisis retrospectivo de 183 pacientes sometidos a RMmp en un campo de 3T previo a la realización de la biopsia. Todos los pacientes fueron evaluados con la versión 2 del PIRADS por 6 diferentes radiólogos con 6 meses, 2, 3, 4, 5 y 17 años de experiencia en la lectura de resonancia de próstata. La mediana del coeficiente de Kendall ( $\kappa$  score) fue de 0.506, con una desviación estándar de 0.043, existiendo una correlación relativa entre los observadores. La correlación de los 6 radiólogos entre el informe del PIRADS y el Gleason score fue buena, existiendo una relación leve-moderada ( $r = 0,391$  (Coeficiente de correlación),  $p = 0,006$ ). EL ABC para la detección de CaP para los 6 radiólogos fue de 0.88, 0.92, 0.92, 0.93, 0.92 y 0.94, existiendo la mayor diferencia entre la experiencia de 6 meses y los de  $\geq 2$  años de lectura de RMmp de próstata [214].

Luzzago et al muestran una reducción del número de pacientes biopsiados si las imágenes de la RMmp de próstata son interpretadas por un segundo radiólogo previo a la decisión de realizar o no la biopsia prostática. Se trata de un estudio observacional y prospectivo sobre 266 RMmp de próstata en pacientes con sospecha de CaP o en vigilancia activa. La lectura de las imágenes por un segundo radiólogo experimentado no cambió el PIRADS de la lesión índice en 91 de los casos (38,5%), un 8,5% de las lesiones fueron elevadas y 53% disminuyeron su grado de PIRADS ( $\kappa = 0,23$ ). Por lo tanto, el manejo clínico posterior a ésta segunda lectura de la resonancia cambió en un 48% de los pacientes, evitando de este modo 72 pacientes biopsiados y 102 biopsias target. El VPN ascendió de 58% a 91% tras la lectura del segundo radiólogo. Sin embargo, la mayor limitación de este estudio es el corto periodo de seguimiento de los pacientes que no fueron biopsiados. En los meses siguientes, un 78% de estos pacientes fueron sometidos a biopsia target y un 87% a

biopsia sistemática. El resultado de éstas biopsias colocan el VPP de la resonancia analizada por el segundo observador en un 58% y el VPN en un 91%. Con una mediana de tan sólo 10 meses de seguimiento sólo un 2,2% de los pacientes fueron sometidos a PR [215].

En el estudio multicéntrico presentado por van der Leest et al, un total de 456 RMmp fueron revisadas por dos centros radiológicos experimentados (25 y 5 años de experiencia). Existió un acuerdo diagnóstico de PIRADS entre ambos observadores del 88% (399/456), y la decisión de realizar biopsia target no cambió en un 94% de los pacientes (428/456) [126]. En el estudio PRECISION esta decisión de realizar biopsia prostática presentó un 78% de acuerdo entre radiólogos [135].

Por lo tanto, aunque existe una buena concordancia entre los observadores, debemos intentar minimizar el riesgo interobservador, aumentando la curva de aprendizaje con cursos de formación, con la propia experiencia y con el uso de las versiones actualizadas del PIRADS. La revisión de las imágenes de RMmp por al menos dos observadores aumenta la detección de CaP y disminuye el número de pacientes biopsiados, sin embargo, esta propuesta aumentaría el coste de la misma.

### **12.3. Número de cilindros a tomar en la biopsia**

#### **target:**

El número de cilindros que debemos tomar en la biopsia target está aun por definir, si bien es cierto, la mayoría de los estudios toman entre 2-4 cilindros de la lesión índice identificada en la resonancia. Sin embargo, más que el número total de cilindros que tomemos que biopsiar es importante la localización dentro de la lesión de los mismos, ya que, se ha demostrado que existe una heterogeneidad de Gleason

entre la periferia y el centro de la lesión que podría alterarnos la clasificación histológica y el estadiaje de riesgo del paciente.

Calio et al realiza la comparación entre la escala de Gleason de cilindros target tomados en el centro y periferia de la lesión, evidenciando que en un 57% de los pacientes el Gleason en la parte central de la lesión era mayor que en la periferia [216].

Porpiglia et al relacionan el tamaño de la lesión índice con el número de cilindros target a tomar, con un cut-off en 8 mm. Recomendando la toma de 1-4 cilindros en lesiones  $\leq$  a 8mm y hasta 6 cilindros en lesiones  $>$  8mm. En cuanto a la heterogeneidad de la lesión, en todos los pacientes existió mayor valor de escala de Gleason en los cilindros tomados en el centro de la lesión y siendo el porcentaje de heterogeneidad para lesiones  $\leq$  8mm del 12,6% vs el 26,4% en lesiones de más de 8mm [142]. Por lo tanto, tomar tan solo dos cilindros en el centro de la lesión índice podría aportar mayor certeza en el diagnóstico del CaP, optimizando el diagnóstico al mayor patrón de Gleason existente.

## **12.4. Importancia del tamaño de la afectación**

### **milimétrica del cilindro prostático:**

Muchos estudios han comparado el tamaño de afectación de CaP de los cilindros prostático, medido en milímetros, tanto en biopsia target como en biopsia aleatoria. Sonn et al presenta una mayor longitud de afectación de cilindro en biopsia target (5,1mm vs 3,3mm en biopsia aleatoria,  $p = 0,003$ ) [73].

Volkin et al detecta en las lesiones que fueron positivas en ambas biopsias, que el tamaño de afectación tumoral del cilindro fue de 112% mayor en la biopsia target que en la estándar (3,7 vs 1,6mm,  $p \leq 0,01$ , respectivamente) [217]. Puech et al también

muestra mayor afectación tumoral del cilindro en biopsia cognitiva, 7,3mm, frente a 4,6mm en biopsia estándar,  $p < 0,001$  [189]. Si comparamos la biopsia cognitiva con la biopsia fusión transrectal, no existen diferencias en cuanto a la longitud del cilindro afectado por CaP, 5,8mm vs 5,5mm,  $p = 0,8$ , respectivamente [197].

Por lo tanto, la biopsia target permite un mejor estadiaje de la agresividad tumoral, ya que, permite tomar cilindros en el centro de la lesión donde presenta mayor patrón de Gleason, y alcanzando mayor longitud del cilindro clasificaremos mejor el riesgo tumoral. Dentro de las lesiones Gleason 3+3, la afectación milimétrica de los cilindros permite clasificar a los tumores en insignificantes o clínicamente significativos según algunos autores, por lo que, el tipo de biopsia llevado a cabo podría clasificar a los pacientes en diferentes grupos.

## **12.5. Factores que intervienen en la detección**

### **tumoral a través de los distintos tipos de biopsia:**

En la tasa de detección de CaP y CaPcs de los distintos tipos y abordajes de biopsia prostática intervienen diferentes factores externos como pueden ser el volumen global de la próstata, el volumen y localización de la lesión.

#### *1. En cuanto al volumen prostático:*

Hambrock et al demostró que en próstatas con volúmenes  $\leq 65\text{cc}$  la tasa de detección de CaP es significativamente mayor para la biopsia fusión que para la biopsia estándar ( $p < 0,01$ ). En pacientes con volumen prostático  $> 65\text{cc}$  la biopsia target no demuestra superioridad frente a la biopsia estándar ( $p > 0,05$ ) [218]. Apoyando esta hipótesis, Hoecks et al realiza un análisis multivariable en el que

demuestra que el volumen prostático  $\leq 50\text{mL}$  es junto a la dPSA  $\geq 0,15 \text{ mg/mL/mL}$ , predictor de la RMmp para la de detección de CaPcs [112]. Numao et al realiza un análisis prospectivo de 351 pacientes con RMmp previo a biopsia naïve extendida con la toma de al menos 14-29 cilindros, incluyendo la parte anterior de la próstata. El volumen prostático  $\leq 33\text{mL}$  actúa como predictor de diagnóstico de CaPcs en la resonancia, aumentando la sensibilidad de la prueba al 93,9% y el VPN a 95,1% [219]. Por lo tanto, a menor volumen prostático mayor sensibilidad y tasa de detección de la biopsia target.

#### *II. En cuanto al volumen de la lesión:*

Cuanto mayor es la lesión tumoral mayor posibilidad de detección de la misma y, por tanto, mayor probabilidad de detección de CaPcs. Múltiples estudios demuestran ésta asociación (ya comentado previamente) [26, 181,182, 202, 203].

#### *III. En cuanto al número de lesiones:*

Recientemente, Sathianathen et al presenta, con una OR de 4,17, un aumento de la probabilidad de CaPcs en pacientes que presentan  $\geq 3$  lesiones positivas en RMmp [220]. Por tanto, a mayor volumen de la lesión y mayor número de lesiones en la resonancia mayor tasa de detección de CaPcs.

#### *IV. Centrándonos en la localización de la lesión:*

Los tumores que se localizan en la parte anterior de la próstata presentan mayor dificultad para ser alcanzados y diagnosticados a través de la vía transrectal. Sin embargo, los tumores posteriores presentan similar tasa de detección de CaP entre los distintos tipos y abordajes de las biopsias. Puech et al compara la biopsia

sistemática de 12 cilindros con la biopsia cognitiva, ambas mediante abordaje transrectal, en una cohorte de 95 pacientes. Dicho estudio presenta un 59% de detección en biopsia sistemática y un 60% en biopsia target para detección de CaP en lesiones posteriores. Sin embargo, la biopsia sistemática solamente logra detectar un 30% de los tumores anteriores, mientras que la biopsia target detecta un 68%,  $p < 0,0001$  [189]. Si comparamos pacientes con biopsia previa negativa frente a pacientes con biopsia naïve, el porcentaje de afectación tumoral en cara anterior es mayor en pacientes que presentan al menos una biopsia previa negativa, 23,2% frente al 10,6% en pacientes sin biopsia previa,  $p = 0,02$  [199]. Volkin et al también muestra una tasa de detección de tumores anteriores del 40,3% en biopsia target “in bore” vs un 25,7% en biopsia estándar,  $p = 0,001$ , ambas mediante abordaje transrectal. Sin embargo, si separamos la cohorte de pacientes en biopsia previa negativa y pacientes con biopsia naïve esta diferencia de diagnóstico de tumores anteriores comparando la biopsia target con la estándar no presenta significación estadística,  $p = 0,065$  para pacientes con biopsia previa y  $p = 0,35$  para pacientes con biopsia naïve [217]. Además de la biopsia target transrectal, la biopsia transperineal target o de saturación se asocia con mayor tasa de detección de tumores anteriores [221].

## **12.6. Costoefectividad de la RMmp en el diagnóstico del CaP.**

La costoefectividad de una prueba diagnóstica es un apartado muy importante en el ámbito sanitario. La RMmp previo a la biopsia ha demostrado aumentar la tasa de detección de CaP y CaPcs, y disminuir el número de biopsia y diagnóstico de tumores

insignificantes, sin embargo, el coste de esta prometedora estrategia debe ser evaluado antes de poder proponerla como estándar habitual.

El elevado coste asociado a la biopsia “in bore” la desplaza como herramienta diagnóstica de elección en el diagnóstico del cáncer de próstata.

Faria et al [222] presenta el primer estudio comparativo de todas las posibilidades diagnósticas que existen en el CaP haciendo uso de la RMmp de próstata, la biopsia target y biopsia sistemática, bajo los datos del estudio PROMIS [124]. Realiza 14 combinaciones que pueden ofrecerse para el diagnóstico del CaP y analiza dos tipos de definiciones de CaPcs (definición 1: volumen de lesión en RMmp  $\geq 0,5$  cc y/o Gleason  $\geq 4+3$  o definición 2: volumen de lesión  $\geq 0,2$  cc y/o Gleason  $\geq 3+4$ .), haciendo uso de la escala de probabilidad de CaPcs en la resonancia del 1 al 5 [33]. De las 14 estrategias, solamente 6 de ellas presentan una sensibilidad mayor al 80% para la detección de CaPcs. La estrategia más efectiva (para la definición 2 de CaPcs) es la realización de la biopsia estándar transrectal a todos los pacientes y biopsia target en los pacientes de alta probabilidad de CaPcs, y posteriormente rebiopsiar a los pacientes en que la biopsia target no detectó CaPcs. Sin embargo, es una estrategia muy cara. La estrategia más costo-efectiva (para la definición 2 de CaPcs) es la realización de RMmp, con un cut-off de II en el riesgo de CaPcs en la resonancia y realizar biopsia target en pacientes con sospecha de CaPcs y posteriormente, rebiopsiar con biopsia sistemática a los pacientes en los que no se detectó CaP pero la RMmp presentó sospecha de CaPcs [222].

Venderonk et al compara la biopsia estándar contra la biopsia fusión en cuanto a efectividad y costes de la misma. El incremento del coste directo de la biopsia de fusión sobre la biopsia estándar es de tan sólo 175 euros, con un incremento de años de vida ajustados por calidad (QALY) de 0,1263 euros, por lo que, el aumento del ratio

de costo-efectividad (euros/QALY) fue de 1386 euros para biopsia target. A medida que disminuye la sensibilidad aumenta el incremento del ratio de costoefectividad, y desciende con la elevación de la especificidad de la RMmp [223]. Ante la escasa diferencia de coste entre la biopsia estándar y target, y la mayor tasa de detección de CaPcs de la biopsia target, podríamos definir esta biopsia dirigida como costoefectiva en el diagnóstico del CaPcs.

Mediante el modelo Markov es posible realizar un diagrama esquemático de la evolución de los pacientes desde que se someten al primer screening del CaP hasta su seguimiento durante los 5, 10, 15 y 20 años. Los estados del modelo Markov en el CaP son:

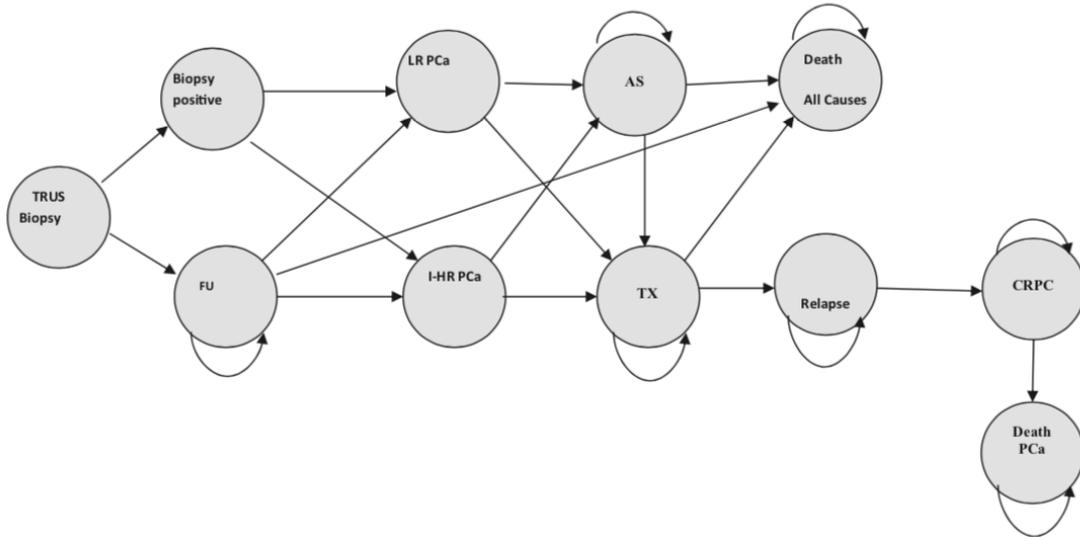
1. Biopsia: sistemática o target,
2. Seguimiento de pacientes naïve con TR, PSA y biopsia transrectal,
3. Diagnóstico de CaP de bajo riesgo o intermedio-alto riesgo,
4. Vigilancia activa (VA) o tratamiento con intención curativo,
5. Recidiva bioquímica tras tratamiento curativo,
6. Cancer de próstata resistente a la castración (CPRC) y/o enfermedad metastásica,
7. Muerte por CaP o por otra causa.

Cerantola et al analiza el modelo Markov (*diagrama 12*) comparando ambos tipos de biopsia (estándar vs target) y hace uso de la microsimulación de Monte Carlo (basado en la simulación de 10,000 sujetos caucasicanos entre 60-65 años con PSA entre 4-10 ng/mL y una esperanza de vida de más de 20 años) para determinar el incremento el ratio de costoefectividad de la incorporación de la RMmp pre biopsia

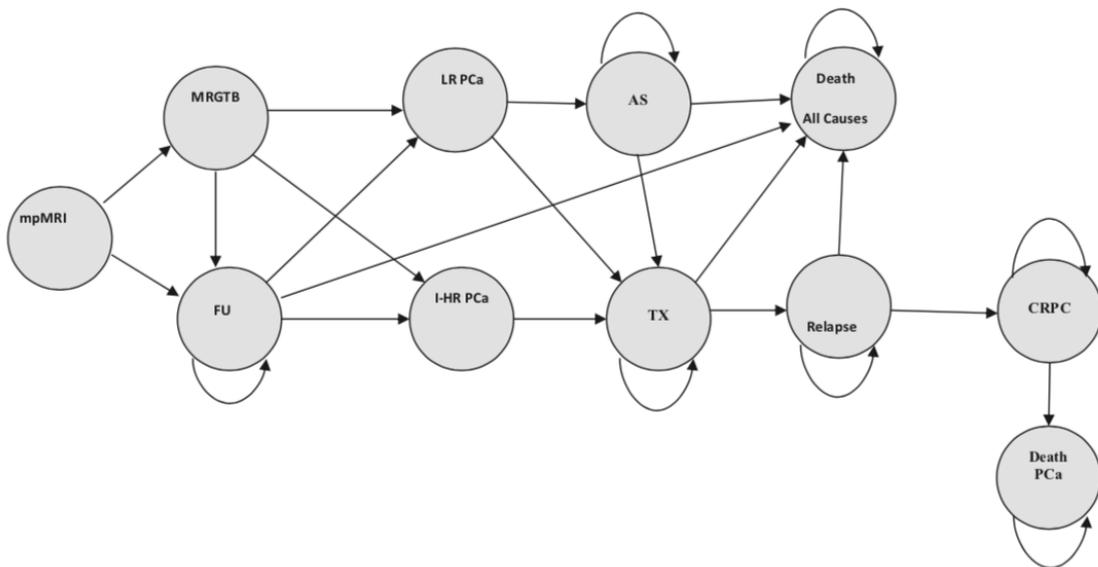
target en el diagnóstico del CaP. Considera un 15% de VA y un 85% de tratamiento curativo en pacientes de bajo riesgo, asume una tasa de retraso de tratamiento en pacientes de VA de 0,08 en los primeros dos años, 0,04 del tercer al quinto año y un 0,02 de los 5 a los 10 años. El valor de recidiva o enfermedad metastásica o de CPRC fue valorado como 0,78 y 0,45, respectivamente.

Tras 10 años de simulación, los pacientes sometidos a RMmp previo a biopsia naïve presentaron un 0,3% de VA y un 2,7% de tratamiento curativo para tumores de bajo riesgo, 45,9% recibieron tratamiento por CaP de riesgo intermedio-alto y 51,1% no presentaron CaP requiriendo seguimiento. Los porcentajes correspondientes para los pacientes sometidos a biopsia estándar aleatoria fueron de 3,8%, 21,5%, 43,0% y 31,7%, respectivamente. Un 3,4% de los pacientes con biopsia target progresó a CPRC y un 4,4% en biopsia estándar, aumentando progresivamente para ambos grupos de pacientes tras un periodo de seguimiento de 20 años, con una tasa de muerte de 59,1% para biopsia target y 59,8% para biopsia estándar. Tras realizar el análisis de costoefectividad en ambos grupos a los 20 años de seguimiento, la estrategia de biopsia target es la dominante con un incremento de la QALY y reducción del coste (coste relativo de la biopsia estándar de 8.027 y 11.407 dólares con un efecto acumulativo calculado de QALY de 4,25 y 7,17 para 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente; el coste relativo para la biopsia target fue de 7.231 y 10.450 dólares con un efecto acumulativo de QALY de 4,29 y 7,26 para los 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente). Si analizamos el seguimiento de los 15 a los 20 años la estrategia de biopsia target es menos costosa (con una diferencia de coste de 1.615 y 2.187 dólares para los 15 y 20 años, respectivamente) [224].

**Standard Biopsy Strategy**



**MRGTB Strategy**



*Diagrama 12. Diagrama de Markov.*

*mpMRI: resonancia magnética multiparamétrica; MRGTB: biopsia target guiada por resonancia magnética; AS: vigilancia activa; FU: seguimiento; I-HR PCa: intermedio-alto riesgo de CaP; LR PCa: bajo riesgo de CaP; TX: tratamiento definitivo; PCa: cáncer de próstata [224].*

Por lo tanto, la estrategia de biopsia target guiada por imágenes de resonancia magnética es una medida costo-efectiva en el momento del diagnóstico y a los 5, 10, 15 y 20 años tras el diagnóstico inicial del CaP.

# VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados de nuestro estudio deben ser interpretados en el contexto de las siguientes limitaciones. Como se trata de un estudio unicéntrico, los resultados no pueden ser completamente extrapolables a la práctica clínica habitual, ni a los diferentes equipos y abordajes de biopsia de fusión.

La amplia experiencia de nuestro único observador de RM hacen que los resultados y recomendaciones deban extrapolarse con cautela en centros donde la experiencia sea menor a 2 años, o donde existan varios observadores con distinto nivel de experiencia.

Algunos pacientes de nuestro estudio con lesiones PIRADS  $\geq$  IV fueron sometidos a biopsia cognitiva, todos ellos por fallo de software en el momento de realizar la biopsia de fusión, sin embargo, no parecen existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de biopsia target en los distintos estudios publicados.

# VIII. CONCLUSIONES

*“Saltar rápidamente a conclusiones rara vez conduce a felices aterrizajes”*

*S. Siporin*

## VIII. CONCLUSIONES:

1. La estrategia de diagnóstico del CaP basada en la RMmp previo a la biopsia naïve detecta mayor CaPcs y menor número de tumores de muy bajo riesgo cuando la comparamos con el estándar habitual de biopsia aleatoria.
2. La realización de la RMmp antes de la biopsia naïve mejora la detección de CaP y CaPcs, pero no parece evitar la necesidad de realizar la biopsia sistemática.
3. La detección de cáncer de próstata clínicamente significativo aumenta a medida que aumenta la escala de riesgo de la RMmp. Las lesiones PIRADS  $\geq$  IV presentan una tasa de diagnóstico del cáncer de próstata con patrón de Gleason  $\geq$  3+4 y Gleason  $\geq$  4+3 del 47,0% y 28,0%, respectivamente.
4. Ningún paciente con lesiones PIRADS II presentó detección de CaP clínicamente significativo, ni en la fase inicial de diagnóstico ni durante el seguimiento.
5. Las lesiones PIRADS III en los pacientes sin biopsia previa de nuestro estudio presenta una baja tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo. Por lo que, la estrategia de vigilancia sin someter a biopsia a éstos pacientes es segura. El iPSA  $\leq$  15% y la dPSA  $\geq$  0,20 ng/mL/mL se relaciona con la detección de lesiones Gleason 3+3 con al menos 6 mm de afectación del cilindro.

6. Nuestro estudio demuestra una alta sensibilidad (94%) y valor predictivo negativo (98%, con una prevalencia del 19,5%) para la RMmp en el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo descrito como Gleason  $\geq 3+4$ , colocando el punto de corte para considerar positiva la resonancia en PIRADS  $\geq IV$ , y muestra una especificidad del 74,3% y un valor predictivo positivo del 47%.
7. Biopsiar a los pacientes con lesiones PIRADS  $\leq III$  aumenta la detección de tumores insignificantes (Gleason  $\leq 3+3$ ) sin aumentar el número de lesiones significativas.
8. La tasa de diagnóstico de CaPcs entre la biopsia target y sistemática en pacientes con lesiones de alta sospecha de CaP es similar, con una mayor tasa de diagnóstico de lesiones Gleason  $\geq 3+4$  con la biopsia combinada.
9. Tras la realización de RMmp previa a la primera biopsia, la estrategia de seguimiento de lesiones PIRADS  $\leq III$  y la realización de biopsia combinada en los pacientes con PIRADS  $\geq IV$  permite detectar la mayoría de los pacientes con lesiones Gleason  $\geq 3+4$ , dejando tan sólo de diagnosticar un 1,9% de estas lesiones significativas. Lo que nos permite reducir un total de 156 biopsias de próstata, con la pérdida de tan sólo 3 pacientes con tumores significativos.
10. La concordancia de la RMmp de próstata y la pieza de prostatectomía radical en cuanto a la lateralidad de la lesión índice es alta. Tan solo el 20% de las lesiones presentaron discrepancia, sin que ésta última esté relacionada con el tamaño de la lesión ni con el volumen de la próstata.

11. La tasa de complicaciones aquejadas por los pacientes de la biopsia prostática transrectal es menor al 10%, sin existir diferencias en cuanto a la biopsia target o sistemática.
12. Los pacientes con resultado de biopsia prostática negativa para malignidad en la primera estrategia de diagnóstico, en nuestro estudio, son verdaderos negativos en un alto porcentaje de pacientes (> 94%), con un mínimo de seguimiento de 12 meses.
13. Los resultados de nuestro estudio permite añadir un nivel de evidencia 1b en la detección del cáncer de próstata con RMmp en pacientes con biopsia naïve, posicionando a la resonancia como una herramienta útil para seleccionar pacientes que deben ser sometidos a biopsia (diagnostico basado en imagen) y ayuda a dar respuesta a cuestiones que aún estaban sin resolver en nuestra práctica clínica habitual y en nuestro ámbito de trabajo, sobre todo en la toma de decisión de no biopsiar a los pacientes PIRADS III de forma global.

Esta tesis doctoral basada en un estudio unicéntrico prospectivo y aleatorizado de 411 pacientes con biopsia estándar vs RMmp asociada a biopsia combinada, más la revisión bibliográfica realizada sobre el tema, nos permite presentar una serie de recomendaciones en el diagnóstico del cáncer de próstata. A modo de resumen, estas recomendaciones son:

- A. Realizar RMmp en todos los pacientes sin biopsia previa que presenten sospecha de CaP no localmente avanzado.

- B. Indicar biopsia de próstata target combinada con biopsia sistemática de 12 cilindros en pacientes con lesiones  $\geq$  a PIRADS IV, o al menos en el lóbulo ipsilateral de la lesión índex.
- C. Debemos realizar entre 2-4 cilindros target dirigidos al CENTRO de la lesión.
- D. Indicar abordaje transperineal en tumores localizados en cara anterior.
- E. Individualizar la realización de biopsia target en lesiones PIRADS III según los factores de riesgo clínicos que presente el paciente. Son factores predisponentes para CaP:
- Volumen de la lesión  $\geq$  0,5mL,
  - Tacto rectal patológico,
  - PSA  $\geq$  10 ng/mL,
  - dPSA  $>$  0,20 ng/mL/mL,
  - iPSA  $\leq$  15%
  - PCA3  $>$  35.
- F. No indicar biopsia en lesiones PIRADS  $\leq$  II.

# IX. REFERENCIAS

*“ La innovación distingue entre un líder y un seguidor”*

Steve Jobs

## IX. REFERENCIAS:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancer in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin.* 2019;69:7–34.
3. Noone AM, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del Cáncer en España 2017. Depósito Legal: M-2172-2017.
5. Alemán Herrera A, Rojas Martín MD. Estimaciones de la Incidencia del cáncer. Canarias 2018 [Internet] Febrero 2019. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idCarpeta=7f2e8019d4e1-11e2-8241-7543da9dbb8a&idDocument=a5613f45-d72d-11e2-8241-7543da9dbb8a>
6. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012;30: 143-148.
7. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines. 2018 edition.
8. Castelló A, Boldo E, Amiano P, et al. Mediterranean Dietary Pattern is associated with low risk of aggressive prostate cancer: MCC-Spain Study. *J Urol.* 2018.199:430-437.

9. Schröder F, Hugosson J, Roobol MJ, et al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer - Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-2035.
10. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:725-32.
11. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990;143(6):1146-1152.
12. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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*. 1994;151(5):1283-1290.
13. Alan W, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters G. Campbell-Walsh, Urología, Cáncer de Próstata. TOMO 3. Sección XVI, capítulos del 95 al 110. 10ª edición. Editorial Panamericana. 2016.
14. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med*. 1996;335(5):304-310.
15. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270(7):860-864.
16. Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, et al. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer*. 2005;103(5):1092-1095.

17. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981;2(1):89-96.
18. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995;154(2 Pt 1):407-413.
19. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*. 1989;33(6):465.
20. Thompson IM, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR. Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol*. 1987;137(3):424-426.
21. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(23):1817-1823.
22. Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D, et al. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med*. 2014; 12:26. doi: 10.1186/1741-7015-12-26.
23. Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, et al. Use of digital rectal examination as an adjunct to prostate specific antigen in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2018;199(4):947-953.
24. Aminsharifi A, Howard L, Wu Y, et al. Prostate specific antigen density as a predictor of clinically significant prostate cancer when the prostate specific antigen is in the diagnostic gray zone: defining the optimum cutoff point stratified by race and body mass index. *J Urol*. 2018;200(4):758-766.

25. Hansen NL, Barrett T, Koo B, et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason 7-10 prostate cancer in repeated biopsy setting. *BJU Int.* 2017;119(5):724-730.
26. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016: 884-892.
27. Catalona WJ, Patin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA,* 1998. 279(19):1542-1547.
28. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol,* 2008. 179(6): 2181-2186.
29. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol,* 2009. 27(22): 3591-3597.
30. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):398-403.
31. SWOP. Prostate Cancer Research Foundation, Oostovorne [Internet]. c2019. Publicado en: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>.
32. Foley RW, Maweni RM, Gorman L, et al. European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform

- the Prostate cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. *BJU Int.* 2016; 118(5):706-713.
33. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.*2016;69:16-40. Acceso online: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2.pdf>
34. Huang C, Song G, Wang H, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Based Nomogram for Predicting Prostate cancer an Clinically Significant Prostate Cancer in Men Undergoing Repeat prostate Biopsy. *BioMed Res Int.* 2018;6368309:1-10.
35. Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, et al. Characteristics of Prostate Cancer Found at Fifth Screening in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam: Can We Selectively Detect High-grade Prostate Cancer with Upfront Multivariable risk Stratification and Magnetic Resonance Imaging? *Eur Urol.* 2018; 73:343-350.
36. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5(6): 463-466.
37. Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Ramírez M, et al. Resultados del uso expandido del *PCA3 score* en una población española con sospecha de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2011;35(10):589-596.
38. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of High-grade Prostate cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol,* 2016;70(5):740-748.
39. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of *TMPRSS2* and *ETS* transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2015;310:644-648.

40. McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, et al. A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2-10 ng/ml at Initial Biopsy. *Eur Urol*. 2018, 74:731-738.
41. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*. 2016; 70(1):45-53.
42. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, et al. The Prostate Health Index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*, 2015;193(4):1163-1169.
43. Konety B, Zappala SM, Parnkh DJ, et al. The 4Kscore test reduces prostate biopsy rates in community and academic urology practices. *Rev Urol* 2015; 17(4): 231-240.
44. Niranjan J, Kuntz KM, Alarid-Escudero F, et al. Incorporating Biomarkers into the Primary Prostate Biopsy Setting: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Urol*, 2018; 200(6):1215-1220.
45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer. NCCN Evidence Blocks. Version 2.2019 — April 24, 2019 [internet]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf).
46. Valeri A, Fournier G, Morin V, et al. Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *Int J Cancer* 2000; 86(6):883-887.
47. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of Prostate cancer: AUA guidelines. *J Urol*. 2013;190(2):419-426. Accesible online en: [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-\(2013-reviewed-for-currency-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-(2013-reviewed-for-currency-2018)).

48. Schlegel JU, Diggdon P, Cuellar J. The use of ultrasound for localizing renal calculi. *J. Urol.* 1961;86:367-369.
49. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. Diagnostic application of the ultrasound tomography to the prostate. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1968;59(4):273-279.
50. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 1989;39(6):337-360.
51. Hodge KK, Macneal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsy of the palpably abnormal prostate. *J Urol.* 1989;142(1):66-70.
52. 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.
53. Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Martínez Salamanca JI. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch. Esp. Urol.* 2006;59(4):361-375.
54. Plata Bello AC. (2013). Epidemiología del cáncer de próstata en el área sanitaria del Hospital Universitario de Canarias e impacto de los diferentes esquemas de biopsia de próstata en el diagnóstico del cáncer de próstata. (Tesis Doctoral), Universidad de La Laguna, Tenerife, España.
55. Kurhanewicz J, Vigneron P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol.* 2008;18(1):71-77.
56. Hricak H, Williams RD, Spring DB, et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol.* 1983; 141(6): 1101-1110.
57. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012; 22(4):746-757.

58. Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, et al. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Acad Radiol.* 2014;21(5): 578-89.
59. Fulgham PF, Rukstalis DB, Turkbey IB, 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):832-838.
60. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC, et al. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging.* 2014;39:1443-1448.
61. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambroek T, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T—comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology.* 2007;244:184-195.
62. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic Resonance Imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: Recommendations for a European Consensus Meeting. *Eur Urol.* 2011;59(4):477-94.
63. Puech P, Villers A, Ouzzane A, Lemaitre L. Prostate cancer: Diagnosis, parametric imaging and standardized report. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(7-8):743-752.
64. Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(1):103-110.
65. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(2):343-351.

66. Vilanova JC, Comet J, García-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. *Radiología*. 2010;52(6):523-524.
67. Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med*. 2001; 46:1054–1058.
68. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67(6):1112-1121.
69. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level- Can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urol Oncol*. 2014;32(1):45.e17-22.
70. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, et al. Prostate cancer localization using multiparametric mr imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and likert scales. *Radiology* 2013;276(2):482-492.
71. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reported and Data System version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. 2017;72:177-188.
72. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019. pii: S0302-2838(19)30180-0.
73. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Target biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol*. 2013;(189):86-92.

74. Delongchamps NB, Lefèvre A, Bouazza N, Beuvon F, Legman P, Cornud F. Detection of significant prostate cancer with magnetic resonance targeted biopsies - Should transrectal ultrasound-magnetic resonance imaging fusion guided biopsies alone be a standard of care? *J Urol*. 2015;193(4): 1198-1204.
75. Abd-Alzeez M, Kirkham A, Ahmed HU, et al. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer prior to first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as reference standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(1):40-46.
76. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, et al. The PICTURE study: diagnosis accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. *Br J Cancer*. 2017;116(9):1159-1165.
77. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4: CD012663.
78. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines. 2019 edition.
79. Pokorny MR, Van de Ven W, Barentsz J, Thompson L. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol*. 2014;66(1): 22-29.
80. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*. 2015;33(1):17.e1-17.

81. Siddiqui, MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/Ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 2015;313(4):390-397.
82. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. Eur Urol. 2017;71(4):517-531.
83. Astraldi A. Diagnosis of cáncer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol Cutan Rev 1937;41:421-427.
84. Hodge KK, Mcneal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsy of the palpably abnormal prostate. J Urol. 1989;142(1):66-70
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: 71-74.
86. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies". Urology. 1995;45: 2-12.
87. Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Cabello Benavente R. Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de próstata. Arch. Esp. Urol.2006;59(4):385-396.
88. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. J Urol. 1997;157: 204-206.
89. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, et al. Value systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. J. Urol. 1996;155: 605-606.
90. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. J Urol. 1997;158:1886-1890.

91. Eskew LS, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1997; 157: 199-202.
92. Singh H, Canto EI, Shariat SF, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol.* 2004;171(3): 1089-1092.
93. Fine SW, Epstein JI. A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score. *J Urol.* 2008;179(4):1335-1228.
94. Komai Y, Numao N, Yoshida S, et al. High diagnostic ability of multiparametric magnetic resonance imaging to detect anterior prostate cancer missed by transrectal 12-core biopsy. *J Urol.* 2013;190(3):867-873.
95. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, et al. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int.* 2005;96(7): 999-1004.
96. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010;13(1):71-77.
97. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol.* 2017;71(3):353-365.
98. Crawford ED, Rove KO, Barqawi AB, et al. Clinical-pathologic correlation between transperineal mapping biopsies of the prostate and three-dimensional reconstruction of prostatectomy specimens. *Prostate.* 2013;73(7):778-87.
99. Seaman EK, Sawczuk IS, Fatal M, Olsson CA, Shabsigh R. Transperineal prostate needle biopsy guided by transurethral ultrasound in patients without a rectum. *Urology.* 1996;47(3):353-355.

100. Shinghal R, Terris MK. Limitations of transperineal ultrasound-guided prostate biopsies. *Urology*. 1999;54(4):706-708.
101. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167 (6):2435-2439.
102. Sacattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007; 52(5):1309-1322.
103. Ashley RA, Inman BA, Routh JC, Mynderse LA, Gettman MT, Blute ML. Reassessing the diagnostic yield of saturation biopsy of the prostate. *Eur Urol*. 2008; 53(5):976-981.
104. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. 2001;166(1):86-91.
105. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol*. 2002;168(2):500-503.
106. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: Report of a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012;110(7):942-948.
107. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay MD. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Can Urol Assoc J* 2013; 7(5-6): e293-298.
108. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 1):1520-1525.

109. Inahara M, Suzuki H, Nakamachi H, et al. Clinical evaluation of transrectal power doppler imaging in the detection of prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(2): 175-180.
110. Tarcan T, Ozveri H, Biren T, Türkeri L, Akdas A. Evaluation of prostate specific antigen density and transrectal ultrasonography-guided biopsies in 100 consecutive patients with a negative digital rectal examination and intermediate serum prostate specific antigen levels. *Int J Urol*. 1997;4(4):362-367.
111. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TRUP or open surgery in patient with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*. 2003; 62(5):883-887.
112. Hoeks C, Schouten MG, Bomers JG, 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):902-909.
113. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*. 2000;163(1):158-162.
114. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*. 2006;50(3): 498-505.
115. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol*. 1997;157(2):559-562.

116. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 1998;33(3):261-270.
117. Rapiti E, Schaffar R, Iselin C, et al. Importance and determinants of Gleason score undergrading on biopsy sample of prostate cancer in a population-based study. *BMC Urol.* 2013;13:19.
118. Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kiliçaslan I, Tunç M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2000;37(6):670-674.
119. Utsumi T, Oka R, Endo T, et al. External validation and comparison of two nomograms predicting the probability of Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology in two patient populations: a retrospective cohort study. *Jpn J Clin Oncol,* 2015;45(11):1091-1095.
120. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 2):1714-1720.
121. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126-131.
122. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: patient selection and management. *Curr Oncol,* 2010;17 Suppl 2:S11-7.
123. Klotz, L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2017;27(3):225-230.

124. Ahmed HU, El-Shater Basaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389:815-822.
125. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Added value of prostate systematic and targeted biopsy based on multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective multicentre paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):100-109.
126. van der Leest M, Cornel E, Israël B, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*, 2019;75(4):570-578.
127. Rodríguez-Patrón R, González-Gordaliza C, Sanz-Mayayo E, Burgos Revilla FJ. Prostatic biopsy: From organ biopsy to lesion biopsy. The role of MRI and MRI based biopsy systems. *Arc Esp Urol*. 2016;69(3):101-116.
128. Giganti F, Moore CM. A critical comparison of techniques for MRI-targeter biopsy of the prostate. *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):432-443.
129. Kaplan I, Oldenburg NE, Meskell P, Blake M, Church P, Holupka EJ. Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy. *Magn Reson Imaging*. 2002;20(3):295–299.
130. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013;189(2): 493–499.
131. Venderink W, de Rooij M, Sedelaar JPM, Huisman HJ, Fütterer JJ. Elastic Versus Rigid Image Registration in Magnetic Resonance Imaging–transrectal Ultrasound

- Fusion Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018;4(2):219-227.
132. Overduin CG, Fütterer JJ, Barentsz JO. MRI-Guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep*, 2013;14: 209-213.
133. Xue J, Qin Z, Cai H, 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):23322-23336.
134. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006;50(3): 498-505.
135. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-1777.
136. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic Resonance Imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(5):713-719.
137. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing three different techniques for multiparametric resonance imaging-target prostate biopsies: a systematic review of In-bore versus magnetic resonance imaging-tranrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol*. 2017;71(4), 517-531.
138. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013; 23(7): 2019-2029.

139. Borkowetz A, Hadaschilk B, Platzek I, et al. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naïve patients. *BJU Int* 2018;121(1):53-60.
140. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, et al. Multicentre evaluation of Magnetic Resonance Imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int*. 2018;122(1):40-49.
141. Moore C, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image guided prostate biopsy using magnetic resonance Imaging-derived target: A systematic review. *Eur Urol*. 2013;63(1): 125-140.
142. Porpiglia F, De Luca S, Passera R, et al. Multiparametric Magnetic Resonance/ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Number and spatial distribution of cores for better index tumor detection and characterization. *J Urol*. 2017; 198(1):58-64.
143. Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, Brisset JM, Andre-Bougaran J. Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol*. 1991;146(5):1308-1312.
144. Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol* 2001;166(1):82-85.
145. Silva B, Hidalgo JP, Aroca P, et al. ¿Es necesario el enema rectal en la biopsia de próstata?. *Rev Chil Urol* 2007;72(3):250-253.
146. Lindert KA, Kalin JN, Terris MK. Bacteriemia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2000;164(1):76-80.
147. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol*. 2001;166(3):856-60.

148. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*. 2002;60(5): 826-30.
149. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*. 2000;85(6): 682-685.
150. Cuevas O, Oteo J, Lázaro E, et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(3): 664-669.
151. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011;186(5):1830-1834.
152. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*. 2013;81(6): 1142-1146.
153. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*, 2017; 35(8): 1199-1203.
154. Berger AP, Frauscher F, Halpern EJ, et al. Periprostatic administration of local anesthesia during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*. 2003;61(3):585-588.
155. Feltes Ochoa AM, Passas Martínez J, et al. La anestesia local mejora significativamente la tolerancia de la biopsia prostática. *Arch. Esp. Urol*. 2006;59(4):407-414.

156. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004; 22(4): 281-284.
157. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017; 20(3): 311-317.
158. Chevreau, G. Biopsias prostáticas: indicaciones y técnicas. *EMC-Cirugía general.* 2010; 18(1):1-12.
159. Brierley JD, et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th ed. 2017.
160. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58-64.
161. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 1990;66(6):1225-1233.
162. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology.* 2000;56(5):823-127.
163. Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol.* 2001;32(1):74-80.

164. Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. 2001;32(1):81-88.
165. Fine SW, Epstein JI. A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score. J Urol. 2008;179(4):1335-1338;
166. Sheridan TB, Carter HB, Wang W, Landis PB, Epstein JI. Change in prostate cancer grade over time in men followed expectantly for stage T1c disease. J Urol. 2008;179(3):901-904.
167. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol. 2016;40:244-252.
168. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriode 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 Focus. 2017; 3(4-5):487-497.
169. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280:969-974.
170. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International working group. Eur Urol. 2013(64):544-552.
171. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Roupert M, Truss. Notificación y clasificación de complicaciones después de procedimientos quirúrgicos urológicos:

- una evaluación y recomendaciones del panel de guías clínicas de la EAU. *Actas Urol Esp.* 2013;37(1):1-11.
172. Park BK, Park JW, Park SY, et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high Prostate-Specific Antigen and no previous biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(5):W876-881.
173. Baco, E, Rud E, Eri LM, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur Urol.* 2016; 69:149-156.
174. Tontilla PP, Lantto J, Pääkkö E, et al. Prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer based on elevated prostate-specific antigen values: results from a randomized prospective blinded controlled trial. *Eur Urol.* 2016;69(3):419-425.
175. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, et al. Diagnostic Pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsy-naïve patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;72(2):282-288.
176. Abdi H, Zargar H, Goldenberg SL, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging-target biopsy for the detection of prostate cancer in patients with prior negative biopsy results. *Urol Oncol.* 2015;33(4):165.e1-7.
177. Liu W, Patil D, Howard DH, et al. Adoption of prebiopsy magnetic resonance imaging for men undergoing prostate biopsy in the United States. *Urology.* 2018;117:57-63.

178. Kayano PP, Carneiro A, Castilho TML, et al. Comparison of Gleason upgrading rates in transrectal ultrasound systematic random biopsies versus US-MRI fusion biopsies for prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2018;44(6):1106-1113.
179. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol.* 2013;190(4):1380-1386.
180. Mohammadian Bajgiran A, Afshari Mirak S, Shakeri S, et al. Characteristics of missed prostate cancer lesions on 3T multiparametric-MRI in 518 patients: based on PI-RADS v2 and using whole-mount histopathology reference. *Abdom Radiol.* 2019;44(3):1052-1061.
181. Martorana E, Pirola GM, Scalpi M, 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.
182. Peltier A, Aoun F, Lemort M, Kwizera F, Paesmans M, Van Velthoven R. MRI-Targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer in biopsy naïve men. *Biomed Res Int.* 2015;2015:571708.
183. Fütterer JJ, Briganti, A., De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic Review of the literature. *Eur Urol.* 2015(68):1045-1053.
184. Haider MA., Yao X., Loblaw A, Finelli A. Multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol.* 2016;28(9):550-567.
185. Moldovan PC, Vanden Broeck, Sylvester R, et al. , What is the negative predictive calcule of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate

- cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European association of urology prostate cancer guidelines panel. *Eur Urol*, 2017;72(2): 250-266.
186. Mendiratta N, Rosenkrantz AB, Meng X, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted prostate biopsy in a consecutive cohort of men with no previous biopsy: reduction of over detection through improved risk stratification. *J Urol*. 2015;194:1061-1606.
187. Mozer P, Rouprêt, Le Cpssec C, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int*. 2015;115(1):50-57.
188. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram N, 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):2152-2157.
189. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, 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):461-469.
190. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: The PROFUS trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):343-51.
191. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, 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):713-720.
192. Aminsharifi A, Gupta RT, Tsivian E, et al. Reduced Core Targeted (RCT) biopsy: Combining multiparametric magnetic resonance imaging - transrectal ultrasound fusion targeted biopsy with laterally-directed sextant biopsies - An alternative template for prostate fusion biopsy. *European Journal of Radiology.* 2019;110:7-13.
193. Bryk DJ, Llukani E, Taneja SS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Lepor H. The role of ipsilateral and contralateral transrectal ultrasound-guided systematic prostate biopsy in men with unilateral magnetic resonance imaging lesion undergoing magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy. *Urology.* 2017;102:178-182.
194. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, Villers A. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int.* 2011;108(8 Pt 2):E171-178.
195. Shoji S, Hiraiwa S, Endo J, et al. Manually controlled targeted prostate biopsy with real-time fusion imaging of multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound: An early experience. *Int J Urol.* 2015;22(2):173-178.
196. Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, et al. Comparative effectiveness of targeted prostate biopsy using MRI-US fusion software and visual targeting: a prospective study. *J Urol.* 2016;196(3):697-702.
197. Thompson JE, van Leeuwen PJ, Moses D, et al. The diagnostic performance of multiparametric magnetic resonance imaging to detect significant prostate cancer. 2016;195(5):1428-1435.

198. Yaxley AJ, Yaxley JW, Thangasamy IA, Ballard E, Pokorny MR. Comparison between target magnetic resonance imaging (MRI) in-gantry and cognitively directed transperineal or transrectal-guided prostate biopsies for Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) 3-5 MRI lesions. *BJU Int.* 2017;120:Supplement 3:43-50.
199. Schimmöller L, Blondin D, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, Quentin M. MRI-Guided in-bore biopsy differences between prostate cancer detection and localization in primary and secondary biopsy settings. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(1):92-99.
200. van der Sar E, Kasivisvanathan V, Brizmohun M, et al. Management of radiologically intermediate magnetic resonance imaging signal in men at risk of prostate cancer. *Eur Urol Focus.* 2019;5:62-68.
201. Schoots, IG. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions?. *Transl Androl Urol* 2018;7(1):70-82.
202. Muller BG, Shih JH, Sankineni, et al. Prostate cancer: Interobserver agreement and accuracy with the revised Prostate Imaging reporting and data System at multiparametric MR imaging. *Radiology*, 2015;277:741-50.
203. Scialpi M, Martorana E, Aisa MC, Rondoni V, D'Andrea A, Bianchi G. Score 3 prostate lesions: a grey zone for PI-RADS v2. *Turk J Urol* 2017;43:237-240.
204. Rosenkrantz AB, Babb JS, Taneja SS, Ream JM. Proposed adjustments to PI-RADS version 2 decision rules: Impact on prostate cancer detection. *Radiology* 2017; 283:119-29.
205. Kaufmann S, Bedke J, Gatidis S, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3) is of additional predictive value in the patients with PI-RADS grade III (intermediate)

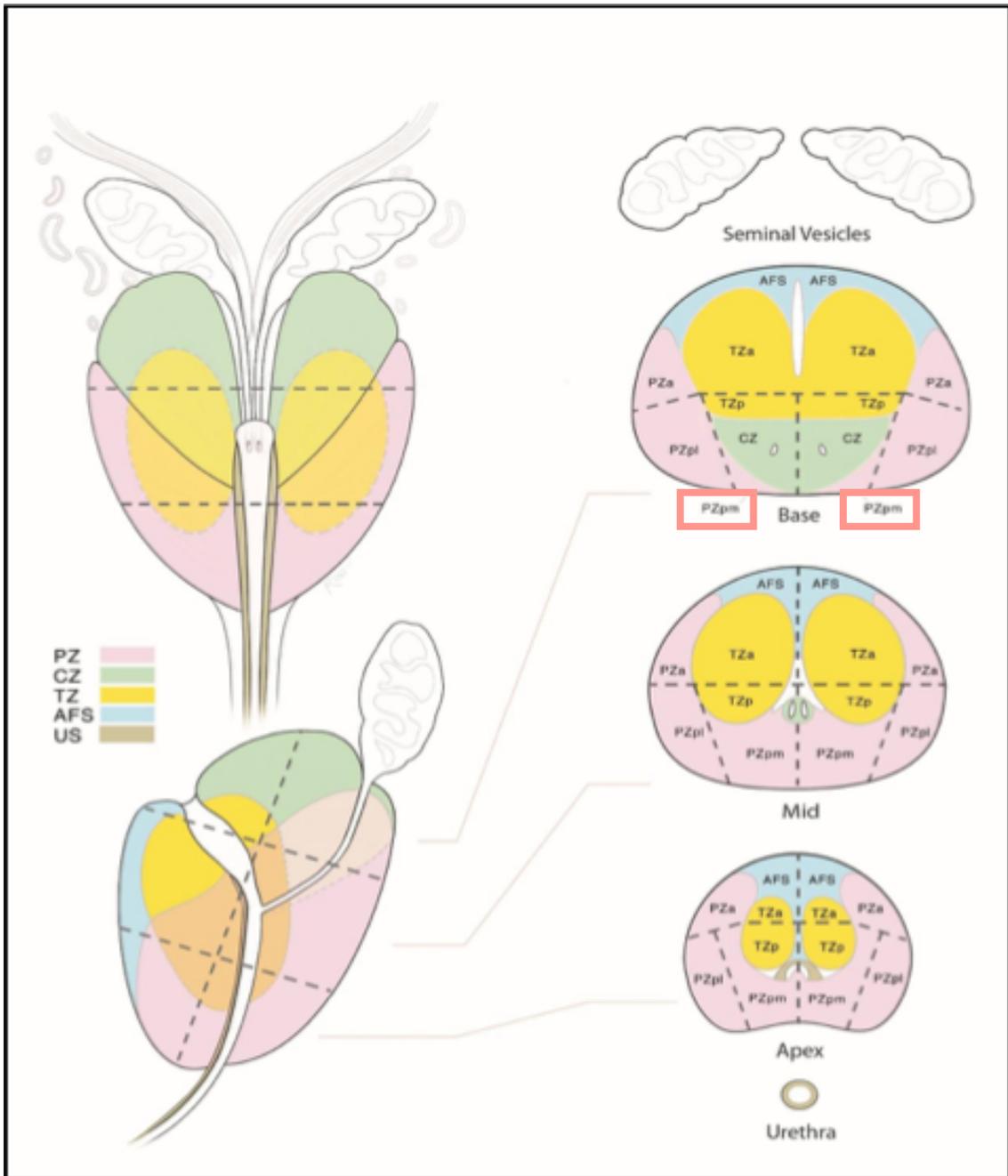
- lesions in the MR-guided re-biopsy setting for prostate cancer. *World J Urol.* 2016;34(4):509-515.
206. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3T for detection-histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255:89-99.
207. Baco E, Ukimura O, Rud E, et al. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol* 2015;67:787-794.
208. Chung AY, Koh DH, Goh HJ, et al. Clinical significance and predictors of oncologic outcome after radical prostatectomy for invisible prostate cancer on multiparametric MRI. *Cancer.* 2018;18:1057-1067.
209. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, 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;193:87-94.
210. Dinh KT, Mahal BA, Zeihr DR, et al. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2015;194(2):343–349.
211. Xu N, Wu YP, Li MY, et al. Risk of upgrading from prostate biopsy to radical prostatectomy pathology: Is magnetic resonance imaging-guided biopsy more accurate? *J Cancer.* 2018; 9(19): 3634–3639.
212. Rosario JD, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ* 2013;344:d7894.

213. Kasivisvanathan V, Ambrosi A, Giganti F, et al. A dedicated prostate MRI teaching course improves the ability of the urologist to interpret clinically significant prostate cancer on multiparametric MRI. *Eur Urol*, 2019(75): 201-204.
214. Ke, Z, Wang L, Min XD, et al. Diagnostic performance and interobserver consistency of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2: A study on six prostate radiologists with different experiences from half a year to 17 years. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(14):1666-1673.
215. Luzzago S, Petralla G, Musi G, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging second opinion may reduce the number of unnecessary prostate biopsies: time to improve radiologists' training program? *Clin Genitourin Cancer*, 2019;17(2): 88-96.
216. Calio BP, Deshmukh S, Mitchell D, et al. Spatial distribution of biopsy cores and the detection of intra-lesion pathologic heterogeneity. *Ther Adv Urol* 2019;11:1-6.
217. Volkin D, Urkbey B, Hoang AN, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and subsequent MRI/ultrasonography fusion-guided biopsy increase the detection of anteriorly located prostate cancers. *BJU Int*. 2014;114(6b):E43-E49.
218. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):520-7. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.022.
219. Numao N, Yoshida S, Komai Y, et al. Usefulness of pre-biopsy multiparametric magnetic resonance imaging and clinical variables to reduce initial prostate biopsy in men with suspected clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2013;190(2): 502-508.

220. Sathianathan NJ, Warlick CA, Weight CJ, et al. A clinical prediction tool to determine the need for concurrent systematic sampling at the time of magnetic resonance imaging-guided biopsy. *BJU Int.* 2019;123(4):612-617.
221. 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. *BJI Int.* 2012;110(7):993-997.
222. Faria R, Soares MO, Spackman E, et al. Optimising the diagnosis of prostate cancer in the era of multiparametric magnetic resonance imaging: A cost-effectiveness analysis based on the prostate MR imaging study (PROMIS). *Eur Urol.* 2018(73):23-30.
223. Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Fütterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: Systematic transrectal ultrasound, direct In-bore MRI, and image fusion. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(5): 1058-1063.
224. Cerantola Y, Dragomir A, Tanguay S, Bladou F, Aprikian A, Kassouf W. Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and target biopsy in diagnosing prostate cancer. *Urol Oncol: Seminars and original Investigations.* 2015: 34(3):119.e1-9.

# **X. ANEXOS**

ANEXO 1: NUEVA VERSIÓN DE PIRADS 2.1.



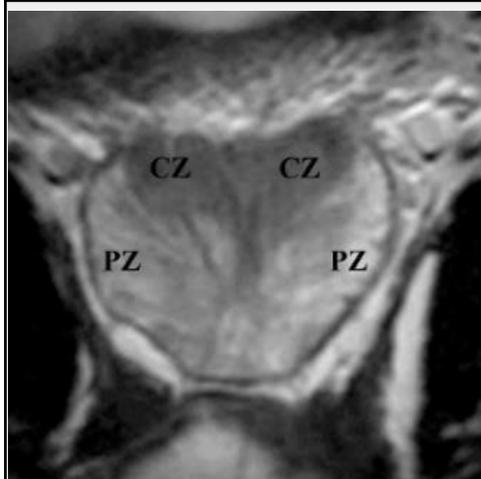
Nueva versión del PIRADS 2.1. MAPA SECTORIAL DE LA PRÓSTATA, sobre el que se informan los resultados de la RMmp. PZ: zona periférica, CZ: zona central, TZ: zona transicional, AFS: estroma fibromuscular anterior, US: estroma uretral.

Las lesiones sospechosas son dibujadas en el diagrama presentado arriba, localizando las lesiones según la clasificación numérica del 1 al 38 en la próstata (añadiendo dos nuevas zonas a nivel posteromediales en la zona periférica basal), 39 y 40 en las vesículas seminales y 41 en el esfínter urinario externo.

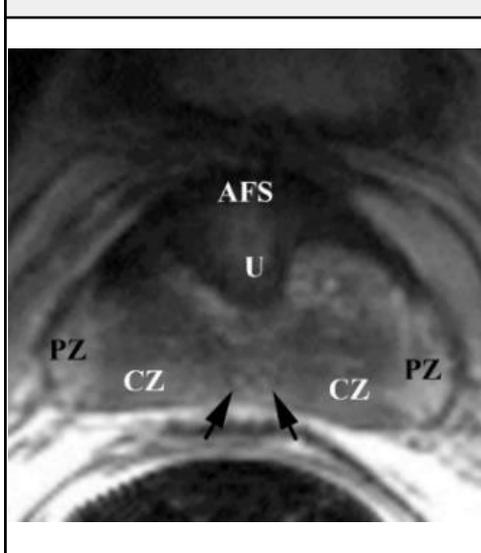
ANEXO 2: ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA EN IMÁGENES ILUSTRADAS EN T2.



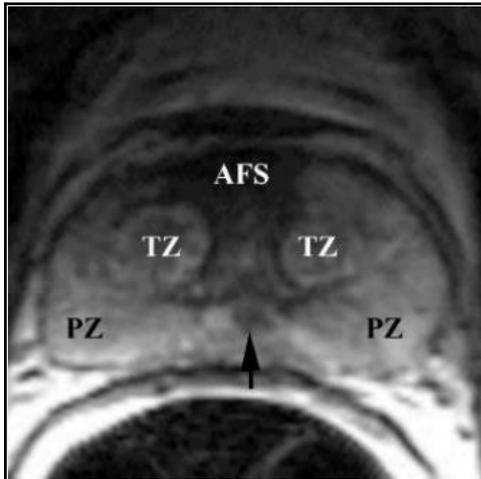
A. La imagen sagital de la próstata muestra la uretra (U), el camino del conducto eyaculador (flecha) y el nivel de verumontanum (\*) donde los conductos eyaculadores se fusionan y entran en la uretra prostática media.



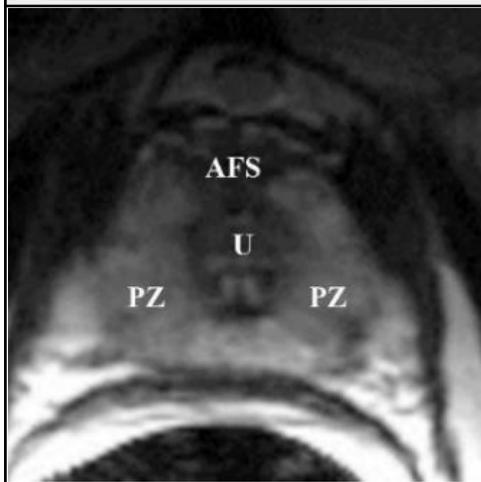
B. La imagen coronal de la próstata posterior ilustra la zona central (CZ) y la zona periférica (PZ). La CZ tiene la forma de un cono invertido con su base orientada hacia la base de la glándula y es homogéneamente hipointenso ya que contiene más estroma que tejido glandular. La CZ se ve bien en pacientes más jóvenes; sin embargo, la expansión de la zona de transición relacionada con la edad por hiperplasia prostática benigna (HPB) puede provocar la compresión y el desplazamiento de la CZ, lo que conduce a su poca visibilidad.



C. La imagen axial de la base de la próstata, que constituye el 1/3 superior de la glándula justo debajo de la vejiga urinaria, muestra las siguientes zonas anatómicas: estroma fibromuscular anterior (AFS) que contiene músculo liso, que se mezcla con fibras musculares alrededor de la uretra (U) en el cuello de la vejiga y no contiene tejido glandular, por lo tanto, es marcadamente hipointenso; zona central (CZ) que rodea los conductos eyaculadores (flechas); y zona periférica (PZ) que cubre las regiones externa lateral y posterior de la próstata.



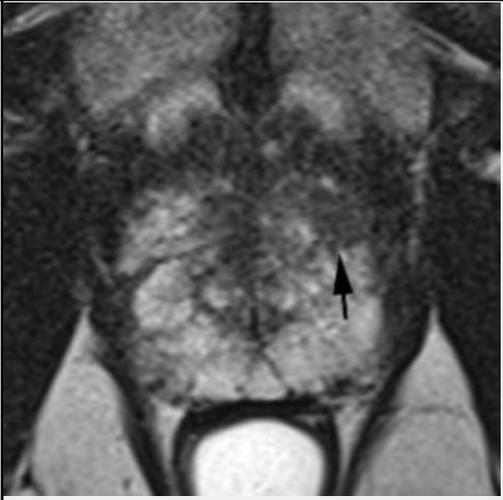
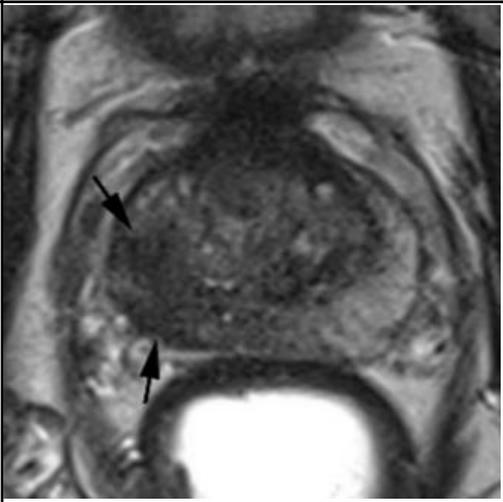
D. En la imagen axial de la base de la próstata, podemos observar los conductos eyaculadores convergentes cuando ingresan a la uretra prostática media en el verumontanum (flecha).



E. La imagen axial del ápex de la próstata, que constituye el 1/3 inferior de la próstata, muestra el estroma fibromuscular anterior hipointenso (AFS) frente a la uretra (U). La zona periférica (PZ) constituye la mayor parte del vértice de la próstata

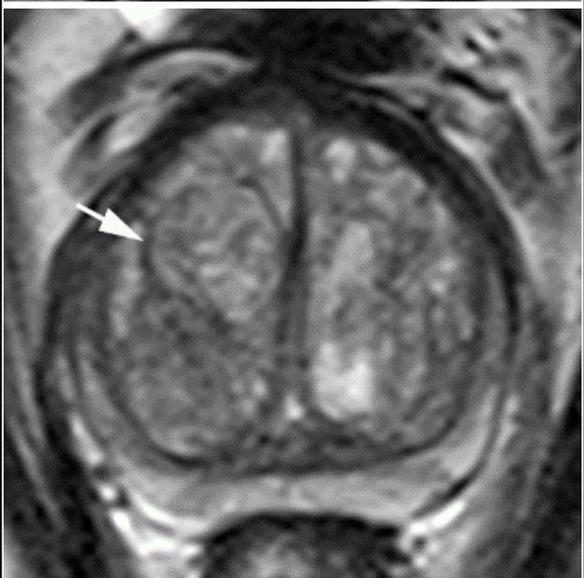
ANEXO 3: EVALUACIÓN DEL PIRADS PARA LA ZONA PERIFÉRICA EN IMÁGENES PONDERADAS EN T2.

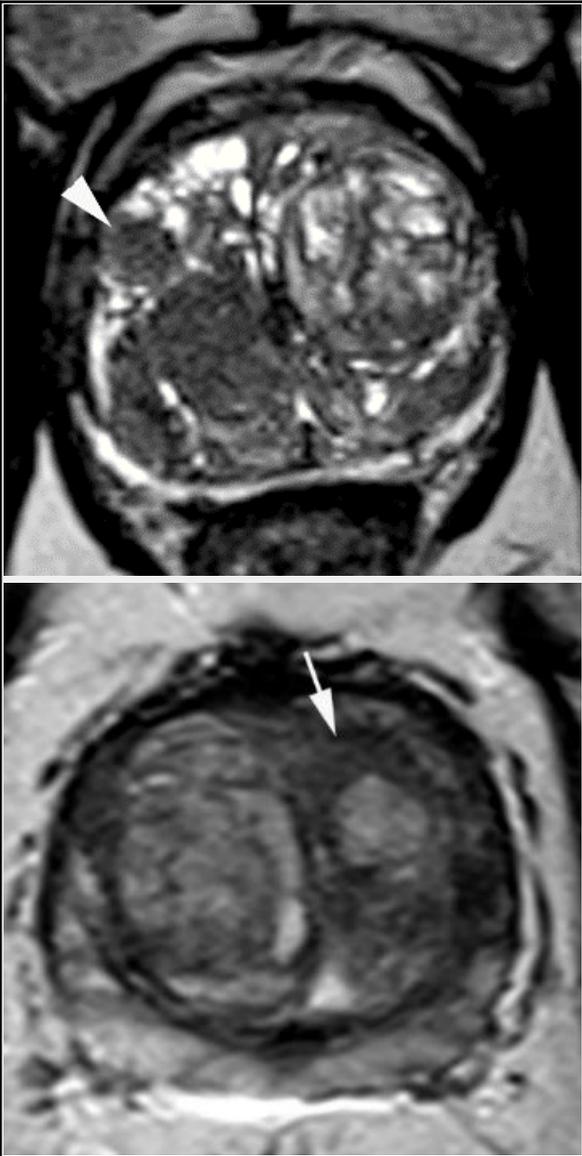
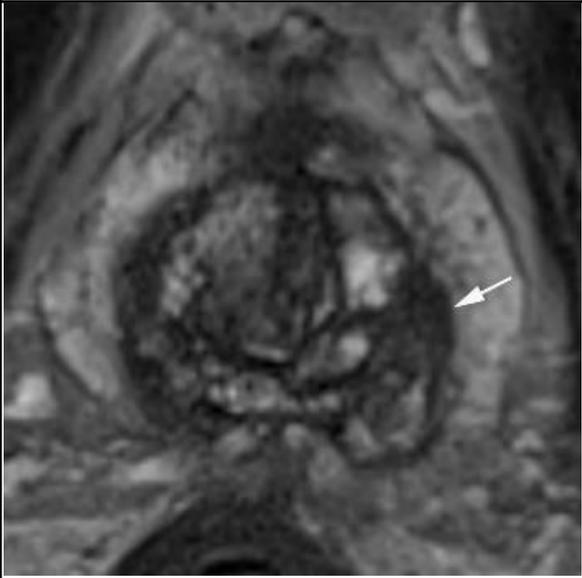
|                 |   |   |
|-----------------|---|---|
| <p><b>1</b></p> |    | <p>Intensidad de señal hiperintensa uniforme (normal)</p>   |
| <p><b>2</b></p> |   | <p>Lineal (flecha), en forma de cuña, o hipointensidad leve difusa, generalmente margen borroso.</p>    |
| <p><b>3</b></p> |  | <p>Intensidad de señal heterogénea o hipointensidad moderada, redondeada, no circunscrita (flecha).</p> |

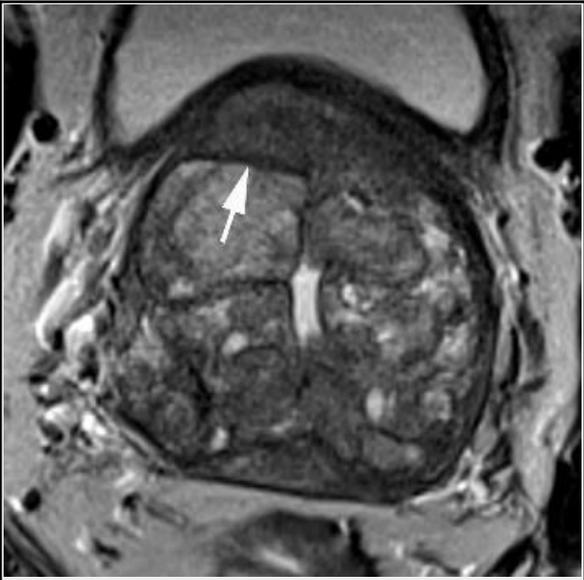
|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| <p><b>4</b></p> |   | <p>Foco circunscrito, homogéneo moderadamente hipointenso / masa confinada a la próstata y &lt;1.5 cm en su mayor dimensión (flecha).</p>       |
| <p><b>5</b></p> |  | <p>Igual que 4 pero <math>\geq 1.5</math>cm en su mayor dimensión (flechas) o extensión extraprostática definida / comportamiento invasivo.</p> |

American College of Radiology® 2019 55 PI-RADSV2.1 DS® v2.1

ANEXO 4: EVALUACIÓN DEL PIRADS PARA LA ZONA DE TRANSICIÓN EN IMÁGENES PONDERADAS EN T2.

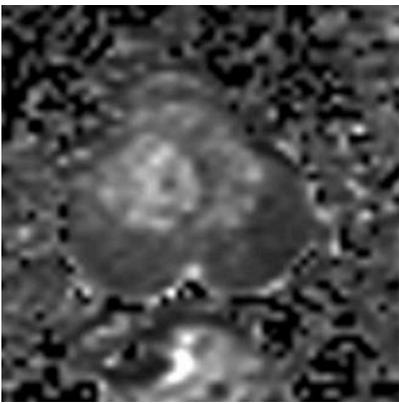
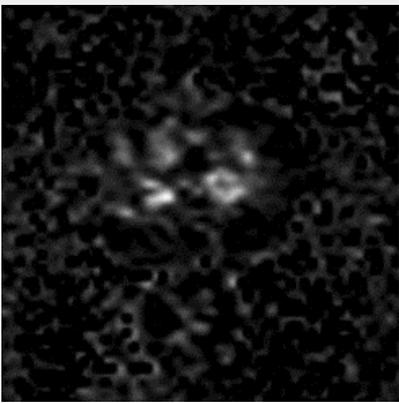
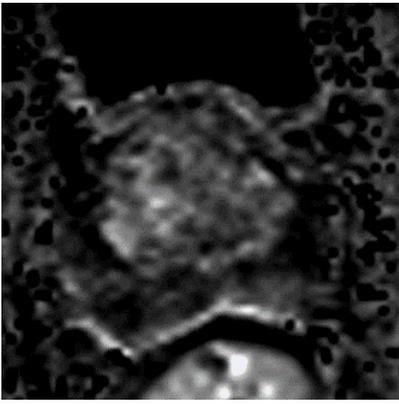
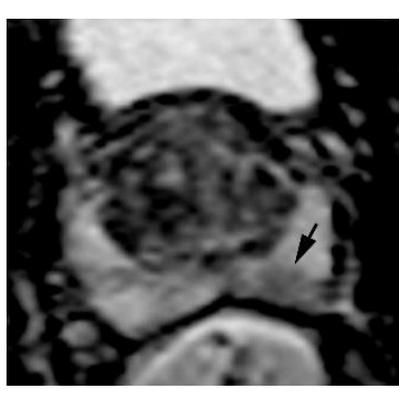
|          |  |  |
|----------|--|--|
|          |   |  |
| <b>1</b> |  | <p>”TZ de apariencia normal-<br/>intensidad de señal<br/>intermedia homogénea,</p> <p>○</p> <p>un nódulo redondo,<br/>completamente<br/>encapsulado (flecha)<br/>("nódulo típico")</p> |

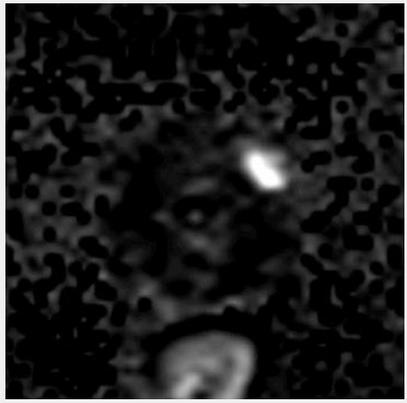
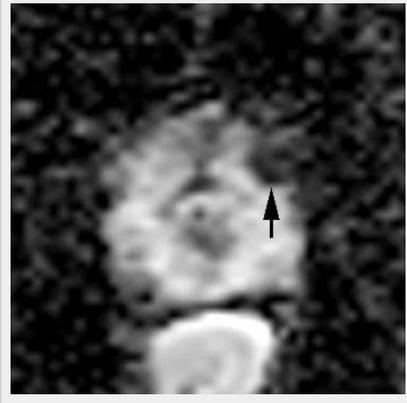
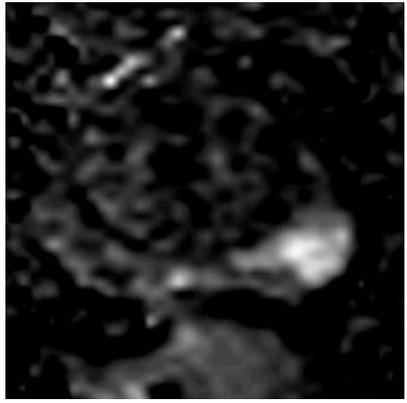
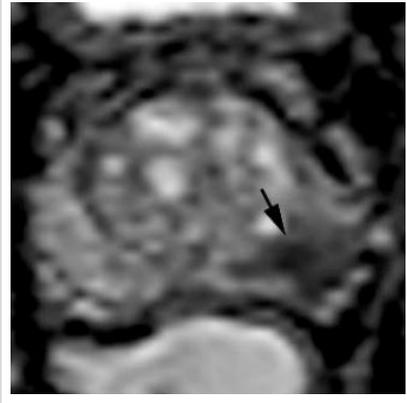
|                 |   |  |
|-----------------|---|--|
| <p><b>2</b></p> |   | <p>Un nódulo encapsulado en su mayoría O un nódulo circunscrito homogéneo sin encapsulación (punta de flecha) ("nódulo atípico")</p> <p>O</p> <p>un área homogénea levemente hipointensa entre nódulos (flecha).</p> |
| <p><b>3</b></p> |  | <p>Intensidad de señal heterogénea con márgenes oscurecidos (flecha). Incluye a otros que no califican como 2, 4 o 5.</p>  |

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| <p><b>4</b></p> |   | <p>Imagen lenticular (flecha) o no circunscrita, homogénea, moderadamente hipointenso y &lt;1.5 cm en su mayor dimensión.</p>                     |
| <p><b>5</b></p> |  | <p>Igual que 4, pero <math>\geq 1.5</math> cm en su mayor dimensión (flechas) o extensión extraprostática definida / comportamiento invasivo.</p> |

American College of Radiology® 2019 55 PI-RADSv2.1

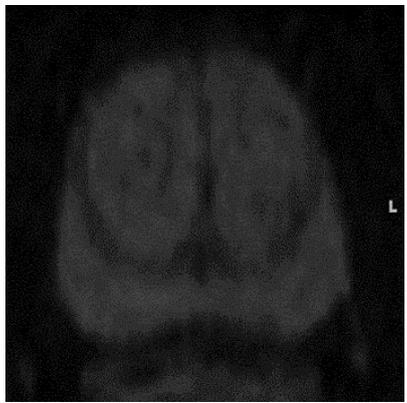
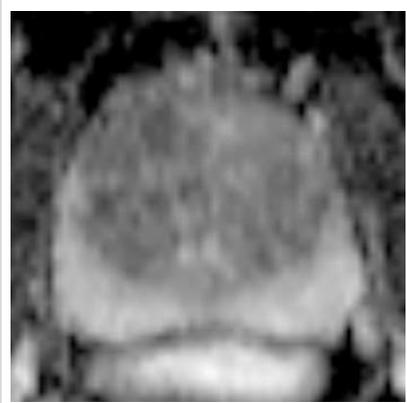
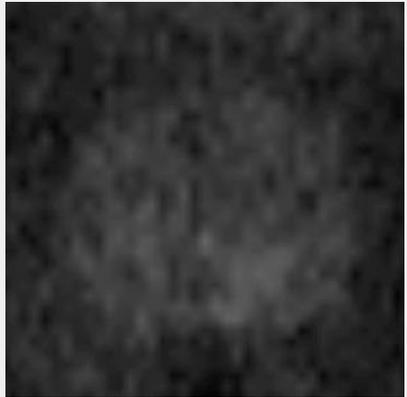
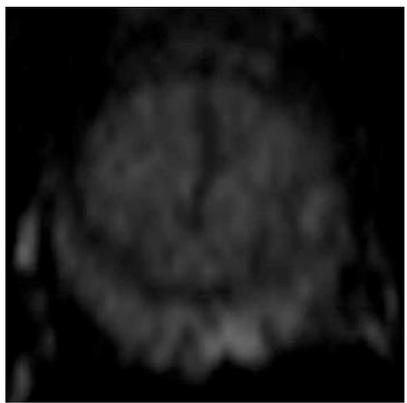
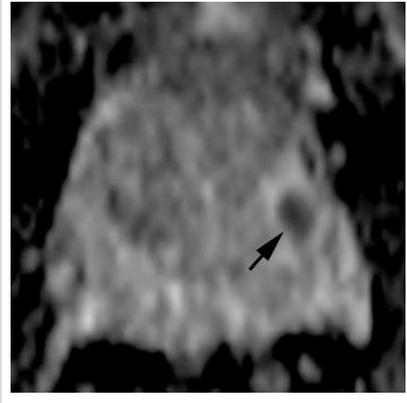
ANEXO 5: EVALUACIÓN DEL PIRADS PARA ZONA PERIFÉRICA EN IMAGEN PONDERADA EN DIFUSIÓN.

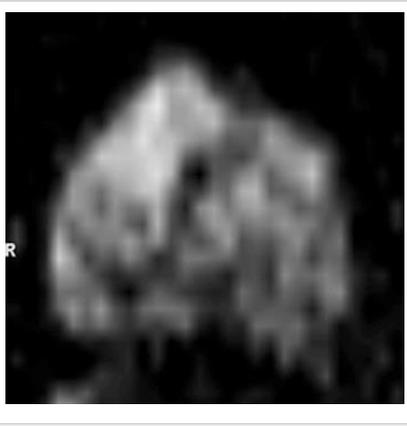
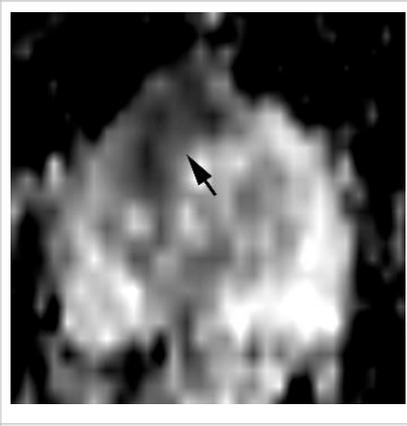
|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| 1 |    |    | <p>Sin anomalía (es decir, normal) en ADC y DWI de alto valor b.</p>   |
| 2 |   |   | <p>Hipointenso lineal / en forma de cuña en ADC y / o hiperintenso lineal / en forma de cuña en DWI de alto valor b.</p>   |
| 3 |  |  | <p>Focal (discreto y diferente del fondo) hipointenso en ADC y / o hiperintenso focal en DWI de alto valor b; puede ser marcadamente hipointenso en ADC o marcadamente hiperintenso en DWI de alto valor b, pero no ambos.</p> |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| 4 |   |   | <p>Focal<br/>marcadamente<br/>hipointenso en ADC<br/>y marcadamente<br/>hiperintenso en DWI<br/>de alto valor b;<br/>&lt;1.5cm en su<br/>mayor dimensión.</p> |
| 5 |  |  | <p>Igual que 4 pero<br/>≥1.5 cm en su<br/>mayor dimensión o<br/>extensión<br/>extraprostática<br/>definida /<br/>comportamiento<br/>invasivo.</p>             |
|   | ALTO VALOR DE "b"  | Mapa ADC  |   |

American College of Radiology® 2019 56 PI-RADSv2.1

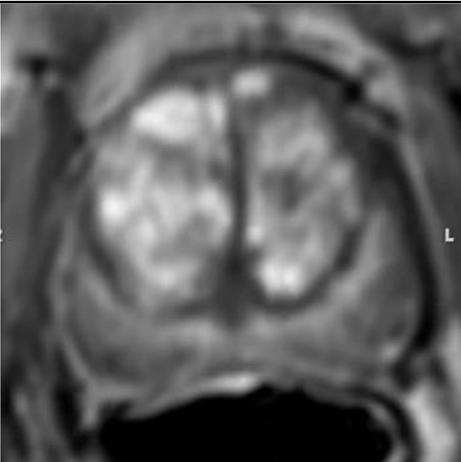
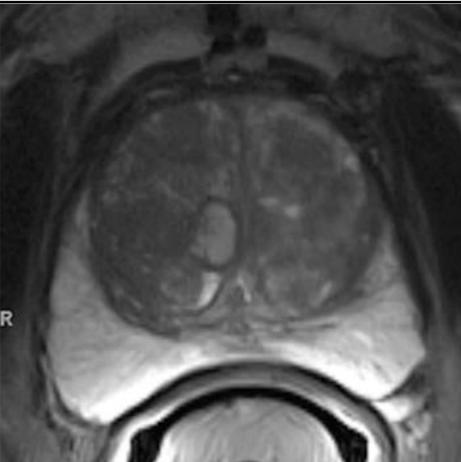
ANEXO 6: EVALUACIÓN DEL PIRADS PARA LA ZONA DE TRANSICIÓN EN IMÁGENES PONDERADAS POR DIFUSIÓN.

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| 1 |    |    | <p>Sin anomalía (es decir, normal) en ADC y DWI de alto valor b.</p>  |
| 2 |   |   | <p>Hipointenso lineal / en forma de cuña en ADC y / o hiperintenso lineal / en forma de cuña en DWI de alto valor b. Hipointenso no focal en ADC y / o hiperintenso en DWI de alto valor b</p>  |
| 3 |  |  | <p>Focal (discreto y diferente del fondo) hipointenso en ADC (flecha) y / o hiperintenso focal en DWI de alto valor b; puede ser marcadamente hipointenso en ADC o marcadamente hiperintenso en DWI de alto valor b, pero no ambos.</p> |

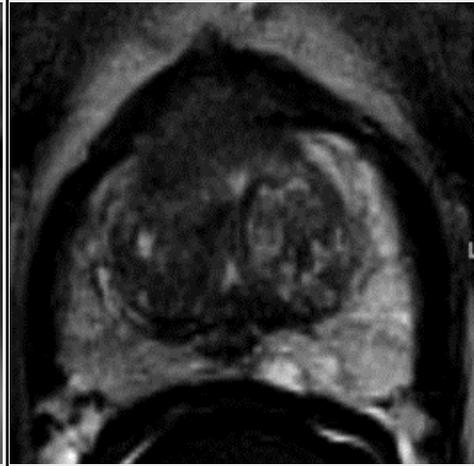
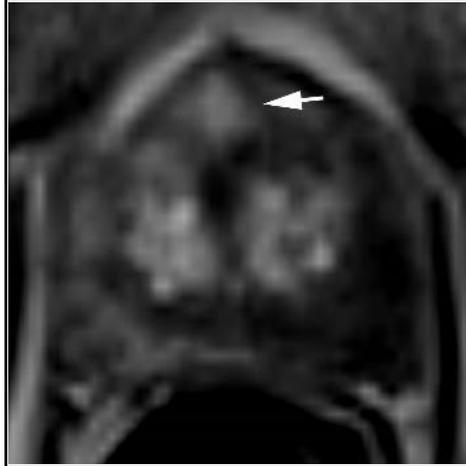
|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| 4 |   |   | <p>Focal<br/>marcadamente<br/>hipointenso en ADC<br/>y marcadamente<br/>hiperintenso en DWI<br/>de alto valor b;<br/>&lt;1.5cm en su<br/>mayor dimensión.</p> |
| 5 |  |  | <p>Igual que 4 pero<br/>≥1.5 cm en su<br/>mayor dimensión o<br/>extensión<br/>extraprostática<br/>definida /<br/>comportamiento<br/>invasivo.</p>             |
|   | ALTO VALOR DE "b"  | Mapa ADC  |   |

American College of Radiology® 2019 57 PI-RADSv2.1

ANEXO 7: EVALUACIÓN DEL PIRADS PARA LA SECUENCIA DINÁMICA DE CONTRASTE.

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>NEGATIVO</p>  |    |    |
| <p>No realce temprano;<br/>o realce difuso que no corresponde a un hallazgo focal en T2 y/o<br/>secuencia de difusión o,<br/>realce focal correspondiente a una lesión que demuestra<br/>características de HBP en secuencia T2.</p> |   |  |
| <p>POSITIVA<br/>ZONA<br/>PERIFÉRICA</p>  |  |  |

POSITIVA  
ZONA  
TRANSICION  
AL



Focal, y;

con realce precoz o simultáneo de los tejidos prostáticos  
normales adyacentes, y;

corresponde con los hallazgos sospechosos en T2 y difusión.

American College of Radiology® 2019 57 PI-RADSv2.1

La nueva versión v.1.2 del PIRADS, intenta mejorar la ubicación de los conductos eyaculadores y la angulación de la uretra proximal. Además, ayuda a identificar lesiones tumorales en la zona central de la próstata, estroma fibromuscular anterior y nódulos en zona transicional de ápex [72].

## CHECK LIST BIOPSIA DE PRÓSTATA(enfermería)

PEGATINA DEL PACIENTE

- ¿ PACIENTE CON 4 HORAS DE AYUNO PREVIO?  ¿VIENE ACOMPAÑADO?
- ¿ALERGIA A ALGÚN MEDICAMENTO?
- ¿TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE O ANTIINFLAMATORIO O ANTICOAGULANTE?
- ¿SE HA COLOCADO ENEMA DE 250ML TRANSRECTAL LA NOCHE ANTERIOR?
- ¿SE HA TOMADO ANTIBIÓTICO ESTA MAÑANA?  ¿SE HA ADMINISTRADO LA TOBRAMICINA 100MG IM?
- ¿SE HA ADMINISTRADO VOLTAREN 75MG IM? En pacientes alérgicos a AINES administrar URBASON IM a dosis de 1mg/kg.

### PREPARACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE LA BIOPSIA:

- POSICIÓN DEL PACIENTE EN PERNERAS Y COLOCACIÓN DE LUBRICANTE CON LIDOCAINA (20mg) (CATHJELL) 5-10 MINUTOS ANTES DEL INICIO DE LA BIOPSIA.
  - MONITORIZACIÓN CONTINUA CON PULSIOXÍMETRO
  - MEPIVACAÍNA AL 2%: En jeringa de 10ml sin diluir, se administrará 5 ml a nivel de cada haz neurovascular de base prostática.
  - AGUJA DE INFILTRACIÓN ANESTÉSICA: 22G de 20cm.
  - SET DE GUJA DE BIOPSIA DESECHABLE (lubricada entre sonda y preservativo)
  - PISTOLA DE BIOPSIA DESECHABLE.
  - TUBOS DE ENSAYO CON FORMALDEÍDO al 4% (mínimo, 20 tubos por biopsia), los cuales deberán ir identificados y rotulados con el nombre del paciente, número y lateralidad de la muestra (un tubo por muestra).
- ¿PRESENTA CITA PARA RESULTADOS DE BIOPSIA? Si no la presenta, citar en un mes con urólogo responsable.
- ¿SE INFORMA DE RECOMENDACIONES POST-BTR-P?.

## ANEXO 9: PREPARACIÓN DE BIOPSIA PROSTÁTICA TRANSRECTAL: hoja de información aportada al paciente.

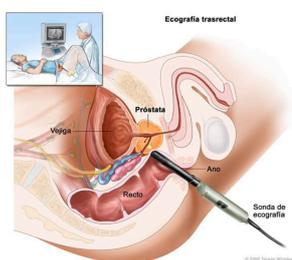
### SERVICIO DE UROLOGÍA

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

#### BIOPSIA DE PRÓSTATA

##### ¿En qué consiste la Biopsia de Próstata?

Es un procedimiento en el que se extraen muestras de tejido prostático con el fin de poder analizarlas. La técnica se realiza con una aguja fina, especial para biopsia, con la que el urólogo pinchará en su próstata, extrayendo un pequeño fragmento, a través del recto. Su estudio posterior ayudará a formular un diagnóstico adecuado de las distintas patologías de la glándula prostática.



##### IMPORTANTE:

Si es alérgico a algún medicamento debe comunicarlo a su urólogo.  
Si está tomando algún medicamento **antiagregante** (ADIRO®, PLAVIX®, DISGREN ® BRILIQUE ®) o **anticoagulante** (SINTROM®, ELIQUIS®, XARELTO®) debe comunicárselo al urólogo

- Si toma **Antiagregante**: Deberá suspenderlo 5 días antes de la biopsia.
- Si toma **Anticoagulante**: Deberá acudir a el módulo de anticoagulación de referencia para modificar tratamiento y pauta del mismo de cara a la biopsia.

##### RECOMENDACIONES: Deberá tomar la medicación que se describe posteriormente:

- \* \* **Acudir con 4 horas de AYUNO previo. \*\* DEBE VENIR ACOMPAÑADO. Se recomienda no conducir las 24 horas tras biopsia.**
- \* \* **ENEMA CASEN 250 ML:** Deberá administrarse **por vía rectal** el enema de 250 ml dos horas después de la cena de la noche anterior a la biopsia de próstata, con el fin de facilitar la prueba y evitar infecciones.
- \* \* **CIPROFLOXACINO 500 MG** (antibiótico): Deberá tomar un comprimido en su domicilio la mañana de la biopsia. Posteriormente debe continuar con la toma del antibiótico cada 12 horas durante 3 días.
- \* \* **ENANTYUM 25MG:** Tomar un comprimido cada 8 horas durante los 3 días siguientes a la biopsia de próstata. En el caso que usted presente alergia a antiinflamatorios deberá tomar PARACETAMOL 1GR. cada 8 horas si tiene molestias o dolor.

Una vez practicada la biopsia de próstata, usted regresará a casa, debiendo seguir las siguientes recomendaciones:

- Continúe con la toma de antibióticos y anti-inflamatorios que le prescribieron durante tres días más, según se indica arriba.
- Durante el día que en el que se ha realizado la biopsia, haga un reposo relativo, permanezca tumbado mejor que sentado.
- Puede tener pequeñas pérdidas de sangre en la orina o las heces. Además, la eyaculación puede ser rojiza o de color marrón durante algunos días después de la biopsia. No se alarme, esto es normal.
- Irá incorporándose a su vida normal, evitando realizar esfuerzos en los días siguientes a la biopsia.

##### Complicaciones: Acuda al Servicio de Urgencias si observa alguna de estas complicaciones:

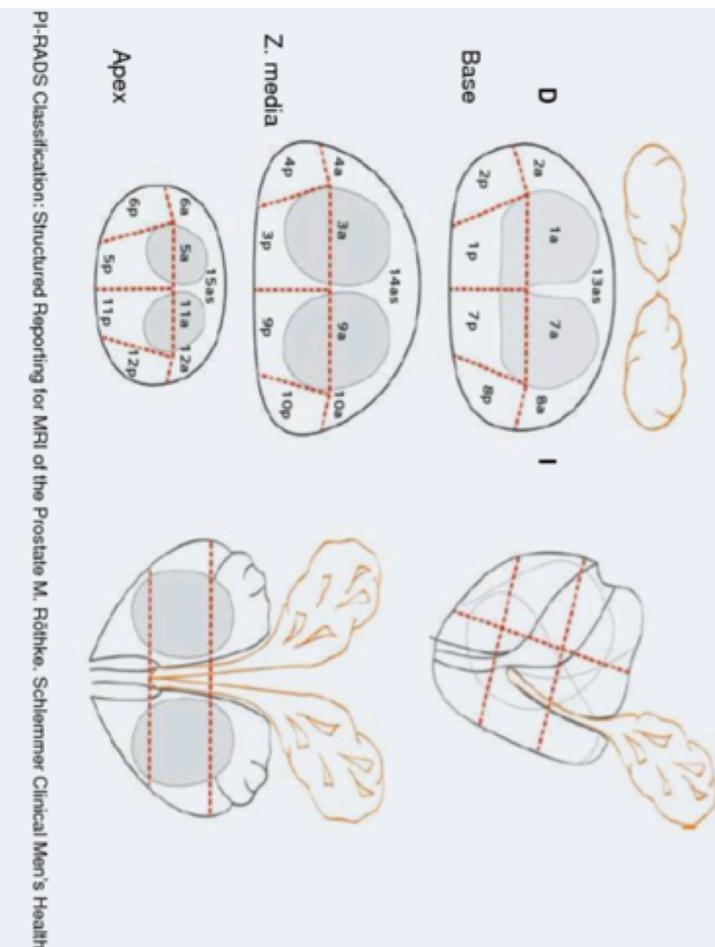
- No puede orinar.
- Presenta abundante sangrado por la uretra o por el ano.
- Presenta fiebre o algún otro síntoma que considere fuera de lo normal.

## ANEXO 10: INFORME RADIOLÓGICO DE RMmp DE PRÓSTATA

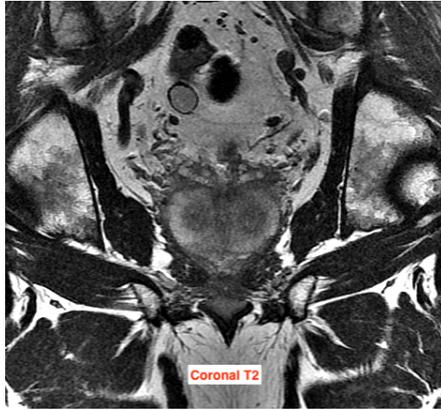
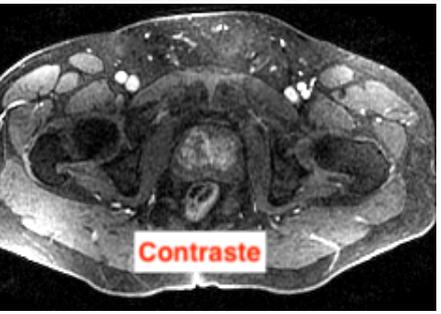
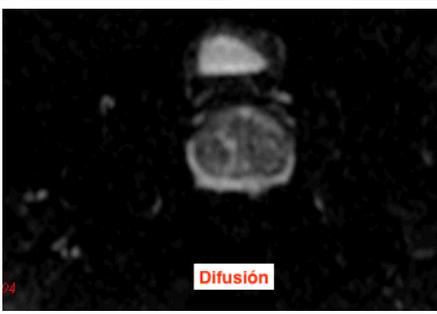
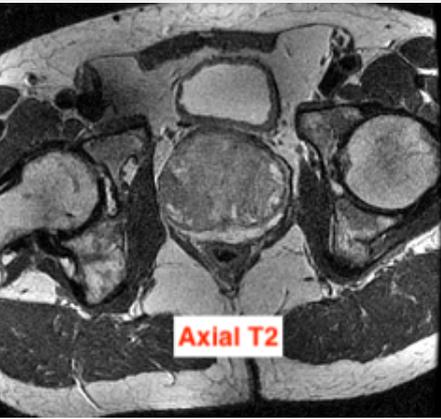
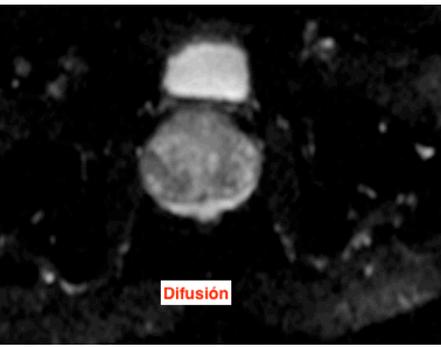
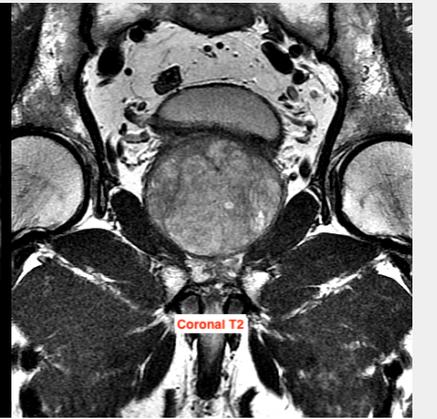
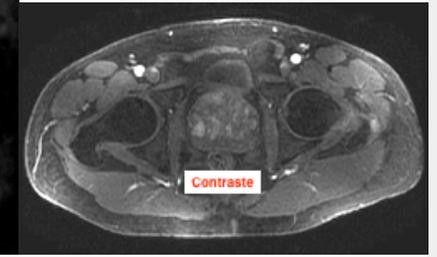
### INFORME DE RESULTADOS DE RMmp DE PRÓSTATA.

- Probabilidad de Ca Próstata:  
BAJA  
INTERMEDIA  
ALTA
- Afectación cuello vesical:
- Afectación extracapsular:

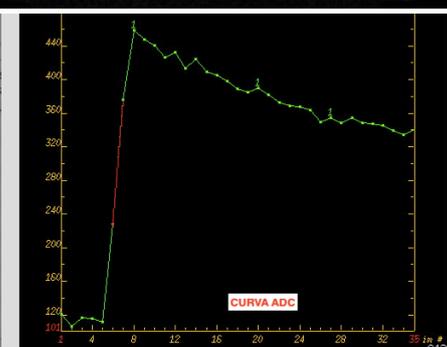
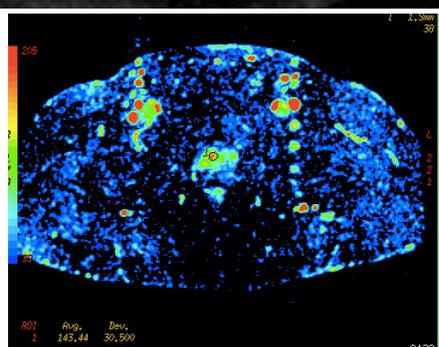
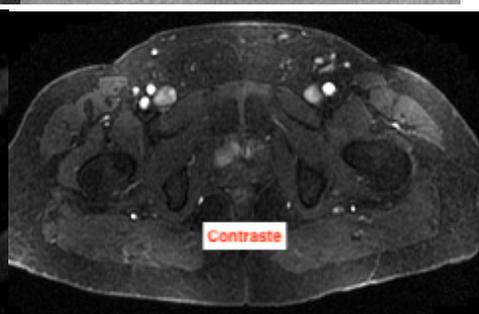
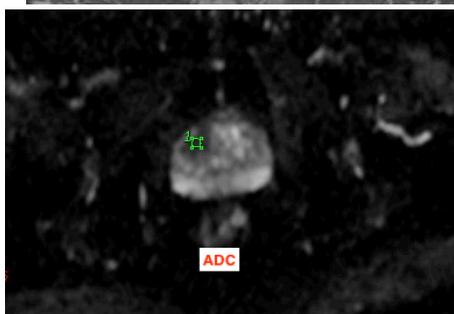
PEGATINA DEL PACIENTE



ANEXO 11: IMÁGENES DE NUESTROS PACIENTES (ejemplo de cada escala de PIRADS, con las características de cada parámetro).

| PIRADS     | Imágenes de las diferentes secuencias de la RMmp  |  |
|------------|---|--|
| <b>II</b>  |  <p>Coronal T2</p>   |  <p>Axial T2</p>  <p>Contraste</p>  <p>Difusión</p> |
| <b>III</b> |  <p>Axial T2</p>  <p>Difusión</p> |  <p>Coronal T2</p>  <p>Contraste</p>   |

IV

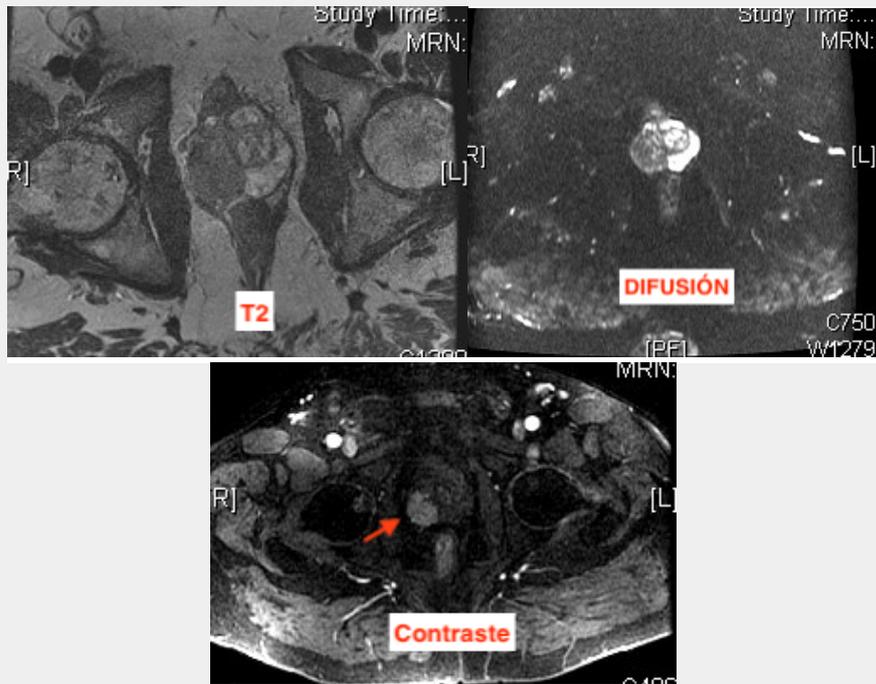


A la izquierda (inferior) se muestra el mapa paramétrico con realce intenso de contraste en la zona sospechosa (rojo) y curva cualitativa de secuencia de contraste con lavado rápido (tipo 3) (imagen inferior derecha).

**PIRADS**

**Imágenes de las diferentes secuencias de la RMmp**

**V**



ANEXO 12: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE:

Yo (nombre y apellido del paciente)

.....

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera,
2. Sin tener que dar explicaciones,
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

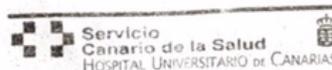
Nombre:

Fecha:

ANEXO 13: DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO.



Servicio  
Canario de la Salud  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS



- 1 AGO 2014



COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA - C.E.I.C.  
ENVIADO  RECIBIDO   
Nº

El estudio de investigación titulado: "**Diagnóstico basado en la imagen de cáncer de próstata**", con código **2014\_47 (DIMCAPRO)**, del que es Investigador Principal la Dra. **ANA CRISTINA PLATA BELLO**, ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias en su sesión del **31 de julio de 2014**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

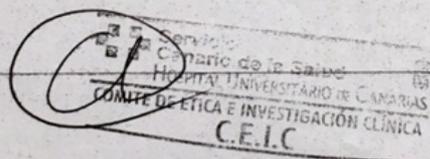
El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el consentimiento informado, es adecuado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias **Autoriza\*** la realización de este estudio.

La Laguna, a 31 de julio de 2014.

Firmado:



Dra. CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ  
Secretaría del Comité Ético de Investigación Clínica  
Hospital Universitario de Canarias

## **XI. LEYENDA DE DIAGRAMAS, TABLAS E IMÁGENES:**

## **XI. LEYENDA DE DIAGRAMAS, TABLAS E IMÁGENES:**

### ● **Diagramas:**

- DIAGRAMA 1: Incidencia y mortalidad global del CaP.
- DIAGRAMA 2: Incidencia global del CaP por ciudades.
- DIAGRAMA 3: Mortalidad global del CaP por países.
- DIAGRAMA 4: Incidencia y mortalidad del CaP estimada para 2019 en EEUU.
- DIAGRAMA 5: Incidencia española del CaP en 2015.
- DIAGRAMA 6: Mortalidad española del CaP en 2014.
- DIAGRAMA 7: Estimación de la incidencia varonil del cáncer en Canarias 2018.
- DIAGRAMA 8: Estimación de la incidencia del CaP en Canarias, estandarizado por islas.
- DIAGRAMA 9: Incidencia y mortalidad del CaP en EEUU según la SEER por razas.
- DIAGRAMA 10: Diagrama de flujo del diseño del estudio.
- DIAGRAMA 11: Diagrama de flujo de grupo 2.
- DIAGRAMA 12: Diagrama de Markov.

### ● **Tablas:**

- TABLA 1: Tipo de tumor estandarizado por edad en varones para España entre 2003-2007.
- TABLA 2: Detección del CaP en base al PSA y TR.
- TABLA 3: Criterios de definición de EEP, afectación de vesículas seminales, esfínter distal y cuello vesical en secuencia T2 de RMmp.
- TABLA 4: Ventajas e inconvenientes de las secuencias en RMmp de próstata.
- TABLA 5: PIRADS V.1
- TABLA 6: Principales cambios de la versión v.1 a v.2 del PIRADS.
- TABLA 7: Tasa de detección de CaP y CaPcs por grado de PIRADS.

- TABLA 8: Sensibilidad y especificidad de la RMmp según el punto de corte de positividad.
- TABLA 9: Características de los diferentes tipos de biopsia fusión.
- TABLA 10: Clasificación TNM.
- TABLA 11: Estadificación del grado tumoral según la ISUP 2014.
- TABLA 12: Estadificación de grado tumoral según D'Amico.
- TABLA 13: Características de la RMmp de nuestro estudio.
- TABLA 14: Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes del estudio separados y comparados por grupos.
- TABLA 15: Comparativa de estadiaje clínico por grupos.
- TABLA 16: Tasa de diagnóstico global de CaP y CaPcs de ambos grupos.
- TABLA 17: Estadiaje de Gleason de la biopsia prostática.
- TABLA 18: Comparativa entre biopsia estándar y biopsia de pacientes con RMmp positiva.
- TABLA 19: Características clínicas y tasa de diagnóstico de CaP y CaPcs del grupo de RMmp.
- TABLA 20: Tratamientos llevados a cabo según la escala de riesgo de PIRADS.
- TABLA 21: Lesiones PIRADS IV y V. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la RMmp en el diagnóstico de CaP y CaPcs.
- TABLA 22: Comparación de biopsia target y biopsia sistemática en pacientes con lesiones de alta probabilidad de CaP en RMmp.
- TABLA 23: Tasa de detección de CaPcs según estrategia de biopsia en pacientes con lesiones de alta probabilidad de CaPcs en RMmp.
- TABLA 24: Tabla de tabulación cruzada del número de pacientes detectados con biopsia estándar y biopsia target.
- TABLA 25: Tabla de pacientes detectados con cada tipo de biopsia target: biopsia COGNITIVA vs biopsia FUSIÓN.

- TABLA 26: Comparativa entre lesiones PIRADS  $\leq$  III y lesiones de alta probabilidad de CaPcs en RMmp (PIRADS  $\geq$  IV).
- TABLA 27: Pacientes Gleason 3+4 en pieza histológica de PR con lesiones PIRADS  $\leq$  III en RMmp.
- TABLA 28: Características de los pacientes PIRADS III con biopsia sistemática positiva para CaP.
- TABLA 29: Relación entre PSA, iPSA, dPSA y TR con la tasa de detección de Ca en lesiones PIRADS III.
- TABLA 30: Relación entre dPSA con la tasa de detección de CaP en lesiones PIRADS III.
- TABLA 31: Relación entre PSA, iPSA, dPSA y TR con la tasa de detección de CaPcs en lesiones PIRADS III.
- TABLA 32: Evolución de las lesiones PIRADS III con biopsia negativa.
- TABLA 33: Relación de la RMmp de próstata con la pieza de PR.
- TABLA 34: Relación de la escala PIRADS de la RMmp de próstata con la pieza de PR (margen quirúrgico positivo y extensión extraprostática).
- TABLA 35: Relación de escala de Gleason entre biopsia prostática y análisis histológico de pieza de prostatectomía radical en los 109 pacientes intervenidos de PR.
- TABLA 36: Complicaciones de la biopsia transrectal de próstata.
- TABLA 37: Diagrama y tabla descriptiva de pacientes con biopsia prostática negativa.
- TABLA 38: Detección de CaPcs con patrón de Gleason  $\geq$  7 por biopsia estándar en pacientes con RMmp negativa (PIRADS  $\leq$  II) según el tipo de población sobre la que se interviene.
- TABLA 39: Sensibilidad y especificidad de la RMmp de próstata en el diagnóstico del CaPcs según el punto de corte considerado como positivo.

- TABLA 40: Sensibilidad y especificidad de la RMmp de próstata según el tipo de definición de CaPcs.
- TABLA 41: Tasa de detección de CaPcs (Gleason  $\geq$  3+4 (G  $\geq$ 2)) en pacientes con **biopsia naïve**.
- TABLA 42: Estudios en pacientes SIN biopsia previa con RMmp asociada a biopsia target + biopsia sistemática.
- TABLA 43: Resultados de la tasa de detección de CaPcs con biopsia estándar naïve.
- TABLA 44: Resultados de la tasa de detección de CaPcs con biopsia target naïve.
- TABLA 45: Resultados de la tasa de detección de CaPcs con biopsia combinada naïve.
- TABLA 46: Estudios en pacientes CON biopsia previa con RMmp asociada a biopsia target + biopsia sistemática.
- TABLA 47: Resultados de la tasa de detección de CaPcs con biopsia estándar en pacientes con biopsia previa.
- TABLA 48: Resultados de la tasa de detección de CaPcs con biopsia target en pacientes con biopsia previa.
- TABLA 49: Resultados de la tasa de detección de CaPcs con biopsia combinada en pacientes con biopsia previa.
- TABLA 50: Tasa de detección de CaPcs (Gleason  $\geq$  3+4 (G  $\geq$ 2)) en pacientes con biopsia previa negativa y población mixta.
- TABLA 51: Resultados simplificados de Cochrane meta-análisis. Comparación de biopsia target y sistemática ante la definición de CaPcs A.
- TABLA 52: Estudios en pacientes SIN biopsia previa con RMmp asociada a biopsia target + biopsia sistemática. Tasa de detección de CaP no significativo.
- TABLA 53: Tasa de detección de CaP insignificante por tipo de biopsia en pacientes con biopsia Naïve.

- TABLA 54: Relación entre PIRADS III y PSA en cuanto a la tasa de detección de CaPcs.
- TABLA 55: Relación entre PIRADS III y dPSA en cuanto a la tasa de detección de CaPcs.
- TABLA 56: Relación entre PIRADS III y dPSA y ADC en cuanto a la tasa de detección de CaPcs.
- TABLA 57: Relación de la tasa de detección de CaPcs definida como Gleason  $\geq 3+4$  con la dPSA, TR, PSA y PCA3.

## ● **Imágenes:**

- IMAGEN 1: Ecografía transrectal de próstata en escala de grises.
- IMAGEN 2: Secuencia T2 de RMmp de próstata.
- IMAGEN 3: RMmp de próstata con curva cualitativa de secuencia dinámica de contraste.
- IMAGEN 4: RMmp de próstata: T2, espectroscopia, secuencia de difusión y mapa ADC.
- IMAGEN 5: RMmp de próstata: secuencia de contraste dinámico.
- IMAGEN 6: RMmp de próstata: espectroscopia.
- IMAGEN 7: Ilustración de biopsia digitodirigida y ecodirigida.
- IMAGEN 8: Técnica de biopsia sextante.
- IMAGEN 9: Técnica de biopsia de 5 regiones.
- IMAGEN 10: Diferentes técnicas de biopsia transrectal: 10, 11, 14 y 21 cilindros.
- IMAGEN 11: Imagen ilustrativa de biopsia transrectal de próstata.
- IMAGEN 12: Biopsia transperineal de próstata.
- IMAGEN 13: Abordaje transrectal y transperineal de biopsia prostática.
- IMAGEN 14: Biopsia fusión.
- IMAGEN 15: Biopsia "in bore".

- IMAGEN 16: Anatomía pélvica e inervación prostática. Punción de aguja en ángulo vesicoprostático.
- IMAGEN 17: Infiltración anestésica ecodirigida de biopsia prostática.
- IMAGEN 18: Posición del paciente en la biopsia prostática.
- IMAGEN 19: Escala de Gleason.
- IMAGEN 20: Diagrama de toma de muestras de biopsia estándar de 12 cilindros de nuestro estudio.
- IMAGEN 21: Criterios de elevación de lesiones PIRADS III a PIRADS IV.

