



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

PROGRAMA DOCTORADO CIRUGIA Y CIENCIAS MORFOLOGICAS

TESIS DOCTORAL

***Evaluación del rendimiento de la biopsia con fusión cognitiva
en el diagnóstico del Cáncer de Próstata.***



Autor: Juan Manuel Villamizar Avendaño.

Director y Tutor: Dr. Joan Palou Redorta.

MARZO 2021



Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

Joan Palou Redorta, profesor asociado al Departamento de Cirugía, de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

HAGO CONSTAR que el trabajo titulado:

Evaluación del rendimiento de la biopsia con fusión cognitiva
en el diagnóstico del Cáncer de Próstata

Ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado Juan Manuel Villamizar Avendaño, encontrándose en condiciones de poder ser presentado como trabajo de Tesis Doctoral, dentro del programa de doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas.

Barcelona, 22 de marzo de 2021.

*“Es puerta de la luz un libro abierto,
entra por ella niño y de seguro
que para ti serán en lo futuro
dios más visible, su poder más cierto.*

*El ignorante vive en el desierto,
donde es el agua poca, el aire impuro.
Un grano le detiene el pie inseguro,
camina tropezando, vive muerto.*

*En esa de tu edad abril florido
recibe el corazón las impresiones
como la cera al toque de las manos.*

*Estudia y no serás cuando crecido
ni el juguete vulgar de las pasiones,
ni el esclavo servil de los tiranos.”*

Elías Calixto Pompa.

Agradecimientos

*A Martin Augusto y Nivia Esperanza,
por el regalo de la educación, entre otras tantas cosas.*

*A Teresa y Martí,
por su apoyo y permitirme robarles de nuestro tiempo.*

*Al Dr. Joan Palou,
por sus enseñanzas en urología oncológica durante mi residencia en la Fundació Puigvert
y su orientación en este proyecto.*

*A los colegas: Jorge Delagneu, Daniel Cañís, Josep Maria Monill, Cristina Esquinas,
Montserrat Duh y Francesco Sanguedolce por su ayuda.*

*A tots els companys de l'Hospital Verge de la Cinta i als nostres pacients de les Terres de
l'Ebre per fer-me sentir com a casa quan era només un foraster.*

Algunas abreviaturas usadas en el texto:

ADC: coeficiente de difusión aparente del agua.

AUA: American Urological Association.

AUC: área bajo la curva roc.

BTRP: biopsia transrectal de próstata.

BTRP-e: biopsia transrectal de próstata ecoguiada.

BTRP-fc: biopsia transrectal de próstata con fusión cognitiva.

BxS: biopsia de próstata sistemática aleatoria.

BxFUS: biopsia de próstata fusión / biopsia dirigida.

CaP: cáncer de próstata.

CaPs: cáncer de próstata clínicamente significativo.

DE: desviación estándar.

E: especificidad.

EAU: European Association of Urology.

ETR: ecografía transrectal.

PR: prostatectomía radical.

PSA: antígeno prostático específico.

RB: recidiva bioquímica.

RIC: rango intercuartil.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RMNmp: resonancia magnética nuclear multiparamétrica.

ROC: receiver operating characteristic.

RTU: resección transuretral.

S: sensibilidad.

TC: tomografía axial computarizada.

TR: tacto rectal.

VA: vigilancia activa.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

Tabla de contenidos.

1. Introducción y fundamento de la investigación.....	12
2. Marco teórico.....	15
2.1. Actuación frente a la sospecha de cáncer de próstata.	15
2.1.1 El tacto rectal como herramienta imperfecta.	15
2.1.2 El debate en marcha del screening con PSA.	18
2.1.3 Nomogramas y calculadoras de predicción de riesgo de CaP.	21
2.2 Las limitaciones de la biopsia de próstata transrectal ecodirigida.	23
2.2.1 Evolución histórica.	23
2.2.2 Indicaciones y técnica.	26
2.2.3 Resultados y limitaciones.....	29
2.3 Interpretación actual de la histología y patología prostática.	31
2.3.1 El concepto de lesión índice.....	31
2.3.2 Cáncer de próstata clínicamente significativo e indolente.....	34
2.4 La resonancia magnética de próstata.....	39
2.4.1 La implementación de la resonancia multiparamétrica.....	39
2.4.2 El desarrollo del sistema PIRADS.....	43
2.4.3 Correlación entre imagen y patología.....	46
2.5 La fusión de la ecografía transrectal y la resonancia magnética.	50
2.5.1 Concepto de biopsia fusión y sus modalidades.	50
2.5.2 Justificación de la biopsia fusión y sus implicaciones.	54
2.5.3 La fusión cognitiva y sus resultados.....	56
3. Objetivos de la investigación.....	66
3.1 Objetivo Principal:.....	66
3.2 Objetivo secundario:	66
3.3 Objetivo exploratorio:.....	66

4. Sistema de hipótesis.	67
4.1 Hipótesis principal:.....	67
4.2 Hipótesis secundaria:.....	67
4.3 Hipótesis exploratoria:	67
5. Materiales y marco metodológico.	68
5.1 Diseño del estudio.	68
5.2. Población y muestra de estudio.....	68
5.3 Procedimientos del estudio.....	69
5.3.1 Resonancia magnética multiparamétrica.	69
5.3.2 Biopsia de próstata transrectal con fusión cognitiva.....	69
5.3.3 Estudio anatomopatológico.	72
5.3.4 Registro de los datos.....	72
5.4 Variables en estudio.	72
5.4.1 Variable principal:.....	72
5.4.2 Variable secundaria:.....	72
5.4.3 Variables clínicas:	72
5.5 Operacionalización de las variables en estudio.	73
5.5.1 Variable principal:.....	73
5.5.2 Variable secundaria:.....	73
5.5.3 Variables clínicas:	73
5.6 Explotación de los datos.	76
5.6.1 Nro. de sujetos totales estudiados.	76
5.6.2 Nro. de sujetos incluidos en el estudio:.....	77
5.6.3 Edad.....	77
5.6.4 PSA.....	77
5.6.5 Volumen prostático.....	77

5.6.6 Clasificación PIRADS de la lesión índice.	77
5.6.7 Tamaño de la lesión índice.	78
5.6.8 Ubicación de la lesión índice.	78
5.6.9 Número de cilindros por biopsia.	78
5.6.10 Presencia de Cáncer global (todos los rangos ISUP) en la biopsia. ..	79
5.6.11 Anatomía patológica de la biopsia (ISUP score).	79
5.6.12 Presencia de CaP clínicamente significativo (ISUP \geq 2).	79
5.7 Análisis estadístico.	80
5.8 Aspectos éticos.	81
5.9. Conflictos de interés.	82
6. Resultados.	83
6.1 Estudio descriptivo de las características clínicas de la muestra.	83
6.1.1 Edad.	83
6.1.2 PSA.	83
6.1.3 Volumen prostático.	84
6.1.4 Clasificación PIRADS de la lesión índice.	84
6.1.5 Tamaño de la lesión índice.	84
6.1.6 Ubicación de la lesión índice.	85
6.1.7 Número de cilindros por biopsia.	85
6.2 Resultado principal: presencia de cáncer global en la biopsia.	86
6.2.1 Distribución de la variable según edad y rangos de edad.	86
6.2.2 Distribución de la variable según PSA y rangos de PSA.	87
6.2.3 Distribución de la variable según volumen prostático y rangos de volumen prostático.	87
6.2.4. Distribución de la variable según clasificación PIRADS.	88
6.2.5 Distribución de la variable según el tamaño de la lesión índice.	89

6.2.6 Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por tercios anatómicos.	90
6.2.7 Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas.	91
6.2.8 Distribución de la variable según el número de cilindros obtenidos en la biopsia y según el rango de cilindros obtenidos en la biopsia.	92
6.2.9 Anatomía patológica de la biopsia (ISUP score).	93
6.3. Resultado secundario: presencia de CaP clínicamente significativo.	95
6.3.1 Distribución de la variable según edad y rangos de edad.	95
6.3.2 Distribución de la variable según PSA y rangos de PSA.	95
6.3.3 Distribución de la variable según volumen prostático y rangos de volumen prostático.	96
6.3.4 Distribución de la variable según clasificación PIRADS.	96
6.3.5. Distribución de la variable según el tamaño de la lesión índice.	96
6.3.6. Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por tercios anatómicos.	97
6.3.7. Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas.	97
6.3.8. Distribución de la variable según el número de cilindros obtenidos en la biopsia y según el rango de cilindros obtenidos en la biopsia.	97
6.4 Resultado exploratorio: variables clínicas asociadas con CaP.	99
7. Discusión de los resultados y limitaciones.	102
7.1 Consideraciones generales.	102
7.2 Análisis descriptivo de la muestra.	104
7.3 Discusión del resultado principal.	106
7.4 Discusión del resultado secundario.	109
7.5 Discusión del resultado exploratorio.	110

7.5.1 Edad.....	110
7.5.2 PI-RADS.....	111
7.5.3 Tamaño de la lesión índice.	113
7.5.4 Ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas.....	114
8. Conclusiones.....	116
8.1 Objetivo Principal.....	116
8.2 Objetivo secundario.	116
8.3 Objetivo exploratorio.....	117
8.4 Observaciones finales.....	118
9. Bibliografía.	120
10 APENDICES.....	136
10.1 Apéndice 1: comparación de imágenes de secuencias de RMNmp.	136
10.2 Apéndice 2: carta de aprobación del comité de ética.	137
10.3 Apéndice 3: asistencia a sesiones clínicas hospitalarias.....	138
10.4 Apéndice 4: envío de artículo a revista indexada.	139

1. Introducción y fundamento de la investigación.

El cáncer de próstata (CaP) sigue siendo una de las neoplasias más prevalentes entre hombres a nivel mundial ^{1,2} y en Europa para el año 2008 era la neoplasia sólida más común, con una tasa de incidencia de 214 casos por cada 1000 hombres, sobrepasando el cáncer de pulmón y colorrectal, ³ con un número estimado de muertes de 89.300 casos. ⁴ En 2020 hubo una disminución de -7,5% de las muertes previstas por CaP en la Unión Europea (EU) respecto al 2015 con un estimado de 78.800 casos y una tasa de 10,0/100.000 hombres. ⁵

En los hombres de la EU, la mortalidad total por cáncer ha ido disminuyendo desde finales de la década de 1980 debido principalmente a tasas favorables de mortalidad por cánceres de pulmón y estómago. Las tendencias en hombres de los cánceres colorrectal, de próstata y de vejiga aumentan hasta principios de la década de 1990 y luego disminuyen. Las tasas más bajas de cáncer de próstata en EU en 2020 se encuentran en Italia (5,8/100.000) y España (7,2/100.000). ⁵

Es bien sabido que el incremento en la edad de los pacientes está asociado con un aumento en la incidencia de la enfermedad con una media de diagnóstico a los 68 años ^{2,6} y se calcula que hasta un 70% de los hombres con edades entre 79 y 80 años puedan albergar alguna evidencia histológica de CaP. ²

Tradicionalmente la sospecha diagnóstica ha estado basada en la información proporcionada por el tacto rectal y la medición sanguínea del antígeno prostático específico (PSA) y confirmada por la biopsia transrectal de próstata ecodirigida (BTRP). ⁶

En años recientes diversos estudios han cuestionado los beneficios a largo plazo del uso generalizado del PSA en el cribado poblacional de CaP, de ellos probablemente el más notable ha sido el publicado por PLCO,⁷ el cual no demostró diferencias significativas en la tasa de riesgo de morir por CaP a los 10 años de seguimiento entre el grupo sometido a cribado con PSA y el grupo control aunque por contrapartida el estudio europeo ERSPC si que ha demostrado beneficio con un 21% de reducción mortalidad cancer-específica tras 13 años de seguimiento.⁸

La evolución histórica de los esquemas de la BTRP han reflejado una incesante búsqueda por superar las deficiencias técnicas que presentaba la ecografía prostática transrectal, incapaz de diferenciar el tejido prostático sano del CaP en sus etapas iniciales y mejorar la precisión del diagnóstico anatómo-patológico.⁹

El desarrollo en las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear Prostática Multiparamétrica (RMN) y el progreso global en su interpretación nos ha dotado con las herramientas para identificar lesiones intraprostáticas susceptibles de ser categorizadas según la probabilidad de CaP clínicamente significativo.¹⁰

La integración de los conceptos de CaP clínicamente significativo y de la lesión índice ha supuesto un cambio en la tendencia del manejo del CaP pretendiendo dirigir las biopsias a las áreas prostáticas que ofrezcan información sobre aquella patología que amerita tratamiento y ha abierto las puertas a la era de las terapias focales.^{11,12}

En el año 2002 Kaplan reportó la primera publicación acerca de la factibilidad de realizar la fusión de la ecografía transrectal con una RMN previamente realizada, en dos pacientes con PSA persistentemente elevado posterior a tratamiento con Radioterapia por CaP¹³ abriendo una línea de investigación que ha derivado en múltiples publicaciones generando evidencia acerca de las diferentes modalidades de fusión disponibles y su rendimiento en el diagnóstico del CaP.¹⁴

La fusión cognitiva comprende la integración mnemónica por parte del operador, al momento de la realización de la BTRP, de la información proporcionada previamente por la RMN acerca de las lesiones prostáticas (objetivos a biopsiar) y los hallazgos en tiempo real de la ecografía transrectal, ¹⁵ sus resultados iniciales reportaban una tasa de detección de CaP de hasta 54% ¹⁶ mejorando los obtenidos con la biopsia sistemática.

La biopsia por fusión cognitiva parece ser una alternativa válida en los medios donde no se dispone de los recursos para llevar a cabo una biopsia por fusión en directo basada en Hardware/Software ¹⁷ y en el Hospital Verge de la Cinta se ha utilizado desde el año 2014 en algunos pacientes con PSA persistentemente elevado y lesiones objetivo visibles en la RMN previamente sometidos a BTRP negativas.

El presente estudio pretende hacer una revisión de la experiencia inicial con aquellos pacientes a quienes se les realizó una BTRP orientada por fusión cognitiva en el Hospital Verge de la Cinta y analizar los resultados obtenidos a la luz de los conocimientos actuales con la potencial utilidad práctica de optimizar el protocolo de diagnóstico de cáncer de próstata de esa institución, incorporando de manera rutinaria la biopsia por fusión cognitiva en los casos tributarios de la misma y potencialmente abrir camino a la fusión con plataformas integradas de Hardware/Software justificando la inversión económica que estas representan.

2. Marco teórico.

2.1. Actuación frente a la sospecha de cáncer de próstata.

2.1.1 El tacto rectal como herramienta imperfecta.

Antes de la era del PSA la única herramienta para la detección precoz del CaP era el tacto rectal (TR). El TR es una parte clave de la evaluación del cáncer de próstata ya que puede identificar de forma independiente a los pacientes con riesgo de cáncer de próstata, y una proporción sustancial de ellos con una enfermedad clínicamente significativa que requiere tratamiento.¹⁸

Desafortunadamente, el tacto rectal puede no ser lo suficientemente sensible para detectar los tumores de pequeño volumen que podrían ser más susceptibles de curarse. Existe una población de pacientes con cáncer de próstata detectable patológicamente que nunca tendrán una enfermedad clínica y por TR no se pueden apreciar hasta un 30% de las lesiones anteriores o intraglandulares. En varios estudios, aproximadamente el 50 por ciento de los cánceres detectados mediante exámenes de detección ya se habían extendido más allá de la próstata.¹⁹

El TR es parcialmente subjetivo y sufre de variabilidad entre distintos examinadores, aunque el grado de concordancia de su interpretación entre Urólogos plenamente entrenados es alto. Smith y Catalona en 1995 publicaron los resultados de un estudio de detección del cáncer de próstata, realizando TR en 116 voluntarios consecutivos dos veces en el mismo día, con diferentes urólogos. Los urólogos desconocían los resultados del otro examen y el nivel de antígeno prostático específico (PSA) del sujeto.

Los resultados del tacto rectal se codificaron como benignos o suficientemente sospechosos de cáncer como para justificar una biopsia de próstata. Los examinadores acordaron de forma independiente los hallazgos del TR en 98 de los

116 (84%) sujetos. Sin embargo, cuando se ajustó de acuerdo con el azar, la concordancia entre los examinadores fue limitada ($\kappa = 0,22$, $p = 0,009$). La variabilidad entre examinadores fue mayor entre los examinadores de la facultad y los residentes que entre los examinadores de la facultad.²⁰

¿Es el tacto rectal aún necesario para la detección temprana del cáncer de próstata? para intentar dar respuesta a esta pregunta los investigadores Quinlan et al, del St. Vincent's University Hospital de Dublín, publicaron en 2007 un estudio para determinar el número de pacientes con cáncer de próstata y PSA normal relacionado con la edad, remitidos para biopsia transrectal de próstata ecoguiada (BTRPe) debido solo a un tacto rectal anormal. De 183 pacientes con biopsias positivas de los que se disponía de datos completos, 4 (2,2%) tenían un PSA normal relacionado con la edad pero un tacto rectal anormal. La medición del PSA es importante en la detección del cáncer de próstata. Sin embargo, la aplicación de valores de corte de > 4 ng/mL como indicación de biopsia puede pasar por alto entre un 20-30% de los tumores.²¹

En 2008 Gosselaar y Roobol del grupo ERSPC publicaron en European Urology los resultados de una serie de hombres de 55 a 75 años invitados para una determinación de PSA cada 4 años. Un nivel de PSA $\geq 3,0$ ng/mL motivó un tacto rectal y una biopsia de próstata sextante guiada por ecografía transrectal, con el objetivo de determinar el valor adicional de un TR sospechoso para la detección de CaP en hombres con un nivel elevado de PSA en mediciones secuenciales y las características tumorales de los CaP detectados en hombres con TR sospechoso. En el cribado inicial, el valor predictivo positivo (VPP) de un tacto rectal sospechoso, junto con un nivel elevado de PSA, para detectar CaP fue del 48,6% en comparación con el 22,4% de los hombres con un tacto rectal normal. Ambos VPP disminuyeron en mediciones consecutivas: respectivamente, 29,9% versus 17,1% (medición 2) y 21,2% versus 18,2% (medición 3). Respectivamente, el 71,0% ($p < 0,001$), el 68,8% ($p < 0,001$) y el 85,7% ($p = 0,002$) de todos los CaP con una puntuación de Gleason > 7 se detectaron en hombres con un TR sospechoso en las mediciones 1, 2 y 3.

Concluyeron que en los exámenes iniciales y posteriores, la probabilidad de tener cáncer en la biopsia fue mayor en los hombres con un TR sospechoso en comparación con los hombres con un TR normal (en menor medida en los exámenes posteriores) y la combinación de un nivel de PSA ≥ 3.0 ng/mL con un TR sospechoso resultó en la detección de significativamente más CaP con una puntuación de Gleason > 7 .²²

En 2014, un estudio retrospectivo de una cohorte de hombres irlandeses que se sometieron a biopsia de próstata guiada transrectal guiada por ultrasonidos a pesar de un nivel de PSA normal, pretendía evaluar la utilidad clínica del TR y determinar su valor predictivo positivo y sensibilidad. De 103 hombres estudiados durante un período de 53 meses con un nivel de PSA normal ajustado por edad, el 67% fueron remitidos sobre la base de un tacto rectal anormal solo. El treinta y cinco por ciento de los hombres con un PSA normal tenían cáncer de próstata. El TR tuvo una sensibilidad y especificidad del 81% y 40% respectivamente en el diagnóstico de cáncer de próstata, con un valor predictivo positivo del 42%. El setenta y seis por ciento de estos hombres tenían una enfermedad de alto grado.¹⁸

En cuanto al uso rutinario del TR como herramienta de tamizaje en el ámbito de medicina primaria, en 2018 un grupo de investigadores de la Mc Master University, en Canadá, realizaron una revisión de la literatura y un meta-análisis para evaluar la precisión diagnóstica del TR en la detección del cáncer de próstata en este entorno. Se incluyeron 7 estudios con 9.241 pacientes después del proceso de selección. A todos los pacientes analizados se les realizó tanto tacto rectal como biopsia. La sensibilidad combinada del tacto rectal realizado por médicos de atención primaria fue de 0,51 (IC del 95%, 0,36-0,67) y la especificidad combinada fue de 0,59 (IC del 95%, 0,41-0,76). El VPP agrupado fue 0,41 (IC del 95%, 0,31-0,52) y el VPN agrupado fue 0,64 (IC del 95%, 0,58-0,70). Concluyeron, dada la considerable falta de evidencia que respalde su eficacia, no recomendar la realización rutinaria de TR para detectar cáncer de próstata en el entorno de atención primaria.²³

2.1.2 El debate en marcha del screening con PSA.

El antígeno prostático específico (PSA o hK3) es una glucoproteína producto de la familia de genes de la Calicreína humana (hKLLK) ²⁴ que fue identificado como biomarcador sanguíneo de CaP a principios de la década de los años 1980 y cuyo uso se generalizó otra década más tarde. ²⁵

El PSA es producido por las células epiteliales lumbinales prostáticas y actúa como una proteasa regulada por andrógenos, licuando el semen por su acción sobre las proteínas formadoras de gel presentes en el mismo. La liberación primaria de PSA al semen determina una concentración de 10^6 en proporción a los niveles séricos que en condiciones normales se encuentran bajos pero varían con la edad, raza y el volumen de la próstata. ^{26,27}

El valor normal de PSA es controvertido ya que, más que comportarse como un marcador tumoral con un umbral fijo para positividad (no existe un valor normal y otros anormales), es un parámetro continuo que describe una curva hiperbólica en relación a sus valores y el riesgo de presencia de cáncer, donde es posible detectar CaP a cualquier valor, pero a mayor nivel de PSA mayor riesgo de CaP. ⁶

Dados los resultados de análisis iniciales calibrados con el método Hybritech se estableció un umbral “clásico” de PSA en 4ng/mL como normal, pero estos hallazgos se han debatido en publicaciones recientes proponiendo un punto de corte tan bajo como 3,1 ng/mL si los análisis son calibrados según un nuevo método expuesto por la Organización Mundial de la Salud. ²⁸

Se ha propuesto que el aumento sérico del PSA pueda estar relacionado a la pérdida de la arquitectura celular de la capa o membrana basal de la célula epitelial prostática, que permita “fugas” de PSA al torrente sanguíneo, en situaciones tan diversas como la hiperplasia benigna de próstata, infección prostática, manipulación o cirugía prostática o la presencia de CaP ²⁹ y se ha demostrado en

publicaciones prominentes que el PSA es específico de órgano pero no de patología.³⁰

El Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) en 2004 valoró la prevalencia de CaP en 2.950 hombres con niveles de PSA iguales o menores a 4ng/mL y con tacto rectal normal luego de 7 años de seguimiento reportando presencia de CaP en 15,2% de los pacientes. La prevalencia de CaP por rangos de PSA fue de 6.6%, 10.1%, 17%, 23.9% y 26.9% entre hombres con niveles de PSA de 0.5, 0.6-1.0, 1.1-2.0, 2.1-3.0 y 3.1-4.0 ng/mL respectivamente³¹. En otro estudio de 2008 con 27.730 participantes japoneses se confirmó que pacientes con valores de PSA por debajo de 4ng/mL pueden estar en riesgo de albergar CaP.³²

Se han descrito valores de PSA ajustados a la edad con el objetivo de reducir biopsias innecesarias en pacientes con hiperplasia benigna de próstata sin fallar diagnósticos de CaP clínicamente significativo³³. En una publicación en 1995, Oesterling estableció los rangos normales de PSA atribuibles a pacientes sanos recomendando los siguientes valores de referencia: de 40 a 49 años, 0.0 a 2.5 ng/mL; de 50 a 59 años, 0.0 a 3.5 ng/mL; 60 a 69 años, 0.0 a 4.5 ng/mL y de 70 a 79 años, 0.0 a 6.5 ng/mL.²⁷

Desde la generalización del uso del PSA se han estudiado isoformas de la molécula del PSA y propuesto numerosas modificaciones a su interpretación para aumentar su especificidad, como el índice entre PSA libre y PSA total, la densidad del PSA y la velocidad de PSA sin que a la larga esto supusiera un cambio de paradigma clínico en el diagnóstico del CaP según la opinión de ciertos expertos.³⁴

El ensayo European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) utilizó datos de siete centros en diferentes países europeos, con un total de 167.387 hombres sometidos a aleatorización. Se utilizaron métodos y rutinas de seguimiento ligeramente diferentes en los diferentes países. El umbral de PSA varió de 3 a 4 ng/mL entre países, con valores que motivaron pruebas adicionales que iban desde 2,5 a 3,9 ng/mL. Con un tiempo de seguimiento aproximado de 9 años,

hubo 214 muertes por cáncer de próstata (CaP) en el grupo en estudio y 326 en el grupo de control. Estos datos arrojaron que para evitar una muerte por CaP, 1.410 hombres (IC del 95%, 1132–1721) necesitarían ser evaluados y 48 necesitarían tratamiento.³⁵ En una actualización posterior a los 13 años de seguimiento, los autores confirmaron una reducción sustancial en la mortalidad por cáncer de próstata atribuible a las pruebas de PSA, con un efecto sustancialmente mayor a los 13 años en comparación con los hallazgos después de 9 y 11 años.⁸

En el Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cáncer Screening trial (PLCO) se estudiaron 76.639 hombres en 10 centros de EE. UU. La incidencia de muerte por 10.000 personas-año fue de 2,0 (50 muertes) en el grupo de estudio y 1,7 (44 muertes) en el grupo de control (ratio: 1,13; IC del 95%, 0,75–1,70). Los autores concluyeron que después de un seguimiento promedio de 7 años, la mortalidad no difirió significativamente entre los dos grupos y, por lo tanto, en este estudio, el cribado no se asoció con mortalidad.^{35,36}

Aunque los estudios ERSPC y PLCO difirieron en términos de conclusiones generales, ambos señalaron preocupación respecto a la sobredetección de tumores indolentes. Al revisar los datos epidemiológicos y los resultados finales, la creciente brecha entre las tasas de incidencia y mortalidad en la era del PSA puede ser indicativa de un aumento de las tasas de sobrediagnóstico de cánceres insignificantes debido a una prueba de PSA que identifica tumores potencialmente inofensivos.

Una limitación importante de estos estudios es que en la mayor parte de ellos el “gold standard” de referencia para juzgar el rendimiento estadístico del biomarcador es la biopsia aleatoria sistemática pero el procedimiento de biopsia en sí no está estandarizado entre los participantes. El tamaño de la próstata, la dirección, el área objetivo y la ubicación tridimensional de las agujas pueden variar significativamente de un caso a otro, así como de un cirujano a otro, por lo tanto, los resultados de los estudios están más estrechamente relacionados con el rendimiento técnico del

procedimiento de la biopsia en sí que con el rendimiento del marcador que se investiga.³⁴

2.1.3 Nomogramas y calculadoras de predicción de riesgo de CaP.

En los últimos 20 años, ha habido un amplio desarrollo de herramientas predictivas para ayudar a los médicos a predecir el diagnóstico, el estadiaje y el pronóstico del CaP. Potencialmente, los modelos de predicción del cáncer pueden ofrecer un índice de riesgo de CaP a fin de proporcionar un algoritmo apropiado para gestionar el diagnóstico y el pronóstico de un individuo. Específicamente, los modelos de predicción que consideran el PSA y otros factores de riesgo para el CaP (por ejemplo, la edad, los antecedentes familiares y el origen étnico) pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad de detectar cualquier CaP clínicamente significativo.³⁷

Se han realizado varias revisiones importantes para evaluar y catalogar los modelos de predicción de CaP disponibles. A pesar de estos importantes esfuerzos, no hay consenso sobre si estos modelos predictivos de CaP mejoran la precisión predictiva de las pruebas de PSA y si un modelo funciona mejor que el otro.

En 2015 K. S. Louie et al. en UK realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para identificar los modelos de predicción del riesgo de CaP existentes y evaluar su desempeño (discriminación y calibración) para predecir el riesgo de CaP, con un total de artículos revisados de 145, de los cuales se identificaron 127 modelos de riesgo de predicción de CaP. De estos solo seis modelos fueron validados externamente en ≥ 5 poblaciones de estudio y se incluyeron en el metaanálisis: Prostataclass, Finne, Karakiewicz, PCPT, Chun y ERSPC.³⁸

Sus resultados sugieren que, aparte del PCPT, la precisión discriminativa de cinco modelos de predicción fue mejor que la prueba de PSA. Los modelos de Finne, Karakiewicz, Chun, ERSPC y Prostataclass tuvieron un Area Under The Curve (AUC) $> 0,74$, lo que sugiere su alta capacidad discriminativa en comparación con la prueba de PSA (AUC = $0,66$). Entre estos modelos validados, Prostataclass y ERSPC tienen el valor discriminativo más alto para predecir cualquier CaP (AUC = $0,79$), lo que sugiere que son los modelos con mejor rendimiento.³⁸

Las guías europeas en CaP de 2020 exponen con un grado de recomendación fuerte, que en pacientes asintomáticos, para evitar biopsias innecesarias, se ofrezca una evaluación adicional del riesgo a los hombres con un tacto rectal normal y un nivel de antígeno prostático específico entre 2 y 10 ng/mL antes de realizar una biopsia de próstata, usando una calculadora de riesgo o una prueba de imagen y que dado que ninguna de las calculadoras de riesgo ha demostrado clara superioridad sobre las otras permanece una decisión personal sobre cual usar.³⁹

Varios grupos han desarrollado nomogramas que combinan los hallazgos de la RMNmp con datos clínicos simples como herramienta para predecir los resultados de biopsias subsecuentes. Estos nomogramas requieren una validación adicional, pero a su debido tiempo podrían superar a los vigentes en la selección de pacientes que puedan beneficiarse de la biopsia de próstata sistemática y / o dirigida por RMN.⁴⁰

2.2 Las limitaciones de la biopsia de próstata transrectal ecodirigida.

2.2.1 Evolución histórica.

La próstata sigue siendo el único órgano de parénquima sólido en que las biopsias aún se realizan a ciegas (a diferencia de la mama, hígado o riñón). Los principios de la técnica de biopsia siguen mejorando con el conocimiento sobre el cáncer de próstata y la disponibilidad de opciones de tratamiento más nuevas, como la vigilancia activa y la terapia focal, sin embargo, la técnica de biopsia de próstata es aleatoria, no específica y se basa en gran medida en la detección del cáncer por casualidad dentro de áreas glandulares predefinidas. ⁹

Los hitos históricos que han marcado puntos de inflexión en la práctica de la biopsia de próstata han sido la introducción de la ecografía transrectal en 1963, el advenimiento del PSA en 1986 y el desarrollo de la resonancia magnética de próstata que se inició a mediados de la década de los 1980 y que en la segunda mitad de los años '00 con la estandarización de las varias secuencias funcionales permitió la identificación avanzada de las lesiones prostáticas.

Antes de la era del PSA las biopsias estaban motivadas por la presencia de nódulos palpables en el TR y la toma de cilindros estaba dirigida hacia estos. La vía de abordaje favorita era la transperineal por el miedo a las infecciones asociadas a la transrectal. En 1926 Young y Davis describieron un abordaje transperineal abierto obteniendo hasta 95% de detección de cáncer a expensas de una alta morbilidad que incluía incontinencia urinaria y disfunción eréctil. Ferguson en 1930 publicó su experiencia en aspiración transperineal con una aguja modificada de 18G y mostró una obtención de tejido prostático adecuada en el 78 al 86% de los pacientes. En 1960 Parry y Finelli modificaron la técnica de forma que el dedo colocado en el canal anal hacía de guía hacia el nódulo a la aguja que se insertaba a través del perineo 1 cm por encima del canal anal, mejorando la tasa de detección de cáncer en más de 88%. ⁹

A partir de 1963 con las primeras imágenes de la próstata obtenidas por ecografía transrectal por Takahashi y Ouchi se inicia el estudio de las zonas anatómicas glandulares que posteriormente fueron definidas por Mc Neal en 1967, concretamente la zona de transición, la zona periférica y la zona central. Los resultados de sus investigaciones sobre el aspecto ecográfico del cáncer de próstata confirmaron que las lesiones en fase inicial eran indistintas del tejido prostático normal, indicando que la ecografía transrectal (ETR) como herramienta de diagnóstico carecía de especificidad y tenía limitaciones.⁹

Con la introducción del PSA en 1986 el paradigma clínico se trasladó a intentar identificar cáncer de próstata en pacientes asintomáticos y sin nódulos palpables obteniendo muestras de diferentes regiones glandulares definidas subjetivamente. En 1989 Hodge et al expusieron que las anomalías palpables eran hipoecoicas en las imágenes de ETR y las biopsias realizadas en estas regiones eran positivas en el 66% de los casos y si a la biopsia de estas regiones se añadían 6 cilindros obtenidos de forma sistemática del ápice, medio y base de cada lóbulo de la próstata se aumentaba la tasa de detección de cáncer un 9% adicional.⁹

El paso de los años vería subsecuentes modificaciones en los esquemas y técnica de adquisición de cilindros sopesando el rendimiento diagnóstico en la detección de CaP versus la aparición de efectos adversos relacionados con el procedimiento, mayoritariamente sangrado e infección.

En 1998 Levine et al publicaron una serie de 137 hombres con hallazgos de TR anormales o un PSA sérico elevado y demostraron que una biopsia bisextante podía aumentar la detección del cáncer en un 10% en comparación con el modelo sextante.⁴¹ Aunque hubo preocupación con respecto a las morbilidades asociadas al mayor número de cilindros, un estudio prospectivo y aleatorizado por Naughton et al. en 2001 mostró que frente al esquema sextante una biopsia de 12 núcleos resultaba en una mayor tasa de hemospermia (89 frente a 71%) y sangrado rectal (24 frente a 10%), pero que la duplicación de la biopsia sextante no afectaba la

calidad de vida en lo referente a bienestar emocional, limitaciones por salud física, ni retorno a la actividad diaria, trabajo-empleo o deporte-ejercicio. ⁴²

En cuanto a la adquisición de lesiones objetivo por ETR los estudios de Hodge reportaban que un 90% de las alteraciones prostáticas palpables eran hipoecoicas, pero en los pacientes con PSA elevado y próstata normal solo un 30-40% de las lesiones hipoecoicas detectadas en la ETR tenían cáncer. ⁹ Muchos estudios han demostrado que estas lesiones focales muestran una baja sensibilidad y especificidad por ecografía en escala de grises para la detección del cáncer de próstata limitando el valor de las biopsias dirigidas por este método. Sin embargo, debido a las imágenes de alta calidad y al procedimiento simple y económico, la ETR sigue siendo la técnica óptima para guiar las biopsias de próstata. ⁴³

Recientemente se han introducido nuevas tecnologías emergentes en biopsia transrectal de próstata ecoguiada (BTRPe) mostrando un alto potencial: el microultrasonido (sistema ExactVU) ha sido valorado para dirigir las biopsias prostáticas en pacientes con lesiones PIRADS ≥ 3 en RMNmp y ha demostrado un rendimiento diagnóstico de CaP clínicamente significativo en 116 (36,3%) de 320 pacientes. La sensibilidad y el valor predictivo negativo del microultrasonido para el diagnóstico de CaPs fueron 89,7% y 81,5%, mientras que la especificidad y el valor predictivo positivo fueron 26,0% y 40,8%, respectivamente. Una combinación de biopsias aleatorias y dirigidas con microultrasonido permitiría diagnosticar la misma proporción de CaPs que la diagnosticada mediante un enfoque combinando biopsias aleatorias y dirigidas por resonancia magnética. ⁴⁴

La elastografía es una técnica de ultrasonido emergente que puede proporcionar información sobre la elasticidad y rigidez de los tejidos. Los tumores suelen ser más rígidos que el tejido blando circundante. La elastografía de ondas de corte tiene muchas posibilidades, ya que puede proporcionar información cuantitativa sobre la elasticidad de los tejidos y no requiere de compresión por parte del operador, aunque se requieren de más estudios para poder validar la técnica. ⁴³

2.2.2 Indicaciones y técnica.

La indicación de una biopsia de próstata se basa en el nivel de PSA y/o TR sospechoso y/o resultados de estudios de imagen, con múltiples estudios prominentes recomendando indicar una biopsia en caso de identificar en la RMNmp una lesión PIRADS > 2.⁴⁵⁻⁴⁷ La edad, antecedentes familiares, etnia afroamericana, comorbilidad potencial y las consecuencias terapéuticas también deben considerarse y discutirse de antemano. La estratificación del riesgo es una herramienta potencial para reducir las biopsias innecesarias.

Si hay factores de riesgo o clínica que sugiera infección urinaria la elevación del PSA no debe provocar una biopsia inmediata. El nivel de antígeno prostático específico debe verificarse después de algunas semanas, en el mismo laboratorio, utilizando el mismo ensayo en condiciones estandarizadas (es decir, sin manipulación urológica ni infección del tracto urinario). No debe emprenderse el uso empírico de antibióticos en un paciente asintomático para reducir el PSA.³⁹

En las biopsias basales, donde no se han realizado imágenes previas con RMNmp o donde esta no ha mostrado ninguna lesión sospechosa, los sitios de muestreo deben ser bilaterales desde el ápice hasta la base, lo más posterior y lateral posible en la glándula periférica. Deben obtenerse cilindros adicionales de las áreas sospechosas identificadas por el TR; cualquier área sospechosa observada mediante ETR podría ser considerada para biopsias adicionales.³⁹

El principio rector de la biopsia de próstata es la distribución anatómica o glandular del cáncer de próstata. Anatómicamente, la glándula se divide en la zona periférica (ZP) que comprende el 75% del volumen de la próstata, la zona de transición (ZT) el 20% y la zona central (ZC) 5%, pero con la edad estas proporciones cambian. Después de los 40 años, la hiperplasia benigna de próstata (HPB) es casi inevitable. La HPB comienza en la zona de transición y eventualmente la ZT puede ocupar la mayor parte de la glándula. Sin embargo, la mayoría de los cánceres de próstata comienzan en la zona periférica (aproximadamente 75-80%) independientemente

del volumen de la glándula y los porcentajes de volumen zonal por lo que los esquemas de biopsia pretenden maximizar el rendimiento de la prueba apuntando principalmente a las áreas de la glándula más probables de albergar CaP.⁴⁸

La técnica de muestreo de referencia es el esquema sextante descrito por Hodge y Mc Neal en 1989 sobre el cual se hicieron múltiples modificaciones en la década de 1990, mediante las cuales las biopsias mediales del esquema sextante estándar se movieron lateralmente y las trayectorias de la biopsia también se inclinaron anterolateralmente de modo que se afinó el muestreo de los márgenes posterolaterales de la ZP. En la práctica rutinaria las muestras profundas de la ZT no se consideran útiles excepto en pacientes que requieren biopsias repetidas.⁴⁸

Diversos estudios sugieren una relación lineal entre el número de biopsias necesarias para diagnosticar el cáncer de próstata y el volumen de la glándula. También es necesario considerar los efectos adicionales de la HPB. Una ZT agrandada comprime la ZP y se necesitan más cilindros para muestrearla suficientemente. Muchos médicos usan un método de corrección de volumen (un ejemplo es de ocho a 10 cilindros para glándulas inferiores a 50 cc y 12 cilindros si el volumen es superior a 50 cc).⁴⁸ Se recomiendan actualmente al menos 8 biopsias sistemáticas en próstatas con un tamaño de unos 30 cc y de 10 a 12 cilindros en próstatas más grandes considerando que más de 12 cilindros no son significativamente más concluyentes.³⁹

Se recomienda de forma general el uso de antibióticos previos a la biopsia transrectal siendo el Ciprofloxacino el fármaco de elección demostrando en diversos estudios superioridad sobre otros antibióticos; asimismo un régimen de 3 días no ha demostrado ser superior sobre una dosis única pero en vista de la elevación de resistencias bacterianas que su uso generalizado ha desencadenado, tal vez una mejor práctica consistiría en adaptar la profilaxis según la prevalencia de resistencia a los antibioticos en una determinada área y sus tropismo/difusion en la próstata. La desinfección rectal con Povidona puede ser considerada.³⁹

Está recomendado el uso de bloqueo con anestesia local peri-prostática guiada por ETR que ha demostrado ser superior sobre la infiltración intra-rectal.³⁹ Los nervios se pueden bloquear con una inyección unilateral o bilateral, alrededor del vértice o la base de la glándula (en el surco entre la glándula y las vesículas seminales) pero según la evidencia actual, ninguna combinación única de técnica / fármaco es de superioridad demostrada y todos los métodos parecen seguros sin complicaciones infecciosas y hemorrágicas adicionales.⁴⁸

Actualmente las indicaciones según la European Association of Urology (EAU) para repetir una biopsia de próstata son:

- PSA en progresión o persistentemente elevado.
- TR sospechoso (5-30% riesgo de CaP).
- Atypical small acinar proliferation (ASAP) 31-40% riesgo de CaP al repetir la biopsia.
- Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) de alto grado multifocal (más de 3 focos) aproximadamente 30% de riesgo de CaP.
- Hallazgos positivos en RMNmp.³⁹

Diversos investigadores han estudiado la rentabilidad y justificación de biopsias subsecuentes a una primera biopsia negativa. Djavan et al en 2001, en una publicación en el Journal of Urology, evaluaron los parámetros bioquímicos y las características patológicas, así como la morbilidad relacionada con las biopsias número 2, 3 y 4 en 1.051 hombres con PSA entre 4 y 10 ng/mL. Estas características se compararon con las detectadas en la primera biopsia de próstata. Las tasas de detección de cáncer en las biopsias 1, 2, 3 y 4 fueron del 22% (231 de 1051), 10% (83 de 820), 5% (36 de 737) y 4% (4 de 94), respectivamente. Concluyeron que a pesar de las diferencias en la ubicación y la multifocalidad, las características patológicas y bioquímicas del cáncer detectadas en las biopsias 1 y 2 fueron similares, lo que sugiere comportamientos biológicos comparables.

El cáncer detectado en las biopsias 3 y 4 tuvo un grado, estadio y volumen más bajo en comparación con las biopsias 1 y 2. La morbilidad en las biopsias 1 y 2 fue similar, mientras que las biopsias 3 y 4 tuvieron una tasa de complicaciones ligeramente mayor. Por tanto, la biopsia 2 en todos los casos de hallazgo negativo en la biopsia 1 parece justificada. Sin embargo, las biopsias 3 y 4 solo deben obtenerse en pacientes seleccionados con una alta sospecha de cáncer y / o factores de mal pronóstico en la biopsia 1 o 2. ⁴⁹

2.2.3 Resultados y limitaciones.

El esquema sextante inicial descrito por Hodge en 1989 reportaba tasas de detección de CaP de 20-25% con una tasa de falsos negativos de hasta 20% (CaP detectado en la re-biopsia). Las subsecuentes modificaciones realizadas a la técnica del esquema sextante clásico reportaron un aumento en la tasa de detección de CaP en 80-89% con datos que apoyaban que al aumentar el número de cilindros a 8-10 mejoraba el diagnóstico en un 20-30%. ⁴⁸

El estándar de atención clínica actual es realizar biopsias sextantes de 12 cilindros (BxS) sistemáticas aleatorias en lugar de biopsias de próstata dirigidas. Esto inicialmente dio como resultado un aumento de las tasas de detección de CaP que variaron del 40% al 96% según el estudio; sin embargo, muchos de estos tumores eran de bajo grado y esto simplemente contribuyó al sobrediagnóstico en comparación con la biopsia de 6 núcleos, contribuyendo al sobrediagnóstico del CaP indolente y subdiagnosticando alrededor de un tercio de los CaP clínicamente significativos. La BxS también falla en detectar el CaP en hasta el 24% de los pacientes con cáncer en la zona de transición. ⁵⁰

Los resultados disponibles en la literatura médica respecto al rendimiento de la BTRP son confusos y desalentadores y reflejan la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, los criterios que motivaron la biopsia y las técnicas utilizadas.

En un estudio de 2001 Djavan reportaba tasas de detección de CaP de solo 22% para la primera biopsia y 10% para la re-biopsia.⁴⁹ En una revisión sistemática realizada por Caroline Moore y Mark Emberton publicada en *European Urology* en 2012 reportaban tasas tan bajas de detección de CaP para las BxS como 36% analizadas en base a casos individuales o 7% si eran analizadas por cilindros positivos.¹⁴ Otro estudio de Emberton y Valerio publicado en *European Urology* en 2014 reportaba tasas de detección global de CaP de 43,4% (rango: 14,3 – 59%) y de CaP clínicamente significativo de 23,6% (rango: 4,8 – 52%) para la BxS.

En 2014 el grupo de Eric Kim en Washington publicó en *Urologic Oncology* los resultados retrospectivos de un grupo de 34 pacientes sometidos a BxS reportando una tasa global de detección de CaP de 56%. Con este análisis también demostraron que el porcentaje de CaP indolente detectado (41%) era mayor al de CaP clínicamente significativo (15%) en esta muestra.⁵¹

Tonttila et al del Medical Research Center Oulu en Finlandia, publicaron en 2016 en *European Urology* los resultados de un estudio que reportaba tasas para la biopsia estándar de 57%, 45% y 12% de detección de CaP, CaP clínicamente significativo e indolente respectivamente, en un grupo de 63 pacientes.⁵² En un estudio de 2018 aleatorio y controlado, comparando el rendimiento de la biopsia transrectal sistemática versus la dirigida por RMNmp, Kasivisvanathan et al reportaron tasas de detección de CaP clínicamente significativo de 26% e indolente de 22% en el grupo de la biopsia standard, con un porcentaje de cilindros positivos de 18% en 220 pacientes estudiados.⁴⁶

2.3 Interpretación actual de la histología y patología prostática.

2.3.1 El concepto de lesión índice.

El cáncer de próstata es una entidad heterogénea y multifocal pero diversos autores apoyan la teoría de que la capacidad de progresión y metastatización de la enfermedad depende de una sola línea monoclonal que alberga el mayor potencial de agresividad y a menudo representa el mayor volumen de la masa tumoral total, esto ha generado el concepto de Index Lesion (Lesión Índice), considerada en algunos estudios como la lesión de mayor tamaño.¹²

Es probable que los hombres diagnosticados de CaP como resultado de un nivel de PSA ligeramente más alto tengan enfermedad localizada en la próstata y tengan una media de entre uno y tres focos de cáncer, de los cuales el mayor representa el 80-90% del volumen tumoral. El volumen medio total del cáncer no ocupa más del 5-10% del volumen de la próstata.⁵³

Cada vez hay más pruebas de que el foco tumoral más grande dentro de la próstata (lesión índice) determina la historia natural del cáncer de próstata. Las características patológicas de la lesión índice, es decir, el grado y la presencia o ausencia de extensión capsular generalmente marca el pronóstico.⁵⁴ La pregunta clave es si el volumen de estas lesiones individuales apunta a un cáncer clínicamente significativo y si la ablación de estas lesiones por sí sola conduciría al control del cáncer.¹²

¿La lesión índice alberga la única célula precursora que da lugar a la progresión, metástasis y muerte? un estudio de Liu et al así lo sugiere. Este grupo de investigadores en 1994 pudieron analizar 94 muestras de tejido maligno de sitios metastásicos en 30 hombres con CaP que habían muerto de enfermedad diseminada que habían donado sus cuerpos y concluyeron que diferentes metástasis anatómicamente distintas dentro de un mismo paciente se originaron a partir de una única célula precursora.⁵⁴

En una serie publicada en 2010 en el *British Journal of Urology International* de especímenes de PR donde estudiaron 374 focos tumorales, Bott et al determinaron que la mediana del número de focos tumorales por paciente fue de 3,5 (rango 1-15). El volumen tumoral medio general fue de 1,4 cc (rango 0,1-18,2) y el volumen tumoral medio de la lesión índice fue 0,95 cc (rango (0,1-18,2)). La lesión índice comprendió una media del 73% (desviación estándar 25) del volumen total del tumor. En general, se encontró cáncer de próstata clínicamente significativo en el 89% de los pacientes. Además, no hubo casos en los que la lesión índice fuera insignificante y los tumores secundarios significativos (por grado o enfermedad extracapsular).¹²

Karavitakis et al observaron que la puntuación global de Gleason, el volumen tumoral total y el estadio tumoral estaban determinados casi invariablemente por la lesión índice y que los focos no índices tendían a ser pequeños y bien diferenciados.⁵⁵ Wise et al observaron que el volumen de la lesión índice y el volumen total del tumor en un paciente dado tendían a ser similares y que las estimaciones predictivas de la progresión bioquímica basadas en las características del tumor índice no mejoraban mediante la incorporación de características de las lesiones no índice.⁵³ De manera similar, Noguchi et al encontraron que la presencia de tumores secundarios no condujo a una mayor frecuencia de progresión bioquímica después de la prostatectomía.⁵⁶

Estos estudios apoyan la idea de que el cáncer de próstata multifocal generalmente comprende la combinación de una lesión dominante, potencialmente agresiva y demandante de tratamiento y otros focos tumorales más pequeños que son clínicamente insignificantes y adecuados para la vigilancia.⁵⁷

En otro estudio de Karavitakis y Ahmed publicado en 2011 en *Prostate cancer and Prostatic Diseases (Nature)* los autores reportaron los resultados del estudio de 100 especímenes de PR en UK identificando 270 focos tumorales. En las piezas con enfermedad multifocal, el volumen tumoral, la puntuación de Gleason y el estadio patológico se definieron casi invariablemente por la lesión índice de la muestra;

entre los 170 focos satélite, 148 (87%) tenían $< 0,5$ cc y 169 (99,4%) tenían una puntuación de Gleason ≤ 6 . No hubo ningún caso en el que un foco satelital tuviera una puntuación de Gleason más alta que la lesión índice del espécimen. Se observó una fuerte relación entre el volumen tumoral total en la muestra y el volumen de la lesión índice de cada caso multifocal ($p < 0.01$).⁵⁵

Una próstata no tiene por qué tener necesariamente una sola lesión índice. Ruijter et al examinaron una serie de 61 muestras de prostatectomía radical obtenidas de pacientes con enfermedad palpable y encontraron que una cuarta parte de los tumores con extensión extracapsular en la enfermedad multifocal no eran la lesión índice. Es importante destacar que dos de estos tumores secundarios se extendieron más allá de la cápsula prostática, lo que influyó en el estadio patológico, mientras que el tumor más grande en la misma muestra permaneció confinado al órgano. Por lo tanto, plantearon la hipótesis de que el tumor índice no siempre puede ser representativo del estadio patológico.⁵⁸

Para PI-RADS v2, se pueden asignar en el sector map hasta cuatro hallazgos con una categoría de evaluación de 3, 4 o 5 y debe ser identificada la lesión índice (dominante). La lesión índice es la que tiene la categoría de evaluación PIRADS más alta, si esta se asigna a dos o más lesiones, la lesión índice debe ser la que muestre EEP. Por tanto, una lesión más pequeña con EEP debe definirse como la lesión índice a pesar de la presencia de un tumor más grande con la una categoría de evaluación PIRADS idéntica. Si ninguna de las lesiones muestra EEP, el mayor de los tumores con mayor categoría de evaluación PIRADS debe considerarse la lesión índice.¹⁰

El volumen tumoral, el grado de Gleason, la extensión extracapsular y la invasión de las vesículas seminales están determinados casi invariablemente por la lesión índice. Los focos secundarios son típicamente lesiones de pequeño volumen, bien diferenciadas, rara vez asociadas con características agresivas.⁵⁵ La lesión índice sería, a pesar de la bien establecida multifocalidad del CaP, el único foco tumoral capaz de clonar y dar lugar a diseminación extraprostática y metástasis, si no se

tratara. Los focos de tumores secundarios indolentes (volumen tumoral <0,2 a 0,5 cc sin grado Gleason 4-5) no son propensos a la progresión y se ha demostrado hace años que estos no tenían relación con la recidiva bioquímica de PSA en hombres sometidos a prostatectomía retropúbica radical.⁵⁹

2.3.2 Cáncer de próstata clínicamente significativo e indolente.

La definición de cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPs) es un proceso dinámico que se inició hace muchas décadas, cuando ya existía evidencia de que una gran proporción de pacientes con cáncer de próstata diagnosticado en la autopsia nunca presentó ningún síntoma clínico.⁶⁰

La mayoría de los cánceres de próstata son de crecimiento lento, pero un subconjunto de ellos puede tener un curso clínico agresivo y provocar la muerte. Varios estudios de autopsias señalaron que había una cantidad desproporcionada de cánceres de próstata que nunca causaron ningún síntoma.⁶¹

Es ampliamente conocido que el CaP tiene una gran discrepancia entre su alta incidencia y sus tasas de morbilidad y mortalidad comparativamente bajas. Por ejemplo, la probabilidad de ser diagnosticado con CaP a lo largo de la vida es del 16% y la probabilidad de morir de CaP es del 3%.⁶²

Los umbrales para un volumen tumoral significativo se establecieron inicialmente sobre la base de estudios de cistoprostatectomía, en los que el cáncer de próstata encontrado de manera incidental se puede ver hasta en un 54% de los casos.⁶²

Con el aumento de la popularidad de la vigilancia activa (VA), una opción de manejo que evita o retrasa los efectos secundarios de los tratamientos sin comprometer significativamente la supervivencia, se han llevado a cabo muchas investigaciones para definir mejor el cáncer significativo e indolente con el fin de poder ofrecer VA de forma segura a una mayor proporción de pacientes sin riesgo de infratratamiento.⁶⁰

En 1994, Epstein et al publicó los primeros criterios para definir el cáncer de próstata clínicamente significativo y desarrolló un modelo de predicción para determinar qué pacientes no necesitarían una terapia definitiva. Los criterios que se adoptaron corresponden a uno o dos cilindros con puntuación de Gleason $3 + 3 = 6$, ningún cilindro con $> 50\%$ de cáncer y una densidad de PSA de $< 0,15$ ng/mL por cc. El cáncer clínicamente significativo en piezas de prostatectomía radical se definió inicialmente como una lesión índice con volumen $> 0,2$ cc, grado de Gleason > 7 o extensión extracapsular.⁶³

Las áreas de investigación actual y futura en patología destinadas a mejorar la definición de cáncer significativo se centran en la importancia del porcentaje del patrón de Gleason 4 y sus subtipos histológicos. Tras la redefinición de las morfologías asociadas al patrón de Gleason 4, se hizo evidente que los pacientes con puntuación de Gleason $3 + 4 = 7$ tienen un pronóstico mucho mejor que aquellos con puntuación de Gleason $4 + 3 = 7$. Por lo tanto, es intuitivo pensar que los aumentos graduales en el porcentaje del patrón de Gleason 4 se correlacionarán con un peor pronóstico.⁶⁰

El excelente resultado clínico de los pacientes con cáncer de próstata con un volumen tumoral $\leq 0,5$ cc, con puntuación de Gleason $3 + 3 = 6$ y sin patrón de Gleason 4 o 5 se ha validado en muchos estudios de prostatectomía radical (PR), con supervivencia libre de recidiva bioquímica (RB) después de 10 años que oscilaba entre el 87% y el 100%.⁶⁴

El volumen, el grado y la extensión extraprostática del tumor (EEP) han sido los tres hallazgos objetivos principales utilizados para determinar la importancia clínica de un tumor. La idea de que los tumores pequeños son clínicamente menos importantes que los más grandes es un concepto de oncología médica que se aplica a casi cualquier cáncer. En la próstata, también se consideró que el tamaño del tumor era una indicación de la posibilidad de que el tumor se diseminara fuera de la glándula y se volviera clínicamente significativo.⁶⁰

Las consideraciones del volumen tumoral son importantes, principalmente debido a su correlación directa con un grado patológico superior, EEP y márgenes quirúrgicos positivos. Los pacientes con un volumen tumoral de < 0,5 cc tienen una tasa de RB significativamente menor que los pacientes con un volumen tumoral de entre 0,5 y 2,49 cc. La EEP se asocia con un mayor riesgo de márgenes positivos y, por tanto, de RB después de la PR.⁶⁰

Un tumor de cualquier tamaño con una puntuación de Gleason 6 pura (ISUP 1) tiene un pronóstico excelente, con la salvedad de que existe una relación directa entre el volumen del tumor y la EEP que podría conducir a una resección incompleta y una recidiva local. En general, los pacientes con enfermedad inicial de bajo riesgo tienen una mejor supervivencia libre de RB después del tratamiento, una mejor supervivencia general y metástasis a distancia menos frecuentes que aquellos con ISUP 2 o superior.⁶⁰

Uno de los criterios que se correlaciona mejor con el de CaP insignificante (o indolente) es un límite máximo de 50% de CaP en cualquier cilindro de la BTRP mientras que otros autores también proponen que la presencia de CaP de forma unilateral es un mejor predictor de cáncer insignificante que el porcentaje de afectación de los cilindros.⁶⁴

En 2011 los profesores Hashim Ahmed y Mark Emberton publicaron en el Journal of Urology un estudio diseñado para definir las características del CaP clínicamente significativo usando 107 piezas de PR y realizando una reconstrucción volumétrica 3D de las mismas y una simulación de mapeo prostático con plantilla transperineal con intervalos de 5mm. Determinaron que la longitud total de CaP por cilindro de todas las biopsias positivas (la suma de todas las longitudes de cilindros con cáncer en un foco positivo) para una lesión particular, que detectó más del 95% de las lesiones de 0,5 cc o más y 0,2 cc o más fue de 10 mm o más y 6 mm o más, respectivamente y que la longitud máxima de CaP por cilindro afectado que detectó más del 95% de las lesiones de 0,5 cc o más y 0,2 cc o más fue de 6 mm o más y 4 mm o más, respectivamente.⁶⁵

Muchos médicos considerarían que cualquier patrón de Gleason 4 es clínicamente significativo independientemente del volumen del tumor, mientras que otros defenderían una distinción entre patrón 4 dominante y no dominante. Los autores combinaron los umbrales de carga de cáncer con los patrones de Gleason 4 para generar la definición de enfermedad insignificante y 2 definiciones de enfermedad clínicamente significativa.

El patrón de Gleason 3+3 se correlacionó con una carga tumoral total en los cilindros de la biopsia ≤ 5 mm y con una longitud total de carga tumoral por cilindro ≤ 3 mm. El patrón de Gleason 4 no dominante (Gleason 3+4) se correlacionó con una carga tumoral total en los cilindros de la biopsia ≥ 6 mm y con una longitud total de carga tumoral por cilindro ≥ 4 mm. Finalmente el patrón de Gleason 4 dominante (4+3) se correlacionó con una carga tumoral total en los cilindros de la biopsia ≥ 10 mm y con una longitud total de carga tumoral por cilindro ≥ 6 mm. ⁶⁵

Mazzucchelli et al en su serie de estudios de piezas de cistoprostatectomía radical presentada en 2009 en el American Journal of Clinical Pathology consideró el CaP clínicamente significativo si presentaba alguno de los siguientes criterios: volumen total del tumor 0,5 cc o menos, Grado de Gleason 4 o más, extensión extraprostática, invasión de vesículas seminales, metástasis en los ganglios linfáticos (de CaP) o márgenes quirúrgicos positivos. De 248 especímenes estudiados se detectó CaP en 123 (49,6%) de los cuales 107 (87%) fueron Gleason 6 o menos. Esto significa que la mayoría de los cánceres detectados incidentalmente pueden considerarse clínicamente insignificantes, es decir, solo el 18,7% de los cánceres detectados incidentalmente en esa serie fueron clínicamente significativos. ⁶²

En 2010 en otro estudio de Ahmed y Emberton donde analizaron 100 piezas de PR apoyaron la definición de CaP clínicamente significativo de Epstein bajo los criterios de un volumen tumoral $\geq 0,5$ cc, la presencia de cualquier patrón de Gleason 4 o 5 o evidencia de enfermedad extracapsular y que aquellos pacientes con enfermedad

limitada al órgano en la prostatectomía radical, un volumen tumoral $< 0,5$ cc y un patrón de Gleason ≤ 3 tenían una probabilidad muy baja de progresión futura. ¹²

Recientemente en una revisión de Schoots y Roobol publicada en el World Journal of Urology en 2019 reportaron que, en la mayoría de los estudios revisados, el CaP clínicamente significativo se definió como una puntuación de Gleason 3 + 4 o superior, hoy en día mejor referido al grado 2 o superior de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP). ⁴⁰

Basado en los usos y capacidades actuales de la RMNmp y los procedimientos dirigidos por esta, para el comité editor de PI-RADS v2 el cáncer clínicamente significativo se define por un hallazgo en patología / histología con una puntuación de Gleason ≥ 7 y / o lesión con un volumen $\geq 0,5$ cc y / o extensión extraprostática.

10

2.4 La resonancia magnética de próstata.

2.4.1 La implementación de la resonancia multiparamétrica.

La resonancia magnética de próstata se ha usado como una herramienta no invasiva para la valoración de la glándula prostática y sus estructuras adyacentes desde mediados de los años 1980. Inicialmente usada para valorar secuencias anatómicas y definir el estadiaje loco regional asomaba entonces su importancia para la planificación del tratamiento y el pronóstico y hay muchos estudios sobre la precisión de la exploración en este entorno.⁶⁶

En 1994 Ellis y col. revisaron los datos de 400 pacientes de un protocolo del Radiology Diagnostic Oncology Group (RDOG) inicialmente diseñado para estudiar la capacidad diagnóstica de la RMN en el estadiaje del CaP con el fin de describir las características anatomopatológicas de lesiones cancerosas que aumentaran la detección en el estudio con RMN y describir las características radiológicas que se correspondieran con una correcta identificación de las lesiones malignas. Concluyeron en base a aquellos datos que menos de dos tercios de los cánceres de próstata eran detectados en imágenes de la RMN en pacientes con enfermedad conocida, asignando un valor predictivo positivo para cáncer de una lesión visualizada de 68%. Las lesiones más grandes, menos diferenciadas o localizadas en el aspecto posterior de la glándula periférica tenían mayor probabilidad de ser detectadas.⁶⁷

Ikonen en 1998 publicó un artículo en The Journal of Urology para evaluar la precisión de la resonancia magnética con bobina endorrectal para detectar la localización del tumor, la penetración capsular y la invasión de la vesícula seminal en el cáncer de próstata clínicamente confinado. Revisaron los estudios de resonancia magnética de 51 pacientes consecutivos con CaP demostrado por muestras de prostatectomía radical. La precisión general de la detección de la localización del cáncer fue del 61%. La tasa de detección de focos de cáncer de menos de 5 mm fue sólo del 5% pero para lesiones mayores de 10 mm fue 89%.

Hubo 91 y 80% de precisión para detectar la penetración capsular y la invasión de las vesículas seminales, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad fueron 60 y 63, 13 y 97, y 59 y 84% para localización, penetración capsular e invasión de vesículas seminales, respectivamente. ⁶⁸

A finales de los noventa se constató que las secuencias T1 de poco servían para detectar y localizar los tumores dentro de la próstata, así que se empezó poco más tarde a especular con la secuencia T2, observando en ella una ventaja, quizá no en la detección propiamente dicha, sino más bien en el estadiaje y estudio de extensión. Fue entonces cuando se introdujo el uso de la espectroscopia, muy prometedora al principio, pero desbancada en los últimos años por otras secuencias funcionales. Eso sí, introducía un concepto nuevo: el estudio metabólico de la glándula. ⁶⁹ El cáncer de próstata se puede identificar en función de la intensidad de la señal T2 reducida en la resonancia magnética, el aumento de colina y la disminución de citrato y poliaminas en las imágenes espectroscópicas de resonancia magnética, la difusividad disminuida en las imágenes de tensor de difusión y el aumento de la captación en las imágenes mejoradas con contraste dinámico (dynamic contrast enhanced o DCE). ⁶⁶

La integración de las secuencias funcionales modernas ha permitido generar el concepto de RMN multiparamétrica (RMNmp) que incluye habitualmente (además de las imágenes morfológicas en T2W): la DWI (diffusion-weighted imaging) que refleja la sensibilidad a la restricción de la difusión de moléculas de agua, el mapa ADC (apparent-diffusion coefficient) derivado de la DWI y el DCE que puede ayudar a estimar la angiogénesis tumoral. ¹⁰ Como resultado, se ha demostrado que la resonancia magnética multiparamétrica es eficiente para localizar y detectar focos tumorales significativos dentro de la próstata. ⁷⁰

Las imágenes T2W se utilizan para discernir la anatomía zonal prostática, evaluar anomalías dentro de la glándula y evaluar la invasión de vesículas seminales, EEP y afectación ganglionar. En las imágenes T2W, los cánceres clínicamente significativos en la ZP por lo general aparecen como lesiones focales hipointensas

redondeadas o mal definidas. Sin embargo, esta apariencia no es específica y puede ser vista en diversas condiciones como prostatitis, hemorragia, atrofia glandular, hiperplasia benigna, cicatrices relacionadas con biopsias y después de la terapia (hormonal, ablación, etc.). Las características T2W de los tumores de ZT incluyen lesiones moderadamente hipointensas no circunscritas homogéneamente, márgenes espículados, forma lenticular, ausencia de una cápsula hipointensa completa e invasión del esfínter uretral y estroma fibroso anterior.¹⁰

Las imágenes ponderadas por difusión (DWI) reflejan el movimiento de las moléculas de agua y es un componente clave del examen por RMN de la próstata. Debe incluir un mapa ADC e imágenes de alto valor b. El mapa ADC es una visualización de los valores ADC para cada vóxel en una imagen. En la mayoría de las implementaciones clínicas actuales, utiliza dos o más valores b y un modelo monoexponencial de decaimiento de la señal con valores b crecientes para calcular los valores ADC.

La mayoría de los cánceres clínicamente significativos restringen o impiden la difusión en comparación con los tejidos normales y, por lo tanto, aparecen hipointensos en mapas ADC en escala de grises. Las imágenes de "valor b alto" utilizan un valor b entre ≥ 1400 seg / mm². Muestran preservación de la señal en áreas de difusión restringida / impedida en comparación con tejidos normales, que demuestran una señal disminuida debido a una mayor difusión entre aplicaciones de gradientes con diferentes valores b. En comparación con los mapas ADC solos, la conspicuidad de cánceres clínicamente significativos a veces mejora en imágenes de alto valor b, especialmente en aquellas adyacentes o que invaden el estroma fibromuscular anterior, en una ubicación subcapsular, y en el ápice y la base de la glándula.¹⁰

DCE se define como la adquisición de imágenes de gradiente rápido en T1W antes, durante y después de la administración intravenosa de un agente de contraste a base de gadolinio de bajo peso molecular. El realce solo no es definitivo para la presencia de enfermedad clínicamente significativa pero la ausencia de este no

excluye la posibilidad. Para PI-RAD v2, una lesión de RMN DCE "positiva" es una donde el realce es focal, previo o simultáneo con el realce del tejido prostático normal adyacente y corresponde a un hallazgo sospechoso en T2W y / o DWI. ¹⁰

Estos avances tecnológicos, combinados con una creciente experiencia de la interpretación de la RMN, han mejorado sustancialmente las capacidades de diagnóstico para abordar los desafíos centrales en la atención del cáncer de próstata: 1) Mejorar la detección de cáncer clínicamente significativo, que es fundamental para reducir la mortalidad y 2) Aumento de la confianza en las condiciones benignas y las neoplasias malignas latentes para reducir las biopsias y tratamientos innecesarios. ¹⁰

En un artículo de 2008 de Peter Carroll y col. revisaron el estado actual de las técnicas avanzadas de resonancia magnética basadas en las propiedades anatómicas, metabólicas y fisiológicas del cáncer de próstata con un enfoque en su impacto en el manejo de pacientes con cáncer de próstata. En aquel momento la evidencia apuntaba a que la RMN de 1.5 Teslas combinada con espectroscopia tenía el potencial de mejorar significativamente la evaluación local de la presencia y el volumen del cáncer de próstata y confirmaron que había un beneficio incremental significativo en la predicción del estadio patológico cuando se agregaba la RMN a nomogramas con factores de riesgo que no incorporaban imágenes. ⁶⁶

En una publicación de 2019 que estudiaba el papel de la RMNmp dentro de herramientas multiparamétricas de asesoría de riesgo de CaP los autores determinaron que todos los modelos de predicción de riesgo de resonancia magnética tenían una alta precisión con áreas bajo las curvas ROC (receiver operating characteristic) que iban de 0,78 a 0,93, y sugieren que el uso de estas herramientas permitía la identificación selectiva de pacientes con enfermedad significativa. ⁴⁰

La capacidad de la RMNp para detectar CaP en la glándula y caracterizar su localización, tamaño y grado es relevante en cuanto a las implicaciones que tiene en la práctica clínica actual. En primer lugar, la resonancia magnética puede aumentar nuestra confianza para excluir el cáncer en pacientes con un conjunto de biopsias negativo. En segundo lugar, si la resonancia magnética tiene una especificidad y sensibilidad razonables para detectar el cáncer de próstata, serviría como una prueba de referencia útil para los hombres que estén considerando el tratamiento de enfermedades de bajo grado y volumen pequeño mediante vigilancia activa. En tercer lugar, las estrategias estándar para la biopsia de próstata podrían implicar la selección de áreas asociadas con una alta probabilidad de cáncer de próstata mediante criterios de diagnóstico por imágenes además del muestreo sectorial estándar y finalmente la detección precisa de la enfermedad intraprostática será vital para la terapia focal, tanto en la planificación del tratamiento como en el seguimiento para detectar la enfermedad recurrente.⁷¹

2.4.2 El desarrollo del sistema PIRADS.

El desarrollo paralelo de tecnología y conocimientos clínicos han permitido a la comunidad radiológica proponer guías de estandarización para el reporte de la resonancia prostática y de esta manera en 2012 el ESUR (European Society of Urogenital Radiology) publica la primera versión de PI-RADS (prostate imaging reporting and data system) que fue actualizada a la versión 2 en 2015 y 2.1 publicada hace dos años la cual sigue actualmente en uso.^{11,72}

El PI-RADS v2 es el producto de una colaboración internacional del Colegio Americano de Radiología (ACR), la Sociedad Europea de Uroradiología (ESUR) y la Fundación AdMetech. Está diseñado para promover la estandarización global y disminuir la variación en la adquisición, interpretación y reporte del examen de imágenes de resonancia magnética multiparamétrica de próstata y se basa en la mejor evidencia disponible y la opinión de consenso de expertos. Establece parámetros técnicos mínimos aceptables para la RMNmp de próstata, simplifica y estandariza la terminología y el contenido de los informes y proporciona categorías

de evaluación que resumen los niveles de sospecha o riesgo de cáncer de próstata clínicamente significativo que se pueden utilizar para ayudar en la selección de pacientes para biopsias y tratamiento. Está destinado a ser utilizado en la práctica clínica habitual y también para facilitar la recopilación de datos y el seguimiento de los resultados para la investigación.¹⁰

El objetivo general de PI-RADS v2 es mejorar los resultados de los pacientes. Los objetivos específicos son:

- Establecer parámetros técnicos mínimos aceptables para RMNmp de próstata.
- Simplificar y estandarizar la terminología y el contenido de los informes radiológicos.
- Facilitar el uso de datos de resonancia magnética para biopsia dirigida.
- Desarrollar categorías de evaluación que resuman los niveles de sospecha o riesgo y se puedan usar para seleccionar pacientes para biopsias y manejo (por ejemplo, estrategia de observación versus intervención inmediata).
- Facilitar la recopilación de datos y el seguimiento de resultados.
- Educar a los radiólogos sobre los informes de resonancia magnética de próstata y reducir la variabilidad en las interpretaciones de imágenes.
- Mejorar las comunicaciones interdisciplinarias con los médicos remitentes.

10

Aunque la resonancia magnética de próstata tanto a 1.5 Teslas (T) como a 3T está bien establecida, la mayoría de los miembros del Comité Directivo de PI-RADS prefieren, usan y recomiendan 3T para la resonancia magnética de próstata. Con algunos sistemas de 1.5T, especialmente los más antiguos, el uso de una bobina endorrectal (BER) se considera indispensable para lograr el tipo de diagnóstico por imagen de alta resolución y calidad necesaria para la estadificación del cáncer de próstata. En 3T sin el uso de una BER, la calidad de la imagen puede ser comparable con la obtenida a 1,5T con BER, aunque falta una comparación directa de ambas estrategias para la detección y / o estadificación del cáncer. Se han obtenido resultados satisfactorios creíbles en ambos 1.5T y 3T sin el uso de una BER.¹⁰

PI-RADS v2 usa un modelo de segmentación (sector map) adaptado de la v1 de 2012 que emplea treinta y nueve sectores / regiones: treinta y seis para la próstata, dos para las vesículas seminales y uno para el esfínter uretral externo. La división de la próstata y estructuras asociadas en sectores estandariza los informes y facilita la localización precisa de biopsias y terapias dirigidas por RMN, correlación patológica e investigación. El uso del sector map permitirá a los radiólogos, urólogos, patólogos y otros localizar los hallazgos descritos en los informes de la resonancia magnética y es una valiosa ayuda visual para conversar con los pacientes sobre las opciones de biopsia y tratamiento. ¹⁰

La evaluación según PI-RADS v2 utiliza una escala de 5 puntos basada en la probabilidad de que una combinación de hallazgos de RMNmp en T2, DWI y DCE se correlacione con la presencia de un cáncer clínicamente significativo para cada lesión identificada en la glándula prostática:

PI-RADS 1: muy bajo (es muy poco probable que haya cáncer clínicamente significativo).

PI-RADS 2: bajo (es poco probable que haya un cáncer clínicamente significativo).

PI-RADS 3 - Intermedio (la presencia de cáncer clínicamente significativo es ambigua).

PI-RADS 4: alto (es probable que haya cáncer clínicamente significativo).

PI-RADS 5: muy alto (es muy probable que haya cáncer clínicamente significativo).

La biopsia debe considerarse para PIRADS 4 o 5, pero no para PIRADS 1 o 2, para hallazgos con la categoría de evaluación PIRADS 2 o 3, la biopsia puede ser apropiada o no, dependiendo de otros factores más allá de solo la RMN. ¹⁰

En el apéndice 1 se muestran algunas imágenes de RMNmp con diversas secuencias funcionales exhibiendo las diferencias en la apariencia de las lesiones intraglandulares según su clasificación PIRADS.

2.4.3 Correlación entre imagen y patología

En 2006 Kirkham y Emberton publicaron en *European Urology* una revisión de la literatura de aquellos estudios que correlacionaban las piezas histológicas de montaje completo con los hallazgos en la RMN con las limitaciones metodológicas impuestas por un posible sesgo de selección de pacientes y de que los resultados de cada estudio dependían del número de sectores histológicos utilizados para el análisis. Reportaron que, incluso utilizando técnicas similares, la sensibilidad de la resonancia magnética en la detección del cáncer de próstata varía enormemente, del 37% al 96% con la resonancia magnética sin contraste, dependiendo de los criterios para un resultado positivo, la exclusión de cánceres incidentales " y tumores en la zona de transición.⁷¹

Los autores concluyeron que en general, parece razonable esperar que un enfoque que utilice secuencias T2, realce dinámico de contraste, espectroscopia y posiblemente imágenes de difusión logre una sensibilidad para cánceres significativos de alrededor del 90%, con una especificidad aceptable y que los resultados que muestran una mejor detección de lesiones grandes y agresivas sugieren que los cánceres no detectados tendrían una importancia clínica limitada y permitirían un optimismo cauteloso sobre la posible idoneidad de la resonancia magnética para excluir el cáncer en un entorno de detección.⁷¹

Diferentes estudios han permitido validar la capacidad de la resonancia para identificar lesiones de hasta 0,5cc de volumen con valor predictivo positivo (VPP) que alcanza el 90%, así como proponer la asociación de la lesión índice con las estirpes histológicas de alto grado, capaces de disminuir la supervivencia cáncer específica de los pacientes afectados; también se puede afirmar que es posible excluir el cáncer de próstata clínicamente significativo utilizando la RMNmp con un valor predictivo negativo (VPN) y especificidad de alrededor del 90-95%.⁶⁹

En este marco se apoya la línea de investigación de los tratamientos focales del cáncer de próstata, que proponen conservar el tejido sano y tratar las lesiones con el mayor potencial maligno, aquellas que la evolución del conocimiento del comportamiento biológico del cáncer de próstata nos ha permitido clasificar como clínicamente significativas y separarlas de las formas indolentes.¹³

Muchos estudios confirman el hallazgo esperado de que es más fácil detectar tumores más grandes que pequeños. Ikonen y col. mostró que la detección en la resonancia magnética ponderada en T2 depende en gran medida del tamaño: solo se detectaron el 5% de los tumores de <5 mm de diámetro en comparación con el 89% de los de > 10 mm.⁶⁸ Ellis y col. confirman que los tumores <1 cm de diámetro tienen muchas menos probabilidades de ser detectados, pero no encuentran una correlación significativa entre la detección y el volumen por encima de este tamaño.

67

El tamaño del tumor en el momento del diagnóstico se correlaciona con el grado, pero no mucho. Esto puede, en parte, explicar el hallazgo de que es más probable que los cánceres de grado superior se detecten en la espectroscopia (44% para los tumores Gleason 3 + 3 en un estudio, aumentando al 88% para los tumores > 4 + 3), pero el cambio metabólico se vuelve significativamente más marcado al aumentar el grado y es probable que este sea un hallazgo genuino.⁷¹

La mayoría de los estudios iniciales que utilizaron resonancia magnética para detectar el cáncer de próstata utilizaron secuencias potenciadas en T2 para detectar áreas tumorales de baja señal dentro de la zona periférica homogénea y de señal relativamente alta. La detección es mucho peor en la zona de transición. Aunque los tumores allí tienden a ser menos agresivos, pueden representar hasta el 30% de los cánceres.⁷¹ Identificando áreas de baja intensidad de señal similares al vidrio esmerilado, Ikonen et al. logró una sensibilidad del 55% con una especificidad del 67% para cánceres en la mitad anterior de la glándula.⁶⁸

Los cánceres de próstata suelen tener una mayor cantidad de colina y un contenido reducido de citrato. Las imágenes por espectroscopia de RMN pueden caracterizar este cambio metabólico con dificultades para detectar lesiones de 0,24 cc o menores. La espectroscopia puede ser particularmente útil para la detección de cáncer en glándulas previamente tratadas con técnicas ablativas, donde el cambio posterior al tratamiento oscurece el cáncer en la resonancia magnética y el ultrasonido convencionales.

Rosenkrantz et al, analizó una cohorte reducida de sólo 44 pacientes, de los cuáles 15 (36%) fueron detectados de cáncer en la biopsia. Determinó una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 100%, 74%, 68% y 100% respectivamente, y concluye que la RMN con 3T es una buena herramienta para confirmar la indicación de biopsia de próstata en pacientes con PSA elevado, pero no para excluir la positividad en futuras biopsias. ⁷³

Abd-Alazeez et al estudiaron 129 pacientes a quienes se les realizó una RMN previo a una biopsia por saturación y objetivaron 55% de las regiones sospechosas en la RMN como positivas para tumor y el 30% de ellas presentaron cáncer clínicamente significativo. Obtuvieron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y área bajo la curva (AUC) para definición de cáncer clínicamente significativo de 94%, 23%, 34%, 89% y 0,72 respectivamente. ⁷⁴

El verdadero valor predictivo positivo de la RMNmp es difícil de estimar porque está sesgado por el resultado de la biopsia, que depende de la precisión de la focalización, el número de cilindros disparados y la ubicación del objetivo (algunas áreas son más difíciles de biopsiar). El valor predictivo negativo de la RMNmp es su punto fuerte pero aborda la probabilidad de pasar por alto el cáncer si un hombre sin sospecha en la prueba no se somete a una biopsia. La dificultad para estimar tal problema es que no existe una verificación estándar disponible y el VPN depende fuertemente de la prevalencia de la enfermedad en un contexto de riesgo clínico específico. ⁷⁵

En 2017 Bastian-Jordan y cols. en Brisbane (Australia) demostraron mediante el análisis de 344 pacientes sometidos a biopsia fusión *In Bore* (los disparos de biopsia se realizaron con el paciente dentro del cilindro de resonancia) con el sistema DynaTRIM, la tendencia existente entre el aumento del grado de Gleason en la biopsia a medida que la categoría PIRADS de las lesiones objetivo aumentaba. Demostraron una tasa global de biopsias positivas del 67% con una tasa de CaPs del 50%. Las lesiones PIRADS 3, 4 y 5 presentaron un rendimiento para CaPs del 12, 51 y 80% respectivamente con una tasa de CaPs de alrededor del 50% para todas las lesiones PIRADS 3-5. ⁷⁶

Sathianathen et al publicaron en 2018 en la revista *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* un estudio retrospectivo de 255 pacientes sometidos a biopsia fusión con la plataforma Uronav, demostrando que las lesiones con score PIRADS 1–2, 3, 4 and 5 ofrecieron un rendimiento diagnóstico para cualquier tipo de cáncer de próstata en 7.7, 29.7, 42.3 and 82.4% de los casos respectivamente y para CaPs en 0, 8.9, 21.4 and 62.7% de los casos respectivamente. El AUC (área bajo la curva ROC) para el diagnóstico de cualquier tipo de CaP y de CaPs fue de 0.69 (95%CI: 0.64–0.74) y 0.74 (95%CI: 0.69–0.79) respectivamente. ⁷⁷

Kızılay y cols. de Izmir (Turquía) en 2020 publicaron en la revista *Prostate International* un estudio multicéntrico presentando los resultados de una serie donde correlacionaban los hallazgos de las piezas de prostatectomía radical de 177 pacientes a quienes previamente se les había realizado una RMNmp de próstata. Encontraron una proporción de CaPs de 30, 43 y 67% para lesiones PIRADS 3, 4 y 5 respectivamente. El sistema de puntuación PIRADS en la RMNmp mostró una correlación estadísticamente significativa con factores histopatológicos adversos en la muestra de PR. ⁷⁸

Una puntuación de PIRADS más alta puede ayudar a predecir una puntuación de Gleason más alta, lo que indica un CaP clínicamente importante, así como factores de pronóstico desfavorable como la extensión extracapsular, la invasión

linfovascular y la invasión de vesículas seminales que pueden indicar un mayor riesgo de recurrencia y la necesidad de tratamiento adicional. ⁷⁸

Los artículos citados anteriormente utilizan como pruebas de referencia la biopsia de próstata ecodirigida o los especímenes de la prostatectomía radical. En el primero de los casos se puede criticar la posible falta de información, al no tener el análisis de la glándula por completo y en el segundo, lo criticable es el sesgo que se produce al sólo considerar pacientes que son sometidos a prostatectomía radical, sin poder considerar a los que se someten a otras terapias y más importante aún, el no poder analizar la próstata de los individuos teóricamente sanos. ⁶⁹

2.5 La fusión de la ecografía transrectal y la resonancia magnética.

2.5.1 Concepto de biopsia fusión y sus modalidades.

La precisión de la resonancia magnética multiparamétrica ha mejorado enormemente la capacidad de localizar focos tumorales del cáncer de próstata. Esta propiedad se puede utilizar para realizar un registro de imagen solapando la BTRP y la RMNmp, nuevo avance tecnológico que permite superponer una imagen de resonancia magnética a una imagen de ETR para dirigir una biopsia de próstata hacia un área sospechosa.

Una vez que se ha identificado un objetivo en la resonancia magnética, el médico que realiza la biopsia debe tener esta información disponible en el momento de la biopsia para que coincida con la mayor precisión posible el tracto de la aguja y el objetivo, de ahí el concepto de registro de imágenes BTRP-RMN (o fusión de imágenes) para planificar y orientar la biopsia. Sin embargo, un registro de imágenes de ETR y RMN preciso requiere tener en cuenta la deformación y el movimiento de la próstata inherentes a la inserción de la sonda transrectal y al escaneo de la próstata, que tienen fuertes implicaciones en la precisión del proceso de registro. ⁵⁹

Se han desarrollado tres tipos de registro: registro basado en el conocimiento (cognitivo), basado en sensores y basado en órganos, los últimos dos métodos consisten en el registro conjunto de datos preadquiridos de resonancia magnética con las imágenes del ultrasonido transrectal en tiempo real mediante el uso de software.

El *registro cognitivo* consiste en apuntar un área sospechosa durante la biopsia con el conocimiento de la ubicación de la lesión identificada en la RMN multiparamétrica y no requiere un software específico convirtiendo a la fusión cognitiva en el enfoque más simple y atractivo. A diferencia de utilizar únicamente la ETR para guiar biopsias, la fusión cognitiva implica que un médico revise las imágenes de RMN de próstata antes y durante una BTRP ecoguiada (BTRPe) y utilice este conocimiento para luego guiar la biopsia.

Las imágenes de RMN y ETR se solapan mediante una superposición mnemónica durante la biopsia, utilizando un documento impreso o mostrando imágenes de la RMN en la pantalla de una estación de trabajo ubicada en la sala de ETR, adyacente a la plataforma de biopsia. Una vez que se localiza el objetivo en la resonancia magnética, el médico utiliza este conocimiento para apuntar la aguja de biopsia al área de la próstata donde la resonancia magnética preliminar muestra una lesión.⁵⁹

La superposición cognitiva se utilizó inicialmente de forma predeterminada, ya que no se disponía de ninguna alternativa para utilizar los resultados de la resonancia magnética como guía de biopsia. Desafortunadamente, depende en gran medida de la experiencia y la capacidad del usuario para traducir los resultados de la resonancia magnética a la ETR sin una superposición física de las dos imágenes. Además, la ecografía se realiza utilizando una serie de planos oblicuos en contraste con los planos axiales en la RMN que suelen ser ortogonales a la mesa, lo que introduce una mayor complejidad en el procedimiento. Por último, los métodos de fusión cognitiva carecen de la capacidad de rastrear y registrar los sitios de biopsia lo cual es una consideración importante tanto para los procedimientos repetidos

como para la vigilancia activa en la que la documentación de los objetivos previos y los sitios de biopsia puede ser muy valiosa.⁵⁹

Aunque el registro cognitivo puede agregar algún valor a la BxS, se puede predecir intuitivamente que las diferencias en la orientación de los cortes durante la adquisición de resonancia magnética estrictamente axiales y la exploración oblicua de las sondas transrectales de disparo final pueden no coincidir con precisión con el tracto de la aguja y el objetivo. Además, la precisión del registro cognitivo también depende del grado de experiencia en imágenes de próstata.⁷⁵

El *registro basado en sensores* consiste en rastrear en tiempo real la sonda transrectal con un dispositivo magnético, logrando un sistema de posicionamiento global que superpone en tiempo real la imagen de próstata en ambas modalidades. Su principal limitación es que no tiene en cuenta el movimiento de la próstata y del paciente durante la biopsia. Se han desarrollado dos sistemas (Artemis y Uronav) para sortear parcialmente este inconveniente.⁵⁹

Esta técnica consiste en un registro geométrico rígido realizado después de que los puntos de referencia emparejados hayan sido seleccionados tanto en ETR como en RMN (fase de planificación). El registro rígido de última generación se realiza con un dispositivo de navegación (sensor), magnético en la mayoría de los casos. Una vez que los conjuntos de datos de T2-RMN se han cargado en el software, las coordenadas espaciales de la sonda de ultrasonido se calculan mediante el dispositivo de seguimiento compuesto por un transmisor colocado cerca del paciente y un receptor colocado en la sonda transrectal. La fase de planificación del registro requiere definir pares de puntos de referencia anatómicos entre RMN y ETR mediante tres puntos, un plano o marcadores internos, seleccionados en RMN y luego localizados en ETR durante la exploración de próstata en tiempo real.⁵⁹

Una vez que se considera aceptable la superposición de ETR-RMN, se activa el sistema de navegación (fase de guía de la biopsia), lo que permite una exploración ultrasónica transrectal en tiempo real y una navegación guiada por RMN. Las

biopsias se realizan hacia la imagen registrada, asumiendo que no se produce ningún movimiento del paciente ni ningún desplazamiento o deformación de la próstata por la sonda transrectal.⁵⁹

El *registro basado en órganos* (Koelis) no tiene como objetivo rastrear la sonda transrectal, sino la propia próstata para calcular en una adquisición la forma de la próstata, lo que permite un registro con la forma tridimensional correspondiente. Este sistema no está limitado por el movimiento de la próstata y / o paciente y permite una deformación del órgano durante el registro. La fase de planificación del registro basado en órganos requiere una adquisición 3D del volumen prostático que se realiza con una sonda transrectal motorizada. La adquisición es automática y no requiere manipular la próstata para ensamblar imágenes 2D en un volumen 3D, evitando así el desplazamiento de órganos. El volumen de la próstata 3D-ETR se muestra en la pantalla.⁵⁹

Una vez que el objetivo se ha delineado en la imagen de resonancia magnética registrada con la imagen transrectal de referencia, se realiza una adquisición 3D transrectal con la sonda apuntando a la ubicación supuesta del objetivo.

A esto le sigue un registro de imagen monomodal entre la imagen ecográfica transrectal de referencia, obtenida previamente durante el registro ETR-RMN, y el volumen 3D transrectal adquirido justo antes de la biopsia.

Si el objetivo es visible en ETR, se activa la pistola de biopsia y se realiza una adquisición transrectal 3D, con la aguja en su lugar. Después se muestra si la trayectoria de la aguja se ha topado con el objetivo. Esto se puede comprobar de forma indiferente en la imagen de ETR o RMN. Si el objetivo no es visible en ETR, se realiza una biopsia virtual apuntando a la supuesta ubicación por ETR del objetivo sin activar la pistola de biopsia para asegurar que el trayecto virtual atraviesa el objetivo. Puede ser necesario un ajuste y la biopsia virtual se repite hasta que se obtiene la correspondencia del tracto de la aguja y el objetivo y entonces se activa la pistola de biopsia intentando obtener entre 1-3 cilindros por cada lesión objetivo.⁵⁹

Una publicación en *European Radiology* de 2013 por Van den Ven y cols. evaluó la precisión requerida de las herramientas de registro en el contexto específico de apuntar a componentes de cáncer de alto grado dentro del tumor. El estudio demostró que era necesaria una alineación espacial de 1,9 mm para clasificar correctamente el 95% de los tumores. Este error de focalización está dentro del rango del observado con los sistemas de registro de imágenes.⁷⁹

Debido a que el registro basado en órganos aplica una deformación del órgano tanto en la planificación como en la fase de guía de la biopsia, esta tecnología representa actualmente el estado del arte de la biopsia por fusión, a expensas de un tiempo de cálculo que requiere, durante la fase de guía de la biopsia, unos segundos para tener el registro imágenes en pantalla en lugar de control en tiempo real.⁵⁹

2.5.2 Justificación de la biopsia fusión y sus implicaciones.

La decisión de tomar una biopsia de próstata se basa en la voluntad de detectar un CaP significativo en hombres con una esperanza de vida razonablemente larga e idealmente que alberguen un tumor aún curable. Por lo tanto, se admite en todo el mundo que la biopsia y las investigaciones de estadificación adicionales deben estar indicadas solo si afectan el manejo del paciente.

La toma de decisiones de biopsia actual, basada en niveles de PSA y / o hallazgos del TR, tiene varios inconvenientes. El sobrediagnóstico de tumores insignificantes, que puede conducir a un tratamiento radical innecesario, es ahora un hallazgo establecido. El infradiagnóstico de un tumor agresivo también ha sido bien enfatizado y el temor a perder o subestimar la agresividad del tumor a menudo conduce a biopsias repetidas y de saturación. Se ha observado así un aumento sustancial de la morbilidad inducida por biopsias, principalmente representada por prostatitis, especialmente en pacientes sin cáncer y en aquellos con biopsias repetidas.

Por tanto, resulta legítimo identificar a los hombres con CaP potencialmente significativo desde el punto de vista clínico antes de la biopsia y evitar la detección de tumores insignificantes mediante biopsias innecesarias. Para lograr este objetivo, la localización de tumores importantes mediante imágenes es un paso previo necesario para permitir una estrategia de biopsia únicamente dirigida.⁵⁹

Los algoritmos diagnósticos que incorporan el uso de la RMN en el diagnóstico del CaP cada vez cobran más fuerza. La resonancia magnética debe recomendarse antes de una segunda serie de biopsias en pacientes con una sospecha persistente de cáncer de próstata. La biopsia dirigida por RMN debe realizarse para evitar tomar muestras de la próstata en las mismas áreas que durante la biopsia inicial ya que existe una creciente evidencia de que las biopsias aleatorias en áreas sin anomalías en la resonancia magnética no demuestran cáncer o diagnostican tumores insignificantes.⁸⁰

El concepto de la lesión índice y sus implicaciones pronósticas obligan a que, para detectar el tumor dominante, se deben tomar imágenes del órgano con resonancia magnética multiparamétrica y se debe utilizar la precisión del registro de imágenes ETR-RMN para apuntar a áreas sospechosas, como se realiza en otros órganos del cuerpo.¹⁶

El concepto de la estrategia de biopsia guiada por fusión RMN-ECO está ganando más y más aceptación global. En una estrategia de biopsia únicamente dirigida se pueden biopsiar un número total menor de pacientes, con una mayor proporción de ellos diagnosticados de cáncer de próstata clínicamente significativo, así como un menor número de diagnósticos de cáncer clínicamente insignificante. Sin embargo, se requiere más investigación clínica antes de que esta estrategia esté lista para la adopción generalizada.⁷⁵

Diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas han sido publicadas durante los últimos años valorando y elogiando los beneficios de la estrategia de biopsia de próstata dirigida por los hallazgos de la RMNmp, específicamente en cuanto a la

reducción del sobrediagnóstico del cáncer de próstata indolente y de los efectos adversos asociados a estrategias de biopsia basadas en la saturación.

En 2019 Veeru Kasivisvanathan, discípulo de Hashim Ahmed, Mark Emberton y Caroline Moore del University College of London, publicó notablemente en *European Urology* su artículo: *Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis* donde incluyó 68 estudios con un total de 14.709 pacientes que recibieron tanto biopsias dirigidas por resonancia como biopsias sistemáticas o fueron asignados al azar para recibir una de esas pruebas. La biopsia fusión detectó más pacientes con cáncer clínicamente significativo que la biopsia sistemática y menos casos con cáncer clínicamente insignificante que la biopsia sistemática.⁸¹

En conclusión, esta revisión sistemática destaca que, en los hombres con sospecha clínica de cáncer de próstata, la biopsia fusión detecta más cáncer clínicamente significativo y menos cáncer indolente que la biopsia sistemática y requiere menos cilindros de biopsia. Por lo tanto, la biopsia dirigida por fusión, en cualquiera de sus modalidades, es una estrategia de diagnóstico alternativa atractiva a la biopsia sistemática para el diagnóstico de cáncer de próstata.⁸¹

2.5.3 La fusión cognitiva y sus resultados

La fusión cognitiva consiste en apuntar a un área sospechosa durante la biopsia con el conocimiento de la ubicación de la lesión identificada en ETR-RMN. Las imágenes de RMN y ETR se superponen mediante una superposición mediada por la percepción y la memoria durante la biopsia, utilizando un documento impreso o mostrando imágenes de la RMN (o el sector map de ésta) en la pantalla de una estación de trabajo. El valor de esta técnica ha sido estudiado por múltiples análisis comparando los resultados de biopsias cognitivas dirigidas con biopsias sistemáticas.

En 2011, Haffner y sus colegas evaluaron una cohorte de 555 pacientes con un cribado de cáncer de próstata anormal (TR anormal o PSA elevado). Cada paciente se sometió a una resonancia magnética antes de la biopsia seguida de 10 a 12 biopsias sistemáticas extendidas guiadas por ETR (BxS) más dos biopsias dirigidas de áreas sospechosas en la resonancia magnética. La tasa global de detección de cáncer fue 302/555 (54%). Para todos los cánceres, las tasas de detección de biopsia sistemática y biopsia dirigida fueron 96% (290/302) y 78% (236/302), respectivamente. De 302 cánceres detectados, 249 (82%) fueron significativos y 53 (18%) fueron insignificantes.

Se concluyó que la biopsia de fusión cognitiva había mejorado la precisión de detección de cánceres clínicamente significativos sobre BxS ($p < 0,001$). Además, la biopsia dirigida estimó con mayor precisión la carga tumoral ($p = 0,002$) al tiempo que detectó un 16% más de casos de alto grado (patrón de Gleason 4 y 5).¹⁶

Park y col. realizaron un estudio prospectivo similar en pacientes que tenían un PSA elevado y no tenían biopsia previa. Nuevamente, la biopsia de fusión cognitiva tuvo una tasa de detección más alta (29,5% frente a 9,8%, $p = 0,03$) y una tasa de detección de CaP por cilindro significativamente más alta (9,9% frente a 2,5%, $p = 0,00$).⁸²

En pacientes con una biopsia previa negativa, los datos también parecen favorecer la biopsia de fusión cognitiva sobre la BxS. En un estudio prospectivo Sciarra et al aleatorizaron pacientes asignados al azar con una biopsia negativa previa y niveles elevados de PSA a la BTRP estándar o la biopsia dirigida por fusión cognitiva. Se diagnosticaron casi el doble de cánceres de próstata en el grupo de biopsia dirigida (46% frente a 24%). Además, en un análisis paciente por paciente, se encontró que la biopsia de fusión cognitiva detectaba con precisión el 90,7% de los CaP clínicamente significativos.⁸³ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que se tomaron más núcleos (media = 12,17) en el grupo de biopsia de fusión en comparación con el grupo de BxS (media = 10), lo que explica al menos parte de la diferencia.

En 2012 Moore et al publicaron en *European Urology* un estudio donde revisaron sistemáticamente la literatura para comparar la precisión de la biopsia dirigida por resonancia magnética con la biopsia transrectal estándar en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo.¹⁴ Reportaron que cuando se aplicó RMN a todos los hombres con sospecha de neoplasia de próstata que no habían recibido biopsias previas, el 62% (374 de 599) presentaban anomalías en la misma. Al someterlos a biopsias dirigidas, al 66% (248 de 374) se le detectó cáncer de próstata. Tanto la biopsia dirigida como la estándar detectaron cáncer clínicamente significativo en el 43% de los casos (236 o 237 de 555, respectivamente).

El mismo año Watanabe et al estudiaron una muestra de 1448 pacientes que separaron en un grupo A y B según si presentaban o no lesiones sospechosas en el mapa ADC de la RMNmp respectivamente, estratificando 890 pacientes al grupo A y 558 al grupo B. El grupo A recibió biopsias sistemáticas y de 2-4 cilindros adicionales por biopsias dirigidas y el grupo B solo biopsias sistemáticas.⁸⁴ La tasa de detección de cáncer fue del 70,1% (IC del 95%: 67-73) para el grupo A; superior a la del global de pacientes (48,1%; IC del 95%: 46-51) y a la del Grupo B (13,1%; IC del 95%: 10-16) y el VPP para lesiones anteriores fue de 90 %. Hubo diferencias significativas ($P < 0,001$) en la tasa de detección de cáncer entre los grupos A y B.

Robertson y Moore en 2013 publicaron en *Nature reviews* sus conclusiones de que el registro visual para la biopsia dirigida daba como resultado una mayor detección de cánceres de próstata clínicamente significativos en comparación con un enfoque de biopsia sistemática no dirigida, así como mayor longitud de cáncer por cilindro biopsiado y mayores puntuaciones máximas de Gleason, lo que sugiere que es más probable que la biopsia dirigida muestre el área de mayor carga tumoral.⁸⁵

Labanaris y sus colegas evaluaron a 260 pacientes con una biopsia negativa previa que posteriormente se sometieron a una resonancia magnética multiparamétrica, estratificando a los pacientes a una BTRP de 18 cilindros si la resonancia magnética era negativa o a una BTRP de 18 cilindros + fusión cognitiva si la resonancia magnética era sospechosa de cáncer.

Este estudio encontró que el 65% de los pacientes tenían lesiones sospechosas en la resonancia magnética y que la fusión cognitiva tenía una tasa de detección de CaP significativamente más alta que los cilindros únicamente por BxS (56% frente al 18%), aunque el brazo de resonancia magnética del estudio estaba claramente enriquecido para tumores de mayor riesgo.⁸⁶

Puech et al en 2013 comparó la biopsia de fusión dirigida por RMN / ETR (cognitiva y basada en software) con BxS guiada por ETR en un ensayo prospectivo de 95 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. Los pacientes se sometieron a BxS de 12 cilindros seguida de una biopsia dirigida de 4 núcleos (dos cognitivos y dos con software de coregistro). Los cilindros 3 y 4 se apuntaron con el uso de un sistema de fusión de imágenes de resonancia magnética transrectal 3D computarizado en tiempo real.

Consistía en un sistema de seguimiento electromagnético compuesto por un transmisor colocado al lado de la cama del paciente con un pequeño soporte de seguimiento montado en la sonda de ultrasonido y software específico (MyLab Navigator; MedCom, Darmstadt, Alemania).⁸⁷ En general, la combinación de ambas técnicas de biopsia dirigida fue significativamente mejor que la biopsia sistemática de 12 cilindros para ayudar a identificar el cáncer en los 123 objetivos de imágenes de resonancia magnética ($p = 0,0009$).

Para los 95 pacientes con lesiones objetivo en las imágenes de RMN, las tasas individuales de positividad de BxS y biopsia dirigida para CaP fueron del 59% (56 de 95) y del 69% (66 de 95), respectivamente ($p = 0,033$). Solo para CaP clínicamente significativo, las tasas de positividad fueron 52% (49 de 95) para BxS y 67% (64 de 95) para biopsia dirigida ($P = 0,0011$).⁸⁷ Con la combinación de BxS y biopsia dirigida, se identificó cáncer en 72 de 95 pacientes (76%) y CaP clínicamente significativo en 65 de 95 pacientes (68%).

A pesar de los resultados negativos de la BxS en 16 (17%) de 95 pacientes se obtuvieron resultados de biopsia dirigida que fueron positivos para cáncer. A la inversa, con la biopsia dirigida no se identificó cáncer en 6 de 95 pacientes (6 %), mientras que, con la BxS, se identificó cáncer en la misma región o en una región adyacente. Dos de estos seis pacientes tenían un cáncer clínicamente insignificante.⁸⁷

La media de longitud del eje más largo para las lesiones objetivo en la RMN fue de 14,9 mm (DE: 6,5; RIC 6–38 mm), sin diferencias significativas entre los positivos (14,8 mm) y los negativos (14,6 mm) para cáncer. Setenta de los 123 objetivos de imagen por RMN (57%) se ubicaron en las regiones posteriores de la glándula y 53 (43%) se ubicaron en las regiones anteriores. Los resultados de o bien la BxS o la dirigida fueron positivos en 84 de 123 (68%) de las lesiones objetivo, en 47 de 70 (67%) de objetivos posteriores y en 37 de 53 (70%) de objetivos anteriores.

En el subgrupo de 70 lesiones posteriores, la BxS se comportó de manera idéntica a la biopsia dirigida, con 42 (60%) cánceres detectados con BxS y 41 (59%) cánceres detectados con biopsia fusión ($p = 0,76$) Sin embargo, en el subgrupo de 53 objetivos de imágenes de RMN anteriores (cuernos anteriores de ZP, ZT o estroma fibromuscular anterior), la BxFUS se desempeñó mejor que la BxS, ayudando a identificar 36 (68%) cánceres, mientras que la BxS detectó solo 16 (30%) cánceres ($P, .0001$).

En 51 de las lesiones objetivo visualizadas en RMN, los resultados de ambas BxS y dirigida fueron positivos para cáncer (41 %).⁸⁷ En el grupo de 51 de los 123 objetivos de resonancia magnética con resultados positivos de BxS y dirigida, la longitud media del cilindro fue de 11,6 mm (DE: 2,8; RIC 5-18 mm) y 12,8 mm (DE: 3,0; RIC 5-23 mm) para BxS y dirigida respectivamente ($p = 0,01$). En 36 de 51 objetivos de imágenes por RMN (71%), la biopsia sistemática y dirigida produjeron grupos de puntuación de Gleason idénticos: 21 para el grupo A (Gleason 3 + 3), 10 para el grupo B (Gleason 3 + 4), tres para el grupo C (Gleason 4 + 3) y dos para el grupo D (Gleason 4 + 4 o superior).⁸⁷

El diseño de este estudio elimina el sesgo del estudio de Labanaris, aunque todavía está sujeto a un sesgo causado por un mayor número de biopsias dirigidas por resonancia magnética. Si bien el estudio no encontró diferencias entre los resultados de la biopsia guiada por fusión cognitiva y los resultados de la biopsia por fusión con software de coregistro, cabe señalar que los autores tenían una gran experiencia en la fusión cognitiva.

En un estudio publicado por García Bennet en 2014 sobre la utilidad de la biopsia guiada cognitivamente por resonancia magnética multiparamétrica para diagnosticar la lesión dominante del cáncer de próstata se biopsiaron 53 pacientes por elevación progresiva del PSA tras hacer una RMNmp por vía transperineal con control ecográfico. Las 3 primeras muestras se obtuvieron de la lesión objetivo determinada por la RMNmp y posteriormente se obtuvieron 9 cilindros de manera sistemática. El anatomopatólogo valoró los 12 cilindros sin saber cuáles correspondían a las biopsias dirigidas y cuáles a las biopsias sistemáticas. La edad media de los pacientes fue de 65 (48-71) años y la del PSA de 12,6 (2,3-90) ng/mL.

Se diagnosticaron 29 tumores de próstata. En 20 de ellos las biopsias dirigidas fueron positivas y las sistemáticas negativas; en 7 las biopsias dirigidas y sistemáticas fueron positivas (tumores multifocales) y en 2, las biopsias dirigidas fueron negativas y las sistemáticas positivas. La tasa de positividad de la BTRP-fc fue del 50,9% (27/53), y en los pacientes con biopsias previas negativas del 46,3% (19/41). En 89,7% de los casos (26/29), el nódulo dominante fue diagnosticado por las biopsias dirigidas, pero de haber realizado únicamente estas no se hubieran diagnosticado 2 pacientes (3,8%, 2/53) y se hubiera infraestadificado uno (1,8%, 1/53) en el que no se obtuvo muestra de la lesión adecuada para otorgarle un valor Gleason.⁸⁸

Wegelin en 2016 publicó en *European Urology* un estudio evaluando si las biopsias guiadas por resonancia magnética tenían mayores tasas de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo en comparación con las BxS, analizando qué técnica guiada por resonancia magnética tiene la tasa de detección más alta.

Los autores concluyeron las biopsias dirigidas tenían tasas de detección más altas de cáncer de próstata clínicamente significativo en comparación con las sistemáticas, ya que las primeras omitieron el 10 % de los cánceres significativos versus el 21 % de las segundas.⁸⁹ Las biopsias dirigidas por fusión cognitiva no difirieron significativamente en su sensibilidad para predecir CaP clínicamente significativo versus las otras técnicas.

En una revisión de 2017 realizada por Giganti y Moore evaluando diferentes técnicas de biopsias dirigidas analizaron cuatro estudios que incluyeron un total de 556 pacientes y no pudieron demostrar diferencias significativas entre el registro visual y el asistido por software en la detección del cáncer clínicamente significativo, utilizando definiciones de cáncer clínicamente significativo que comprendían desde Gleason $\geq 3 + 4$ hasta una longitud máxima de cáncer por cilindro de 4 mm.¹⁵

En mayo de 2018 se publicaron resultados del grupo de estudio PRECISION (Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not?) quienes, en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de no inferioridad, asignaron a pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata que no se habían sometido a una biopsia previamente a dos grupos: un grupo a realizar una resonancia magnética (con o sin biopsias dirigidas dependiendo de los resultados de la RMN) o realizar biopsias sistemáticas guiadas por ecografía transrectal estándar.⁴⁶

El resultado principal fue la proporción de CaP clínicamente significativo. Un total de 500 hombres se sometieron a aleatorización en 25 centros en 11 países. El registro de la biopsia dirigida por resonancia magnética (es decir, la coincidencia de la imagen del objetivo en la resonancia magnética con la imagen en tiempo real de la próstata durante la biopsia) podría realizarse mediante registro visual o registro asistido por software y podría realizarse por vía transrectal o transperineal, según la experiencia local.

En el grupo de biopsia dirigida por resonancia magnética, 71 de 252 hombres (28%) tuvieron resultados de resonancia magnética que no sugerían cáncer de próstata, por lo que no se sometieron a una biopsia. Se detectó cáncer clínicamente significativo en 95 hombres (38%) en el grupo de biopsia dirigida por resonancia magnética, en comparación con 64 de 248 (26%) en el grupo de biopsia estándar.⁴⁶ Los autores concluyeron que el uso de la evaluación del riesgo con RMN antes de la biopsia y la biopsia dirigida por RMN fue superior a la biopsia guiada por ecografía transrectal estándar en hombres con riesgo clínico de cáncer de próstata que no se habían sometido a una biopsia previamente.

En nuestro país en junio de 2018 se publicó en Actas Urológicas Españolas los resultados del trabajo de un grupo del Hospital Gregorio Marañón liderados por Barbas Bernardos valorando la efectividad de la biopsia de próstata por fusión cognitiva en pacientes con biopsia previa negativa.^{90 91} Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de 144 pacientes desde julio 2013 hasta julio 2017 a los que se les había realizado al menos una BTRP dirigida por ecografía y una RMNmp previa. Para el tratamiento estadístico de los datos las áreas de la clasificación PI-RADS pZa, pZpl y pZpm se agruparon bajo el nombre de zona periférica (ZP), las áreas Tza, Tzp y CZ bajo el nombre zona transicional (ZT) y las áreas AS como zona anterior (ZA) lo cual hemos importado a nuestro modelo metodológico.

La mediana de edad fue de 67 (IQR: 62-72) años, la mediana de PSA fue de 8,2 (IQR: 6,2-12) ng/ml y la mediana de volumen de la próstata medido por ecografía fue de 48 (IQR: 36-65) cc. Se identificó un nódulo en la RMN en la ZP en 97 (67,4%) casos, en la ZT en 29 (20,1%) y en la ZA en 41 (28,5%). Los nódulos de la RMN se clasificaron como PI-RADS 3 en 40 (27,8%) pacientes, PI-RADS 4 en 74 (51,4%) pacientes y PI-RADS 5 en 30 (20,8%) casos.

En 64 (44,4%) pacientes se diagnosticó un CaP en la biopsia. En el 45,7% (42 casos) de los pacientes con nódulo en la ZP, en el 36,4% (8 casos) en la ZT y en 67,9% (19 casos) en la ZA. Cinco pacientes tuvieron tumor en más de una zona. En los pacientes con PI-RADS 3 se obtuvo un 17,5% (7/40) de cáncer, en los PI-

RADS 4 un 47,3% (35/74) y en los PI-RADS 5 un 73,3% (22/30) ($p = 0,0001$). Los tumores diagnosticados fueron clasificados por el patólogo como ISUP 1: 30 casos (46,9%), ISUP 2: 18 casos (28,1%), ISUP 3: 8 casos (12,5%), ISUP 4: 6 casos (9,4%) e ISUP 5: 2 casos (7,8%). Aunque no está reportado en el artículo original la tasa de detección de CaP clínicamente significativo que obtuvieron se puede calcular en un 53,1 % del total de los tumores diagnosticados.

Los autores concluyeron que la BTRP-fc se plantea como una técnica que, siendo asequible económicamente, presenta porcentajes de detección de CaP que superan las conseguidas por la BTRP aleatorizada clásica y que compiten con las otras dos modalidades de BTR dirigida (fusión por software, guiada por RMN).⁹⁰

En nuestro medio el estudio más reciente, al momento de escribir esta tesis, que había evaluado el rendimiento de la BTRP-fc, es el de Celma et al, publicado en 2019 en Actas Urológicas Españolas en el cual estudiaron una cohorte de 314 hombres que tenían lesiones PI-RADS ≥ 2 en resonancia magnética multiparamétrica y se sometieron prospectivamente a BTRP obteniendo dos núcleos por área sospechosa hasta un máximo de tres áreas y una BxS de 12 núcleos periféricos.⁹² La media de edad fue de 68 años, de PSA 6,1 ng/mL, de volumen prostático 50 grs y las lesiones clasificadas como PIRADS 4 o 5 comprendían el 56,1 % del total de las lesiones.

Se consideró CaPs cuando el sistema de calificación de la OMS era > 2 (Gleason 4 + 3 o superior). Se diagnosticó CaP en 133 pacientes (42,4%), de los que 83 (62,4%) fueron CaPs. Entre los 113 CaP diagnosticados, la BxS detectó 114 (85,0%), mientras que la BTRP-fc detectó 103 (77,4%), $p < 0,001$. Entre los 46 pacientes con PI-RADS 2 (14,6%) se encontraron 8 CaP (17,4%), siendo uno de ellos CaPs (2,2%), Entre 92 pacientes con PI-RADS 3 (29,3%) se detectaron 18 CaP (19,6%), siendo 5 CaPs (5,4%). Finalmente, entre los 176 pacientes con PI-RADS 4-5 (56,1%) se detectaron 107 CaP (60,8%) siendo 75 CaPs (42,6%) y el VPP para CaP en general en lesiones PI-RADS 3 y PI-RADS 4-5 fueron del 10,9 y del 50%, mientras que para CaPs fueron del 5,4 y del 36,4%, respectivamente.

Entre los 83 hombres con CaPs, la BxS detectó 64 (77,1%), mientras que la BPTRP-fc detectó 71 (85,5%), $p < 0,001$. El odds ratio y el intervalo de confianza del 95% para diagnosticar un CaP en la BTRP-fc respecto a la BxS fue de 0,129 (0,083-0,201), y de 3,552 (2,415-8,225) para diagnosticar un CaPs. Los autores concluyeron que la BTRP-fc es más efectiva y eficiente que la BxS para detectar CaPs pero aún no se recomienda reemplazarla de manera segura porque podría no detectar hasta un 19 % del CaP y 10 % del CaPs. ⁹²

En resumen, la evidencia sugiere que la fusión cognitiva se dirige con mayor precisión al cáncer de próstata que a la biopsia aleatoria por ultrasonido transrectal y no parece inferior a otros métodos de registro en la identificación de CaPs.⁸⁹ Aún se necesitan más estudios para comparar la eficacia de la fusión cognitiva con otros métodos de biopsia guiada por resonancia magnética. Sin embargo, persisten limitaciones con respecto a la formación adecuada de los operadores para lograr resultados consistentes y reproducibles con esta técnica de dirigir las biopsias de próstata. ⁵⁰

3. Objetivos de la investigación.

3.1 Objetivo Principal:

Determinar la tasa de acierto diagnóstico de la biopsia de próstata transrectal ecodirigida orientada por fusión cognitiva en el diagnóstico de cáncer de próstata en la muestra de pacientes estudiados.

3.2 Objetivo secundario:

Determinar la tasa de acierto diagnóstico de la biopsia de próstata transrectal ecodirigida orientada por fusión cognitiva en el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo en la muestra de pacientes estudiados.

3.3 Objetivo exploratorio:

Estudiar la relación de las variables clínicas: edad, PSA, volumen prostático, PIRADS de la lesión índice, tamaño de la lesión índice, ubicación de la lesión índice y número de cilindros obtenidos durante la biopsia con la presencia de cáncer de próstata en la biopsia transrectal ecodirigida orientada por fusión cognitiva en la muestra de pacientes estudiados.

4. Sistema de hipótesis.

4.1 Hipótesis principal:

La biopsia transrectal de próstata orientada por fusión cognitiva puede ser un indicador diagnóstico para cáncer de próstata en la muestra de pacientes estudiados.

4.2 Hipótesis secundaria:

La biopsia transrectal de próstata orientada por fusión cognitiva puede ser un indicador diagnóstico para cáncer de próstata clínicamente significativo en la muestra de pacientes estudiados.

4.3 Hipótesis exploratoria:

Las variables clínicas: edad, PSA, volumen prostático, PIRADS de la lesión índice, tamaño de la lesión índice, ubicación de la lesión índice y número de cilindros obtenidos durante la biopsia podrían estar relacionadas con la presencia de cáncer de próstata en la muestra de pacientes estudiados.

5. Materiales y marco metodológico.

5.1 Diseño del estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo en aquellos pacientes a quienes se les realizó biopsia prostática por fusión cognitiva en el Hospital Verge de la Cinta en la ciudad de Tortosa entre enero de 2014 y diciembre de 2018.

5.2. Población y muestra de estudio.

Los participantes potencialmente elegibles fueron identificados en la consulta del servicio de Urología del Hospital Virgen de la Cinta en Tortosa entre los años 2014 y 2018. El muestreo fue de tipo no probabilístico por conveniencia.

Los participantes fueron elegidos sobre la base de los siguientes criterios de inclusión:

- Haberse sido realizada al sujeto una RMNmp de próstata por sospecha de neoplasia de próstata.
- Haberse observado una lesión en la RMNmp clasificada como PIRADS ≥ 3 .
- Haberse realizado una biopsia de próstata dirigida según la información proporcionada por la RMNmp.

Se excluyeron del estudio los participantes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Tener diagnóstico previo de cáncer de próstata.
- No haberse observado en la RMNmp lesiones objetivo o aquellas con PIRADS 1-2.
- No haberse realizado biopsia de próstata dirigida según los hallazgos de la RMMmp.

5.3 Procedimientos del estudio.

5.3.1 Resonancia magnética multiparamétrica.

Se les realizó a todos los pacientes incluidos en el estudio una RMNmp con equipos 1.5 o 3 Teslas en Clínica Creu Blanca en Barcelona o en el Hospital Joan XXIII de Tarragona indistintamente y los radiólogos que interpretaron las imágenes de la RMN se adhirieron al sistema PI-RADS v.1.0 (2012) y PI-RADS v2.0 (2014). Los estudios de RMN que se habían informado bajo los criterios PI-RADS v1.0 fueron revisadas y codificadas por un único radiólogo según el sistema PI-RADS v2.0 para hacer más homogéneos los datos. El radiólogo aportaba un esquema del sector map del PIRADS V2 en un archivo adjunto a las imágenes y al informe de la resonancia donde señalaba la lesión índice objetivo (Figura 1). En caso de coexistir múltiples lesiones, la lesión índice correspondía a la de mayor clasificación PIRADS y/o tamaño.

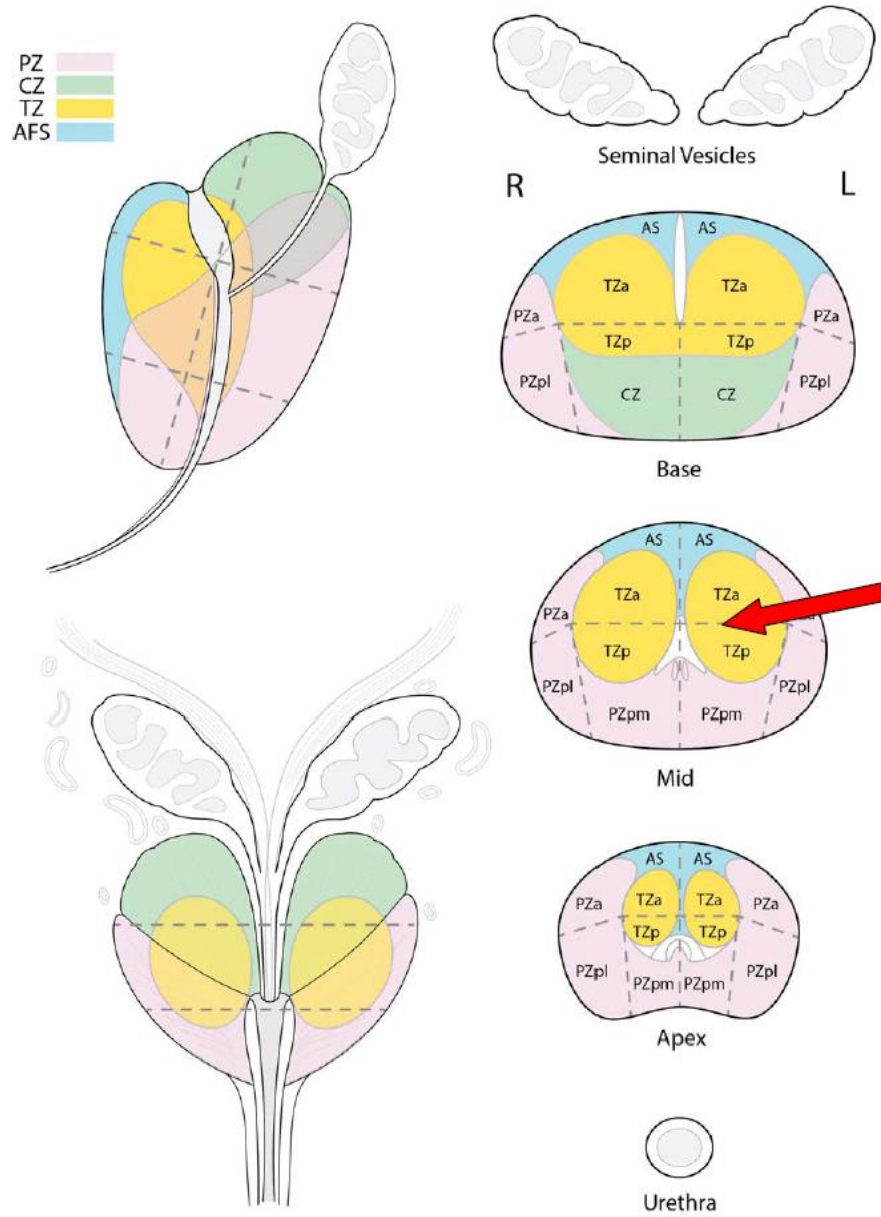
5.3.2 Biopsia de próstata transrectal con fusión cognitiva.

Los participantes fueron sometidos al index test (BTRP-fc) sin consentimiento informado previo dado que la realización de este no suponía un aumento del riesgo de complicaciones o disminución del rendimiento de la biopsia de próstata (dado que se obtuvieron también cilindros de manera sistemática al igual que el estándar de referencia) ni el estudio de estos datos suponía un riesgo para la exposición de los datos personales de ninguno de los pacientes.

5.3.2.1 Index test (BTRP-fc):

La prueba se realizó en el gabinete de exploraciones ambulatorias del servicio de Urología bajo condiciones de esterilidad y previa quimioprofilaxis antibiótica con Ciprofloxacino 500mgrs vía oral durante 5 días a iniciar la noche antes del procedimiento y dos enemas de limpieza (uno la noche anterior y otro la misma mañana de la biopsia).

Figura 1: esquema del sector map PI-RADS V2.0 señalando un área objetivo.



Con el paciente en posición de litotomía y bajo anestesia local infiltrativa rectal se introducía el transductor ecográfico transrectal hasta situarlo en el plano axial donde se observaba el mayor volumen prostático en los planos antero-posterior y transversal definiendo así la porción o tercio medio de la glándula y con esta referencia se distinguían la base o tercio superior (definida por la proximidad con las vesículas seminales) y el ápex prostático (definida por la continuidad con la uretra) y se ubicaba cognitivamente el área prostática correspondiente al área marcada en el sector map de la resonancia donde teóricamente estaría ubicada la lesión índice.

A través del canal de trabajo de la guía adaptada al transductor ecográfico se introducía la aguja según el procedimiento standard acoplada a una pistola automática Bard y se disparaba para realizar la biopsia de esa zona obteniendo 2-3 cilindros del área sospechosa y 10-12 de manera sistemática del resto de la glándula. No se reportaron de manera independiente los cilindros dirigidos a la lesión índice y se remitieron en conjunto con los del lóbulo lateral al que pertenecía.

5.3.2.2 Reference standard (BxS):

La biopsia prostática sistemática es igual que la BTRP-fc en cuanto a método del procedimiento excepto que se realizan disparos aleatorios de cada lóbulo prostático hasta completar entre 10-12 cilindros (de la zona periférica principalmente) sin especial atención a ninguna área en específico.

A todos los pacientes estudiados se les realizó también la biopsia sistemática ya que la combinación de los dos abordajes maximiza la detección de cáncer clínicamente significativo y por motivos de seguridad oncológica aún no se ha recomendado abandonar la realización de esta.⁹³

El resultado del index test en categorías se determinó como positivo o negativo (para la presencia de cualquier tipo de CaP en la muestra examinada) y es el mismo usado para el reference standard.

5.3.3 Estudio anatomopatológico.

Una vez obtenida la muestra de cada paciente se remitió para análisis histopatológico según la práctica habitual y fueron clasificadas según el Gleason Score Grading System y asignado un orden según el ISUP scoring system.

5.3.4 Registro de los datos.

Posteriormente a disponer de los resultados se realizó una revisión de las historias clínicas de estos pacientes y se procedió a rellenar la base de datos con las variables en estudio.

5.4 Variables en estudio.

5.4.1 Variable principal:

Presencia de cáncer de próstata en la biopsia por fusión cognitiva.

5.4.2 Variable secundaria:

Presencia de cáncer de próstata clínicamente significativo en la biopsia por fusión cognitiva (ISUP score mayor o igual a 2).

5.4.3 Variables clínicas:

- Edad
- PSA.
- Volumen prostático.
- Clasificación PIRADS de la lesión índice.
- Tamaño de la lesión índice.
- Ubicación de la lesión índice.
- Número de cilindros de próstata obtenidos en la biopsia.
- Anatomía patológica de la biopsia (ISUP score).

5.5 Operacionalización de las variables en estudio.

5.5.1 Variable principal:

Presencia de Cáncer en la biopsia: variable cualitativa nominal.

Atributo de la variable: biopsia positiva (1), biopsia negativa (2).

5.5.2 Variable secundaria:

Presencia de CaP clínicamente significativo.

Aquellos pacientes con biopsias positivas con ISUP igual o mayor a 2.

Atributo de la variable: (0) no aplica por BTRP negativa para CaP (1) si (2) no

5.5.3 Variables clínicas:

5.5.3.1 Edad: variable cuantitativa discreta (n).

0: Info no disponible

5.5.3.2 PSA: variable cuantitativa continua (n).

0: Info no disponible

5.5.3.3 Volumen prostático: variable cuantitativa continua (n).

0: Info no disponible.

5.5.3.4 Clasificación PIRADS: variable cualitativa ordinal.

Basada en la clasificación PI-RADS de la lesión índice de la RMN.

Orden de la variable:

0 Info no disponible

3 PIRADS 3

4 PIRADS 4

5 PIRADS 5

5.5.3.5 Tamaño de la lesión índice: variable cuantitativa discreta (n)

Equivalente en milímetros de la lesión índice en su eje mayor.

0: Info no disponible.

5.5.3.6 Ubicación lesión índice.

El Sector MAP original de PI-RADS V2.0 describe 36 áreas anatómicas prostáticas:

BASE:

Anterior right: TZa (1), PZa (2), AS (3).

Anterior left: TZa (4), PZa (5), AS (6).

Posterior right: TZp (7), CZ (8), PZpl (9).

Posterior left: TZp (10), CZ (11), PZpl (12).

MID:

Anterior right: TZa (13), PZa (14), AS (15).

Anterior left: TZa (16), PZa (17), AS (18).

Posterior right: TZp (19), PZpm (20), PZpl (21).

Posterior left: TZp (22), PZpm (23), PZpl (24).

APEX:

Anterior right: TZa (25), PZa (26), AS (27).

Anterior left: TZa (28), PZa (29), AS (30).

Posterior right: TZp (31), PZpm (32), PZpl (33)

Posterior left: TZp (34), PZpm (35), PZpl (36).

En este estudio se han obviado 2 áreas: una correspondiente a las vesículas seminales y otra al esfínter uretral, dado que no ha sido objeto de estudio estudiar la presencia de CaP en estas estructuras y en ninguno de los pacientes hubo intención de biopsiarlas.

Para facilitar el tratamiento de los datos los nódulos de la RMN se reagruparon según el Sector Map de PI-RADS V2 codificándolos de la siguiente manera:

- Ubicación de la lesión índice por TERCIOS anatómicos.

0 No disponible

1 Tercio superior (Base) comprende las regiones del 1-12 de PIRADS 2.0

2 Tercio medio (Mid-gland) comprende las regiones del 13-24 de PIRADS 2.0

3 Tercio inferior (Apex) comprende las regiones del 25-36 de PIRADS 2.0

- Ubicación de la lesión índice por ZONAS anatómicas.

0 Info no disponible.

1 Zona periférica (ZP): comprende las áreas pZa, pZpl y pZpm asignadas a las regiones: 2, 5, 9, 12, 14, 17, 20, 21, 23, 24, 26, 29, 32, 33, 35 y 36 de PIRADS 2.0.

2 Zona transicional (ZT): comprende las áreas Tza, Tzp y CZ asignadas las regiones: 1, 4, 7, 10, 8, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 y 34 de PIRADS 2.0.

3 Zona anterior (ZA): comprende las áreas AS asignadas a las regiones: 3, 6, 15, 18, 27 y 30 de PIRADS 2.0.

5.5.3.7 Número de cilindros obtenidos: variable cuantitativa discreta (n).

0: Info no disponible.

5.5.3.8 Anatomía patológica de la biopsia (ISUP SCORE):
variable cualitativa ordinal categórica.

Orden de la variable:

- 1 Gleason 6
- 2 Gleason 3+4
- 3 Gleason 4+3
- 4 Gleason 8
- 5 Gleason 9-10.

5.6 Explotación de los datos.

Se explotaron los datos en la presente investigación clínica de la manera que se describe a continuación.

5.6.1 Nro. de sujetos totales estudiados.

Número total de casos cuyas historias clínicas fueron revisadas basado en el hecho de haberse sido realizada una RMNmp de próstata por sospecha de neoplasia de próstata en el Hospital Verge de la Cinta en Tortosa entre los años 2014 y 2018, ambos incluidos.

5.6.2 Nro. de sujetos incluidos en el estudio:

Número total de casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

5.6.3 Edad.

- Distribución de la variable en la muestra.

5.6.4 PSA.

- Distribución de la variable en la muestra.
- Distribución de la variable en el grupo con biopsias positivas.
- Distribución de la variable en el grupo con CaP clínicamente significativo.
- Separar los pacientes por rangos de PSA de la siguiente manera:
 - * PSA inferior a 4ng/mL.
 - * PSA entre 4-10 ng/mL.
 - * PSA superior a 10ng/mL.

5.6.5 Volumen prostático.

- Distribución de la variable en la muestra.
- Distribución de la variable en el grupo con biopsias positivas.
- Distribución de la variable en el grupo con CaP clínicamente significativo.
- Separar los pacientes por rangos de volumen prostático de la siguiente manera:
 - * Volumen inferior a 40grs.
 - * Volumen entre 40-60grs.
 - * Volumen superior a 60grs.

5.6.6 Clasificación PIRADS de la lesión índice.

- Distribución de la variable en la muestra.
- Distribución de la variable en el grupo con biopsias positivas.

- Distribución de la variable en el grupo con CaP clínicamente significativo.

5.6.7 Tamaño de la lesión índice.

- Distribución de la variable en la muestra.
- Distribución de la variable en el grupo con biopsias positivas.
- Distribución de la variable en el grupo con CaP clínicamente significativo.

5.6.8 Ubicación de la lesión índice.

- Distribución de la variable según tercios en la muestra.
- Distribución de la variable según tercios en el grupo con biopsias positivas.
- Distribución de la variable según tercios en el grupo con CaP clínicamente significativo.
- Distribución de la variable según zonas en la muestra.
- Distribución de la variable según zonas en el grupo con biopsias positivas.
- Distribución de la variable según zonas en el grupo con CaP clínicamente significativo.

5.6.9 Número de cilindros por biopsia.

- Distribución de la variable en la muestra.
- Distribución de la variable en el grupo con biopsias positivas.
- Distribución de la variable en el grupo con CaP clínicamente significativo.
- Separar los pacientes por rangos de cilindros obtenidos de la siguiente manera:
 - * Inferior a 10 cilindros.
 - * Entre 10-14 cilindros.
 - * Superior a 14 cilindros.

5.6.10 Presencia de Cáncer global (todos los rangos ISUP) en la biopsia.

- Rendimiento global de la biopsia por fusión cognitiva.
- Distribución de la variable según edad y rangos de edad.
- Distribución de la variable según PSA y rangos de PSA.
- Distribución de la variable según volumen prostático y rangos de volumen prostático.
- Distribución de la variable según clasificación PIRADS.
- Distribución de la variable según el tamaño de la lesión índice.
- Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por tercios anatómicos.
- Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas.
- Distribución de la variable según el número de cilindros obtenidos en la biopsia y según el rango de cilindros obtenidos en la biopsia.

5.6.11 Anatomía patológica de la biopsia (ISUP score).

- Distribución de la variable en el grupo con biopsia positiva.

5.6.12 Presencia de CaP clínicamente significativo (ISUP \geq 2).

- Distribución de la variable según edad y rangos de edad en el grupo con biopsia positiva.
- Distribución de la variable según PSA y rangos de PSA en el grupo con biopsia positiva.
- Distribución de la variable según volumen prostático y rangos de volumen prostático en el grupo con biopsia positiva.
- Distribución de la variable según clasificación PIRADS en el grupo con biopsia positiva.
- Distribución de la variable según el tamaño de la lesión índice en el grupo con biopsia positiva.

- Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por tercios anatómicos en el grupo con biopsia positiva.
- Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas en el grupo con biopsia positiva.
- Distribución de la variable según el número de cilindros obtenidos en la biopsia y según el rango de cilindros obtenidos en la biopsia en el grupo con biopsia positiva.

5.7 Análisis estadístico.

Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y las variables continuas mediante índices de tendencia central (media, mediana), y dispersión (desviación estándar [DE] y rango intercuartílico [RIC]).

La variable principal del estudio son los resultados de la biopsia (positiva-negativa) para cualquier tipo de cáncer de próstata y la secundaria los resultados de la biopsia (positiva-negativa) para el cáncer de próstata clínicamente significativo.

Las comparaciones en función del resultado de la biopsia se han realizado mediante el test de la t de Student en el caso de variable variables cuantitativas continuas o test ANOVA (para variables > 2 categorías).

En el caso de no asumir una distribución normal (prueba de Kolmogórov-Smirnov), se ha utilizado el test U de Mann-Whitney o test Kruskal-Wallis respectivamente.

La comparación de variables de tipo cualitativo se ha realizado mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$ o cuando algún valor en la tabla de valores esperados fue inferior a 5).

La relación lineal entre variables cuantitativas continuas se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Cuando las variables cuantitativas se han presentado en forma discontinua como un ordinal, se ha utilizado el coeficiente de correlación "R" de Spearman.

Finalmente, se desarrolló un modelo multivariado de regresión logística por pasos hacia atrás para resultado positivo en la biopsia donde se incluyeron como factores independientes aquellas variables clínicamente relevantes y con un p valor <0.2 en los análisis bivariados. Los resultados se muestran mediante la Odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%.

Las variables cuantitativas Edad y Tamaño de la Lesión se recodificaron en variables de tipo dicotómico mediante la identificación del punto de corte más predictivo para resultado positivo de la biopsia mediante las curvas ROC (del inglés, Receiver Operating Characteristic) y su AUC.

Estos predictores se utilizaron para calcular las distintas probabilidades de resultados positivo siguiendo la siguiente fórmula: $\text{Exp}(\beta) / (1 + \text{Exp}(\beta))$ donde $\beta = -1.619 + 0.891$ (si Edad ≥ 70 años) + 0.906 (si Tamaño Lesión ≥ 12 mm).

La calibración del modelo final se ha evaluado a partir del test de Hosmer Lemeshow y de las curvas ROC. Las diferencias se han considerado estadísticamente significativas con un P valor <0.05.

Se ha utilizado el software estadístico R Studio (V2.5.1) para todos los análisis.

5.8 Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética del del Institut Pere Virgili de las terres del Ebre. En vista de que para la fecha de la solicitud de la aprobación por parte del comité de ética del Institut Pere Virgili de las terres del Ebre el Dr. Juan Manuel Villamizar (autor de la tesis) ya no pertenecía laboralmente al Institut Català de la Salut, por políticas de la empresa se acordó el otorgamiento del visto bueno asignando como investigador principal al Dr. Daniel Cañís, adjunto actual de la unidad de Urología del Hospital Verge de la Cinta, al cual mencionamos como colaborador (apéndice 2).

En este caso se trata de un estudio observacional de tipo retrospectivo sin intervenciones específicas para el paciente por lo que no supondría un cambio en el manejo clínico. Por estos motivos no se solicitó ningún consentimiento informado al paciente. El estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki y la normativa vigente. Se ha mantenido en todo momento la confidencialidad de los participantes cumpliendo la ley de protección de datos 2016/679.

Se adjuntan como apéndices 3 y 4 los certificados de las actividades obligatorias exigidas por la UAB como requisitos previos al depósito de la tesis

5.9. Conflictos de interés.

No se dispone de patrocinio o se declaran conflictos de interés.

6. Resultados.

Se realizó una revisión de todas las resonancias multiparamétricas de próstata realizadas en el Hospital Verge de la Cinta en Tortosa entre los años 2014 y 2018, ambos años incluidos, sumando un total de 175 registros de los cuales 111 casos cumplieron con los criterios de inclusión para el presente estudio.

6.1 Estudio descriptivo de las características clínicas de la muestra.

Los resultados presentados a continuación se resumen en las tablas 1 y 2.

6.1.1 Edad

La edad media de los pacientes estudiados fue de 68.13 años con una desviación estándar (DE): 6,39 y un rango de edades entre 53 y 83 años para la muestra total.

La mediana fue de 68 años con un rango intercuartil (RIC) Q1 de 64 años y un RIC Q3 de 73 años.

Un total de 66 pacientes tenían edades inferiores a 70 años (59,5%) y 45 pacientes tenían una edad igual o superior a 70 años (40,5%).

6.1.2 PSA.

La media de PSA de los pacientes estudiados fue de 8,77ng/mL con una DE: 5,9 y un rango de valores entre 0,34 ng/mL y 49,63 ng/mL.

La mediana fue de 7,28 ng/mL con un RIC Q1 de 5,81ng/mL y un RIC Q3 de 10 ng/mL.

Un subtotal de 10 pacientes (9%) presentaban un rango de PSA inferior a 4 ng/mL, 73 pacientes (65.8%) entre 4 y 10 ng/mL y 28 pacientes (25.2%) igual o superior a 10 ng/mL.

6.1.3 Volumen prostático.

La media del volumen prostático fue de 57,38 gramos (grs) con una DE: 25,08 con un rango que variaba entre 20 y 155 grs.

La mediana fue de 55,5 grs con un RIC Q1 de 40 grs y un RIC Q3 de 68 grs.

Hubo un caso en el que no se registró el volumen prostático, 26 casos en los que el volumen prostático fue inferior a 40 grs (23.6% del total de casos de la muestra) 36 casos en los que el volumen prostático se encontraba entre los 40 y 60 grs (32.7% del total de casos de la muestra) y 48 casos en los que el volumen prostático superaba los 60 grs (43.6% del total de casos de la muestra).

6.1.4 Clasificación PIRADS de la lesión índice.

La categoría PIRADS 4 fue la más frecuente (moda) con un subtotal de 64 casos (58.2%) y al codificarla como variable numérica representaba la media con un valor de 4,05 y DE: 0,65. La segunda categoría más frecuente fue PIRADS 5 con un subtotal de 26 casos (23.6%) y en tercer lugar PIRADS 3 con un subtotal de 20 casos (18.2%).

6.1.5 Tamaño de la lesión índice.

La media del tamaño para la lesión índice en la muestra estudiada fue de 13,2 milímetros (mms) con una DE: 6,35 y un rango entre 3 y 47 mms.

La mediana del tamaño para la lesión índice en la muestra estudiada fue de 12 mms con un RIC Q1 de 9 mms y un RIC Q3 de 15 mms.

Si agrupamos los casos por tamaño considerando aquellas lesiones de 12 mms como punto de corte evidenciamos que 51 lesiones índice (47.2%) presentaban un tamaño inferior a 12 mms y que 57 lesiones índice (52.8%) presentaban un tamaño igual o superior a 12 mms. Hubo 3 casos en el que no estaba registrado el tamaño de la lesión índice.

6.1.6 Ubicación de la lesión índice.

Se registró adecuadamente la ubicación de la lesión índice en 106 casos, los cuales se agruparon para facilitar su estudio en tercios y zonas anatómicas. Los tercios estaban conformados por un tercio superior (base glandular), medio (zona media glandular) e inferior (ápex) y las zonas por una periférica, transicional y anterior.

Al describir la ubicación de las lesiones índice en la muestra por tercios anatómicos observamos que en 25 casos (23.6%) la lesión índice estaba ubicada en el tercio superior (base glandular), en 53 casos (50%) en el tercio medio glandular y en 28 casos (26.4%) en el ápex de la glándula prostática.

Al describir la ubicación de las lesiones índice en la muestra por zonas anatómicas observamos que en 55 casos (51,9%) la lesión índice estaba ubicada en la zona periférica, en 47 casos (44,3%) en la zona transicional y en 4 casos (3,8%) en la zona anterior.

6.1.7 Número de cilindros por biopsia.

La media del número de cilindros por biopsia fue de 11,4 cilindros con una DE: 2,67 y un rango que variaba entre 2 y 18 cilindros.

La mediana del número de cilindros por biopsia fue de 12 cilindros con un RIC Q1 de 10 cilindros y un RIC Q3 de 13 cilindros.

Hubo 2 casos en los que no se registró el número de cilindros, de los restantes 109 casos al agruparlos por categorías según el número de cilindros obtenidos evidenciamos que en 19 de los casos (17.4%) el número de cilindros fue inferior a 10 cilindros, en 66 casos (60.6%) el número de cilindros fue de 10-14 y en los restantes 24 casos (22%) fue igual o superior a 14 cilindros.

6.2 Resultado principal: presencia de cáncer global en la biopsia.

Del global de 111 pacientes de la muestra que se sometieron a biopsia de próstata por fusión cognitiva, un subtotal de 38 pacientes presentó resultados positivos para la presencia de cáncer de próstata (incluyendo todos los rangos ISUP) representando un 34,4 % de tasa global de acierto diagnóstico.

Se compararon las variables clínicas en función de biopsia positiva o negativa; estos resultados se resumen en las tablas 1 y 2.

6.2.1 Distribución de la variable según edad y rangos de edad.

La media de edad del subgrupo de los pacientes con biopsia positiva fue de 69,84 años (DE: 7,27) y la mediana fue de 70 años (RIC= 64-75). En el caso del subgrupo de los pacientes con biopsia negativa, la media de edad fue de 67,23 años (DE: 5,74) y la mediana fue de 67 años (RIC=64-70). La edad fue estadísticamente superior en el grupo con biopsia positiva ($p=0.049$)

La edad fue recodificada a $<$ y ≥ 70 años. Del total de pacientes con biopsia positiva, el 55,3 % (21 casos) presentaron una edad igual o superior a 70 años. En el grupo de pacientes con biopsia negativa un 32,9 % (24 casos) presentaron una edad igual o superior a 70 años ($p=0.02$)

6.2.2 Distribución de la variable según PSA y rangos de PSA.

La media del valor de PSA del subgrupo de los pacientes con biopsia positiva fue de 9,26 ng/mL (DE: 5,71) y la mediana fue de 7,21 ng/mL (RIC 5,67-13,22). En el caso del subgrupo de los pacientes con biopsia negativa la media del valor de PSA fue de 8,52 ng/mL (DE: 6,02) y la mediana de 7,35 ng/mL (RIC 5,81-9,71) Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,74$).

Del total de pacientes con biopsia positiva un 13,2 % (5 casos) presentaron valores de PSA inferior a 4 ng/mL, 57,9 % (22 casos) presentaron valores de PSA entre 4-10 ng/mL y el restante 28,9 % (11 casos) presentaron valores de PSA iguales o superiores a 10 ng/mL y comparativamente del total de pacientes con biopsia negativa un 6,8 % (5 casos) presentaron valores de PSA inferior a 4 ng/mL, 69,9 % (51 casos) presentaron valores de PSA entre 4-10 ng/mL y el restante 23,3 % (17 casos) presentaron valores de PSA iguales o superiores a 10 ng/mL. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,37$).

Los pacientes con valores de PSA inferior a 10 ng/mL representaron el 71,1 % del total de los pacientes con biopsia positiva (27 casos) y aquellos con valores de PSA igual o superior a 10 ng/mL representaron el 28,9 % del total de los pacientes con biopsia positiva (11 casos) y comparativamente aquellos pacientes con valores de PSA inferior a 10 ng/mL representaron el 76,7 % del total de los pacientes con biopsia negativa (56 casos) y aquellos con valores de PSA igual o superior a 10 ng/mL representaron el 23,3 % del total de los pacientes con biopsia negativa (17 casos). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,51$).

6.2.3 Distribución de la variable según volumen prostático y rangos de volumen prostático.

La media del valor del volumen prostático en gramos del subgrupo de los pacientes con biopsia positiva fue de 52,21 grs (DE: 23,2) y la mediana fue de 55 grs (RIC 28-65). En el caso del subgrupo de los pacientes con biopsia negativa la media del valor del volumen prostático en gramos fue de 60,0 grs (DE: 25,74) y la mediana

fue de 56 grs (RIC 40-76). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,17$).

Del total de pacientes con biopsia positiva un 27 % (10 pacientes) presentaron un volumen prostático inferior a 40 grs, 35,1 % (13 pacientes) presentaron un volumen prostático entre 40 y 60 grs y el restante 37,8 % (14 pacientes) presentaron un volumen prostático igual o superior a 60 grs y comparativamente del total de pacientes con biopsia negativa un 21,9 % (16 pacientes) presentaron un volumen prostático inferior a 40 grs, 31,5 % (23 pacientes) presentaron un volumen prostático entre 40 y 60 grs y el restante 46,6 % (34 pacientes) presentaron un volumen prostático igual o superior a 60 grs. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,67$).

Al agrupar a los pacientes con biopsia positiva según rangos de volumen prostático con un punto de corte de volumen de 60 grs, evidenciamos que el subgrupo de pacientes con volumen inferior a 60 grs representaron el 62,2 % del total de los pacientes con biopsia positiva (23 pacientes) versus el subgrupo de pacientes con volumen igual o superior a 60 grs que representaron el restante 37,8% (14 pacientes) y en el caso del subgrupo de pacientes con biopsia negativa evidenciamos que el subgrupo de pacientes con volumen inferior a 60 grs representaron el 53,4 % del total de los pacientes con biopsia negativa (39 pacientes) versus el subgrupo de pacientes con volumen igual o superior a 60 grs que representaron el restante 46,6% (34 pacientes). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,38$).

6.2.4. Distribución de la variable según clasificación PIRADS.

Del total de los pacientes con biopsia positiva para cáncer de próstata en global (clínicamente significativo e indolente en conjunto) un 7,9 % presentaron una lesión índice clasificada como PIRADS 3 (3 pacientes), 57,9 % presentaron una lesión índice clasificada como PIRADS 4 (22 pacientes) y el restante 34,2 % presentaron

una lesión índice clasificada como PIRADS 5 (13 pacientes) por lo que la categoría *PIRADS 4* representa la moda para la distribución de estos datos.

Del total de los pacientes con biopsia negativa para cáncer de próstata en global (clínicamente significativo e indolente en conjunto) un 23,6 % presentaron una lesión índice clasificada como PIRADS 3 (17 pacientes), 58,3 % presentaron una lesión índice clasificada como PIRADS 4 (42 pacientes) y el restante 18,1 % presentaron una lesión índice clasificada como PIRADS 5 (13 pacientes) por lo que la categoría *PIRADS 4* representa la moda para la distribución de estos datos.

Al analizar la relación entre la variable PIRADS agrupada por categorías 3, 4 o 5 y la presencia de cáncer de próstata en la biopsia se obtuvo un nivel de significación estadística con un valor de $p = 0,04$.

6.2.5 Distribución de la variable según el tamaño de la lesión índice.

La media de tamaño de las lesiones índice para el subgrupo de los pacientes con biopsia positiva fue de 16,19 mm (DE: 8,37) y la mediana fue de 14 mm (RIC 11-20). En el caso del subgrupo de los pacientes con biopsia negativa la media de tamaño de las lesiones índice fue de 11,71 mm (DE: 4,4) y la mediana fue de 11 mm (RIC 9-14). El tamaño de la lesión índice fue estadísticamente superior en el grupo con biopsia positiva ($p = 0,005$).

Del total de pacientes con biopsia positiva un 30,6 % (11 casos) presentaron una lesión índice inferior a 12 mm y el restante 69,4 % (25 casos) presentaron una lesión índice igual o superior a 12 mm y comparativamente del total de pacientes con biopsia negativa un 55,6 % (40 casos) presentaron una lesión índice inferior a 12 mm y el restante 44,4 % (32 casos) presentaron una lesión índice igual o superior a 12 mm. El tamaño de la lesión índice fue estadísticamente superior en el grupo con biopsia positiva ($p = 0,014$).

6.2.6 Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por tercios anatómicos.

Del total de los pacientes con biopsia positiva para cáncer de próstata en un 26,3 % (10 casos) la lesión índice estaba ubicada en la base glandular (tercio superior), en un 50 % (19 casos) la lesión índice estaba ubicada en el tercio medio de la glándula y en el restante 23,7 % (9 casos) la lesión índice estaba ubicada en el ápice glandular (tercio inferior) por lo que la categoría *tercio medio* representa la moda para la distribución de estos datos.

Del total de los pacientes con biopsia negativa para cáncer de próstata en un 22,1 % (15 casos) la lesión índice estaba ubicada en la base glandular (tercio superior), en un 50 % (34 casos) la lesión índice estaba ubicada en el tercio medio de la glándula y en el restante 27,9 % (19 casos) la lesión índice estaba ubicada en el ápice glandular (tercio inferior) por lo que la categoría *tercio medio* representa la moda para la distribución de estos datos.

Al analizar la relación entre la variable ubicación de la lesión por tercios anatómicos (superior, medio e inferior) y la presencia de cáncer de próstata en la biopsia por fusión cognitiva no se alcanzó nivel de significación estadística con un valor de $p = 0,83$

Al estudiar a los pacientes con biopsia positiva comparándolos en 2 subgrupos; uno conformado por la suma de lesiones índice en tercio superior y medio versus las lesiones índice del tercio inferior se evidencia que un 76,3 % (29 casos) de las lesiones estaban ubicadas en el grupo conformado por la suma del tercio superior y medio en comparación con el 23,7 % (9 casos) de las lesiones que estaban ubicadas en el tercio inferior.

Al estudiar a los pacientes con biopsia negativa comparándolos en 2 subgrupos; uno conformado por la suma de lesiones índice en tercio superior y medio versus las lesiones índice del tercio inferior se evidencia que un 72,1 % (49 casos) de las lesiones estaban ubicadas en el grupo conformado por la suma del tercio superior

y medio en comparación con el 27,9 % (19 casos) de las lesiones que estaban ubicadas en el tercio inferior.

Al analizar la relación entre la variable ubicación de la lesión por tercios anatómicos y la presencia de cáncer de próstata en la biopsia por fusión cognitiva comparando el subgrupo que abarcaba las lesiones en base y tercio medio versus el subgrupo que abarcaba las lesiones en el ápex no se alcanzó nivel de significación estadística con un valor de $p = 0,63$.

6.2.7 Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas.

Del total de los pacientes con biopsia positiva para cáncer de próstata en un 65,8 % (25 casos) la lesión índice estaba ubicada en la zona periférica, en un 28,9 % (11 casos) la lesión índice estaba ubicada en la zona transicional y en el restante 5,3 % (2 casos) la lesión índice estaba ubicada en la zona anterior por lo que la categoría *zona periférica* representa la moda para la distribución de los datos de los pacientes con biopsia positiva.

Del total de los pacientes con biopsia negativa para cáncer de próstata en un 65,8 % (25 casos) la lesión índice estaba ubicada en la zona periférica, en un 28,9 % (11 casos) la lesión índice estaba ubicada en la zona transicional y en el restante 5,3 % (2 casos) la lesión índice estaba ubicada en la zona anterior por lo que la categoría *zona periférica* representa la moda para la distribución de los datos de los pacientes con biopsia negativa.

Al analizar la relación entre la ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas (periférica, transicional y anterior) y la presencia de cáncer de próstata en la biopsia por fusión cognitiva se obtuvo un nivel de significación estadística con un valor $p = 0,05$.

Al estudiar a los pacientes con biopsia positiva comparándolos en 2 subgrupos; uno conformado por aquellos con lesiones índice ubicadas en la zona periférica versus

otro conformado por la suma de las lesiones índice de la zona transicional y anterior se evidencia que un 65,8 % (29 casos) de las lesiones estaban ubicadas en el grupo que abarcaba las lesiones de la zona periférica en comparación con el 34,2 % restante (13 casos) de las lesiones que estaban ubicadas o bien en la zona transicional o anterior.

Al estudiar a los pacientes con biopsia negativa comparándolos en 2 subgrupos; uno conformado por aquellos con lesiones índice ubicadas en la zona periférica versus otro conformado por la suma de las lesiones índice de la zona transicional y anterior se evidencia que un 44,1 % (30 casos) de las lesiones estaban ubicadas en el grupo que abarcaba las lesiones de la zona periférica en comparación con el 55,9 % restante (38 casos) de las lesiones que estaban ubicadas o bien en la zona transicional o anterior.

Al analizar la relación entre la ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas y la presencia de cáncer de próstata en la biopsia por fusión cognitiva comparando el subgrupo conformado por las lesiones ubicadas en la zona periférica versus el subgrupo conformado por las lesiones en la zona transicional y anterior se obtuvo un nivel de significación estadística con un valor $p = 0,03$.

6.2.8 Distribución de la variable según el número de cilindros obtenidos en la biopsia y según el rango de cilindros obtenidos en la biopsia.

La media del número de cilindros obtenidos en el grupo con biopsia positiva fue de 11 cilindros (DE: 3,04) y la mediana fue de 11 cilindros (RIC 11-13). En el caso del subgrupo de pacientes con biopsia negativa la media del número de cilindros obtenidos fue de 11,61 (DE: 2,46) y la mediana fue de 12 cilindros (RIC 10-12,5). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,31$).

Al estudiar la muestra dividida por subgrupos según el número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática por fusión cognitiva considerando los rangos: inferior a 10 cilindros, 10-14 cilindros e igual o superior a 14 cilindros, evidenciamos

que del total de pacientes con biopsia positiva un 21,6 % (8 casos), 59,5 % (22 casos) y 18,9 % (7 casos) pertenecían a cada rango respectivamente. Del total de los pacientes con biopsia negativa, considerando los mismos rangos, en un 15,3 % (11 casos) se obtuvieron menos de 10 cilindros, en 61,1 % (44 casos) entre 10-14 cilindros y en el restante 23,6 % (17 casos) igual o más de 10 cilindros.

Al analizar la relación entre el número de cilindros estudiado según rangos y la presencia de cáncer en la biopsia de próstata por fusión cognitiva no se obtuvo nivel de significación estadística con un valor de $p = 0,66$.

6.2.9 Anatomía patológica de la biopsia (ISUP score).

Del total de los pacientes con biopsia positiva para cáncer de próstata se asignó un ISUP score según los hallazgos anatomo-patológicos determinados por el Gleason Score evidenciando que un 34,2 % de los pacientes presentaron un score ISUP 1 (13 casos), 13,2 % ISUP 2 (5 casos), 26,3 % ISUP 3 (10 casos), 21,1 % ISUP 4 (8 casos) y 5,3 % ISUP 5 (2 casos).

Tabla 1. Variables categóricas según Bx (BTRP-fc). Estadísticos descriptivos. Población total						
Variable	Estadístico	Categoría	Total (N=111)	Bx (BTRP-fc)		P-value ^a
				Positiva (N=38)	Negativa (N=73)	
Edad (años)	n (%)	<70 años	66 (59.5%)	17 (44.7%)	49 (67.1%)	0.023
		=70 años	45 (40.5%)	21 (55.3%)	24 (32.9%)	
		Total	111 (100%)	38 (100%)	73 (100%)	
PSA	n (%)	<4 ng/mL	10 (9%)	5 (13.2%)	5 (6.8%)	0.374
		4-10 ng/mL	73 (65.8%)	22 (57.9%)	51 (69.9%)	
		=10 ng/mL	28 (25.2%)	11 (28.9%)	17 (23.3%)	
PSA	n (%)	<10 ng/mL	83 (74.8%)	27 (71.1%)	56 (76.7%)	0.515
		=10 ng/mL	28 (25.2%)	11 (28.9%)	17 (23.3%)	
		Total	111 (100%)	38 (100%)	73 (100%)	
Volumen prostático	n (%)	<40 grs	26 (23.6%)	10 (27%)	16 (21.9%)	0.670
		40-60 grs	36 (32.7%)	13 (35.1%)	23 (31.5%)	
		=60 grs	48 (43.6%)	14 (37.8%)	34 (46.6%)	
Volumen prostático	n (%)	<60 grs	62 (56.4%)	37 (100%)	73 (100%)	0.383
		=60 grs	48 (43.6%)	14 (37.8%)	34 (46.6%)	
		Total	110 (100%)	37 (100%)	73 (100%)	
PIRADS RMN Index Lesion	n (%)	3	20 (18.2%)	3 (7.9%)	17 (23.6%)	0.047
		4	64 (58.2%)	22 (57.9%)	42 (58.3%)	
		5	26 (23.6%)	13 (34.2%)	13 (18.1%)	
Tamaño Index Lesion (mm)	n (%)	<12 mm	51 (47.2%)	11 (30.6%)	40 (55.6%)	0.014
		=12 mm	57 (52.8%)	25 (69.4%)	32 (44.4%)	
		Total	108 (100%)	36 (100%)	72 (100%)	
Situación Index Lesion (TERCIOS)	n (%)	Tercio superior (Base)	25 (23.6%)	10 (26.3%)	15 (22.1%)	0.838
		Tercio medio (Mid-gland)	53 (50%)	19 (50%)	34 (50%)	
		Tercio inferior (Apex)	28 (26.4%)	9 (23.7%)	19 (27.9%)	
Situación Index Lesion (TERCIOS)	n (%)	Tercio superior (Base) / Tercio medio (Mid-gland)	78 (73.6%)	29 (76.3%)	49 (72.1%)	0.634
		Tercio inferior (Apex)	28 (26.4%)	9 (23.7%)	19 (27.9%)	
		Total	106 (100%)	38 (100%)	68 (100%)	
Situación Index Lesion (ZONAS)	n (%)	Zona periférica (ZP)	55 (51.9%)	25 (65.8%)	30 (44.1%)	0.057
		Zona transicional (ZT)	47 (44.3%)	11 (28.9%)	36 (52.9%)	
		Zona anterior (ZA)	4 (3.8%)	2 (5.3%)	2 (2.9%)	
Situación Index Lesion (ZONAS)	n (%)	Zona periférica (ZP)	55 (51.9%)	25 (65.8%)	30 (44.1%)	0.032
		Zona transicional (ZT) / Zona anterior (ZA)	51 (48.1%)	13 (34.2%)	38 (55.9%)	
		Total	106 (100%)	38 (100%)	68 (100%)	
Cilindros	n (%)	<10 cilindros	19 (17.4%)	8 (21.6%)	11 (15.3%)	0.664
		10-14 cilindros	66 (60.6%)	22 (59.5%)	44 (61.1%)	
		=14 cilindros	24 (22%)	7 (18.9%)	17 (23.6%)	
ISUP SCORE	n (%)	Biopsia negativa	-	-	73 (100%)	-
		ISUP 1 (Gleason 6)	-	13 (34.2%)	-	-
		ISUP 2 (Gleason 3+4)	-	5 (13.2%)	-	-
		ISUP 3 (Gleason 4+3)	-	10 (26.3%)	-	-
		ISUP 4 (Gleason 8)	-	8 (21.1%)	-	-
		ISUP 5 (Gleason 9-10)	-	2 (5.3%)	-	-
		Total	-	38 (100%)	-	

^a Valores p obtenidos de la prueba de Chi-cuadrado.

Tabla 2. Variables continuas según Bx (BTRP-fc). Estadísticos descriptivos. Población total					
Variable	Estadístico	Total (N=111)	Bx (BTRP-fc)		P-value ^a
			Positiva (N=38)	Negativa (N=73)	
Edad	n	111	38	73	0.049
	Media (DE)	68.13 (6.39)	69.84 (7.27)	67.23 (5.74)	
	Mediana (Q1; Q3)	68 (64; 73)	70 (64; 75)	67 (64; 70)	
PSA	n	111	38	73	0.744
	Media (DE)	8.77 (5.9)	9.26 (5.71)	8.52 (6.02)	
	Mediana (Q1; Q3)	7.28 (5.81; 10)	7.21 (5.67; 13.22)	7.35 (5.81; 9.71)	
Volumen prostático (grs)	n	110	37	73	0.173
	Media (DE)	57.38 (25.08)	52.21 (23.2)	60 (25.74)	
	Mediana (Q1; Q3)	55.5 (40; 68)	55 (28; 65)	56 (40; 76)	
Tamaño Index Lesion (mm)	n	108	36	72	0.005
	Media (DE)	13.2 (6.35)	16.19 (8.37)	11.71 (4.4)	
	Mediana (Q1; Q3)	12 (9; 15)	14 (11; 20)	11 (9; 14)	
Cilindros (n)	n	109	37	72	0.318
	Media (DE)	11.4 (2.67)	11 (3.04)	11.61 (2.46)	
	Mediana (Q1; Q3)	12 (10; 13)	11 (10; 13)	12 (10; 12.5)	

Q1 indica el primer cuartil; Q3, tercer cuartil; DE, desviación estándar.

^a Valores p obtenidos de la prueba de Mann-Whitney.

6.3. Resultado secundario: presencia de CaP clínicamente significativo.

Del total de los pacientes con biopsia positiva (38 casos) un 65,8 % (25 casos) presentaron un ISUP igual o mayor a 2 lo cual interpretamos como la tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo en este estudio.

Se realizó un análisis bivariante comparando la distribución de cada una de las variables clínicas en función de biopsia positiva o negativa para CaP clínicamente significativo (ISUP igual o mayor a 2) pero ninguno de estas alcanzó un nivel de significación estadística considerando un valor de $p = 0.05$, por lo que no procedió el análisis multivariante en este apartado (probablemente por lo pequeña de la submuestra).

Estos resultados se resumen en las tablas 3 y 4.

6.3.1 Distribución de la variable según edad y rangos de edad.

La media de edad de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 fue de 70,72 años (DE: 7,06) y la mediana fue de 72 años (RIC 64-76).

Del total de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 un 44 % (11 casos) presentaron edades inferiores a 70 años y el restante 56 % edades iguales o superiores a 70 años.

6.3.2 Distribución de la variable según PSA y rangos de PSA.

La media de PSA de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 fue de 10,14 ng/mL (DE: 6,1) y la mediana fue de 7,36 ng/mL (RIC 6,58-13,51).

Del total de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 un 16 % (4 casos) presentaron valores de PSA inferiores a 4 ng/mL, 48 % entre 4-10 ng/mL (12 casos) y el restante 36 % (9 casos) iguales o superiores a 10 ng/mL.

Considerando el valor 10 ng/mL como punto de corte observamos que un 64% de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 (16 casos) presentaron valores de PSA inferiores versus el 36 % que presentaron valores iguales o superiores a este (9 casos).

6.3.3 Distribución de la variable según volumen prostático y rangos de volumen prostático.

La media del volumen prostático en el subgrupo de pacientes con ISUP igual o mayor a 2 fue de 54,88 grs (DE: 24,78) y la mediana de 56 grs (RIC 41-66).

Del total de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 un 20,8 % presentaron valores de volumen prostático inferiores a 40 grs (5 casos), 33,3 % entre 40 y 60 grs (8 casos) y 45,8 % valores de volumen prostático iguales o superiores a 60 grs (11 casos).

6.3.4 Distribución de la variable según clasificación PIRADS.

Del total de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 un 4% presentaron un PIRADS score 3 (1 caso), 64 % presentaron un PIRADS score 4 (16 casos) y 32 % presentaron un PIRADS score 5 (8 casos) por lo que la categoría más frecuente para esta distribución de datos fue PIRADS 4.

6.3.5. Distribución de la variable según el tamaño de la lesión índice.

La media del tamaño de la lesión índice de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 fue de 17,96 mm (DE: 9,29) y una mediana de 17 mm (RIC 11-23).

Considerando el valor 12 mm como punto de corte evidenciamos que en el grupo de pacientes con ISUP igual o mayor a 2 un 26,1 % presentaban valores de tamaño de la lesión índice inferiores a este (6 casos) versus 73,9 % que presentaban valores superiores (17 casos).

6.3.6. Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por tercios anatómicos.

Del total de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 un 20 % presentaba la lesión índice ubicada en el tercio superior (5 casos), 52 % en el tercio medio de la glándula (13 casos) y 28 % en el tercio inferior (7 casos) lo cual representa que un 80% de las lesiones índice en los pacientes con biopsia positiva para cáncer de próstata clínicamente significativo estaban ubicadas en el tercio inferior o medio.

6.3.7. Distribución de la variable según la ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas.

Del total de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 un 68 % presentaba la lesión índice ubicada en la zona periférica (17 casos), 28 % en la zona transicional (7 casos) y un 4 % en la zona anterior (1 caso) lo cual representa que la ubicación predominante por zonas anatómicas fue la zona periférica con un 68% de las lesiones.

6.3.8. Distribución de la variable según el número de cilindros obtenidos en la biopsia y según el rango de cilindros obtenidos en la biopsia.

La media del número de cilindros obtenidos en el grupo de pacientes con ISUP igual o mayor a 2 fue de 10,83 cilindros (DE: 3,5) y una mediana de 10,5 (RIC 9,5-13,5).

Del total de los pacientes con ISUP igual o mayor a 2 en 25 % (6 casos) se obtuvieron menos de 10 cilindros en la biopsia prostática, en 50 % (12 casos) entre 10-14 cilindros y en el restante 25 % (6 casos) se obtuvieron 10 o más cilindros.

Tabla 3. Variables categóricas según CaP clínicamente significativo. Estadísticos descriptivos. Población total						
Variable	Estadístico	Categoría	Total (N=38)	CaP clínicamente significativo		P-value ^a
				Sí (N=25)	No (N=13)	
Edad (años)	n (%)	<70 años	17 (44.7%)	11 (44%)	6 (46.2%)	0.899
		≥70 años	21 (55.3%)	14 (56%)	7 (53.8%)	
		Total	38 (100%)	25 (100%)	13 (100%)	
PSA	n (%)	<4 ng/mL	5 (13.2%)	4 (16%)	1 (7.7%)	0.230
		4-10 ng/mL	22 (57.9%)	12 (48%)	10 (76.9%)	
		≥10 ng/mL	11 (28.9%)	9 (36%)	2 (15.4%)	
PSA	n (%)	<10 ng/mL	27 (71.1%)	16 (64%)	11 (84.6%)	0.184
		≥10 ng/mL	11 (28.9%)	9 (36%)	2 (15.4%)	
		Total	38 (100%)	25 (100%)	13 (100%)	
Volumen prostático	n (%)	<40 grs	10 (27%)	5 (20.8%)	5 (38.5%)	0.335
		40-60 grs	13 (35.1%)	8 (33.3%)	5 (38.5%)	
		≥60 grs	14 (37.8%)	11 (45.8%)	3 (23.1%)	
Volumen prostático	n (%)	<60 grs	23 (62.2%)	13 (54.2%)	10 (76.9%)	0.173
		≥60 grs	14 (37.8%)	11 (45.8%)	3 (23.1%)	
		Total	37 (100%)	24 (100%)	13 (100%)	
PIRADS RMN Index Lesion	n (%)	3	3 (7.9%)	1 (4%)	2 (15.4%)	0.372
		4	22 (57.9%)	16 (64%)	6 (46.2%)	
		5	13 (34.2%)	8 (32%)	5 (38.5%)	
Tamaño Index Lesion (mm)	n (%)	<12 mm	11 (30.6%)	6 (26.1%)	5 (38.5%)	0.439
		≥12 mm	25 (69.4%)	17 (73.9%)	8 (61.5%)	
		Total	36 (100%)	23 (100%)	13 (100%)	
Situación Index Lesion (TERCIOS)	n (%)	Tercio superior (Base)	10 (26.3%)	5 (20%)	5 (38.5%)	0.419
		Tercio medio (Mid-gland)	19 (50%)	13 (52%)	6 (46.2%)	
		Tercio inferior (Apex)	9 (23.7%)	7 (28%)	2 (15.4%)	
Situación Index Lesion (TERCIOS)	n (%)	Tercio superior (Base) / Tercio medio	29 (76.3%)	18 (72%)	11 (84.6%)	0.386
		Tercio inferior (Apex)	9 (23.7%)	7 (28%)	2 (15.4%)	
		Total	38 (100%)	25 (100%)	13 (100%)	
Situación Index Lesion (ZONAS)	n (%)	Zona periférica (ZP)	25 (65.8%)	17 (68%)	8 (61.5%)	0.861
		Zona transicional (ZT)	11 (28.9%)	7 (28%)	4 (30.8%)	
		Zona anterior (ZA)	2 (5.3%)	1 (4%)	1 (7.7%)	
Situación Index Lesion (ZONAS)	n (%)	Zona periférica (ZP)	25 (65.8%)	17 (68%)	8 (61.5%)	0.690
		Zona transicional (ZT) / Zona anterior (ZA)	13 (34.2%)	8 (32%)	5 (38.5%)	
		Total	38 (100%)	25 (100%)	13 (100%)	
Cilindros	n (%)	<10 cilindros	8 (21.6%)	6 (25%)	2 (15.4%)	0.256
		10-14 cilindros	22 (59.5%)	12 (50%)	10 (76.9%)	
		≥14 cilindros	7 (18.9%)	6 (25%)	1 (7.7%)	
ISUP SCORE	n (%)	Gleason 6	13 (34.2%)	0 (0%)	13 (100%)	<0.001
		Gleason 3+4	5 (13.2%)	5 (20%)	0 (0%)	
		Gleason 4+3	10 (26.3%)	10 (40%)	0 (0%)	
ISUP SCORE	n (%)	Gleason 8	8 (21.1%)	8 (32%)	0 (0%)	
		Gleason 9-10	2 (5.3%)	2 (8%)	0 (0%)	
		Total	38 (100%)	25 (100%)	13 (100%)	

^a Valores p obtenidos de la prueba de Chi-cuadrado.

Tabla 4. Variables continuas según CaP clínicamente significativo. Estadísticos descriptivos. Población total					
Variable	Estadístico	Total (N=38)	CaP clínicamente significativo (ISUP igual o mayor a 2 en pacientes con biopsias positivas)		P-value ^a
			Sí (N=25)	No (N=13)	
Edad	n	38	25	13	0.414
	Media (DE)	69.84 (7.27)	70.72 (7.06)	68.15 (7.65)	
	Mediana (Q1; Q3)	70 (64; 75)	72 (64; 76)	70 (64; 75)	
PSA	n	38	25	13	0.213
	Media (DE)	9.26 (5.71)	10.14 (6.1)	7.58 (4.61)	
	Mediana (Q1; Q3)	7.21 (5.67; 13.22)	7.36 (6.58; 13.51)	6.58 (5.59; 8.09)	
Volumen prostático (grs)	n	37	24	13	0.504
	Media (DE)	52.21 (23.2)	54.88 (24.78)	47.28 (19.91)	
	Mediana (Q1; Q3)	55 (28; 65)	56 (41; 66)	55 (25; 59)	
Tamaño Index Lesion (mm)	n	36	23	13	0.098
	Media (DE)	16.19 (8.37)	17.96 (9.29)	13.08 (5.44)	
	Mediana (Q1; Q3)	14 (11; 20)	17 (11; 23)	12 (8; 18)	
Cilindros (n)	n	37	24	13	0.687
	Media (DE)	11 (3.04)	10.83 (3.5)	11.31 (2.02)	
	Mediana (Q1; Q3)	11 (10; 13)	10.5 (9.5; 13.5)	12 (10; 12)	

Q1 indica el primer cuartil; Q3, tercer cuartil; DE, desviación estándar.
^a Valores p obtenidos de la prueba de Mann-Whitney.

6.4 Resultado exploratorio: variables clínicas asociadas con CaP.

Se realizó un análisis multivariante mediante modelos de regresión logística con el objetivo de identificar variables relacionadas de manera independientemente con la biopsia positiva para cáncer de próstata en global (todos los rangos ISUP) [tabla 5].

Los modelos de regresión logística multivariados muestran que la edad (años) (OR=1.08, $p=0.040$) y el tamaño de la lesión (mm) (1.13, $p=0.003$) aumentan la probabilidad de biopsia positiva de manera independiente. Estos factores se recodificaron en variables de tipo dicotómico utilizando el punto de corte más predictivo para biopsia positiva [edad ≥ 70 (AUC=0.758) años y tamaño lesión ≥ 12 mm (AUC=0.758)]. (figura 2)

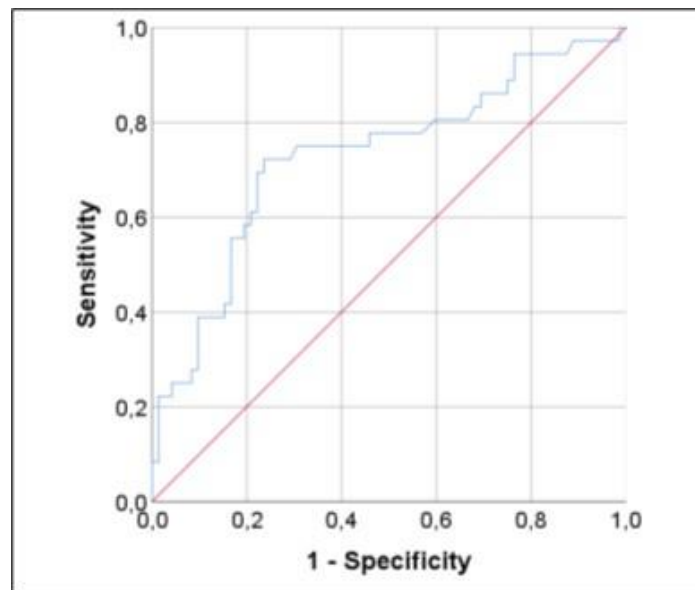
El modelo final de regresión logística incluyendo estas dos variables dicotómicas muestra de nuevo que la edad ≥ 70 años (OR=2.36, $p=0.041$) y el tamaño de la lesión ≥ 12 mm (OR=2.84, $p=0.016$) aumentan la probabilidad de obtener un resultado positivo de biopsia. Este modelo mostró una buena calibración con un valor p en el test de Hosmer–Lemeshow $p=0.982$ y se obtuvo una AUC= 0.68 (IC 95% 0.57 - 0.78). (figura 3)

A partir de los predictores independientes se calcularon las probabilidades para biopsia positiva mediante la fórmula: $\text{Exp}(\beta) / (1 + \text{Exp}(\beta))$ donde $\beta = -1.619 + 0.891$ (si Edad ≥ 70 años) + 0.906 (si Tamaño Lesion ≥ 12 mm). Las probabilidades van desde 16.5% si no se presenta ninguna condición hasta el 54.4% en el caso de presentar ambas condiciones (figura 4)

Variable	Univariado			Multivariado (N=108) ^{a,b}			Multivariado (N=108) ^{c,d}		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Edad (+1 año)	1.07	1.00 to 1.14	0.044	1.08	1.00 to 1.16	0.040			
Edad									
	<70 años	1.00	-				1.00	-	-
	=70 años	2.52	1.13 to 5.64	0.024			2.36	0.96 to 5.80	0.050
PSA (+1 ng/mL)	1.02	0.96 to 1.09	0.532						
Volumen prostático (+1 grs)	0.99	0.97 to 1.00	0.127						
Tamaño Index Lesion (+1 mm)	1.14	1.05 to 1.23	0.002	1.13	1.04 to 1.22	0.003			
Tamaño Index Lesion									
	<12 mm	1.00	-				1.00	-	-
	=12 mm	2.36	0.96 to 5.80	0.061			2.84	1.22 to 6.63	0.016
Situación Index Lesion (TERCIOS)									
	Tercio superior (Base) / Tercio medio (Mid-gland)	1.00	-						
	Tercio inferior (Apex)	0.80	0.32 to 2.00	0.634					
Situación Index Lesion (ZONAS)									
	Zona periférica (ZP)	2.44	1.07 to 5.55	0.034					
	Zona transicional (ZT) / Zona anterior (ZA)	1.00	-						
Cilindros (+1 n)	0.92	0.79 to 1.07	0.260						

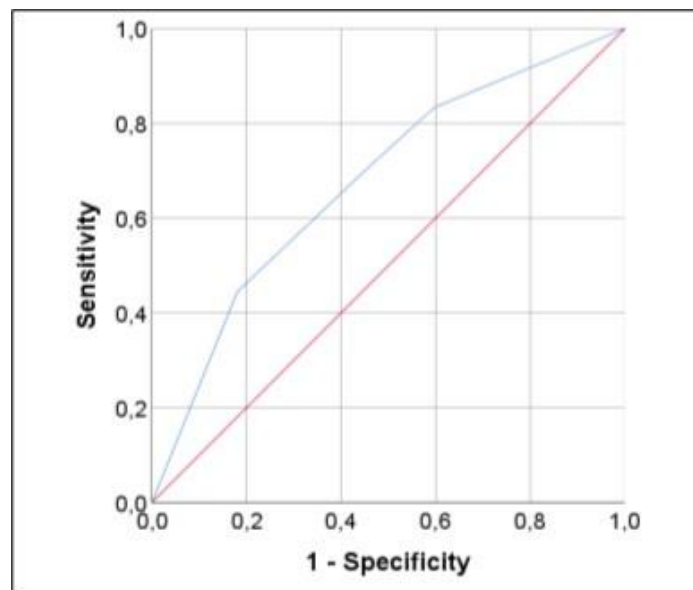
OR indica razón de posibilidades; IC: intervalo de confianza.
 Los datos se muestran como OR estimados (IC del 95%) de las variables explicativas en el grupo positivo Bx (BTRP-fc). El OR representa las probabilidades de que se produzca un resultado positivo de Bx (BTRP-fc) dada la exposición de la variable explicativa, en comparación con las probabilidades de que el resultado ocurra en presencia de esa exposición. Los valores P se basan en la hipótesis nula de que todos los OR relacionados con una variable explicativa son iguales a la unidad (sin efecto). Los factores que muestran una asociación en los análisis univariados (P <0,20) se incorporaron en el modelo multivariado. La selección de la variable final se realizó utilizando el método de selección paso a paso hacia atrás (razón de verosimilitud) (Pin <0,05, Pout> 0,10). La colinealidad simple se evaluó mediante la correlación de Pearson (r); La multicolinealidad se examinó mediante el factor de inflación de la varianza (VIF). ^a Utilizando variables continuas; Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para el modelo multivariado, p = 0,429. ^b Los predictores del modelo se pueden utilizar para calcular la probabilidad de pacientes con Bx (BTRP-fc) positivo dada por la siguiente fórmula: $\text{Exp}(\beta) / (1 + \text{Exp}(\beta))$ donde $\beta = -7,448 + 0,074 \times \text{Edad (años)} + 0,121 \times \text{Tamaño de la Lesión del Índice (mm)}$. ^c Usar variables categóricas; Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para el modelo multivariado, p = 0,982. ^d Los predictores del modelo se pueden utilizar para calcular la probabilidad de pacientes con Bx (BTRP-fc) positiva dada por la siguiente fórmula: $\text{Exp}(\beta) / (1 + \text{Exp}(\beta))$ donde $\beta = -1,619 + 0,891 (\text{si Edad} = 70 \text{ años}) + 0,906 (\text{si la lesión del índice de tamaño} = 12 \text{ mm})$.

Figura 2. AUC de los factores asociados a Bx (BTRP-fc) positiva en el modelo de regresión logística multivariado (modelo con variables continuas). Población total



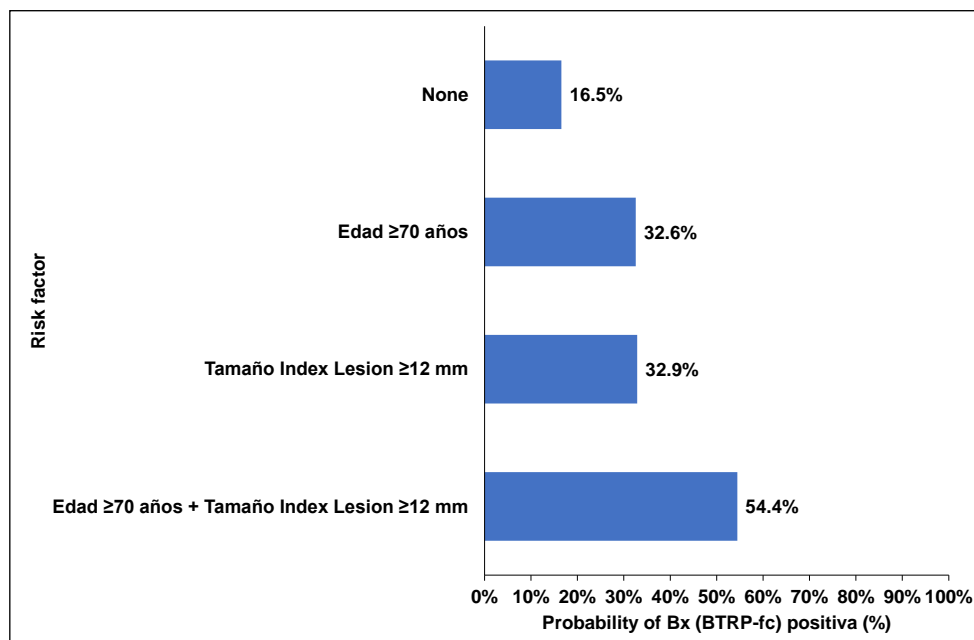
Área bajo la curva ROC para el modelo multivariado, AUC = 0,758 (IC del 95%: 0,62 a 0,84).

Figura 3. AUC de los factores asociados a Bx (BTRP-fc) positiva en el modelo de regresión logística multivariado (modelo con variables categóricas). Población total



Área bajo la curva ROC para el modelo multivariable, AUC = 0,68 (IC del 95%: 0,57 a 0,78).

Figura 4. Probabilidad de Bx (BTRP-fc) positiva de los factores asociados a Bx (BTRP-fc) positiva en el modelo de regresión logística multivariado (modelo con variables categorizadas). Población total (N=108)



Los predictores del modelo se pueden utilizar para calcular la probabilidad de pacientes con Bx (BTRP-fc) positiva dada por la siguiente fórmula: $\text{Exp}(\beta) / (1 + \text{Exp}(\beta))$ donde $\beta = -1.619 + 0.891$ (si Edad ≥ 70 años) + 0.906 (si la lesión del índice de tamaño ≥ 12 mm).

7. Discusión de los resultados y limitaciones.

7.1 Consideraciones generales.

La combinación del uso del PSA, que con su baja especificidad ha generado dudas diagnósticas en décadas de pacientes asintomáticos^{28,32-35,94-96} y la realización de la biopsia de próstata transrectal a ciegas, que alcanza tasas de detección de cáncer de próstata que oscilan alrededor del 40 %, se ha demostrado poco prometedora para médicos y pacientes por igual y nos ha dejado como legado a miles de pacientes sometidos a múltiples rebiopsias secuencialmente menos efectivas en el diagnóstico del cáncer de próstata.^{34,9,50,97-101}

El bajo rendimiento inicial de la biopsia transrectal a ciegas motivó a los urólogos y radiólogos a intentar aumentar su precisión, añadiendo un mayor número de cilindros al procedimiento y lateralizando los disparos para apuntar a las áreas glandulares con mayor probabilidad de albergar enfermedad. La biopsia sextante con énfasis en la zona periférica dominó el panorama del diagnóstico durante muchos años hasta verse reemplazada por el estándar de la biopsia sistemática de 10-14 cilindros con muestras extendidas a la zona transicional.^{9,41-43,48,49,97,99-101}

Los estudios de Epstein en 1994⁶³ sentaron las bases para definir el cáncer de próstata clínicamente significativo y posteriormente en la década del año 2000 las líneas de investigación que señalaron a la lesión índice como la línea celular potencialmente capaz de determinar el grado de Gleason y el pronóstico de la enfermedad^{12,53-58} dieron paso a la introducción de conceptos como la vigilancia activa y las terapias focales que han abogado por minimizar los efectos secundarios del sobretratamiento.^{102-105,12,55,106-108}

El desarrollo de la resonancia multiparamétrica de próstata y el diseño del sistema PIRADS en 2012^{10,109-111} marcó una etapa de madurez de la técnica de imagen para valorar a los pacientes con sospecha de cáncer de próstata que de alguna

forma había comenzado con las primeras caracterizaciones de las lesiones prostáticas por ecografía transrectal descritas por Hodge en 1989. ^{48,50,112–114}

La evolución paralela de los conocimientos acerca de la histología del cáncer de próstata y de las técnicas de imagen para lograr visualizar lesiones intraprostáticas y caracterizarlas según un perfil de riesgo han dotado progresivamente a las técnicas de biopsia de próstata de herramientas para dirigir la toma de muestras y aumentar la rentabilidad del diagnóstico de aquellos tipos de cánceres que realmente ameritan tratamiento y disminuir los riesgos asociados a la saturación de la glándula con un elevado número de cilindros en el muestreo. ^{57,59,67,68,70,71,110,115–117}

Durante la última década se han sucedido una avalancha de publicaciones en la literatura médica evaluando y elogiando la superioridad de la biopsia de próstata dirigida por fusión de imágenes sobre las biopsias sistemáticas en el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo, pero aún en las revisiones sistemáticas y meta-análisis más prominentes no se ha logrado favorecer a alguna de las técnicas de biopsia fusión sobre las demás. ^{14,15,46,81,85,118}

La biopsia por fusión cognitiva o con registro visual se basa en la capacidad del operador de trasladar mnemónicamente los hallazgos de la resonancia, en específico la ubicación de la lesión índice, al tiempo real de realizar la ecografía transrectal y hacer énfasis en la obtención de material histológico de esa zona glandular sin que esto represente una inversión adicional de equipos o materiales¹⁷, pero es altamente dependiente de la experticia del urólogo o radiólogo que realiza la biopsia. ^{87,88,90,91,119–124}

Actualmente la invasión tecnológica en plataformas de biopsia fusión con registro basado en software está en pleno auge^{122,125,126}, pero para el momento de escribir esta tesis aún no se encontraban disponibles en la literatura publicada los resultados de los grupos de trabajo que en nuestro país las están poniendo a

prueba a excepción del artículo de Gómez Sancha describiendo su experiencia inicial con el sistema Biopsee en 2016.¹²⁷

En cuanto a la evidencia y resultados con fusión cognitiva en nuestro país destacan los estudios de Barbas et al quien describió en 2018 en Actas Urológicas Españolas su experiencia en dos publicaciones con respecto a la efectividad de la técnica comparándola con la biopsia sistemática y en pacientes sometidos a rebiopsia^{90,91} y el de Celma et al publicado en la misma revista en 2019 valorando una cohorte de más de 300 pacientes sometidos a biopsia por fusión cognitiva⁹². Sus diseños metodológicos y resultados son los más cercanos a nuestra investigación y en algunos apartados nos han servido de punto de referencia y en otros como indicador de calidad.

En nuestra investigación hemos revisado todos los registros de los estudios con resonancia magnética nuclear multiparamétrica de próstata realizados entre 2014 y 2018 en el Hospital Verge de la Cinta en Tortosa y seleccionado a aquellos pacientes a quienes se les realizó una biopsia de próstata dirigida por los hallazgos de la resonancia (entre otros criterios de selección) con los objetivos de determinar la tasa de detección de cualquier tipo de cáncer de próstata y de cáncer de próstata clínicamente significativo así como estudiar las variables clínicas posiblemente asociadas con la presencia de este.

7.2 Análisis descriptivo de la muestra.

La descripción de las características de nuestra muestra (111 pacientes) no mostró rasgos notorios diferenciales con los estudios comparados^{11,14,15,46,81,85,128} con una media de edad de 68 años (DE: 6,39 y 59,5% con una edad inferior a 70 años), 8.77 ng/mL de PSA total (DE: 5,9 y 74,8% con un valor de PSA inferior a 10 ng/mL), 57.38 grs de volumen prostático (DE: 25,08 y 56,4% con un volumen prostático inferior a 60 grs), 13.2 mm (DE: 6,35 y 52,8% con lesiones \geq 12 mm) de tamaño del eje mayor de las lesiones índice y 11,4 cilindros obtenidos por biopsia (DE: 2,67 y

60,6% con valores entre 10-14 cilindros obtenidos). El 50 % de las lesiones índice de la muestra total se ubicaban en el tercio medio glandular y el 51.9 % en la zona periférica. PIRADS 4 fue el valor más frecuente para todas las lesiones índice (64 casos de la muestra representando un 58,2 %).

En un estudio nacional en 2010, Cózar et al condujeron el primer registro nacional de CaP hospitalario con el objetivo de no solo estimar la incidencia de la enfermedad sino conocer el perfil clínico de los pacientes recién diagnosticados con CaP. Llevaron a cabo un estudio observacional epidemiológico nacional en 25 hospitales públicos con una población de referencia específica según el Sistema Nacional de Salud. Se recogieron las variables sociodemográficas y clínicas de todos los casos de CaP recién diagnosticados y confirmados histopatológicamente, en el área de influencia de cada centro.¹²⁸ En total, se diagnosticaron 4087 nuevos casos de CaP para una población de referencia de 4.933.940 hombres (el 21,8% de la población masculina española). La incidencia estimada de CaP estandarizada por edad fue de 70,75 casos por 100.000 hombres.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 69 años (DE 8,15). El 14,6% de los pacientes tenía menos de 60 años, el 41,3% entre 60 y 70, el 20,3% entre 70 y 75 y el 23,1% tenía más de 75 años. La mediana de PSA fue de 8 ng / mL (RIC 5,63 - 13,55). La distribución según el nivel de PSA mostró que el 62,9% de los casos tenían un nivel de PSA \leq 10 ng / mL y el 36,2% $>$ 10 ng / mL. Los resultados de la ecografía transrectal de próstata mostraron un volumen medio de 44,4 gr (DE 23,0). En relación con los cilindros obtenidos por biopsia prostática en 18,2 % de los casos se obtuvieron menos de 7 cilindros, en 46,7 % entre 8-10, en 24,6 % entre 11-14 y en 10,5 % más de 14 cilindros, lo que representa que en 81,8 % de los casos se obtuvieron más de 8 cilindros. La puntuación de Gleason fue \leq 6 en el 56,5%, 7 en el 26,7% y $>$ 7 en el 16,8% de los pacientes. En el momento del diagnóstico, el 89,8% tenía enfermedad localizada, el 6,4% localmente avanzada y el 3,8% enfermedad metastásica.¹²⁸

7.3 Discusión del resultado principal.

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar el rendimiento de la biopsia de próstata por fusión cognitiva en el diagnóstico de cáncer de próstata en una muestra del Hospital Verge de la Cinta en Tortosa, seleccionada entre los años 2014 y 2018, ambos incluidos. La tasa de detección global de cáncer de próstata (considerando todos los rangos ISUP) en la muestra estudiada fue de 34,4 %.

Los resultados de diferentes estudios que han valorado el rendimiento de la biopsia sistemática aleatoria de próstata han reportado tasas de detección de CaP globales entre 22-59% y en cuanto a los estudios revisados que reportan el rendimiento de biopsia por fusión cognitiva en el diagnóstico de cualquier tipo de CaP sus resultados oscilan entre 29,5 y 70,1%^{11,14,84-88,90,92,16,46,48,49,51,52,82,83} Los estudios más cercanos al nuestro, por población y diseño, son los de Barbas et al (Madrid) y Celma et al (Barcelona) cuyos resultados fueron de 44,4 y 42,4 % respectivamente.^{90,92}

En vista de estas cifras podríamos considerar que la tasa de detección de CaP global en nuestra muestra es comparativamente equiparable a la literatura revisada, tanto como para el estándar de la biopsia de próstata aleatoria sistemática así como para la biopsia de próstata con fusión cognitiva (con tendencia a la inferioridad), pero al contrastar este resultado son pertinentes algunas consideraciones extensibles al resto de los resultados y su discusión.

En primer lugar, hay que considerar que la variabilidad de las tasas reportadas de detección de CaP en la literatura podrían reflejar diferencias poblaciones con respecto al ámbito geográfico de procedencia (los diferentes estudios hacen referencia a poblaciones de América, Europa y Asia) y al tiempo específico en el que fueron llevado a cabo los estudios (los primeros resultados de BTRPe datan de finales de los años 80s y los primeros resultados de BxFUS de inicios de la década del 2010).

En segundo lugar, la heterogeneidad de los datos indudablemente refleja la de los métodos utilizados en los diferentes estudios, en específico en relación a los equipos y técnicas de RMN utilizados para registrar las imágenes (en algunos estudios hay reportados equipos 1.5 T y en otros 3 T) , a la evolución del sistema PI-RADS (dígase el paso del PIRADS V1 a V2 en 2014) y la curva de aprendizaje de los radiólogos a medida que se adaptaban a esta (hay reportados en la literatura estudios analizando la variabilidad interobservador de los radiólogos respecto a PI-RADS^{109,110}), el procedimiento de biopsia fusión cognitiva en sus aspectos prácticos y los resultados de la biopsia que en algunos estudios reportan tasas de detección global de CaP sin especificar el porcentaje de detección de CaPs y en los que lo hacen los criterios de CaPs no siempre coinciden.

En último lugar, los aspectos prácticos de la realización de la BxFUS cognitiva no están bien documentados o presentan diferencias en gran parte de los estudios que nos han servido de marco teórico lo cual dificulta el punto de referencia y los indicadores de calidad, en particular:

- Que criterios fueron utilizados para determinar la lesión índice?
- Donde estaba ubicada la lesión índice en el sector map y cuánto medía?
- Que mapa de sectores fue utilizado para ubicar la lesión índice?
- Se realizó contorneo o delimitación de la lesión índice por parte del radiólogo que informó la RMNmp y a través de que medio se trasladó esta información al operario de la ecografía transrectal que realizó la BxFUS?
- Como se facilitó el registro visual o cognitivo al momento de realizar la BxFUS? Por ejemplo, se imprimió el sector map con la lesión índice marcada y se dispuso de ella al momento de realizar la biopsia o se mantuvo abierta la imagen de la RMNmp en un ordenador cercano al equipo de ETR.

- La biopsia de próstata se realizó por vía transrectal o transperineal?

Está documentado que las lesiones anteriores y en el ápex son más accesibles a través de la vía transperineal. ^{118,127,129}

- Se realizó la biopsia de próstata bajo sedación o anestesia local infiltrativa rectal?

Hay reportes de que en algunos de los pacientes sometidos a biopsia de próstata bajo anestesia local el cambio volumétrico introducido por la anestesia en los tejidos locales podría introducir artefactos dificultando la adquisición del objetivo y por otro lado estos pacientes no están exentos de presentar movimientos durante el procedimiento lo que podría alterar el resultado de la prueba. ^{124,130–133}

- Como fue el tratamiento de los cilindros disparados? Se tomaron y remitieron en conjunto los cilindros de la lesión objetivo con la biopsia sistemática o se remitieron para estudio separadamente? Y si este fue el caso, cuantos cilindros se dispararon a la lesión objetivo y cuantos de manera sistemática?

En la muestra estudiada los cilindros se obtuvieron de manera conjunta con la biopsia sistemática, lo cual podría representar una estrategia combinada de biopsia sistemática ampliada con biopsias dirigidas, más que una biopsia de próstata con tratamiento diferencial de los cilindros obtenidos por registro cognitivo. Esto podría ser causa de un sesgo para analizar adecuadamente los resultados anatomopatológicos dado que no hay forma de separar la información de los cilindros obtenidos mediante el énfasis de la zona donde teóricamente estaba alojada la lesión índice y aquellos obtenidos de manera sistemática. Esto no es una característica única de nuestra muestra, Puech en 2013 hace mención del rendimiento de una estrategia similar con un 76% de detección de CaP. ^{87,134}

7.4 Discusión del resultado secundario.

El objetivo secundario de nuestro estudio fue determinar el rendimiento de la biopsia de próstata por fusión cognitiva en el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPs) en una muestra del Hospital Verge de la Cinta en Tortosa, seleccionada entre los años 2014 y 2018, ambos incluidos.

Del total de los pacientes con biopsia positiva para cáncer de próstata (38 pacientes) se evidenció que un 34,2 % de los pacientes presentaron un score ISUP 1 (13 casos), 13,2 % ISUP 2 (5 casos), 26,3 % ISUP 3 (10 casos), 21,1 % ISUP 4 (8 casos) y 5,3 % ISUP 5 (2 casos). La tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (ISUP igual o mayor a 2) del total de los tumores diagnosticados fue de 65,8 %.

Los resultados de los estudios contemplados en la bibliografía revisada que han valorado el rendimiento de la biopsia de próstata por fusión cognitiva han reportado tasas de detección de CaPs entre 38-82%.^{16,46,87,90,92} Los estudios de Barbas et al⁹⁰ y el de Celma et al⁹² reportan tasas de detección de CaPs de 53,1 y 62,4% respectivamente.

En vista de estas cifras podríamos considerar que la tasa de detección de CaPs por medio de la biopsia de próstata con fusión cognitiva en nuestra muestra es comparativamente equiparable a la literatura revisada, tomando en cuenta las consideraciones realizadas en la discusión del resultado primario.

Este resultado es prometedor en el marco del modelo actual de diagnóstico de cáncer de próstata que pretende detectar la enfermedad clínicamente significativa y disminuir el sobrediagnóstico y sobretratamiento de la enfermedad indolente y probablemente optimizando la estrategia de biopsia y minimizando la heterogeneidad de los métodos pudieran alcanzarse tasas de detección de CaPs aún mayores.

7.5 Discusión del resultado exploratorio.

Nuestro objetivo exploratorio fue estudiar la relación de las variables clínicas: edad, PSA, volumen prostático, PIRADS de la lesión índice, tamaño de la lesión índice, ubicación de la lesión índice y número de cilindros obtenidos durante la biopsia con la presencia de cáncer de próstata en la biopsia transrectal ecodirigida orientada por fusión cognitiva en la muestra de pacientes estudiados.

Al comparar los grupos de pacientes con biopsia positiva para cualquier tipo de cáncer de próstata versus el grupo con biopsia negativa se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al estudiar las variables: edad, PIRADS, tamaño de la lesión índice y ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas.

El estudio bivariante de las variables clínicas analizadas no demostró en ningún caso niveles de significación estadística que permitieran relacionarlas con la presencia de biopsia positiva para cáncer de próstata clínicamente significativo, probablemente por lo pequeño de la submuestra (25 pacientes con CaPs), por lo que no procedió el análisis multivariante ni regresión logística que permitiera identificar predictores independientes para CaPs.

A continuación se profundiza en la discusión de las variables que demostraron un nivel de asociación estadísticamente significativo con la biopsia positiva para CaP.

7.5.1 Edad.

La incidencia del CaP aumenta con la edad y a nivel mundial presenta una edad media de diagnóstico a los 68 años.^{2,6} El trabajo realizado por Cózar y la AEU en nuestro país apoyan estos datos con una edad media de diagnóstico de 69 años.¹²⁸ El análisis descriptivo de los estudios de Barbas y Celma también describen edades medias de 68 años de sus muestras.^{90,92}

En nuestra muestra las diferencias presentadas entre el grupo con biopsia positiva para cualquier tipo de CaP versus el grupo con biopsia negativa demostraron una edad estadísticamente superior ($p=0.049$) para el primer grupo con una media de 69,84 años (DE: 7,27) y una mediana de 70 años (RIC=64-75), lo cual concuerda con las estadísticas habituales.

Al categorizar la edad por rangos según la mediana (70 años), evidenciamos que al comparar el grupo de pacientes con biopsia positiva versus negativa para cualquier tipo de CaP, el 55,3% de los casos con biopsia positiva presentaban una edad ≥ 70 años con un nivel de significación estadística de $p=0.02$.

En nuestra muestra la edad demostró ser un predictor independiente de CaP (cualquier rango ISUP) en la biopsia de próstata por fusión cognitiva (OR=2.36, $p=0.041$) y al considerar el punto de corte de edad ≥ 70 años el AUC de la curva ROC fue de 0,75 y el porcentaje de probabilidad de biopsia positiva sin considerar otras variables fue de 32,6%.

7.5.2 PI-RADS.

El sistema PIRADS está actualmente planteado como un predictor del riesgo de que una lesión visible en la RMNmp pueda albergar CaPs con mayor probabilidad a mayor score PIRADS presente y que a su vez pueda estar relacionada con un peor pronóstico clínico⁷⁶⁻⁷⁸ pero la literatura revisada no hace referencia al uso del sistema PIRADS como predictor de CaP global (incluyendo ISUP 1) ya que el raciocinio tras el uso de la RMN en el diagnóstico del CaP pretende evitar el sobrediagnóstico del CaP indolente y una de las controversias clínicas que persiste en el panorama actual es el porcentaje de CaPs que podrían albergar ciertas lesiones PIRADS 3.⁷⁸

Al realizar el análisis bivalente comparando los grupos de los pacientes con biopsia positiva versus negativa para cualquier tipo de CaP se alcanzó un nivel de significación estadística con $p = 0.047$, pero estos datos deberían de ser valorados con reservas en vista de ciertas consideraciones clínicas.

Hubo 38 pacientes con biopsia positiva para cualquier tipo de CaP, de los cuales un 7.9, 57.9 y 34.2% presentaron lesiones PIRADS 3, 4 y 5 respectivamente con una clara predominancia de PIRADS 4 en los pacientes con biopsia positiva; sin embargo, en los pacientes con biopsia negativa más de la mitad de los pacientes también presentaban una lesión PIRADS 4 (58,3%) y aquellos con PIRADS 3 solo representaron el 23.6%. PIRADS 4 también fue el valor predominante entre las lesiones índice (64 %) en aquellos pacientes con biopsia positiva para CaPs (ISUP ≥ 2) aunque en este grupo no hubo asociaciones estadísticamente significativas.

Si analizamos el rendimiento de la biopsia de próstata por fusión cognitiva en nuestra muestra para cualquier tipo de CaP según la categoría PIRADS del total de las lesiones índice visualizadas por RMNmp, observamos que la tasa de acierto diagnóstico fue de 15% (3 biopsias positivas /20 lesiones índice visualizadas) para PIRADS 3, 34.37% (22/64) para PIRADS 4 y 50% (13/26) para PIRADS 5 y en el caso de CaPs fue de 5% (1/20) para PIRADS 3, 25% (16/64) para PIRADS 4 y 30,7% para PIRADS 5.

En el estudio de Barbas et al en los pacientes con PI-RADS 3 se obtuvo un 17,5% (7/40) de cáncer, en los PI-RADS 4 un 47,3% (35/74) y en los PI-RADS 5 un 73,3% (22/30) para cualquier tipo de CaP ^{90,91} y en el de Celma et al el VPP para cualquier tipo de CaP en lesiones PI-RADS 3 y PI-RADS 4-5 fue de 10,9 y del 50%, mientras que para CaPs fue del 5,4 y del 36,4%, respectivamente. ⁹²

Nuestras cifras son ligeramente inferiores a lo reportado en la literatura revisada lo cual genera preocupaciones con respecto a la técnica de imagen, biopsia, histopatología o una combinación de ellas, ya que habría sido una distribución más acorde a lo descrito en la literatura, que en nuestra muestra la mayoría de los pacientes con biopsia negativa presentaran lesiones PIRADS 3 (dado que no se incluyeron pacientes con lesiones PIRADS 1-2) y el rendimiento diagnóstico para CaPs en las lesiones caracterizadas como PIRADS 4-5 hubiese sido algo mayor.

7.5.3 Tamaño de la lesión índice.

La diferencia principal entre las lesiones PIRADS 4 y 5 es su tamaño, con un umbral de 15 mm para PIRADS 5 valoradas en T2 ¹⁰ y hay numerosos estudios que proponen que el volumen de la lesión índice es un indicador de su capacidad de malignidad (extensión extracapsular y metástasis ganglionares). ^{12,53–56} Al comparar el grupo de biopsia positiva versus negativa el tamaño de las lesiones fue estadísticamente superior en el grupo de biopsia positiva con una media de 16,19 mm (DE: 8.37) y una mediana de 14 mm (RIC 11 - 20).

En nuestra muestra el tamaño de la lesión índice demostró ser un predictor independiente de CaP (cualquier rango ISUP) en la biopsia de próstata por fusión cognitiva (OR 1.13, $p=0.003$) y al considerar el punto de corte de tamaño ≥ 12 mm el AUC de la curva ROC fue de 0,75 y el porcentaje de probabilidad de biopsia positiva sin considerar otras variables fue de 32,9%.

Resulta intuitivo pensar que a medida que una lesión prostática presenta mayor tamaño debería aumentar exponencialmente la probabilidad de acertar el objetivo al realizar la biopsia, aunque esta observación no está apoyada por nuestra bibliografía.

En un estudio en 2013, Puech no demostró diferencias significativas entre los positivos (14,8 mm) y los negativos (14,6 mm) para cualquier cáncer con una media de longitud del eje más largo para las lesiones objetivo en la RMN de 14,9 mm (DE: 6,5; RIC 6–38 mm). ⁸⁷

En nuestro estudio al estudiar conjuntamente el efecto de las variables edad (≥ 70 años) y tamaño de la lesión índice (≥ 12 mm) en un modelo de regresión logística multivariado, encontramos que al encontrarse presentes ambas variables la probabilidad de biopsia positiva aumentaba hasta un 54,4%.

7.5.4 Ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas.

En nuestro estudio para facilitar el tratamiento de los datos con relación a la ubicación de las lesiones índice y su interpretación clínica las agrupamos por tercios glandulares (superior, medio e inferior) y zonas anatómicas (periférica, transicional y anterior).

Anatómicamente, la próstata se divide en la zona periférica (ZP) que comprende el 75% del volumen de la glándula, la zona de transición (ZT) el 20% y la zona central (ZC) 5%, con la mayoría de los cánceres de próstata originándose en la zona periférica (aproximadamente 75-80%) independientemente del volumen de la glándula y los porcentajes de volumen zonal.⁴⁸

Esta teoría de distribución anatómica o glandular del cáncer de próstata ha configurado de manera dogmática el principio rector de la biopsia de próstata sistemática aleatoria, pretendiendo maximizar el rendimiento de la prueba apuntando principalmente a las áreas de la glándula más probables de albergar CaP.

Al comparar los grupos de biopsia positiva versus negativa para cualquier tipo de CaP en relación con la ubicación de la lesión índice, categorizada por zonas anatómicas (zona periférica, transicional y anterior), se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la mayor parte de las lesiones del primer grupo ubicadas en la ZP (65,8%) versus un 52,9% de las lesiones del segundo grupo ubicadas en la ZT. En el grupo de pacientes con CaPs la ubicación predominante de las lesiones índice según anatomía zonal también fue la zona periférica (68 %) pero este dato no fue estadísticamente significativo.

Actualmente el uso de RMNmp está recomendado de manera estándar por la EAU en aquellos pacientes con una primera biopsia de próstata negativa y la sospecha de neoplasia de próstata por un PSA persistentemente alterado.⁶

El alto VPN de la RMNmp nos permite aconsejar al paciente considerar un manejo expectante si la prueba es negativa o indicar una biopsia dirigida si existe una lesión que pueda representar riesgo de albergar CaPs.^{57,70,71,115} En este sentido el valor de la RMN en la literatura inicialmente estaba enfocado en aquellos pacientes que ameritaban biopsias a repetición y en estas el porcentaje de detección de CaP habitualmente demostraba un patrón de ubicación de las lesiones índice que la BxS no había sido capaz de detectar eficazmente, dígase las lesiones en ZT (o zona central) y en ZA.^{75,113,123,135,136}

En nuestra muestra, como se ha descrito previamente, se han mezclado los cilindros de la biopsia dirigida con la sistemática, adoptando de manera inadvertida una estrategia combinada (o de biopsia sistemática ampliada con cilindros dirigidos de manera cognitiva) y en la práctica esto podría representar que la biopsia dirigida se haya contaminado con los cilindros de la zona periférica del lóbulo donde estaba la lesión índice obtenidos por BxS.

Del total de las lesiones visualizadas por RMNmp, un 51,9% estaban ubicadas en la ZP (55 lesiones) y el restante 48,1% comprendía la suma de la ZT y la ZA. En el grupo de los pacientes con biopsia positiva para cualquier tipo de CaP las lesiones índices se ubicaban predominantemente en la ZP (65,8%) y en caso de biopsia negativa un 55,9% se ubicaban en la suma de la ZT y ZA. Este comportamiento de los datos apunta a que los resultados categorizados por anatomía zonal apoyan el aspecto sistemático de la biopsia en nuestra muestra.

8. Conclusiones.

8.1 Objetivo Principal.

Nuestro objetivo principal fue determinar la tasa de acierto diagnóstico de la biopsia de próstata transrectal ecodirigida orientada por fusión cognitiva en el diagnóstico de cáncer de próstata en la muestra de pacientes estudiados.

Hemos concluido en relación con nuestro objetivo principal que la detección global de cáncer de próstata (incluyendo todos los rangos ISUP) se equipara a la literatura revisada para las biopsias sistemáticas en general y a la reportada por los estudios revisados para la biopsia de próstata por fusión cognitiva (con tendencia a la inferioridad) con una tasa de acierto diagnóstico de 34,4 % en la muestra estudiada.

46,81

8.2 Objetivo secundario.

Nuestro objetivo secundario fue determinar la tasa de acierto diagnóstico de la biopsia de próstata transrectal ecodirigida orientada por fusión cognitiva en el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo en la muestra de pacientes estudiados.

Hemos concluido en relación con nuestro objetivo secundario que la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo ($ISUP \geq 2$) es equivalente a las cifras reportadas por los estudios revisados de los grandes grupos al momento de describir sus experiencias iniciales, ^{16,59,65,92} con una tasa de acierto diagnóstico de 65,8 % en la muestra estudiada.

8.3 Objetivo exploratorio.

Nuestro objetivo exploratorio fue estudiar la relación entre las variables clínicas: edad, PSA, volumen prostático, PIRADS de la lesión índice, tamaño de la lesión índice, ubicación de la lesión índice y número de cilindros obtenidos durante la biopsia con la presencia de cáncer de próstata en la biopsia transrectal ecodirigida orientada por fusión cognitiva en la muestra de pacientes estudiados.

Al explorar la relación de las variables clínicas con la presencia de cualquier tipo de cáncer de próstata observamos que en aquellos pacientes con biopsia positiva se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con el grupo de biopsia negativa en el análisis bivariante al estudiar las variables: edad (con una media de 69,84 años en el grupo de biopsia positiva), PIRADS (categoría PIRADS 4 predominando en el grupo de biopsia positiva), tamaño de la lesión índice (con una media de 16 mm en el grupo de biopsia positiva) y ubicación de la lesión índice por zonas anatómicas (predominando las lesiones en la zona periférica con un 65,8 % en el grupo de biopsia positiva).

El análisis multivariante reveló que la edad igual o superior a 70 años y el tamaño de la lesión índice igual o superior a 12 mm estaban asociados de manera independiente a un aumento de riesgo de biopsia de próstata positiva para cualquier tipo de cáncer de próstata en la muestra estudiada con niveles de significación estadística. Al estudiar la edad superior a 70 años y el tamaño de la lesión índice igual o superior a 12 mm en conjunto formando parte de una ecuación de probabilidad resultaron ser factores predictores de biopsia positiva con una probabilidad de 54,4 % de presencia de cáncer de próstata al encontrarse presentes ambas variables en nuestra muestra de pacientes.

Al estudiar el subgrupo de pacientes con CaP clínicamente significativo no se encontró ninguna variable que alcanzara niveles de significación estadística al compararlo con el subgrupo de pacientes con CaP indolente, probablemente debido a lo pequeño de la submuestra (25 pacientes), por lo que no procedió el

análisis multivariante. Desde un punto de vista descriptivo en la submuestra de pacientes con CaP clínicamente significativo la media de edad fue de 70 años, de PSA 10,14 ng/mL, de volumen prostático 54,88 grs, de tamaño de la lesión índice 17,96 mm y de cilindros obtenidos 10,83 cilindros. PIRADS 4 fue el valor predominante entre las lesiones índice (64 %) y la ubicación predominante fue en el tercio medio (52 %) y la zona periférica (68 %).

8.4 Observaciones finales.

Nuestros resultados y conclusiones están matizados por las limitaciones que hemos identificado durante la investigación y en alguna medida pueden haber introducido sesgos o factores de confusión, principalmente debido a la heterogeneidad de los datos, que dada que la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio han sido imposibles de controlar o modificar.

En primer lugar, en relación con la información adquirida por la resonancia magnética hay que considerar que durante el período en el que fueron reclutados los pacientes hubo una transición del sistema PI-RADS versión 1 a 2 con la consecuente adaptación en la curva de aprendizaje de los radiólogos que interpretaban e informaban las imágenes. También hay que tomar en consideración que las primeras RMNmp se realizaron con equipos 1.5 T y las más recientes con 3 T sin haberlo registrado y estudiado de forma independiente.

En segundo lugar, con relación a la biopsia por fusión cognitiva el registro cognitivo y la obtención de los cilindros fue realizada por distintos urólogos a lo largo del tiempo que abarca el estudio, con diferentes grados de experiencia tanto en resonancia como en ecografía transrectal. Si bien esto por un lado podría representar una debilidad en la potencia de la investigación por el otro podría reflejar la realidad de nuestros hospitales donde la mayor parte de los profesionales asumen el rol que la necesidad asistencial les demanda.

Finalmente, en relación con la obtención de los cilindros se tomaron biopsias dirigidas y biopsias sistemáticas, pero dado que no se remitieron por separado los cilindros de las biopsias dirigidas se informaron las tasas generales de detección de cáncer para los dos enfoques combinados en lugar de para cada estrategia de biopsia. Este tipo de reportes nos dificultó abordar nuestras preguntas de investigación, aunque sigue siendo de interés observar cómo mejoran las tasas generales de detección de cáncer cuando se añaden cilindros dirigidos a los cilindros estándar.

Podríamos concluir que en esta muestra de pacientes de manera global la detección de cáncer de próstata fue algo baja respecto a lo previsto según la técnica estándar pero se diagnosticó un porcentaje prometedor de pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo del total de los tumores detectados por medio de la biopsia de próstata por fusión cognitiva, teniendo en cuenta la heterogeneidad de los procedimientos y que de alguna manera se podría considerar que durante los años revisados la estrategia de biopsia que en la práctica se llevó a cabo fue de biopsias sistemáticas añadiendo cilindros dirigidos analizados en conjunto más que una estrategia de biopsias dirigida propiamente dicha.

Esta información podría servir de precedente para elaborar adecuadamente un protocolo prospectivo de biopsia por fusión cognitiva que contemple estrategias que permitan disminuir la heterogeneidad de los métodos y los datos y aumenten la validez de los resultados.



9. Bibliografía.

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-1145. doi:10.1002/ijc.27711
2. Gomella LG. Prostate cancer statistics: Anything you want them to be. *Can J Urol*. 2017;24(1):8603-8604.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96. doi:10.3322/ca.2007.0010
4. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-781. doi:10.1016/j.ejca.2009.12.014
5. Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(5):650-658. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.009
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - Update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-137. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.046
7. Berg CD, Andriole GL, Crawford ED, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-1319. doi:10.1056/NEJMoa0810696
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-2035. doi:10.1016/S0140-6736(14)60525-0
9. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Castro-Marin M, et al. Evolution of prostate biopsy techniques. Looking back on a meaningful journey. *Actas Urol Esp*. 2016;40(8):492-498. doi:10.1016/j.acuro.2016.02.011
10. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052

11. Willis SR, Ahmed HU, Moore CM, et al. Multiparametric MRI followed by targeted prostate biopsy for men with suspected prostate cancer: A clinical decision analysis. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004895. doi:10.1136/bmjopen-2014-004895
12. Bott SRJ, Ahmed HU, Hindley RG, Abdul-Rahman A, Freeman A, Emberton M. The index lesion and focal therapy: An analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. *BJU Int*. 2010;106(11):1607-1611. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09436.x
13. 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. doi:10.1016/S0730-725X(02)00490-3
14. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: A systematic review. *Eur Urol*. 2013;63(1):125-140. doi:10.1016/j.eururo.2012.06.004
15. Giganti F, Moore CM. A critical comparison of techniques for MRI-targeted biopsy of the prostate. *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):432-443. doi:10.21037/tau.2017.03.77
16. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al. 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 B). doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10112.x
17. Hutchinson RC, Costa DN, Lotan Y. The economic effect of using magnetic resonance imaging and magnetic resonance ultrasound fusion biopsy for prostate cancer diagnosis. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2016;34(7):296-302. doi:10.1016/j.urolonc.2015.10.014
18. Walsh AL, Considine SW, Thomas AZ, Lynch TH, Manecksha RP. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: A retrospective cohort analysis study. *Br J Gen Pract*. 2014;64(629):e783-e787. doi:10.3399/bjgp14X682861
19. Gerber GS, Chodak GW. Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1990;17(4):739-744.
20. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal

- examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45(1):70-74. doi:10.1016/S0090-4295(95)96812-1
21. Quinlan MR, Teahan S, Mulvin D, Quinlan DM. Is digital rectal examination still necessary in the early detection of prostate cancer? *Ir J Med Sci*. 2007;176(3):161-163. doi:10.1007/s11845-007-0018-x
 22. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54(3):581-588. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.104
 23. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2018;16(2):149-154. doi:10.1370/afm.2205
 24. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology*. 1995;45(5):729-744. doi:10.1016/s0090-4295(99)80076-4
 25. Grayhack JT, Bockrath JM. Diagnosis of carcinoma of prostate. *Urology*. 1981;17(Suppl 3):54-60.
 26. Wein AJ. *Campbell-Walsh Urología*. Medica Panamericana; 2015. Accessed April 2, 2020. https://cataleg.uab.cat/iii/encore/record/C__Rb1986851__Swalsh_urology__Orightresult__U__X3?lang=cat
 27. 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.
 28. Stephan C, Kopke T, Semjonow A, et al. Discordant total and free prostate-specific antigen (PSA) assays: does calibration with WHO reference materials diminish the problem? *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(11):1325-1331. doi:10.1515/CCLM.2009.285
 29. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317(15):909-916. doi:10.1056/NEJM198710083171501
 30. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the

- staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*. 1990;143(4):747-752.
doi:10.1016/s0022-5347(17)40079-6
31. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-2246. doi:10.1056/NEJMoa031918
 32. Kobori Y, Kitagawa Y, Mizokami A, Komatsu K, Namiki M. Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio contributes to an increased rate of prostate cancer detection in a Japanese population screened using a PSA level of 2.1-10.0 ng/ml as a criterion. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(3):229-232. doi:10.1007/s10147-007-0742-2
 33. Heidegger I, Fritz J, Klocker H, Pichler R, Bektic J, Horninger W. Age-adjusted PSA levels in prostate cancer prediction: Updated results of the tyrol prostate cancer early detection program. *PLoS One*. 2015;10(7):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0134134
 34. Djavan B. Validity and Legacy of Prostate-Specific Antigen (PSA) and PSA-Based Parameters and Isoforms in the New Millennium. *Eur Urol*. 2010;57(6):928-929. doi:10.1016/j.eururo.2010.03.002
 35. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol*. 2009;11(3):127-133. Accessed October 13, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19918338>
 36. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-1319. doi:10.1056/nejmoa0810696
 37. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2010;57(1):79-85. doi:10.1016/j.eururo.2009.08.025
 38. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(5):848-864. doi:10.1093/annonc/mdu525
 39. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. In: *Eur Urol*. Vol 65. ;

- 2014:124-137. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
40. Schoots IG, Roobol MJ. Multivariate risk prediction tools including MRI for individualized biopsy decision in prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *World J Urol.* 2020;38(3):517-529. doi:10.1007/s00345-019-02707-9
 41. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol.* 1998;159(2):471-476. doi:10.1016/S0022-5347(01)63951-X
 42. Naughton CK, Miller DC, Yan Y. Impact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on quality of life: A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores. *J Urol.* 2001;165(1):100-103. doi:10.1097/00005392-200101000-00025
 43. Hwang S II, Lee HJ. The future perspectives in transrectal prostate ultrasound guided biopsy. *Prostate Int.* 2014;2(4):153-160. doi:10.12954/pi.14062
 44. Lughezzani G, Maffei D, Saita A, et al. Diagnostic Accuracy of Microultrasound in Patients with a Suspicion of Prostate Cancer at Magnetic Resonance Imaging: A Single-institutional Prospective Study. *Eur Urol Focus.* Published online 2020. doi:10.1016/j.euf.2020.09.013
 45. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389(10071):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1
 46. 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. doi:10.1056/NEJMoa1801993
 47. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100-109. doi:10.1016/S1470-2045(18)30569-2
 48. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal

- ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol*. 2006;61(2):142-153. doi:10.1016/j.crad.2005.10.002
49. BOB DJAVAN, VINCENT RAVERY, ALEX ZLOTTA, PIOTR DOBRONSKI, MICHAEL DOBROVITS, MITRA FAKHARI, CHRISTIAN SEITZ, MARTIN SUSANI, ANDRZEJ BORKOWSKI, LAURENT BOCCON-GIBOD CCSAMM. PROSPECTIVE EVALUATION OF PROSTATE CANCER DETECTED ON BIOPSIES 1, 2, 3 AND 4: WHEN SHOULD WE STOP? *Can J Urol*. Published online 2001.
 50. Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1788-1799. doi:10.1007/s00261-015-0353-8
 51. Kim EH, Vemana G, Johnson MH, et al. Magnetic resonance imaging-targeted vs. conventional transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Single-institution, matched cohort comparison. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(3):109.e1-109.e6. doi:10.1016/j.urolonc.2014.09.004
 52. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive 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. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.024
 53. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2002;60(2):264-269. doi:10.1016/S0090-4295(02)01728-4
 54. Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1704. doi:10.1056/NEJMcibr0905562
 55. Karavitakis M, Winkler M, Abel P, Livni N, Beckley I, Ahmed HU. Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: Implications for focal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14(1):46-52. doi:10.1038/pcan.2010.16
 56. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of

- significance of secondary cancers. *J Urol*. 2003;170(2 I):459-463.
doi:10.1097/01.ju.0000070928.49986.04
57. Rosenkrantz AB, Deng FM, Kim S, et al. Prostate cancer: Multiparametric mri for index lesion localization - A multiple-reader study. *Am J Roentgenol*. 2012;199(4):830-837. doi:10.2214/AJR.11.8446
 58. Ruijter ET, Van De Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Ruiters DJ. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol*. 1996;180(3):295-299. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199611)180:3<295::AID-PATH663>3.0.CO;2-W
 59. Cornud F, Brolis L, Delongchamps NB, et al. TRUS-MRI image registration: A paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer. *Abdom Imaging*. 2013;38(6):1447-1463. doi:10.1007/s00261-013-0018-4
 60. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology*. 2019;74(1):135-145. doi:10.1111/his.13712
 61. Mcneal JE, Kindrachuk RA, Freiha FS, Bostwick DG, Redwine EA, Stamey TA. PATTERNS OF PROGRESSION IN PROSTATE CANCER. *Lancet*. 1986;327(8472):60-63. doi:10.1016/S0140-6736(86)90715-4
 62. Mazzucchelli R, Barbisan F, Scarpelli M, et al. Is incidentally detected prostate cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy clinically significant? *Am J Clin Pathol*. 2009;131(2):279-283. doi:10.1309/AJCP4OCYZBAN9TJU
 63. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and Clinical Findings to Predict Tumor Extent of Nonpalpable (Stage T1 c) Prostate Cancer. *JAMA J Am Med Assoc*. 1994;271(5):368-374. doi:10.1001/jama.1994.03510290050036
 64. Sengupta S, Blute ML, Bagniewski SM, et al. After radical retropubic prostatectomy "insignificant" prostate cancer has a risk of progression similar to low-risk "significant" cancer. *BJU Int*. 2008;101(2):170-174. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07270.x
 65. Ahmed HU, Hu Y, Carter T, et al. Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy. *J Urol*.

- 2011;186(2):458-464. doi:10.1016/j.juro.2011.03.147
66. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: Present and future. *Curr Opin Urol*. 2008;18(1):71-77. doi:10.1097/MOU.0b013e3282f19d01
67. Ellis JH, Tempany C, Sarin MS, Gatsonis C, Rifkin MD, McNeil BJ. MR imaging and sonography of early prostatic cancer: Pathologic and imaging features that influence identification and diagnosis. *Am J Roentgenol*. 1994;162(4):865-872. doi:10.2214/ajr.162.4.8141009
68. Ikonen S, Kärkkäinen P, Kivisaari L, et al. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *J Urol*. 1998;159(3):915-919. doi:10.1016/S0022-5347(01)63770-4
69. Boix R, Barceló C, Comet J, Vilanova JC. Selección De Pacientes Candidatos a Biopsia Prostática Mediante Técnicas De Resonancia Magnética Funcional En El Seguimiento Por Elevación Del Psa. *Arch Esp Urol*. 2015;68(3):334-348.
70. Hoeks CMA, Barentsz JO, Hambrock T, et al. Prostate cancer: Multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261(1):46-66. doi:10.1148/radiol.11091822
71. Kirkham APS, Emberton M, Allen C. How Good is MRI at Detecting and Characterising Cancer within the Prostate? *Eur Urol*. 2006;50(6):1163-1175. doi:10.1016/j.eururo.2006.06.025
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;76(3):340-351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033
73. Rosenkrantz AB, Mussi TC, Borofsky MS, Scionti SS, Grasso M, Taneja SS. 3.0 T multiparametric prostate MRI using pelvic phased-array coil: Utility for tumor detection prior to biopsy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2013;31(8):1430-1435. doi:10.1016/j.urolonc.2012.02.018
74. Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, et al. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: A paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies

- as the reference standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(1):40-46. doi:10.1038/pcan.2013.43
75. Delongchamps NB, Escourou C, Cornud F. Integrated US-MR fusion images and MR targeted biopsies. What are their role and value in the detection and follow-up of prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2015;68(3):349-353. Accessed June 30, 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25948805>
 76. Bastian-Jordan M. Magnetic resonance imaging of the prostate and targeted biopsy, Comparison of PIRADS and Gleason grading. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(2):183-187. doi:10.1111/1754-9485.12678
 77. Sathianathen NJ, Konety BR, Soubra A, et al. Which scores need a core? An evaluation of MR-targeted biopsy yield by PIRADS score across different biopsy indications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(4):573-578. doi:10.1038/s41391-018-0065-6
 78. Kızılay F, Çelik S, Sözen S, et al. Correlation of Prostate-Imaging Reporting and Data Scoring System scoring on multiparametric prostate magnetic resonance imaging with histopathological factors in radical prostatectomy material in Turkish prostate cancer patients: a multicenter study of t. *Prostate Int.* 2020;8(1):10-15. doi:10.1016/j.pnil.2020.01.001
 79. Hambrock T, Hoeks C, Hulsbergen-Van De Kaa C, et al. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *Eur Urol.* 2012;61(1):177-184. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.042
 80. 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. doi:10.1016/j.juro.2012.08.195
 81. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis(Figure presented.). *Eur Urol.* 2019;76(3):284-303. doi:10.1016/j.eururo.2019.04.043
 82. 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. *Am J Roentgenol.* 2011;197(5). doi:10.2214/AJR.11.6829
83. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1875-1883. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2195
84. Watanabe Y, Terai A, Araki T, et al. Detection and localization of prostate cancer with the targeted biopsy strategy based on ADC Map: A prospective large-scale cohort study. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35(6):1414-1421. doi:10.1002/jmri.23587
85. Robertson NL, Emberton M, Moore CM. MRI-targeted prostate biopsy: A review of technique and results. *Nat Rev Urol.* 2013;10(10):589-597. doi:10.1038/nrurol.2013.196
86. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nützel R, Kühn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010;13(1):65-70. doi:10.1038/pcan.2009.41
87. 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. doi:10.1148/radiol.13121501
88. Garcia Bennett J, Conejero Olesti A, Hurtado Salom C, et al. Usefulness of cognitive targeting in multiparametric MRI-guided biopsy to diagnose the dominant lesion in prostate cancer. *Radiologia.* 2015;57(5):428-433. doi:10.1016/j.rx.2014.06.008
89. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol.* 2017;71(4):517-531.

- doi:10.1016/j.eururo.2016.07.041
90. Barbas Bernardos G, Herranz Amo F, de Miguel Campos E, et al. Effectiveness of the cognitive biopsy in the diagnosis of prostate cancer in patients with a previous negative biopsy. *Actas Urol Esp.* 2019;43(1):12-17. doi:10.1016/j.acuro.2018.06.008
91. Barbas Bernardos G, Herranz Amo F, de Miguel Campos E, et al. Comparison of classical transrectal prostate biopsy versus cognitive registration in rebiopsy. *Actas Urol Esp.* 2019;43(5):228-233. doi:10.1016/j.acuro.2018.06.010
92. Celma A, Lopez R, Roche S, et al. Are targeted prostate biopsies ready to replace systematic prostate biopsies? *Actas Urol Esp.* 2019;43(10):573-578. doi:10.1016/j.acuro.2018.06.011
93. Drost FJH, Osses D, Nieboer D, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77(1):78-94. doi:10.1016/j.eururo.2019.06.023
94. Chun FKH, Hutterer GC, Perrotte P, et al. Distribution of prostate specific antigen (PSA) and percentage free PSA in a contemporary screening cohort with no evidence of prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100(1):37-41. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06923.x
95. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology.* 1996;48(6A Suppl):55-61. doi:10.1016/s0090-4295(96)00611-5
96. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology.* 1995;46(6):779-784. doi:10.1016/S0090-4295(99)80343-4
97. Cheung DC, Li J, Finelli A. A narrative review and update on management following negative prostate biopsy. *Curr Opin Urol.* 2018;28(4):398-402.

- doi:10.1097/MOU.0000000000000509
98. 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. *Arch Esp Urol*. 2016;69(3):101-116. Accessed June 30, 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27068373>
 99. Fu Z, Duan X, Yang X, Wang X. [Transrectal ultrasound-guided biopsy for prostate cancer: an update]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015;21(3):272-276.
 100. Noureldin ME, Connor MJ, Boxall N, Miah S, Shah T, Walz J. Current techniques of prostate biopsy: an update from past to present. *Transl Androl Urol*. 2020;9(3):1510-1517. doi:10.21037/tau.2019.09.20
 101. Cicione A, De Nunzio C, Manno S, et al. An update on prostate biopsy in the era of magnetic resonance imaging. *Minerva Urol Nefrol*. 2018;70(3):264-274. doi:10.23736/S0393-2249.18.03048-5
 102. Abdi H, Pourmalek F, Zargar H, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging enhances detection of significant tumor in patients on active surveillance for prostate cancer. *Urology*. 2015;85(2):423-429. doi:10.1016/j.urology.2014.09.060
 103. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, et al. Active surveillance for prostate cancer. *Int J Urol*. 2016;23(3):211-218. doi:10.1111/iju.13016
 104. Moore CM, Parker C. The evolution of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(5):822-823. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.020
 105. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol*. 2015;67(4):627-636. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.050
 106. Gómez-Veiga F, Martínez-Breijo S, Solsona-Narbón E, et al. Terapia focal en cáncer de próstata. Alternativas de tratamiento. *Actas Urol Esp*. 2014;38(7):465-475. doi:10.1016/j.acuro.2013.12.006
 107. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol*. 2014;66(4):732-751. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.048
 108. Scardino PT, Abenham LL. Focal Therapy for Prostate Cancer: Analysis by

- an International Panel. *Urology*. 2008;72(6 SUPPL.):S1.
doi:10.1016/j.urology.2008.07.072
109. Greer MD, Shih JH, Barrett T, et al. All over the map: An interobserver agreement study of tumor location based on the PI-RADSV2 sector map. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(2):482-490. doi:10.1002/jmri.25948
110. Steiger P, Thoeny HC. Prostate MRI based on PI-RADS version 2: How we review and report. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):1-9. doi:10.1186/s40644-016-0068-2
111. Purysko AS, Rosenkrantz AB, Barentsz JO, Weinreb JC, Macura KJ. PI-RADS version 2: A pictorial update. *Radiographics*. 2016;36(5):1354-1372. doi:10.1148/rg.2016150234
112. Logan JK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Current status of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU Int*. 2014;114(5):641-652. doi:10.1111/bju.12593
113. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol*. 2013;23(1):43-50. doi:10.1097/MOU.0b013e32835ad3ee
114. Tyson MD, Arora SS, Scarpato KR, Barocas D. Magnetic resonance-ultrasound fusion prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2016;34(7):326-332. doi:10.1016/j.urolonc.2016.03.005
115. Mayor S. MRI increases detection of prostate cancers and reduces overdiagnosis, finds study. *BMJ*. 2018;360(March):1801993. doi:10.1136/bmj.k1268
116. Scialpi M, Aisa MC, D'Andrea A, Martorana E. Simplified prostate imaging reporting and data system for biparametric prostate MRI: A proposal. *Am J Roentgenol*. 2018;211(2):379-382. doi:10.2214/AJR.17.19014
117. Villeirs GM, De Meerleer GO. Magnetic resonance imaging (MRI) anatomy of the prostate and application of MRI in radiotherapy planning. *Eur J Radiol*. 2007;63(3):361-368. doi:10.1016/j.ejrad.2007.06.030
118. Valerio M, McCartan N, Freeman A, Punwani S, Emberton M, Ahmed HU.

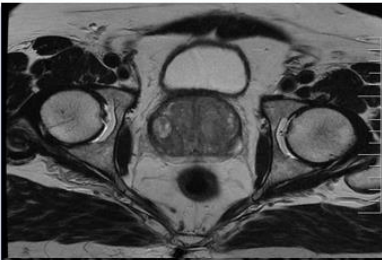
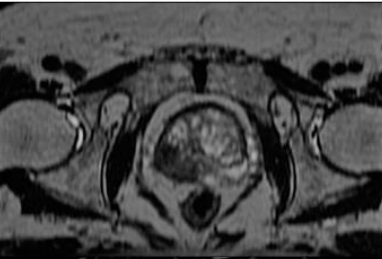
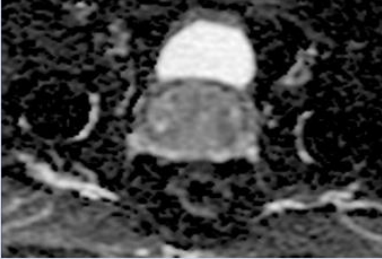
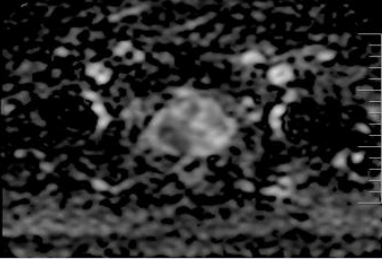


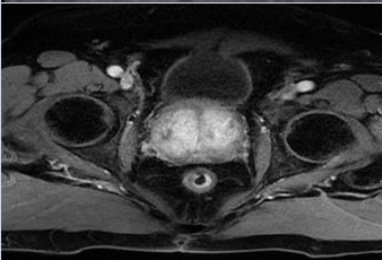
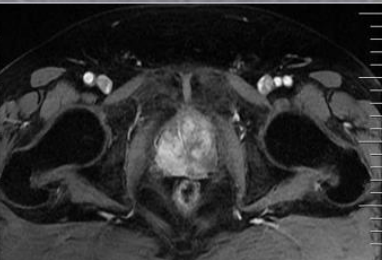
- Visually directed vs. software-based targeted biopsy compared to transperineal template mapping biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2015;33(10):424.e9-424.e16. doi:10.1016/j.urolonc.2015.06.012
119. Cerantola Y, Haberer E, Torres J, et al. Accuracy of cognitive MRI-targeted biopsy in hitting prostate cancer-positive regions of interest. *World J Urol.* 2016;34(1):75-82. doi:10.1007/s00345-015-1588-2
120. Cool DW, Zhang X, Romagnoli C, Izawa JI, Romano WM, Fenster A. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *Am J Roentgenol.* 2015;204(1):83-91. doi:10.2214/AJR.14.12681
121. Oderda M, Faletti R, Battisti G, et al. Prostate Cancer Detection Rate with Koelis Fusion Biopsies versus Cognitive Biopsies: A Comparative Study. *Urol Int.* 2016;97(2):230-237. doi:10.1159/000445524
122. Oberlin DT, Casalino DD, Miller FH, et al. Diagnostic Value of Guided Biopsies: Fusion and Cognitive-registration Magnetic Resonance Imaging Versus Conventional Ultrasound Biopsy of the Prostate. *Urology.* 2016;92:75-79. doi:10.1016/j.urology.2016.02.041
123. John S, Cooper S, Breau RH, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound-guided cognitive fusion biopsy of the prostate: Clinically significant cancer detection rates stratified by the Prostate Imaging and Data Reporting System version 2 assessment categories. *Can Urol Assoc J.* 2018;12(12):401-406. doi:10.5489/cuaj.5254
124. Taverna G, Bozzini G, Grizzi F, et al. Endorectal multiparametric 3-tesla magnetic resonance imaging associated with systematic cognitive biopsies does not increase prostate cancer detection rate: a randomized prospective trial. *World J Urol.* 2016;34(6):797-803. doi:10.1007/s00345-015-1711-4
125. Gayet M, Van Der Aa A, Beerlage HP, Schrier BP, Mulders PFA, Wijkstra H. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: A systematic review. *BJU Int.* 2016;117(3):392-400. doi:10.1111/bju.13247
126. Das CJ, Razik A, Sharma S. Magnetic Resonance Imaging-Transrectal

- Ultrasound Fusion Biopsy of the Prostate-An Update. *Semin Roentgenol.* 2018;53(3):219-226. doi:10.1053/j.ro.2018.04.003
127. Romero-Selas E, Cuadros V, Montáns J, Sánchez E, López-Alcorocho JM, Gómez-Sancha F. Biopsia prostática transperineal con fusión de imagen ecografía-resonancia magnética. Sistema Biopsee. Experiencia inicial. *Actas Urol Esp.* 2016;40(5):295-302. doi:10.1016/j.acuro.2015.12.002
128. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012;110(11 B). doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11504.x
129. Gershman B, Zietman AL, Feldman AS, McDougal WS. Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2013;31(7):1093-1097. doi:10.1016/j.urolonc.2012.01.001
130. Chiu PK-F, Lo K-L, Teoh JY-C, et al. Sectoral cancer detection and tolerability of freehand transperineal prostate biopsy under local anaesthesia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* Published online September 30, 2020. doi:10.1038/s41391-020-00293-1
131. Song SH, Kim JK, Song K, Ahn H, Kim CS. Effectiveness of local anaesthesia techniques in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A prospective randomized study. *Int J Urol.* 2006;13(6):707-710. doi:10.1111/j.1442-2042.2006.01390.x
132. Wetterauer C, Shahin O, Federer-Gsponer JR, et al. Feasibility of freehand MRI/US cognitive fusion transperineal biopsy of the prostate in local anaesthesia as in-office procedure—experience with 400 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(3):429-434. doi:10.1038/s41391-019-0201-y
133. Philip J, McCabe JE, Roy SD, Samsudin A, Campbell IM, Javlé P. Site of local anaesthesia in transrectal ultrasonography-guided 12-core prostate biopsy: Does it make a difference? *BJU Int.* 2006;97(2):263-265. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.05957.x
134. Puech P, Ouzzane A, Gaillard V, et al. Multiparametric MRI-targeted TRUS prostate biopsies using visual registration. *Biomed Res Int.* 2014;2014:819360. doi:10.1155/2014/819360

135. 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. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.059
136. 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.* 2015;68(1):8-19. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.026

10 APENDICES.

10.1 Apéndice 1: comparación de imágenes de secuencias de RMNmp.

	PIRADS III	PIRADS V
T2W		
DWI		
ADC		
DCE		

10.2 Apéndice 2: carta de aprobación del comité de ética.



DE: SRA. ELISABET GALVE AIXA
A: Dr. Daniel Cañis

- SECRETARIA DEL CEIm
- H. de Tortosa Verge de La Cinta

Assumpte: -----
Ref. CEIm: 093/2019

Benvolgut,

Li comunico que amb data 19/09/2019, el CEIm ha avaluat l'estudi titulat "Evaluación del rendimiento de la biopsia con fusión cognitiva en el diagnóstico de Cáncer de Próstata."

El dictamen del CEIm respecte a l'anomenat projecte en el format actual és favorable.

Cordialment,

78582502N
ELISABET
GALVE (R:
G43814045)

Firmado digitalmente
por 78582502N
ELISABET GALVE (R:
G43814045)
Fecha: 2019.10.17
12:05:04 +02'00'

Sra. Elisabet Galve Aixà
Secretaria Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments
Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili

Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya n.ºm. inscrites 2.026. - NIF: G43814045

1 / 1



www.iispv.cat

10.3 Apéndice 3: asistencia a sesiones clínicas hospitalarias.

HTVC

Hospital de Tortosa
Verge de la Cinta

Institut Català de la Salut
Servei d'urologia

Certificat d'assistència

El Dr. Jorge Delagneau, responsable de l'especialitat de Urologia de l'Hospital Verge de la Cinta, Tortosa.

FAIG CONSTAR:

Que **Juan Manuel Villamizar**, amb NIEX8800470A, ha assistit a les reunions del Servei de Urologia de l'Hospital Verge de la Cinta durant el curs acadèmic 2015/16.

I perquè així consti signo aquest document.

Tortosa, 23 de mayo de 2016



Delagneau Rivas, Jorge
Col·legiat 43-02840-3
Urologia
Hospital de Tortosa
Verge de la Cinta
Institut Català de la Salut

Tel. 977-51 91 00

HOSPITAL DE TORTOSA
"VERGE DE LA CINTA"
Servei d'Urologia

10.4 Apéndice 4: envío de artículo a revista indexada.

7/3/2021

Gmail - Actas Urológicas Españolas: confirmación de envío / Submission confirmation - [EMID:53ff9dfe84452acb]



Juan Manuel Villamizar <jmvillamizar@gmail.com>

Actas Urológicas Españolas: confirmación de envío / Submission confirmation - [EMID:53ff9dfe84452acb]

1 mensaje

Actas Urológicas Españolas <em@editorialmanager.com>
Responder a: Actas Urológicas Españolas <m.barrio@elsevier.com>
Para: Juan Manuel Villamizar <jmvillamizar@gmail.com>

7 de marzo de 2021, 13:49

Estimado/a Dr. Villamizar:

Le confirmamos la recepción del artículo titulado: "Evaluación del rendimiento de la biopsia con fusión cognitiva en el diagnóstico del cáncer de próstata en las Tierras del Ebro.", que nos ha enviado para su posible publicación en Actas Urológicas Españolas.

En breve recibirá un mensaje con el número de referencia asignado y se iniciará el proceso de revisión del artículo. En caso de que sea necesario que haga algún cambio previo, también se le notificará por correo electrónico.

Tal y como se especifica en las normas de publicación de la revista, le recordamos que su manuscrito no puede ser publicado en ninguna otra revista mientras dure el proceso de revisión.

No dude en contactar con la redacción para cualquier información adicional.

Reciba un cordial saludo,

EM
Actas Urológicas Españolas

Dear Dr. Villamizar,

Your submission entitled "Evaluación del rendimiento de la biopsia con fusión cognitiva en el diagnóstico del cáncer de próstata en las Tierras del Ebro." has been received by journal Actas Urológicas Españolas.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

EM
Actas Urológicas Españolas

Usted puede solicitar que eliminemos sus detalles personales de registro en cualquier momento. (Utilice el siguiente URL: <https://www.editorialmanager.com/acuro/login.asp?a=r>) Por favor póngase en contacto con la oficina de la publicación si tiene cualquier pregunta.

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=473cbcb6ed&view=pt&search=all&permthid=thread-f%3A1693577505160846553%7Cmsg-f%3A1693577505...> 1/1

