



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

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. 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.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

TESIS DOCTORAL

**Dirigida por el Dr. Joan Carles Vilanova Busquets y
el Dr. Josep Gumà Padró**

**Departamento de Medicina y Cirugía
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Programa de Doctorado de Biomedicina**

Universitat Rovira i Virgili

Reus, 2017



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat "Utilidad de las biopsias guiadas cognitivamente por resonancia magnética para mejorar la detección del cáncer de próstata", que presenta Josep Garcia Bennett per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Medicina i Cirurgia d'aquesta universitat.

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado "Utilidad de las biopsias guiadas cognitivamente por resonancia magnética para mejorar la detección del cáncer de próstata", que presenta Josep Garcia Bennett para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

I STATE that the present study, entitled "Utilidad de las biopsias guiadas cognitivamente por resonancia magnética para mejorar la detección del cáncer de próstata", presented by Josep Garcia Bennett for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department of Medicine and Surgery of this university.

Reus, 17 de Diciembre del 2017

El/s director/s de la tesi doctoral
El/los director/es de la tesis doctoral
Doctoral Thesis Supervisor/s

Dr. Joan Carles Vilanova Busquets

Josep Gumà Padró

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
Josep Garcia Bennett

A mis padres
A mis hermanos
A Ariadna

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis supone un recorrido de aprendizaje en diferentes ámbitos, tanto clínicos, académicos y personales, y no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas personas y entidades, a las que me gustaría mencionar.

A mi co-director de tesis, el Dr. Joan Carles Vilanova, por su gran disponibilidad desde el comienzo hasta el final de la tesis, por su ayuda en la elaboración de los artículos y la redacción de la tesis, por su esfuerzo y por el apoyo recibido.

A mi co-director de tesis, el Dr. Josep Gumà Padró, por la ayuda recibida para llevar a cabo los estudios en el hospital, por sus aportaciones desde el punto de vista clínico, por los conocimientos recibidos en oncología y por su gran apoyo.

Al Hospital St. Joan de Reus y al Dr. Jose Angel Abreu que hicieron posible mi estancia en 2011 en el Instituto Europeo de Oncología de Milán, donde bajo la tutela del Dr. Giuseppe Petralia aprendí a informar resonancias magnéticas de próstata y conocer los diferentes aspectos de la investigación radiológica.

A la Dra. Amelia Rivas (CETIR Barcelona) por su disponibilidad y amabilidad para enseñarme a realizar las biopsias transperineales de próstata.

A los integrantes del Comité de Tumores Urológicos del Hospital St. Joan de Reus, por haberse involucrado en estos trabajos y haberme dado su confianza reclutando a pacientes para los estudios.

A los pacientes, por su paciencia, su coraje y por entender que la biopsia de próstata todavía está lejos de ser una prueba perfecta.

A Ariadna, por su paciencia durante estos años, sobre todo en los momentos que parecía que no se iba a acabar y aun así ha seguido a mi lado.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

ÍNDICE

1. Justificación	17
2. Introducción	21
2.1 Cáncer de próstata	21
2.1.1 Fisiología e histología de la próstata	21
2.1.3 Factores de riesgo para el cáncer de próstata	23
2.1.4 Epidemiología del cáncer de próstata	24
2.2 Diagnóstico del cáncer de próstata	27
2.2.1 Diagnóstico clínico	27
2.2.2 Screening con PSA del cáncer de próstata	29
2.2.3 Estadificación del cáncer de próstata	30
2.3 Biopsias de próstata	33
2.3.1 Desarrollo de las biopsias de próstata	33
2.3.2 Rendimiento de las biopsias sistemáticas	35
2.3.3 Tolerabilidad y complicaciones de la biopsia sistemática	37
2.3.3 La necesidad de volver a dirigir las biopsias hacia lesiones	39
2.4 Biopsias dirigidas por resonancia magnética	42
2.4.1 Resonancia magnética	42
2.4.2 Correlación anatómica por RM	43
2.4.3 Diferentes métodos de guiar la biopsia por RM.	45
2.4.4 La biopsia transperineal guiada cognitivamente por RM.	48
3. Hipótesis	55
4. Objetivos	59
5. Material y métodos	63
6. Estudios	
6.1 Estudio 1	71
6.2 Estudio 2	81
7. Resumen de los resultados	91
8. Discusión	105
9. Conclusiones	121
10. Perspectivas de futuro	125
11. Bibliografía	129
12. Anexos	141

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
Josep Garcia Bennett

ABREVIATURAS

BGC	Biopsia guiada cognitivamente
BS	Biopsia sistemática
BD-RM	Biopsias dirigidas por resonancia magnética
BP	Biopsias previas
CaP	Cáncer de próstata
CaP-ci	Cáncer de próstata clínicamente insignificativo
CaP-cs	Cáncer de próstata clínicamente significativo
EFMA	Estroma fibromuscular anterior
ERSCP	European Randomized Study of Screening for Prostate cancer
EVA	Escala visual analógica
PIRADS	Prostate imaging reporting and data system
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PSA	Antígeno prostático específico, siglas en inglés
RM	Resonancia magnética
RMmp	Resonancia magnética multiparamétrica
TAe	Tasa ajustada a la población estándar europea (100.000 varones)
TAm	Tasa ajustada a la población estándar mundial (100.000 varones)
VA	Vigilancia activa
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
ZC	Zona central de la próstata
ZP	Zona periférica de la próstata
ZT	Zona transicional de la próstata

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

1. JUSTIFICACIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

1. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de cáncer de próstata (CaP), a diferencia de otros tumores, requiere de una prueba diagnóstica invasiva, la biopsia de próstata sistemática, antes de realizar una prueba de imagen dirigida en pacientes con niveles de PSA elevado; de acuerdo a las guías de práctica clínica. La biopsia sistemática (BS) es aquella en la cual obtenemos 12 muestras de diferentes segmentos de la próstata de manera homogénea, mediante ecografía transrectal y se caracteriza por una tasa de detección baja, del 38-50%¹⁻⁴ en una primera biopsia, del 10-35%⁵⁻¹⁰ en una segunda biopsia y del 10% en una tercera⁶. También se caracteriza por un valor predictivo negativo bajo, dado que hasta un 30% de pacientes con una primera biopsia negativa presentan un CaP¹¹.

El resultado obtenido tras esta prueba genera varios problemas. Primero, una biopsia con resultado negativo es poco concluyente ya que la mayoría de pacientes seguirán bajo la sospecha de CaP y serán sometidos a biopsias repetidas, al no poder excluir un cáncer ante la ausencia de visualización de la glándula. Segundo, dado que el CaP es multifocal, una biopsia positiva no garantiza que el tumor diagnosticado sea el más agresivo que contenga la próstata, pudiendo infravalorar la agresividad de la neoplasia, con las consecuencias que esto conlleva en el manejo terapéutico y pronóstico del paciente. Tercero, con el uso del PSA como método de screening ha aumentado el diagnóstico de tumores poco agresivos, clínicamente no significativos, utilizando la BS. Estos tumores no producirán un cambio significativo en la calidad de vida del paciente ni en su supervivencia global, y pueden verse beneficiados por protocolos de seguimiento sin necesidad de ser tratados. Por esto, el procedimiento ideal para estos pacientes y para el sistema sanitario sería aquel que no realizara pruebas invasivas para diagnosticar estas lesiones.

Con la aparición de las secuencias funcionales en la resonancia magnética (RM) y en especial la difusión, se ha mejorado significativamente la detección, caracterización y estadificación de las lesiones prostáticas por imagen, superando a la ecografía transrectal. La RM es la mejor técnica disponible para dirigir una biopsia hacia una

lesión prostática. Las biopsias dirigidas por RM (BD-RM) comparadas con las BS, tienen el potencial de aumentar tanto la detección del CaP como la correcta valoración de la agresividad del tumor y disminuir el diagnóstico de tumores poco agresivos.

Sin embargo, el uso de la RM para guiar biopsias todavía no se ha estandarizado. El coste relativamente alto de realizar una RM a todos los pacientes con sospecha de CaP nos obliga a estudiar la rentabilidad de esta prueba. Actualmente se recomienda realizar una RM de próstata después de una primera biopsia negativa, pero no antes de una primera biopsia de próstata ¹². ¿Es necesario esperar a que una primera biopsia sea negativa para realizar una RM de próstata? En una biopsia de próstata dirigida por RM, ¿se obtiene la misma rentabilidad en una primera biopsia que en una biopsia repetida? Y, por último, ¿es necesario realizar una BS después de una BD-RM? Estas son las preguntas que esperamos responder con los estudios realizados.

2. INTRODUCCIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

2. INTRODUCCIÓN

2.1 CÁNCER DE PRÓSTATA

2.1.1 Fisiología e histología de la próstata

La próstata es una glándula exocrina cuya función principal es la secreción del líquido prostático; el cual, junto con las secreciones de las vesículas seminales, las glándulas de Cowper y Littre, y del testículo, constituyen el semen. El líquido prostático tiene un pH alcalino y aporta nutrientes y enzimas necesarios para la correcta supervivencia de los espermatozoides. La próstata participa en la eyaculación al contraer su musculatura lisa y vaciar su secreción a la uretra, y también participa en la continencia de la micción.

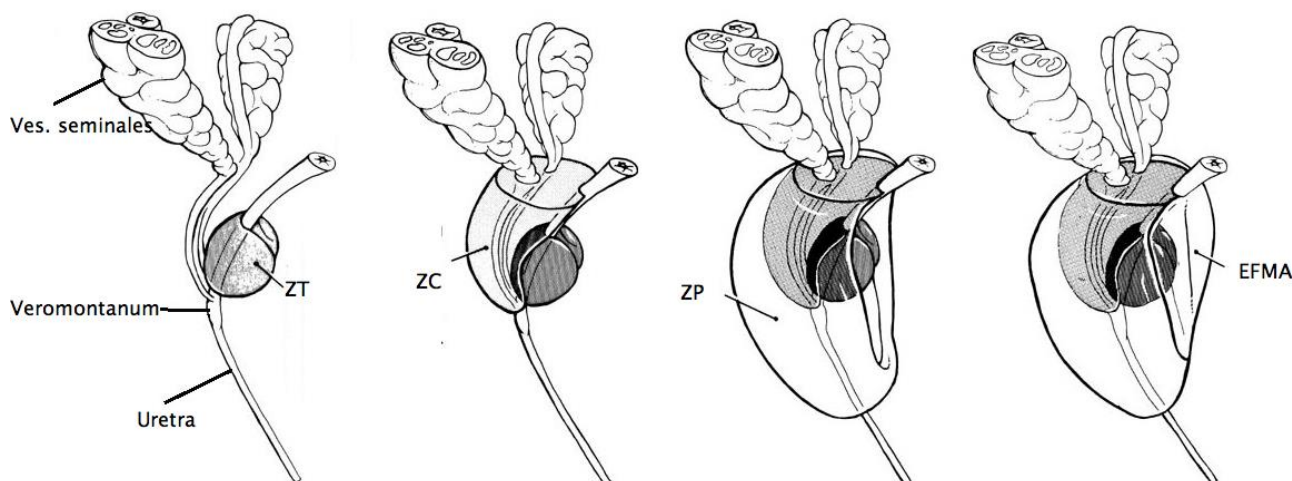
La unidad funcional de la próstata es el ácino glandular, que consta de un compartimento epitelial que incluye células epiteliales, basales y endocrinas y un compartimento estromal que incluye fibroblastos y células de músculo liso. Tanto las células estromales como las epiteliales expresan receptores de andrógenos. La testosterona, el principal andrógeno en la circulación y que se produce fundamentalmente en el testículo, se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por la 5-alfa-reductasa en el interior de las células prostáticas y se encarga de regular la función de estas células.

Histológicamente, el 95% de los tumores primarios de próstata son adenocarcinomas de tipo acinar. Otras histologías menos frecuentes son el adenocarcinoma ductal y el mucinoso, el tumor neuroendocrino, el carcinoma de células transicionales, el carcinoma escamoso, y otros tumores no epiteliales como el rabadomiosarcoma.

2.1.2 Anatomía de la próstata

La próstata se localiza inferior a la vejiga y anterior al recto. Su peso normal es de aproximadamente 20 g y su morfología externa es la de una pirámide invertida. La zona más superior se denomina la base (en contacto con el suelo de la vejiga), la más inferior el ápex y entre las dos se encuentra la zona intermedia. La uretra prostática atraviesa la próstata por la línea media, dividiendo la próstata en lóbulo izquierdo y derecho.

Figura 1 Zonas anatómicas de la próstata descritas por McNeal¹³.



El tejido prostático se divide en tres zonas descritas por McNeal¹³ y visualizadas en la Figura 1: la zona periférica (ZP), la transicional (ZT) y la central (ZC). La ZP corresponde a un 70% del volumen de la próstata y se localiza en la cara posterior y lateral de la próstata. Es aquí donde se origina el 70% de los tumores prostáticos. La ZT se localiza adyacente a la uretra desde el cuello vesical hasta el veromontanum. En una próstata normal corresponde al 5% del volumen de la próstata, pero su tamaño aumenta considerablemente en la hiperplasia benigna de próstata dando lugar a clínica urinaria baja. Aproximadamente un 20% de los tumores se originan en esta zona. La ZC es una zona que engloba los conductos eyaculadores hasta llegar a la uretra prostática y tiene forma de embudo. En una próstata normal corresponde a un 20% del volumen. El estroma fibromuscular anterior (EFMA) se localiza en la cara anterior de la próstata y

supone el 5% del volumen de la próstata. Un 10% de los tumores se desarrollan en la ZC o en el estroma fibromuscular.

La glándula prostática no tiene una cápsula como tal ¹⁴ sino más bien un componente fibromuscular más denso en su periferia, intrínseco a la glándula prostática. Esto permite que un tumor se pueda extender hacia la grasa periprostática sin estar limitado por una barrera anatómica. La próstata está englobada por diversas fascias, la de Denonvilliers en su cara posterior, la fascia endopélvica y prostática en las caras laterales y la fascia prostática en la cara anterior.

Las vesículas seminales se localizan posterior a la base de la próstata y la vejiga. Sus conductos drenan a los conductos deferentes formando los conductos eyaculadores y éstos a su vez drenan a la uretra prostática a nivel del verumontanum.

Los paquetes neurovasculares se localizan en las caras posterolaterales de la próstata, englobadas por las fascias prostáticas. No siempre se forman paquetes neurovasculares definidos sino cordones dispersos en la cara lateral o posterior de la próstata. Al administrar anestesia local adyacente a estos paquetes neurovasculares se obtiene un bloqueo periprostático durante la biopsia. A lo largo del recorrido de estos paquetes, pequeños pedículos de arterias, venas y nervios se insertan en el interior de la próstata, siendo una vía de extensión extraprostática del CaP.

2.1.2 Factores de riesgo para el cáncer de próstata

A día de hoy, no se conoce con un alto nivel de evidencia ninguna medida preventiva para disminuir el riesgo de CaP ¹². Los factores no prevenibles más importantes son la edad, la historia familiar y la raza. La edad es el factor más importante en nuestro medio y el riesgo de CaP aumenta a partir de los 50 años, con aproximadamente un 85% de los tumores diagnosticados en hombres de más de 65 años ¹⁵.

El CaP se puede dividir en dos fenotipos, el esporádico, que no se asocia a una historia familiar y corresponde al 85% de los casos y el familiar, que ocurre cuando un paciente tiene uno o más familiares afectos y corresponde al 15% de los CaP. El tener un hermano o un padre afecto duplica el riesgo de desarrollar un CaP y el riesgo aumenta si hay más de un pariente afecto y si lo están a una edad temprana ¹⁶. Dentro del

fenotipo familiar, existe un subgrupo de tumores con un fenotipo hereditario, en los que existen tres o más miembros afectados, tres generaciones sucesivas afectas o dos miembros de una familia con un diagnóstico antes de los 55 años ¹⁷. En este caso, el riesgo de padecer un CaP se multiplica por cinco ¹⁶. Múltiples genes se han asociado a este fenotipo, como la mutación en el gen BRCA2 (asociado al cáncer de mama y ovario en mujeres) ¹⁸, y las mutaciones relacionados con el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) ¹⁹.

En cuanto al tipo de raza, la afroamericana desarrolla la enfermedad a una edad más temprana y con tumores más agresivos que otras razas, siendo la raza hispana la que tiene un menor riesgo de CaP si se compara con la raza blanca no hispánica ²⁰. Las razones de estas diferencias entre razas no son del todo conocidas.

El CaP es más frecuente en America del Norte, en Europa, Australia y en el Caribe ²¹ mientras que es menos frecuente en Asia, América Central y América del Sur. Las causas de estas diferencias tampoco se conocen con claridad, pero podrían estar relacionadas con el diferente uso del screening o con los diferentes estilos de vida. Por último, se han investigado algunos factores prevenibles, como la obesidad y la dieta, pero no se ha encontrado una asociación clara con un riesgo elevado de CaP ¹².

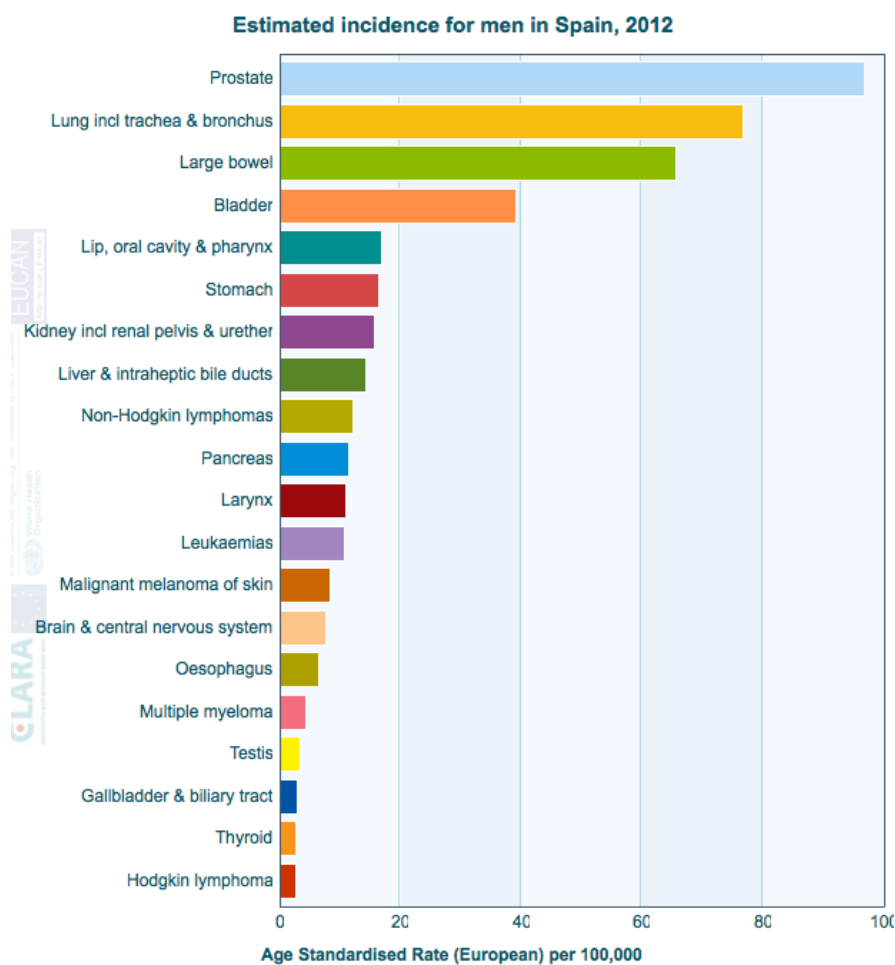
2.1.3 Epidemiología del cáncer de próstata

En 2012 se registraron 27.853 nuevos casos de cáncer de próstata (CaP) en España ²², y entonces las predicciones para el 2020 se fijaron en 32.000 casos. Tal predicción quedó corta puesto que ya en el 2015 el número de nuevos casos superó los 33.000 ²³. Este rápido aumento en la incidencia del CaP se debe a dos causas principales. La primera es el cambio demográfico de la población, con un aumento de la población anciana y la segunda, al uso del PSA como método de screening. En España, el CaP es el tumor con mayor incidencia en hombres (Figura 2), con una tasa ajustada a la población estándar europea (TAe) de 96,8, por delante del cáncer de pulmón (76,8) y del cáncer colorrectal (65,6). La tasa española se sitúa discretamente por debajo de la tasa de incidencia de la unión europea de 105,5 (rango Suecia 175,2 – Grecia 17,7 ²²).

La alta tasa de incidencia contrasta con la tasa de mortalidad: en España el CaP se sitúa en tercer lugar, con una tasa (TAe) de 15,2, por detrás del cáncer de pulmón (60)

y el cáncer colorectal (27,3). Así mismo, la tasa de mortalidad se sitúa por debajo de la media Europea de 18,9 (rango Lituania 36 – Malta 13,6)²²). La Figura 3 muestra la evolución de la incidencia y la mortalidad del CaP en España desde 1993 hasta el 2007. De estos datos se desprende que, mientras la incidencia ha aumentado en estos años, la mortalidad ha disminuido discretamente^{24,25}.

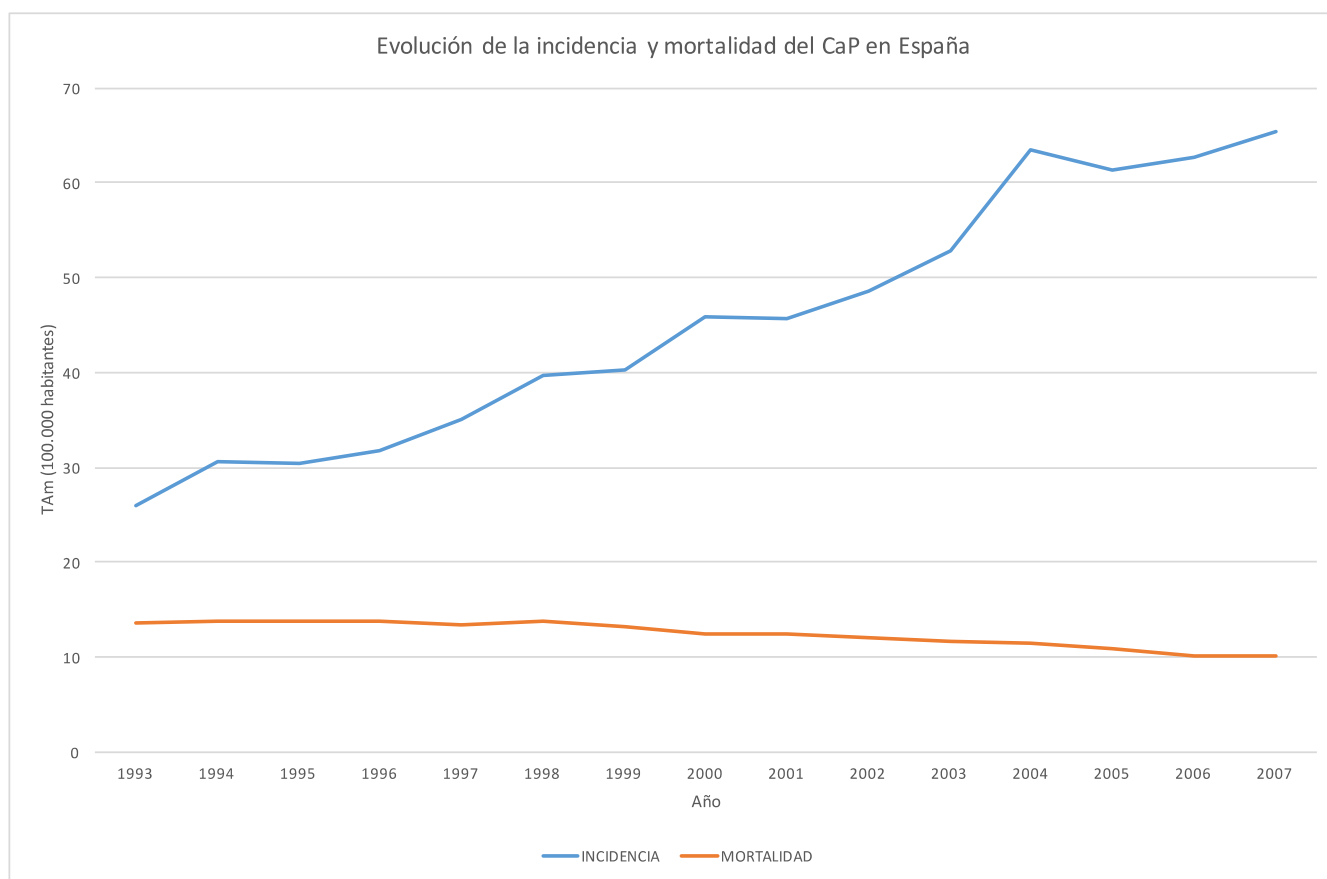
Figura 2 Incidencia de tumores en hombres en 2012 en España²².



El aumento en la incidencia del CaP ha supuesto la detección de tumores de menor tamaño, menor agresividad y con un estadio de la enfermedad más bajo que hace 20 años, aumentando así la supervivencia global del CaP. Según los datos del estudio randomizado sobre el efecto del screening del CaP en la mortalidad, en el cual se incluyeron a 76.693 pacientes²⁶, el porcentaje de tumores diagnosticados con estadio clínico II (localizados en la próstata) fue del 90-96% (tanto dentro como fuera del programa de screening) y el porcentaje de tumores con un grado Gleason 5-6 (tumores

poco agresivos) fue del 51-57%. Esto ha hecho que la supervivencia del CaP haya aumentado en los últimos años. En el periodo del 2000-2007, la supervivencia específica a los 5 años del CaP en España fue del 84,5%, similar a la media europea del 84,4%, y mayor a la registrada en España en el periodo de 1995-1999 del 75,4% ²⁷.

Figura 3 Evolución de la tasa de incidencia y mortalidad (TAm) en España ^{24, 25}.



2.2 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

2.2.1 Diagnóstico clínico

El CaP pocas veces produce síntomas al comienzo de la evolución de la enfermedad dado que la mayoría de los tumores se originan en la periferia de la glándula. En el caso de que el CaP se origine adyacente a la uretra o el cuello vesical, puede conducir a síntomas miccionales obstructivos (dificultad en la micción, intermitencia) e irritativos (polaquiuria, incontinencia). La progresión local de la enfermedad hacia el trigono vesical y los uréteres, si es bilateral, puede producir insuficiencia renal; o hacia los conductos eyaculadores, producir hematospermia. La enfermedad metastásica, que afecta principalmente al hueso, puede producir dolor óseo, anemia por reemplazo de la médula ósea o microfracturas. Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes (más del 80%), la sospecha de un CaP se basa en la detección de un PSA elevado en sangre y/o un tacto rectal patológico y se confirma histológicamente mediante una biopsia de próstata. El PSA fue introducido en 1987 como un marcador en sangre para el diagnóstico de CaP. El PSA es una proteína específica para la próstata, pero no para el CaP, pudiendo elevarse en la hiperplasia benigna de la próstata, en la prostatitis y en otras patologías benignas (microtraumatismos).

Tabla 1 Valor medio estimado del PSA según el grupo de edad en EEUU ²⁸.

Edad	PSA medio (ng/ml)	95% IC
40-44	0,84	0,75-0,92
45-49	1,00	0,81-1,20
50-54	1,59	1,08-2,09
55-59	1,30	1,02-1,57
60-64	1,49	1,28-2,70
65-69	1,89	1,35-2,44
70-74	2,27	1,94-2,79
75-80	3,66	2,87-4,43
80-84	4,04	3,05-5,03

Sin embargo, es un indicador importante para sospechar si un paciente tiene un CaP, predecir su estadio y valorar la respuesta al tratamiento. No hay un punto de corte específico en el valor del PSA ²⁹ a partir del cual se sospeche un CaP y se deben tener en cuenta otros factores como la edad (el valor del PSA aumenta con la edad, Tabla 1), la clínica y la evolución del PSA. El valor de 4 ng/ml, un punto de corte muy utilizado, es en la actualidad un valor orientativo dado que sólo un 30 % de pacientes con un PSA entre 4 y 10 ng/ml, serán diagnosticados de CaP. Además, un PSA menor a 4 ng/ml no descarta la presencia de un CaP, como se demuestra en la Tabla 2 ³⁰.

Tabla 2 Riesgo de padecer un CaP con un valor de PSA menor a 4 ng/ml ³⁰.

PSA (ng/mL)	Riesgo de CaP (%)	Riesgo de CaP Gleason > 7 (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Por esto, se han desarrollado variables a partir del PSA total que mejoran su rendimiento diagnóstico. La ratio entre el PSA libre (no unido a proteínas del plasma) y el PSA total en sangre mejora el rendimiento diagnóstico en pacientes con un PSA total de entre 4 y 10 ng/ml ³¹. En estos pacientes, una ratio inferior a 0,10 presenta un riesgo del 56% de tener un CaP comparado con un 8% en el caso de una ratio superior al 0,25. Sin embargo, la utilidad de esta ratio no ha sido demostrada en pacientes con un PSA total superior a 10 ng/ml. La densidad del PSA corresponde al PSA total dividido por el volumen de la próstata. Un PSA elevado en un paciente con una próstata de gran volumen será menos sospechoso que un paciente con el mismo valor de PSA y con una próstata pequeña. En el segundo caso es más probable que el PSA provenga de un CaP y no de una hiperplasia benigna de próstata. Sin embargo, ambas patologías pueden coexistir. Por último, la velocidad del incremento del PSA (medido en ng/ml/año) y el tiempo de duplicación son parámetros cinéticos que pueden ayudar en el pronóstico de un CaP ya diagnosticado, sin embargo, no han mostrado ser más útiles

que el PSA total ^{32,33}. El nuevo marcador ACP3, medido en el sedimento urinario tras un masaje prostático, tiene un mayor rendimiento que el PSA total y la ratio PSA libre/total pero su utilidad clínica en pacientes con un PSA elevado y con biopsias negativas no se ha demostrado ³⁴.

Por último, aproximadamente un 18% de tumores son diagnosticados por tacto rectal independientemente del PSA ³⁵. Para que una lesión sea palpable por tacto rectal ha de localizarse en la glándula periférica y debe tener un volumen mayor a 0,2 mL. En pacientes con un PSA menor a 2 ng/mL el valor predictivo positivo de un tacto rectal patológico es de un 5-30% ³⁶. Un tacto rectal patológico se asocia con una mayor agresividad y es una indicación de biopsia ^{37,38}.

2.2.2 Screening con PSA del cáncer de próstata

El uso del PSA como método de screening ha generado muchas controversias. Los dos estudios aleatorizados más reconocidos para valorar su efecto sobre la mortalidad del CaP obtuvieron resultados dispares. El estudio americano PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cáncer screening trial) ²⁶ incluyó a 76.693 pacientes, aleatorizados en dos grupos: uno sometido a screening anual durante 6 años y el otro no. La conclusión del estudio destacó que no existían diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos pero sí un aumento de la incidencia. El segundo estudio, el estudio europeo ERSPC (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) ³⁹ incluyó a 182.160 pacientes aleatorizados en dos grupos; uno realizando una determinación del PSA cada 4-7 años y en el otro no se realizó screening. Tras un seguimiento de 11 años se observó una reducción de la mortalidad únicamente en pacientes con una edad de entre 55 y 69 años y se determinó que para prevenir una muerte por CaP se debía hacer screening a 1410 pacientes y tratar a 48. En un metaanálisis realizado ⁴⁰ incluyendo otros tres estudios aleatorizados y estudiando un total de 341.000 pacientes, se concluye que el screening del PSA aumenta significativamente la incidencia del CaP, aumenta el diagnóstico de tumores localizados en la próstata, disminuye el diagnóstico de tumores avanzados y no aporta un beneficio en la supervivencia específica del CaP. Además, se asocia a un sobrediagnóstico y a un sobretratamiento del CaP.

2.2.3 Estadificación del cáncer de próstata

La valoración de un CaP se realiza fundamentalmente utilizando tres factores; la extensión locoregional y a distancia del tumor (escala TNM) y dos factores pronósticos, el valor del PSA total en sangre y la agresividad histológica del tumor (grado Gleason/ISUP 2014), siendo éste último el factor independiente más importante para valorar el pronóstico de la enfermedad.

La escala de Gleason introducida en 1966 describe cinco patrones histológicos de desdiferenciación glandular tumoral; desde el patrón 1, el más diferenciado y con mejor pronóstico, hasta el patrón 5, el menos diferenciado y con peor pronóstico. El grado Gleason supone la suma de los dos patrones más frecuentes visualizados en una muestra de biopsia o prostatectomía, dando lugar a múltiples combinaciones entre patrones y a múltiples grados histológicos, desde el más benigno grado 2 (patrón 1+1) hasta el más agresivo grado 10 (Gleason 5+5).

La última clasificación, basada en dos reuniones de consenso realizada por expertos de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP, siglas en inglés) en 2005 y 2014, y aceptada por la OMS en 2016, elimina los grados Gleason desde el 2 (1+1) al 5 (3+2 o 2+3) y simplifica la graduación histológica en 5 grupos, resumidos en la Tabla 3.

Tabla 3 Nueva clasificación histológica del CaP.

Grupo ISUP 2014, OMS 2016	Grado Gleason
I	6 (3+3)
II	7 (3+4)
III	7 (4+3)
IV	8 (4+4), 8 (3+5), 8 (5+3)
V	9 (4+5), 9 (5+4), 10 (5+5)

El TNM corresponde a la extensión locoregional y a distancia del tumor valorada tanto clínicamente como por imagen y su clasificación en la próstata se describe en la Tabla 4.

Tabla 4 Estadaje TNM del cáncer de próstata.

T: Tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
	T1a Tumor detectado como hallazgo en una extensión \leq al 5% del tejido resecado.
	T1b Tumor detectado como hallazgo en una extensión $>$ 5% del tejido resecado.
	T1c Tumor identificado mediante biopsia.
T2	Tumor confinado en la próstata.
	T2a El tumor abarca menos de la mita de un lóbulo.
	T2b El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo.
	T2c El tumor abarca ambos lóbulos.
T3	Tumor con extensión extraprostática.
	T3a Extensión a grasa periprostática.
	T3b Invasión de vesículas seminales.
T4	Invasión de estructuras adyacentes: vejiga, recto o pared pélvica.
N: Ganglios linfáticos regionales	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
M: Metástasis a distancia	
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Ganglios linfáticos no regionales.
M1b	Huesos.
M1c	Otras localizaciones.

El valor del PSA, el grado de Gleason/ISUP 2014 y el TNM clasifican los CaP en riesgo bajo, intermedio y alto, según el riesgo de recidiva a los 5 años tras un tratamiento radical de cirugía o radioterapia (menos del 25%, del 25-50% y más del 50% respectivamente), mostrado en la Tabla 5.

Tabla 5 Riesgo de recidiva después de un tratamiento radical.

	Riesgo bajo [†]	Riesgo intermedio [‡]	Riesgo alto [‡]	
PSA	< 10	10-20	≥20	Cualquier PSA
Gleason	6	7	≥8	Cualquier Gleason
Estadio clínico	cT1-T2a	cT2b	cT2c	cT3-T4, cN+
	Localizado en la próstata			Localmente avanzado

[†]Deben cumplirse los 3 criterios. [‡]Cualquier de los 3 criterios es suficiente.

La definición de un CaP clínicamente insignificante (CaP-ci) ha permitido clasificar a un determinado número de pacientes con CaP de bajo riesgo que se verían beneficiados por protocolos de vigilancia activa (VA). La VA consiste en monitorizar al paciente con pruebas diagnósticas repetidas (valoración del PSA y biopsias de próstata), retrasando su tratamiento en el caso de que progresara la agresividad del CaP o evitando el tratamiento en el caso opuesto.

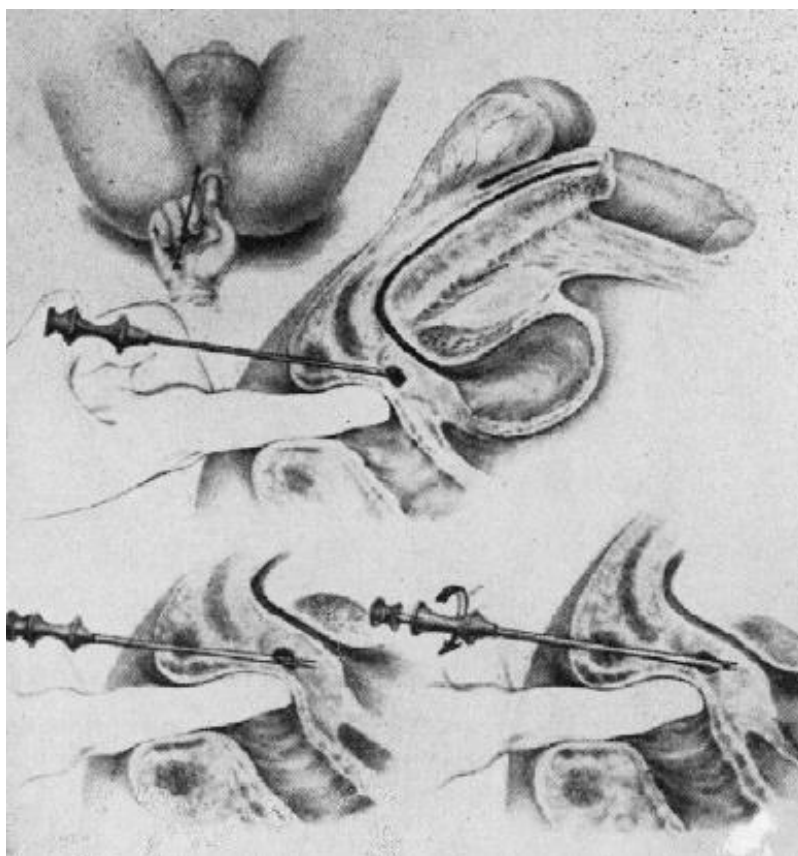
La supervivencia específica a 10 y 15 años en pacientes incluidos en VA puede llegar al 98% y 94% respectivamente ⁴¹. Los criterios más utilizados para incluir a pacientes en VA son un grado Gleason 6 (ISUP grupo I), menos de 2 o 3 muestras positivas en una BS con menos del 50% de cada muestra afectada, un estadio local T1c o T2a, un PSA < 10 ng/ml y una densidad del PSA < 0,15 ng/ml/cc.

2.3 BIOPSIAS DE PRÓSTATA

2.3.1 Desarrollo de las biopsias de próstata

La primera biopsia de próstata, realizada por vía transperineal, fue descrita por Barringer en 1922 y perfeccionada en 1930 por Ferguson ⁴². Con el dedo índice, realizando un tacto rectal sobre el nódulo patológico, se guiaba la aguja hacia el nódulo. La biopsia recibió críticas por los falsos negativos obtenidos y no fue hasta 1960 cuando Parry y Finelli ⁴³ modificaron dicha técnica. El dedo índice de la mano izquierda en este caso palpaba la punta de la aguja a lo largo de su recorrido transperineal desde el esfínter anal hasta el nódulo patológico (Figura 4). Esto conseguía evitar que el dedo desplazara el nódulo en el momento de realizar la biopsia, como sucedía con la técnica de Ferguson. Este método diagnosticaba un CaP en un 88% de los nódulos patológicos palpados por tacto rectal.

Figura 4 Biopsia transperineal guiada por palpación ⁴⁴.

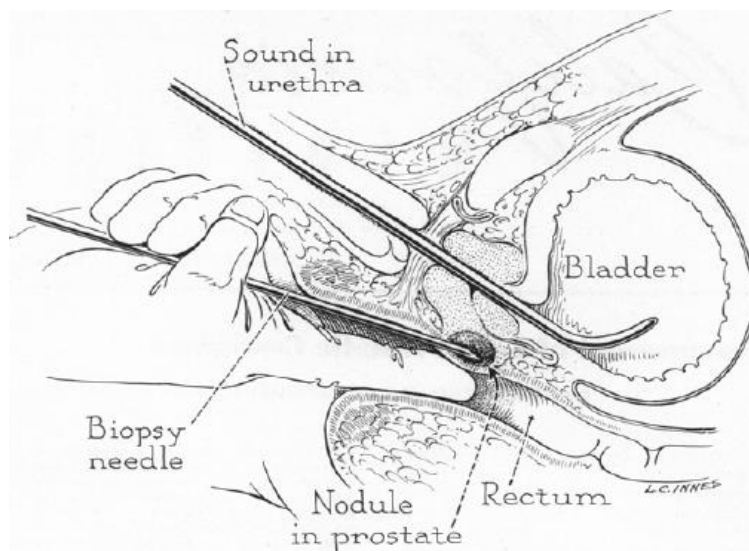


© 2011 Yeo L, Patel D, Bach C, Papatsoris A, Bucholz N, Junaid I, Masood J. Published in ⁴⁵ under CC BY 3.0 license.

Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/28475>

Las primeras biopsias de próstata transrectales, descritas en los años 50, también se realizaron guiadas por la palpación, Figura 5. Tenían la ventaja de que la aguja se colocaba paralela al dedo índice de la mano izquierda y en el momento en el que se palpaba el nódulo se obtenía una muestra de éste ⁴⁶.

Figura 5 Biopsia transrectal guiada por palpación.



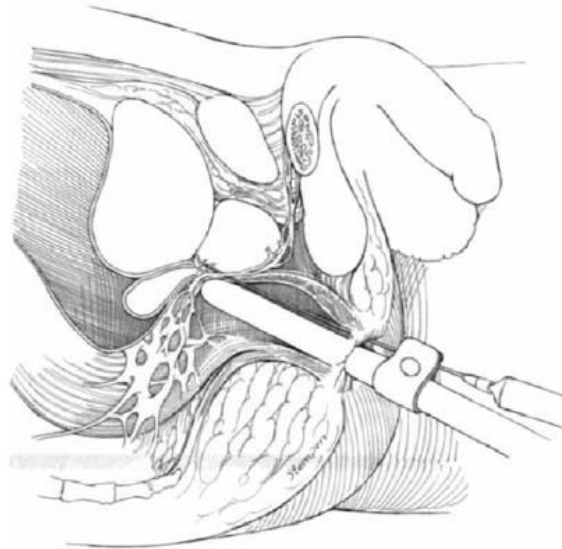
© 2011 Yeo L, Patel D, Bach C, Papatsoris A, Bucholz N, Junaid I, Masood J. Published in ⁴⁵ under CC BY 3.0 license.

Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/28475>

Las biopsias siguieron siendo guiadas por la palpación de nódulos hasta la aparición de la ecografía transrectal en 1963 ⁴⁷ y el comienzo de su uso clínico en 1967 ⁴⁸ (Figura 6), a pesar de que las imágenes, utilizando un transductor de 3,5 MHz, eran de baja calidad. No fue hasta los años 80 cuando se consiguió mejorar las imágenes de la ecografía utilizando sondas de 7 MHz. La mejoría en el conocimiento de la anatomía de la próstata ¹³ y el hecho de que el 80% de los tumores aparecían en la ZP, hizo aumentar el interés por los hallazgos ecográficos del CaP. Sin embargo, pronto se descubrió que el cáncer incipiente y el tejido prostático normal eran indistinguibles por ecografía. Hodge et al. en 1989 ⁴⁹ publicó una serie de pacientes a quienes se les practicó biopsias transrectales dirigidas hacia zonas no sospechosas por ecografía y donde el 66% eran positivas. En otro estudio por el mismo autor ⁵⁰ se comparó el resultado de biopsias dirigidas hacia nódulos palpables o hipoecogénicos ecográficamente, con una BS en la que se obtenían 6 muestras de la próstata (en ápex, en zona intermedia y en zona basal de cada lóbulo). La BS aumentaba la detección del

CaP en un 9% comparado con las biopsias dirigidas. Estos dos artículos marcaron el final de las biopsias dirigidas hacia lesiones (palpables o visualizadas por ecografía) y el comienzo de las biopsias sistemáticas por sextantes.

Figura 6 Biopsia transrectal guiada por ecografía ⁵¹.



© 2011 Yeo L, Patel D, Bach C, Papatsoris A, Bucholz N, Junaid I, Masood J. Published in ⁴⁵ under CC BY 3.0 license.

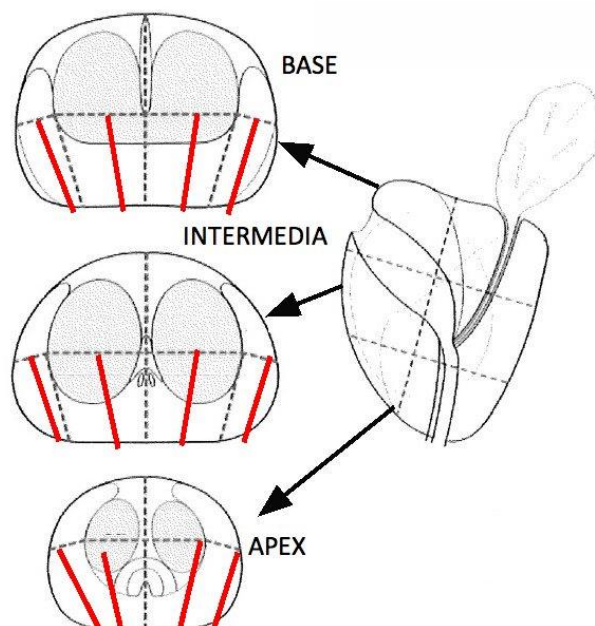
Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/28475>

2.3.2 Rendimiento de las biopsias sistemáticas

En la biopsia sistemática, dado que no se conoce la existencia ni la localización de las lesiones prostáticas, se realizan biopsias de diferentes segmentos de la próstata con el fin de obtener una muestra representativa de toda la glándula. El número de muestras necesarias para diagnosticar el mayor número de tumores es objeto de debate y supone un equilibrio entre la rentabilidad de cada muestra, la tolerabilidad de la biopsia y las posibles complicaciones derivadas de ella. La BS por sextantes (6 cilindros por biopsia) por vía transrectal fue la primera técnica en usarse, dirigiendo las biopsias hacia las regiones parasagittales de la base, zona intermedia y ápex de la ZP de cada lóbulo, obteniendo un total de 6 cilindros. La aparición del bloqueo periprostático con anestesia local, en 1996 ⁵¹, permitió aumentar el número de biopsias por sesión manteniendo la misma tolerabilidad. Múltiples estudios han demostrado una mayor tasa de detección del CaP si se obtienen 10-12 muestras, conocida como la biopsia por

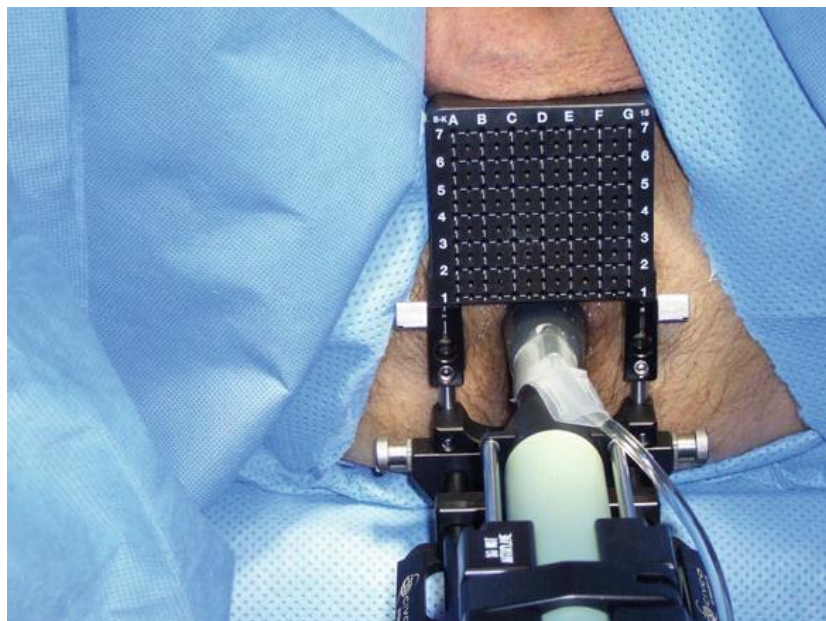
sextantes extendida, en lugar de 6 ^{2,52-56}. En una revisión de más de 87 estudios incluyendo a 20.698 pacientes y revisando 94 esquemas de biopsias, Eichler et al. ⁵⁵ concluyó que añadiendo biopsias dirigidas hacia las zonas más laterales de la ZP y realizando un total de 12 biopsias por sesión, aumentaba la detección del CaP en un 31% comparado con la biopsia por sextantes. Además, la obtención de más cilindros, en esquemas de 18 y 24 muestras, no obtenía un beneficio significativo. Actualmente la biopsia transrectal por sextantes extendida (Figura 7), obteniendo 12 cilindros, es el método de biopsia más utilizado en pacientes sometidos a biopsia por primera vez. Sin embargo, existen controversias sobre si debe modificar el número de muestras dependiendo del volumen de la próstata, la edad del paciente o sobre si debe biopsiar la ZT. Una BS por sextantes extendida obtiene en el mejor de los casos 240 mm de tejido prostático (12 cilindros x 20 mm de longitud de tejido por cilindro de 1 mm de grosor) por lo que su resultado es más representativo en una próstata pequeña que no en una próstata grande. Se han desarrollado nomogramas para determinar el número de biopsias que garantizarían la máxima detección de CaP dependiendo de la edad del paciente y el volumen prostático, como el nomograma de Viena⁵⁷, aunque su uso no se ha extendido. Por último, la obtención de una muestra de la ZT no se recomienda en una primera biopsia dada la baja prevalencia, del 1,8-2,9% ^{58,59} de tumores únicamente localizados en esta zona.

Figura 7 Trayectos de la BS transrectal (líneas rojas) con 12 muestras.



Por otro lado, el esquema ideal en una biopsia repetida es más controvertido. Se recomienda biopsiar zonas diferentes a las obtenidas en la primera biopsia y obtener un mayor número de cilindros, con el fin de diagnosticar tumores en localizaciones infrecuentes y tumores de menor tamaño. Se han propuesto diferentes esquemas de biopsia como la realización de una combinación de biopsias transrectales y transperineales ⁶⁰, o las biopsias por saturación en la que se obtienen más de 20 cilindros por sesión, ambas necesitando anestesia general. En los últimos años, la biopsia transperineal por saturación (transperineal mapping biopsy en inglés) ha mostrado un auge. Utilizando una rejilla transperineal, similar a la utilizada en braquiterapia (Figura 8) y guiada también por ecografía transrectal, se realizan biopsias de diferentes localizaciones de la próstata separadas por 5 mm. De esta manera se obtiene una muestra más uniforme de las diferentes localizaciones de la próstata.

Figura 8 Biopsia transperineal por saturación utilizando una rejilla ⁶¹.



2.3.3 Tolerabilidad y complicaciones de la biopsia sistemática.

La valoración del dolor percibido por el paciente durante la biopsia de próstata es un parámetro importante puesto que algunos pacientes no serán diagnosticados de CaP y aquellos que lo serán suelen presentar un cuadro asintomático en el momento del diagnóstico, siendo el dolor de la biopsia el primer “síntoma” que padecen. Hasta un

18 % de los pacientes no se someterían otra vez a una BS dada la ansiedad, el dolor y el disconfort que provoca la prueba ⁶².

La elección de un método de anestesia sobre otro depende del esquema de biopsia, la tolerancia de cada paciente, la infraestructura de la que se dispone y las posibles complicaciones derivadas de la anestesia. Es importante tener en cuenta que múltiples factores influyen sobre la tolerancia de cada paciente como la ansiedad (generada por la posibilidad de padecer un CaP), la edad del paciente (algunos estudios han mostrado una menor tolerancia en pacientes más jóvenes⁸), la presencia de un canal anal estrecho, el volumen prostático o el número de muestras obtenidas. En las biopsias realizadas en un régimen ambulatorio se observan tres fases que pueden generar dolor y disconfort al paciente: la introducción del transductor en el recto, la administración de la anestesia local y la obtención de los cilindros de biopsia. Para contrarrestar esto, se puede recurrir a diferentes procedimientos que disminuyan el disconfort del paciente. La aplicación de geles de lidocaína en el anillo anal reduce el dolor con la manipulación del transductor. Por otro lado, el bloqueo periprostático, en el que se administra 10-20 cm³ de anestesia local (lidocaína) adyacente a los plexos nerviosos periprostáticos, es una técnica segura y ha mostrado disminuir significativamente el dolor de la biopsia ⁶³⁻⁶⁵, aunque su propia administración genera un leve dolor. Por último, algunos autores proponen como medida para reducir la ansiedad el escuchar música durante la biopsia ⁶⁶. Si se utiliza una escala visual análoga (EVA) el dolor producido por una biopsia transrectal es de 3 sobre 10 ⁶⁷.

La seguridad de las biopsias de próstata ha sido demostrada en el pasado y sus posibles complicaciones se han descrito en la literatura ⁶⁸, sin haberse demostrado diferencias significativas entre una biopsia transrectal y una transperineal. La complicación más frecuente en una biopsia transrectal es la hematuria, que suele ser autolimitada, y aparece en aproximadamente el 65,8 % de los casos ⁶⁹. Una hematuria que requiera hospitalización es muy poco común, presentándose en menos del 1% de los casos. La segunda complicación más frecuente es la hematospermia, que aparece en un 50,4% ⁷⁰. Por otro lado, la uretrorragia suele ocurrir en el momento de realizar la biopsia y se ha descrito sobre todo en biopsias transperineales con una frecuencia del 1,5-3% ⁷¹. En cuanto a las complicaciones infecciosas que requieren hospitalización (bacteriuria, bacteriemia, fiebre, infección del tracto urinario bajo y sepsis), ocurren en

el 0,6-6,3% y son potencialmente graves. Por esto, todos los pacientes deben recibir profilaxis antibiótica y conocer los síntomas derivados de estas complicaciones para poder acudir al hospital lo antes posible si fuera necesario. Algunos estudios han demostrado un aumento de la tasa de infecciones en los últimos años en probable relación a la resistencia a antibióticos, sobre todo a las fluoroquinolonas ⁷²⁻⁷⁵. En cuanto a la retención urinaria, ésta ocurre en el 0,2-1,7% y en la mayoría de los casos suele ser autolimitada. Se ha relacionado el uso de un mayor número de muestras con una mayor tasa de hematospermia ⁶⁸ y de retención urinaria ⁷¹, mientras que su asociación con la hematuria es controvertida con resultados dispares en la literatura. Por último, en la mayoría de los estudios comparativos de la tasa de mortalidad en pacientes sometidos a biopsias y pacientes de un grupo control ajustado por la edad, los primeros tienen una menor tasa de mortalidad comparado con su grupo control ^{72,76} probablemente debido a que los pacientes seleccionados para una biopsia de próstata son más sanos que la población general de su edad. Sin embargo, en pacientes hospitalizados por una complicación infecciosa se observa una tasa de mortalidad multiplicada por 12 comparada con aquellos que no requieren ingreso hospitalario.

2.3.4 La necesidad de volver a dirigir las biopsias hacia lesiones

Las biopsias sistemáticas arrojan varios problemas en el diagnóstico actual del CaP. El primero y más importante es su baja tasa de positividad. La probabilidad de ser diagnosticado de un CaP en una primera BS es del 38-50% ¹⁻⁴ y cuando ésta es negativa la probabilidad de ser diagnosticado en una segunda biopsia desciende al 10-35 % ⁵⁻¹⁰. La tasa de positividad disminuye considerablemente en repetidas biopsias. Esta baja positividad es debido, en gran parte, a la baja especificidad del PSA, pues somete a biopsias a una alta proporción de pacientes con patología benigna y, por otra parte, se debe a un fallo de muestreo de las BS. Las lesiones de pequeño tamaño pueden no ser diagnosticadas dado que las biopsias obtienen una pequeña representación del parénquima prostático total. Además, cada vía de acceso de la biopsia (transrectal o transperineal) infra-biopsia unas determinadas zonas de la próstata que son menos accesibles. Las zonas en la próstata que son infra-biopsiadas por vía transrectal (Figura 9) son la zona posteromedial (para evitar dañar la uretra prostática) de la ZP y zonas

anteriores de la ZP y ZT. Por vía transperineal, las zonas infra-biopsiadas (Figura 10), son las zonas mediales de la ZP en contacto con la pseudocápsula (para evitar biopsiar el recto) y las localizadas en la base de la próstata. Estos pacientes son sometidos a biopsias repetidas, con las posibles complicaciones derivadas de éstas y las repercusiones psicológicas de no obtener un diagnóstico.

Figura 9 Zonas infra-biopsiadas en la BS transrectal.

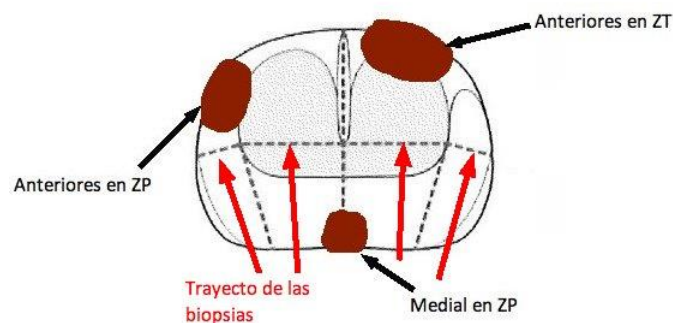
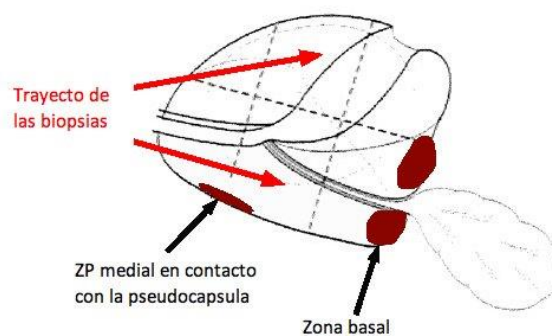


Figura 10 Zonas infra-biopsiadas en la BS transperineal.



El segundo problema es la infravaloración de la agresividad de las lesiones por las BS. El grado Gleason/ISUP sigue siendo el parámetro más importante en el pronóstico de un CaP, el cuál es multifocal en la mayoría de los casos. Una muestra positiva no asegura que esa muestra provenga de la lesión más agresiva infravalorando el CaP, una situación que ocurre hasta en un 38% de los casos según la literatura ⁷⁷. La correcta valoración de la agresividad del CaP es de gran importancia para ofrecer al paciente el mejor tratamiento y evitar la recidiva. Además, es necesario descartar con

seguridad la presencia de un CaP clínicamente significativo (CaP-cs) para poder incluir a pacientes en protocolos de VA. A pesar de que el CaP es multifocal, hasta un 90% de la carga tumoral puede situarse en un nódulo, el nódulo dominante ⁷⁸, y es éste el que progresa en agresividad y el que interesa biopsiar por encima de cualquier otra zona sospechosa.

Otro problema de las BS es su baja eficacia. Un número elevado de muestras, no sólo supone alargar el tiempo de cada sesión, sino también aumenta el tiempo invertido para su estudio histológico, muchas veces sin llegar a un diagnóstico de un CaP. Con el aumento de la población en riesgo, la eficacia de las biopsias ha de ser un elemento a tener en cuenta.

Una prueba de imagen que permita guiar la biopsia de próstata hacia la lesión más sospechosa de malignidad, determinando de manera más fiable si el paciente tiene o no un CaP y en caso de tenerlo diagnosticar la lesión más agresiva, permitiría disminuir el número de falsos negativos, aumentar la correcta estadificación del CaP (incluyendo de manera segura a pacientes en protocolos de VA) y disminuir el tiempo tanto de la biopsia como del diagnóstico histológico.

2.4 BIOPSIAS DIRIGIDAS POR RESONANCIA MAGNÉTICA

2.4.1 Resonancia magnética

El desarrollo de secuencias funcionales en la RM (secuencias de difusión, perfusión y espectroscopia) añadidas a las secuencias morfológicas (secuencias potenciadas en T1 y T2) han permitido la detección y caracterización de lesiones prostáticas con una mayor fiabilidad. La RM es la técnica de imagen con mayor precisión para la detección de lesiones prostáticas.

El valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la RM han sido analizados en múltiples estudios. Estos valores dependen de la prevalencia del CaP en la población estudiada, la cual varía entre los diferentes estudios (Tabla 6) ⁷⁹. El VPP y VPN de una RM prebiopsia, con una prevalencia de CaP del 30% es del 43% y del 88% respectivamente, mientras que en una prevalencia del 75% es del 84% y del 51%. Las lesiones de pequeño tamaño y las lesiones poco agresivas (con un grado Gleason bajo) han mostrado estar por debajo de la resolución de la RM y ser difíciles de diferenciar del tejido prostático benigno. Esta limitación se ha convertido en un método útil para diferenciar pacientes con un CaP-cs, que requerirán tratamiento activo, de aquellos que tienen un CaP-ci que pueden ser incluidos en protocolos de VA. El VPN de una RM para un CaP-cs en pacientes sin BP es del 80,4% (con una prevalencia del 36%) y para pacientes con BP del 88,2% (con una prevalencia del 25%) ⁷⁹.

Tabla 6 Valor predictivo positivo y negativo de la RM prebiopsia dependiendo de la prevalencia del CaP.

Prevalencia CaP	VPP	VPN
30%	43%	88%
40%	54%	82%
50%	64%	76%
60%	73%	67%
70%	81%	57%
75%	84%	51%

La introducción de unos criterios estandarizados para catalogar lesiones prostáticas por RM, según su probabilidad de malignidad, denominados criterios PIRADS ^{80,81}, (Tabla 7) han permitido transmitir toda la información obtenida de las diferentes secuencias de la RM, de una manera comprensible y reproducible. Además, el uso de un menor número de parámetros para obtener estos criterios (no siendo necesaria la espectroscopia y dando menor valor a la perfusión), ha permitido disminuir el tiempo invertido por el radiólogo y disminuir el coste de la prueba.

Tabla 7 Clasificación de las lesiones por RM.

Clasificación	Probabilidad de un CaP-cs
PIRADS 1	Muy baja
PIRADS 2	Baja
PIRADS 3	Intermedia
PIRADS 4	Alta
PIRADS 5	Muy alta

Desafortunadamente, la RM sigue siendo una prueba relativamente cara y poco accesible y su uso ha de ser evaluado cuidadosamente antes de implementarla en todos los pacientes con sospecha de CaP.

2.4.2 Correlación anatómica por RM

La próstata se divide en 36 segmentos en la RM ⁸² según la división anatómica de McNeal (ZP, ZT, ZC y EFMA), su localización cráneo-caudal (zona basal, intermedia y apical), su localización antero-posterior, y según su localización en el lóbulo derecho o izquierdo.

A estos 36 segmentos se añaden dos segmentos que corresponden a cada vesícula seminal y un segmento que corresponde al esfínter uretral a nivel de la zona apical.

Los diferentes segmentos en plano axial se visualizan en la Figura 11 y en plano sagital en la Figura 12.

Figura 11 Correlación anatómica por RM de los diferentes segmentos de la próstata (secuencias potenciadas en T2 y en plano axial).

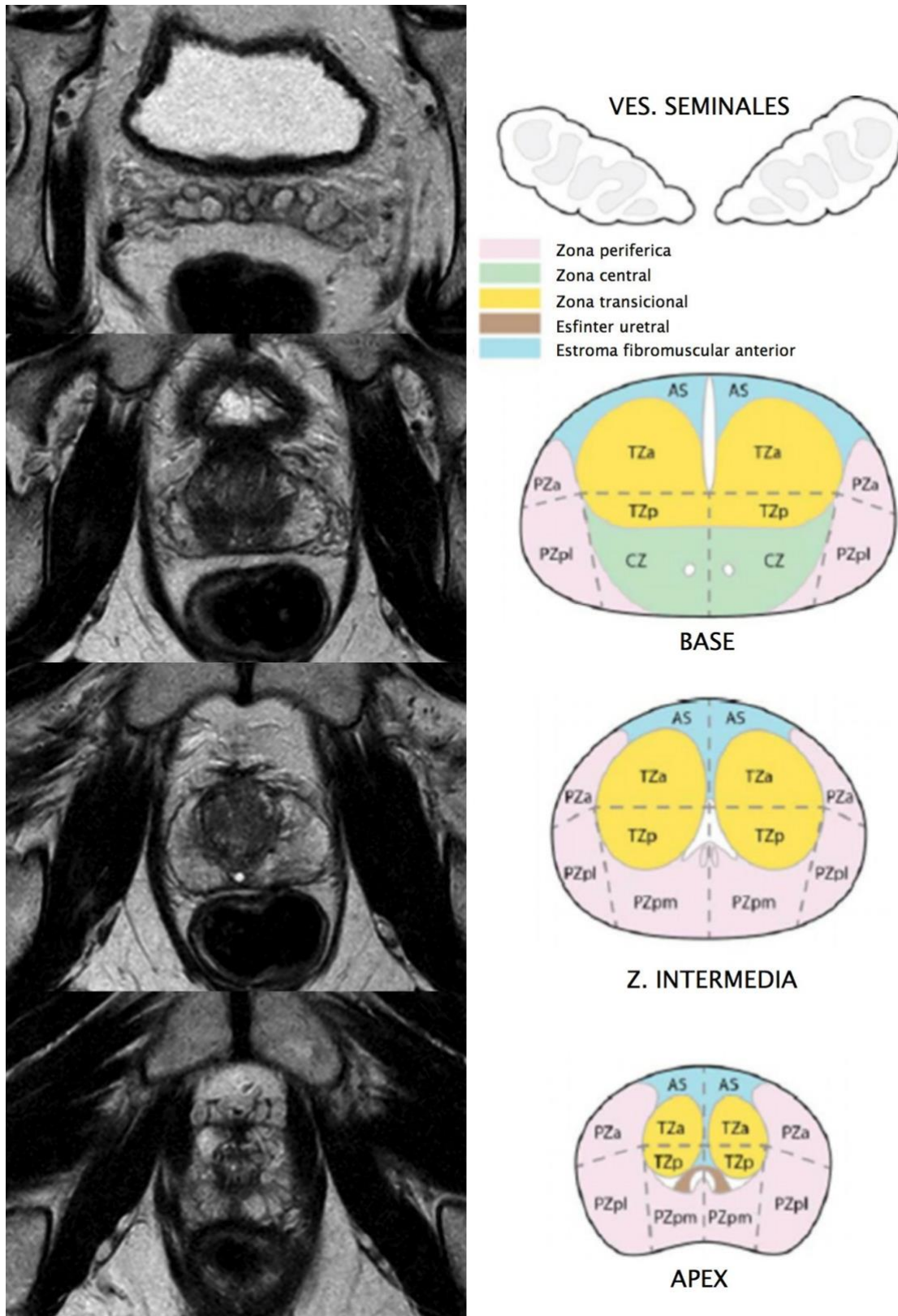


Figura modificada con permiso del American College of Radiology, incluida en la versión PIRADS 2 ⁸¹.

Figura 12. Correlación anatómica por RM de los diferentes segmentos de la próstata (secuencias potenciadas en T2 y en plano sagital).

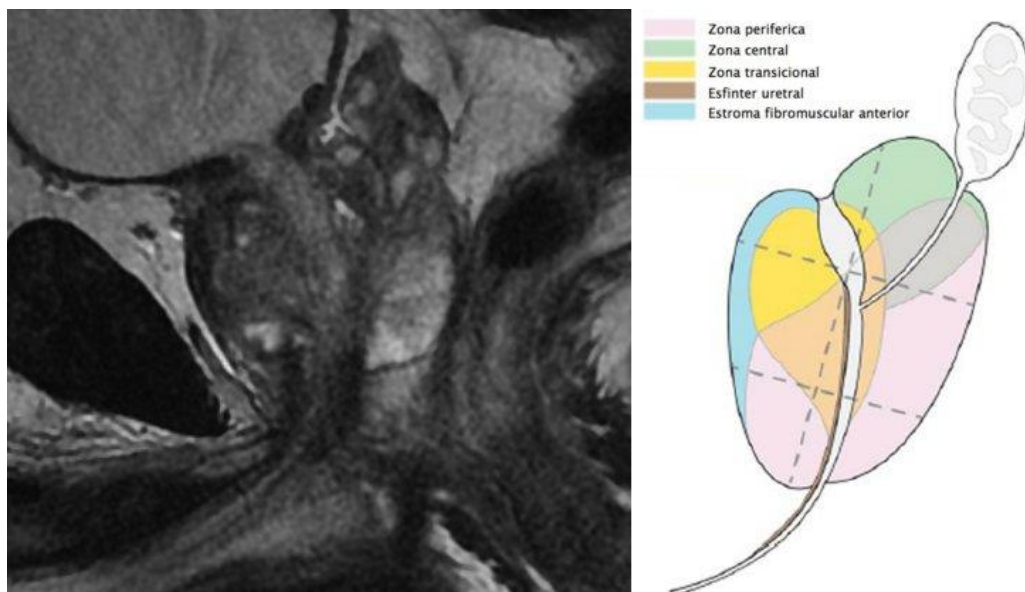


Figura modificada con permiso del American College of Radiology, incluida en la versión PIRADS 2 ⁸¹.

2.4.3 Diferentes métodos de guiar la biopsia por RM.

Se define una biopsia guiada por RM aquella que utiliza las imágenes de la RM para definir la localización de una lesión sospechosa antes de realizar la biopsia ⁸². Estas imágenes se adquieren en un momento diferente al de la biopsia y se han de correlacionar con las utilizadas para guiarla. La correlación está dificultada por la variación de la localización y la forma de la próstata según la repleción vesical, la repleción del recto, el uso de una bovina endorectal y la posición del paciente. Existen diferentes métodos para realizar una biopsia guiada por RM, cada uno con sus ventajas y desventajas. Los métodos de fusión permiten sobreponer las imágenes de la RM, previamente adquiridas, con las de la ecografía transrectal. La biopsia realizada en el interior de la sala de la RM (in bore biopsy, en inglés) utiliza imágenes seriadas adquiridas en tiempo real para guiar una aguja hacia una lesión diagnosticada previamente.

Dentro de las biopsias por fusión, existen dos métodos (fusión visual o cognitiva y fusión por software). En el primero, las imágenes de la RM previamente adquiridas (normalmente se utiliza la secuencia potenciada en T2) son visualizadas en una

pantalla adicional y son comparadas por el operador con los de la ecografía transrectal, adquirida en tiempo real, estableciendo puntos de referencia para identificar la lesión diana (Figura 13). Si la lesión es visible por ecografía la correlación es más fácil y se realizarán menos biopsias dirigidas, pero si no es visible se buscarán referencias en la próstata, como lesiones quísticas, nódulos hiperplásicos o la distancia con la uretra prostática o la pseudocápsula. Es la técnica menos costosa ya que no requiere de un equipo adicional, y la más rápida, ya que la única preparación previa es mostrar las imágenes de la RM.

Figura 13 Correlación cognitiva entre la RM y la ecografía transrectal en planos sagitales.



La pantalla inferior muestra una imagen de RM en secuencia potenciada en T2, en plano sagital mostrando una lesión en ZP (flecha blanca). La lesión se visualiza en la ecografía transrectal (flecha blanca) en el momento de realizar la biopsia.

El segundo método es la biopsia de fusión asistida por software. Las imágenes de la RM son introducidas en el equipo de biopsia y el operador marca la lesión y los contornos de la próstata. Estas marcas las capta el software de fusión, el cuál genera un modelo 2D o 3D que se registra con la imagen en tiempo real de la ecografía transrectal. La fusión puede ser rígida, solapando directamente las imágenes de la RM con las de la ecografía, o elástica, es decir, tomando en consideración las diferencias en la forma de la próstata entre la RM y la ecografía. La fusión por software requiere un equipo ecográfico especializado y más tiempo para la correlación de las imágenes. Por último, la biopsia realizada en el interior de la sala de RM correlaciona las imágenes diagnósticas de resonancia con las imágenes seriadas adquiridas en el momento de la biopsia. Ambas imágenes provienen de la misma técnica y pueden realizarse con el paciente en la misma posición, siendo más fácil su correlación. Las biopsias se pueden realizar por vía transrectal, transperineal o transglútea. Esta técnica se considera la más costosa dado que necesita material de biopsia compatible con la RM y aumenta el tiempo de máquina, que resulta más caro que el de la ecografía. El coste aproximado de una biopsia por fusión es aproximadamente 798 euros (317 de la RM multiparamétrica y 481 de la biopsia) mientras que el coste aproximado de una biopsia realizada en el interior de la RM es de 1412 euros (317 de la RM multiparamétrica y 1095 de la biopsia por RM) ⁸³.

De los estudios publicados acerca de biopsias guiadas por RM, aproximadamente un 30% fueron realizados usando fusión cognitiva o visual, un 57% usando fusión por software, un 7% en el interior de la RM y un 6% utilizando más de un método ⁸⁴.

En cuanto a las diferencias en detección de CaP entre un método de fusión cognitiva y un método de fusión por software, en cuatro estudios (incluyendo a 556 pacientes) no se vieron diferencias significativas en la detección de CaP-cs, en dos se encontraron diferencias a favor de la fusión por software y en uno a favor de la fusión cognitiva ⁸⁴. Sólo un estudio publicado ha comparado la técnica de biopsia en el interior de la RM con la fusión por software sin encontrar diferencias significativas.

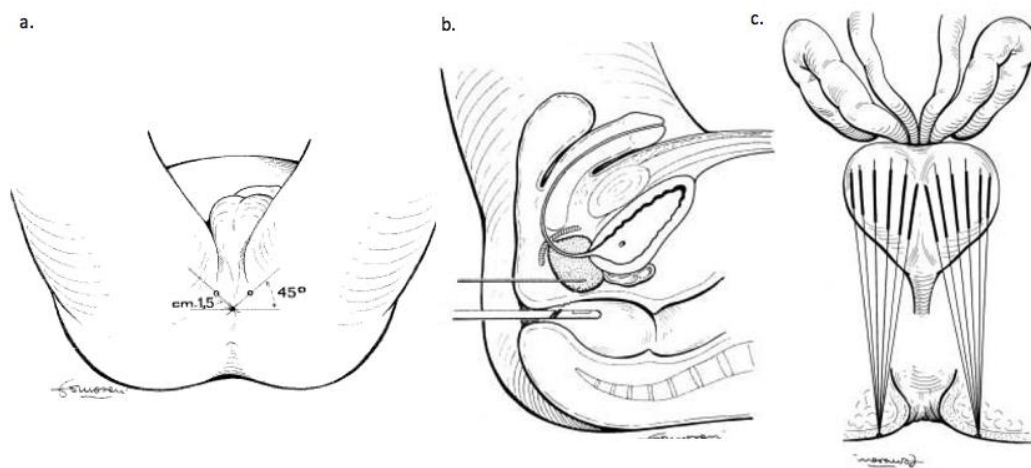
2.4.4 La biopsia transperineal guiada cognitivamente por RM. Técnica en abanico.

La vía transperineal es menos utilizada en la actualidad que la vía transrectal, a pesar de ser la primera en ser utilizada para biopsiar la próstata. Sus ventajas sobre la transrectal son un menor número de complicaciones infecciosas, la obtención de una muestra más selectiva de la glándula periférica, un acceso más fácil a la zona anterior y apical, y según algunos autores una mayor tasa de detección del CaP.

La biopsia transperineal en abanico (fan technique en inglés), a diferencia de la biopsia por saturación utilizando una rejilla, sólo utiliza uno o dos puntos de accesos en la piel, para acceder a las diferentes localizaciones de la próstata, por lo que se puede realizar bajo anestesia local.

Las biopsias se realizan con el paciente en posición de litotomía y con profilaxis antibiótica. Después de aplicar povidona yodada sobre la piel del periné, se realiza un bloqueo prostático periapical con 10 ml de Mepivacaína al 1% en cada lóbulo, utilizando una aguja Chiba de 22G x 15 cm, mediante dos accesos en la piel a 1,5 cm del ano y a 45 grados de la línea horizontal (Figura 14).

Figura 14 Acceso en la biopsia transperineal en abanico ⁸⁵.



Accesos en la piel localizados a 45 ° del margen anal (a), por los cuales se administra la anestesia local y se realizan las biopsias guiadas por ecografía transrectal (b), obteniendo muestras de los diferentes segmentos de la próstata con una distribución en abanico (c).

Posteriormente se correlacionan las imágenes de la RM potenciadas en T2 y en plano sagital visualizadas en una pantalla externa con las imágenes de la ecografía transrectal en plano longitudinal a la sonda y sagital a la próstata (Figura 13). La correlación es dificultada por los diferentes planos adquiridos en ambas técnicas, dado que en la RM se trata de un plano sagital estricto mientras que en la ecografía transrectal corresponde a un plano sagital oblicuo (Figura 15). La ventaja de la técnica en abanico es que permite angular la aguja en los diferentes planos que se necesiten para llegar a la lesión diana. En un paciente con hiperplasia benigna de próstata, una lesión localizada en la glándula anterior se podría localizar detrás de la sínfisis del pubis y no sería accesible utilizando un trayecto horizontal (por ejemplo, en una biopsia con rejilla), mientras que la biopsia en abanico permitiría angular el trayecto de la aguja de abajo a arriba (Figura 16).

Figura 15 Diferencias en los planos sagitales adquiridos entre la ecografía transrectal y la RM de próstata.

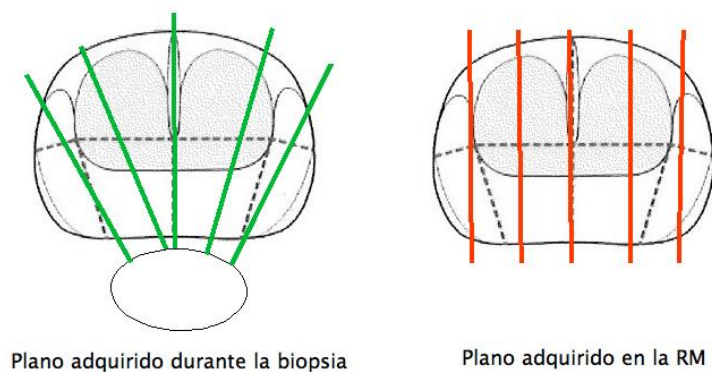
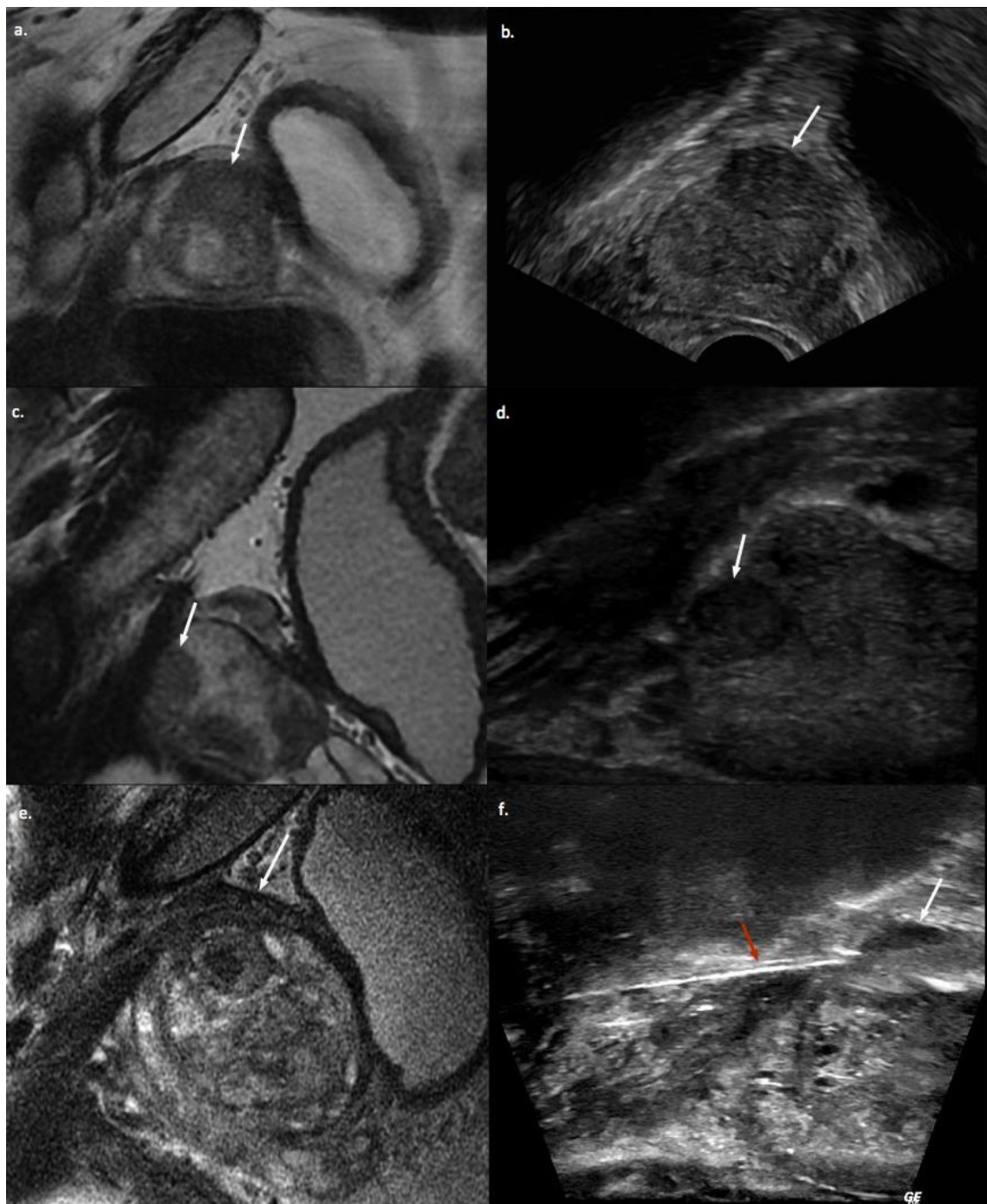


Figura 16 Correlación entre la RM (secuencia potenciada en T2 y en plano sagital) y la ecografía transrectal durante la biopsia transperineal.



Las imágenes de la izquierda corresponden a imágenes de RM potenciadas en secuencias T2 y en plano sagital, rotadas 90 grados para correlacionar con las imágenes de la ecografía mostradas a la derecha. Las flechas blancas corresponden a lesiones de localización anterior. Las figuras (a), (b), (c) y (d) corresponden a lesiones localizadas en la glándula transicional y las (e) y (f) a una lesión en el EFMA. La flecha roja en la figura (f) corresponde a la aguja de biopsia en el momento de obtener una muestra.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

3. HIPÓTESIS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

3 HIPÓTESIS

HIPÓTESIS 1.

Las biopsias guiadas por resonancia magnética son capaces de obtener una muestra de la lesión dominante del CaP, no siendo necesario realizar una biopsia sistemática para diagnosticar la lesión más agresiva del CaP en pacientes con biopsias previas negativas.

HIPÓTESIS 2.

En pacientes sin biopsias previas, la biopsia guiada por resonancia magnética aumenta la detección del cáncer de próstata clínicamente significativo y la eficacia de las biopsias.

HIPÓTESIS 3.

La biopsia transperineal guiada por resonancia magnética bajo anestesia local, es una técnica segura y bien tolerada por el paciente.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

4. OBJETIVOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO 1. ESTUDIO 1.

Valorar la capacidad de las biopsias guiadas cognitivamente por RM de obtener una muestra del nódulo más agresivo, el nódulo dominante, en pacientes con biopsias previas negativas.

4.2 OBJETIVO 2. ESTUDIO 2.

Evaluar las diferencias en la detección del cáncer de próstata clínicamente significativo entre las biopsias sistemáticas y las biopsias guiadas por RM en pacientes sin biopsias previas.

4.3 OBJETIVO 3. ESTUDIO 2.

Valorar las diferencias en eficacia entre las biopsias sistemáticas y las biopsias guiadas por RM en pacientes sin biopsias previas.

4.4 OBJETIVO 4. ESTUDIO 1 Y 2.

Valorar la seguridad de las biopsias guiadas cognitivamente por resonancia magnética por vía transperineal, describiendo sus posibles complicaciones y valorar el dolor percibido durante la biopsia.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

5. MATERIAL Y MÉTODOS

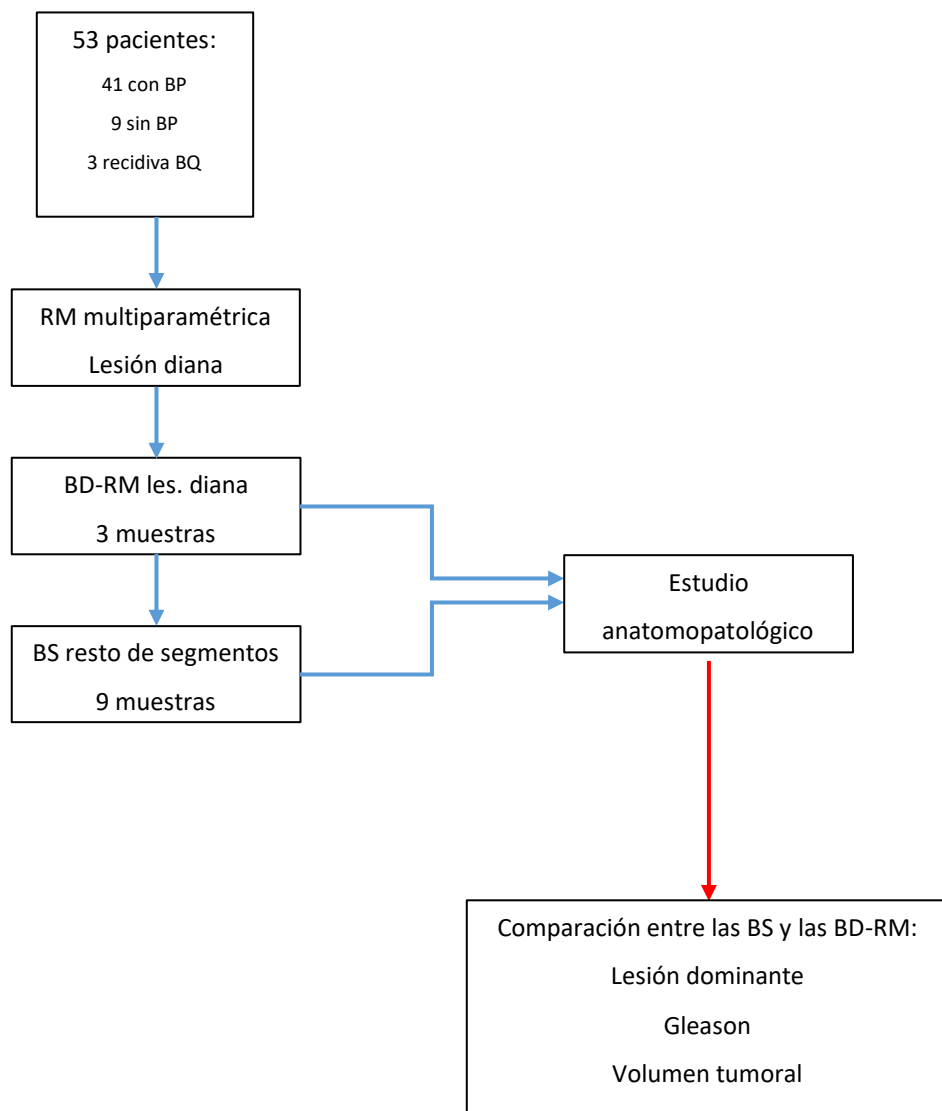
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
Josep Garcia Bennett

5. Material y métodos.

5.1 Estudio 1

El diseño del estudio se describe en la Figura 17. Entre enero y diciembre del 2013, se incluyeron en el estudio a 53 pacientes con indicación de biopsia de próstata por elevación del PSA. De estos 53 pacientes, 41 tenían BP negativas, 9 no habían sido sometidos a BP y 3 presentaban recidiva bioquímica (aumento del PSA) tras tratamiento con radioterapia externa por CaP. A los 53 pacientes se les realizó una RM multiparamétrica (difusión y perfusión) antes de la biopsia de próstata, identificando la lesión diana por RM como la de mayor agresividad y tamaño siguiendo los criterios PIRADS versión 1⁸⁰. Durante la biopsia, el operador, conociendo los resultados de la RM multiparamétrica, realizó primero una BD-RM obteniendo 3 muestras sobre la lesión diana y posteriormente una BS sobre el resto de los segmentos de la próstata obteniendo 9 cilindros, realizando un total de 12 biopsias por sesión. Las BD-RM y las BS fueron estudiadas por un anatomopatólogo dedicado a urología sin conocer si las muestras correspondían a las BS o a las BD-RM. Los tumores detectados por las BD-RM se definieron como lesiones diana y los diagnosticados por las BS (que no se situaban adyacentes a las lesiones diana) como tumores secundarios. Se comparó el resultado entre las lesiones diana y los tumores secundarios definiendo como lesión dominante la de mayor grado Gleason/ISUP y/o volumen tumoral. El análisis se realizó en todos los pacientes incluidos en el estudio (53 pacientes) y en la cohorte de pacientes con BP (41 pacientes). Se registraron las posibles complicaciones inmediatas, durante el periodo de observación (5 horas) y durante los siguientes 3 meses posteriores a la biopsia.

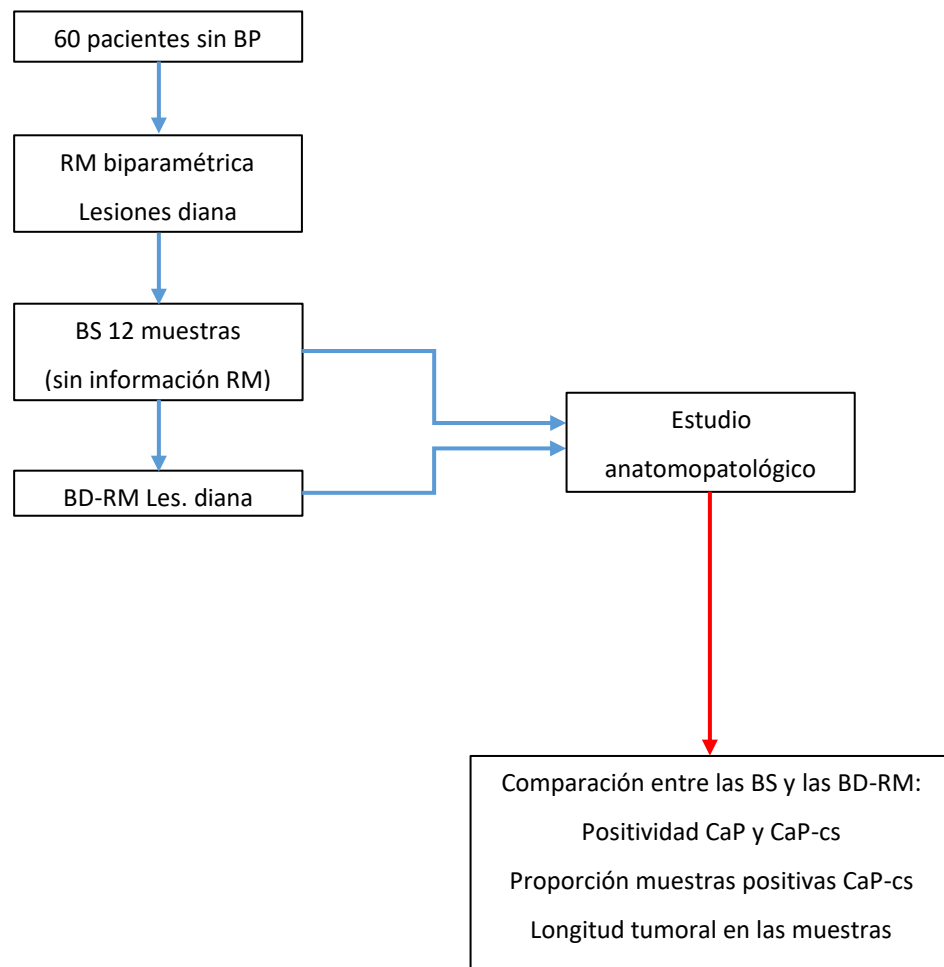
Figura 17 Diseño del estudio 1.



5.2 Estudio 2

El diseño del estudio se describe en la Figura 18. Entre octubre del 2014 y abril del 2016, se incluyeron en el estudio a 60 pacientes con sospecha de CaP y sin BP. A los 60 pacientes se les realizó una RM de próstata con difusión antes de la biopsia de próstata. Un radiólogo, diferente al que realizaría las biopsias, valoró la presencia de lesiones sospechosas definiendo las lesiones diana (hasta un máximo de 3) como las de mayor agresividad utilizando criterios PIRADS versión 1⁸⁰. Durante la biopsia, primero se realizó una BS con 12 muestras sin conocimiento del resultado de la RM, y posteriormente una BD-RM tras conocer la localización de las lesiones diana. Se comparó la positividad entre las BS y las BD-RM y parámetros de eficacia como la proporción de cilindros positivos para un CaP-cs y la longitud tumoral media de cada cilindro positivo. Se evaluó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la RM para predecir la presencia de un CaP-cs. Se registraron posibles complicaciones derivadas de la biopsia y el dolor percibido por el paciente y finalmente se realizó un seguimiento a aquellos pacientes con biopsias negativas.

Figura 18 Diseño del estudio 2.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

6.1. ESTUDIO 1

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett



ORIGINAL

Utilidad de la biopsia guiada cognitivamente por resonancia magnética multiparamétrica para diagnosticar la lesión dominante del cáncer de próstata



J. Garcia Bennett ^{a,*}, A. Conejero Olesti ^a, C. Hurtado Salom ^a, E. Rebenaque ^a,
D. Parada ^b, E. Serrano Alcalá ^c y J.A. Abreu De Con ^a

^a Departamento de Radiología, Hospital St Joan de Reus, Reus, España

^b Departamento de Anatomía Patológica, Hospital St Joan de Reus, Reus, España

^c Facultad de Medicina, Universidad Rovira i Virgili, Reus, España

Recibido el 23 de enero de 2014; aceptado el 1 de junio de 2014

Disponible en Internet el 22 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Resonancia
magnética;
Biopsia

Resumen

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de la biopsia guiada cognitivamente (BGC) con la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) para obtener muestras del nódulo dominante del cáncer de próstata.

Material y métodos: Realizamos una BGC en 53 pacientes por elevación progresiva del PSA tras hacer una RMmp. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Las biopsias se realizaron por vía transperineal con control ecográfico. Las 3 primeras muestras se obtuvieron de la lesión diana determinada por la RMmp, utilizando criterios PIRADS (corresponden a las BGC). Posteriormente se obtuvieron 9 cilindros del resto de los segmentos de la próstata (biopsias sistemáticas). El anatomopatólogo valoró los 12 cilindros sin saber cuáles correspondían a las BGC y cuáles a las biopsias sistemáticas. Definimos como lesión dominante la de mayor valor Gleason y volumen tumoral en lesiones multifocales y a la única lesión detectada en tumores unifocales.

Resultados: Diagnosticamos 29 tumores de próstata. En el 89,7% (26/29), el nódulo dominante fue diagnosticado por las BGC. De haber realizado únicamente las BGC no se hubieran diagnosticado 2 pacientes (3,8%, 2/53) y se hubiera infraestadificado solo uno (1,8%, 1/53) en el que no se obtuvo muestra de la lesión con mayor valor Gleason. La tasa de positividad de la BGC fue del 50,9% (27/53), y en los pacientes con biopsias previas negativas del 46,3% (19/41). No observamos complicaciones significativas inmediatas ni tardías.

Conclusión: La BGC es una técnica segura y eficaz para detectar la lesión dominante del cáncer de próstata.

© 2014 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrongarcia@yahoo.com (J. Garcia Bennett).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Magnetic resonance
imaging;
Biopsy

Usefulness of cognitive targeting in multiparametric MRI-guided biopsy to diagnose the dominant lesion in prostate cancer

Abstract

Objective: To evaluate the safety and efficacy of cognitive targeting in multiparametric MRI-guided biopsy to obtain samples of the dominant nodule in prostate cancer.

Material and methods: We performed cognitive-targeted biopsy after multiparametric MRI in 53 patients with progressive elevation of PSA. All patients provided written informed consent. Biopsies were done via a transperineal route under ultrasound guidance. The first three samples were obtained by cognitive targeting, with the target lesion determined by multiparametric MRI according to the PI-RADS (prostate imaging, reporting, and data system) criteria. Then 9 cylinders were obtained from the remaining segments of the prostate (systematic biopsies). The pathologist evaluated the 12 cylinders without knowing which ones were obtained by cognitive targeting. In patients with multifocal lesions, we defined the dominant lesion as the one with the highest Gleason score and tumor volume; in patients with unifocal lesions, we defined the dominant lesion as the lesion identified.

Results: We diagnosed 29 prostate tumors. In 89.7% (26/29), the dominant nodule was diagnosed by the cognitive-targeted biopsy. If only cognitive-targeted biopsy had been done, the dominant nodule would not have been diagnosed in two (3.8%, 2/53) patients and only one (1.8%, 1/53) patient, in whom no sample was obtained from the lesion with the highest Gleason score, would have been understaged. The rate of positivity of cognitive-targeted biopsy was 50.9% (27/53) in the entire group of patients and 46.3% (19/41) in the group of patients with previous negative biopsies. No significant immediate or late complications were observed.

Conclusion: Cognitive targeting is safe and efficacious for detecting the dominant lesion in prostate cancer.

© 2014 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tumor más frecuente en el hombre¹. La mayoría se diagnostican con una biopsia transrectal ecoguiada (BTE). El porcentaje de positividad en una primera BTE es del 40-50%² y el de una segunda entre el 18-32%^{3,4}. Manejar un paciente con elevación progresiva del antígeno prostático específico (PSA) y BTE repetidamente negativas es un reto para urólogos y radiólogos.

Aunque el CP es un tumor multifocal, hay estudios que demuestran que hasta el 90% del volumen tumoral es atribuible a una lesión dominante⁵ y es esta la que progresa en agresividad. Esta lesión es difícil de detectar con ecografía y la BTE no asegura que la muestra provenga de ella, sobre todo si se sitúa en la zona apical o anterior. El resultado puede ser la infraestadificación del CP, cuyo porcentaje publicado es del 38%^{6,7}.

La resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) es más precisa que otras técnicas diagnósticas para detectar y caracterizar el CP^{8,9}. Es la técnica más fiable para dirigir la biopsia prostática hacia la lesión dominante. En los últimos años se han desarrollado varios métodos para dirigir las biopsias mediante RMmp (cognitiva, programas de fusión, biopsia en la resonancia magnética)^{10,11}. La biopsia dentro de la resonancia magnética necesita aparatos robotizados compatibles, es cara y aumenta el tiempo de estudio¹¹. Los programas informáticos de fusión entre las imágenes de RMmp y la ecografía suponen un coste adicional en los equipos ecográficos y no mejoran los resultados de la biopsia guiada cognitivamente (BGC)¹². En la BGC, el operador hace una correlación «mental» entre las imágenes de la RMmp y

las de la ecografía en el momento de la biopsia. Para ello se puede ayudar de imágenes impresas o de una pantalla accesoria.

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la BGC por los hallazgos de la RMmp para obtener muestras del nódulo dominante del CP.

Material y métodos

Pacientes

Entre enero y diciembre del 2013 incluimos 53 pacientes en quienes la biopsia prostática estaba indicada por elevación progresiva del PSA y a los que se había realizado una RMmp como máximo 2 meses antes. De ellos, 41 tenían BTE previas negativas y PSA elevado desde la última biopsia, 9 no tenían biopsias previas y un PSA mayor de 4 ng/ml, y 3 presentaban un PSA superior a 2 ng/ml del NADIR, tras ser tratados con radioterapia externa por su CP. Todos los pacientes fueron informados del procedimiento y firmaron un consentimiento informado escrito. No se solicitó autorización al comité de ética de nuestro hospital por tratarse de un estudio de carácter retrospectivo que no supuso un cambio en el manejo del paciente.

Técnica

RMmp. Los estudios se realizaron en una resonancia de 1,5 T (Signa, GE, Milwaukee, WI, EE. UU.) en 28 pacientes y de 3 T (Signa, GE, Milwaukee, WI, EE. UU.) en 25. En todos se utilizó una antena de superficie de 8 canales sin sonda

Tabla 1 Parámetros técnicos de las secuencias de la RM multiparamétrica*

Secuencia	TR/TE (ms/ms)	FOV/grosor/gap (cm/mm/mm)	Matriz/NEX
T1 FSE axial	666/8,5 (520/7,9)	36/5/1,0 (32/5/2,0)	512 × 320/2 (256 × 192/3)
T2 FRFSE axial	3.782/120 (3.160/122,5)	18/3/0,0 (16/3/0,0)	256 × 256/8 (224 × 224/4)
T2 FRFSE sagital	4.160/129 (4.600/121)	18/3/0,0 (16/3/0,0)	256 × 256/8 (224 × 192/4)
Difusión b 0,1000 s/mm ² (0,800)	6.500/85 (7.000/71)	30/5/0,0 (36/4/0,5)	128 × 128/8 (128 × 128/12)
Perfusión (RT: 6 s)	3,3/1,5 (4/1,8)	30/3,6/1,8 (26/5/2,5)	256 × 160/0,7 (288 × 128/0,75)

FOV: campo de visión; FRFSE: fast relaxation fast spin echo; FSE: fast spin echo; NEX: número de excitaciones; RT: resolución temporal; TE: tiempo de Eco; TR: tiempo de repetición.

* Valores para 3 T (entre paréntesis para 1,5 T).

endorrectal. Los parámetros de las secuencias se describen en la [tabla 1](#). En el informe de la RMmp se describió la lesión diana como la de mayor tamaño y agresividad siguiendo los criterios PIRADS¹³ ([fig. 1](#)).

Biopsia transperineal. Los pacientes recibieron tratamiento profiláctico antibiótico (ceftriaxona 1 g i. v. antes de la biopsia, y ciprofloxacino 500 mg oral/12 horas los 5 días siguientes). Las biopsias se realizaron con el paciente en posición de litotomía y se utilizó una sonda transrectal biplana (BE9CS, GE Healthcare, Milwaukee, WI, EE. UU.) para obtener imágenes sagitales de la próstata. Estas imágenes se correlacionaron con las sagitales potenciadas en T2 de la RMmp, disponibles en una pantalla adyacente ([fig. 2](#)). Después de aplicar yodo en la piel del periné se bloqueó la próstata con 10 ml de mepivacaína 1% para cada lóbulo, utilizando una aguja Chiba de 22 G x 15 cm. Desde 2 puntos

marcados en la piel se obtuvieron una media de 6 cilindros por cada lóbulo, utilizando una aguja de 18 G x 20 cm y una pistola de biopsia automática (Bard, Magnum Biopsy instrument, AZ, EE. UU.). Los primeros 3 cilindros se obtuvieron de la lesión diana y correspondieron a las BGC. El resto de los cilindros se obtuvieron de los demás segmentos de la próstata (biopsias sistemáticas) ([fig. 3](#)). En total fueron 12 cilindros que se separaron en 4 botes, uno con la BGC.

Recogida de datos

El anatomopatólogo analizó las muestras sin conocer el resultado de la RMmp y qué bote contenía las BGC. Se definió como tumor multifocal aquel en que tanto las BGC como las sistemáticas fueron positivas, excluyendo las sistemáticas positivas por extensión de la lesión diana a

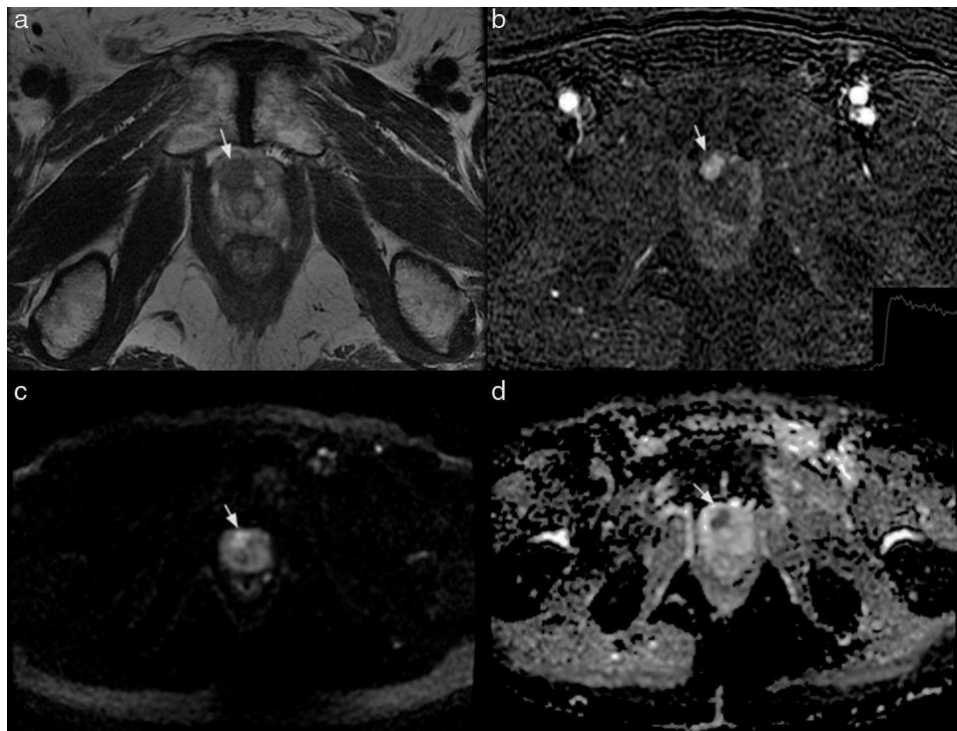


Figura 1 RM multiparamétrica 3 T en un paciente de 70 años con PSA de 6,3 ng/ml y una biopsia transrectal ecoguiada previa negativa. La imagen axial potenciada en T2 muestra una lesión focal hipointensa (flecha en a) localizada en el segmento apical anterior derecho, PIRADS 4. La lesión realza precozmente en la imagen de sustracción (flecha en b) y muestra un lavado tardío (gráfico en b), PIRADS 5. La lesión es hiperintensa en la secuencia de difusión, valor b-1.000 (flecha en c) y tiene un coeficiente de difusión bajo (flecha en d), PIRADS 5.



Figura 2 Relación en el momento de realizar la biopsia guiada cognitivamente, entre la imagen de la ecografía transrectal con visión longitudinal y la imagen sagital potenciada en T2 de la RM multiparamétrica, en una pantalla accesoria. Lesión focal hipointensa en la glándula periférica intermedia derecha (flecha negra) que se ve hipoeoica en la ecografía (flechas blancas).

segmentos adyacentes. Se definió como lesión dominante la de mayor valor Gleason y volumen tumoral en las lesiones multifocales, y a la única lesión de las unifocales. El volumen tumoral se calculó sumando el volumen de los cilindros positivos multiplicado por su porcentaje de afectación.

En el momento de la biopsia se registraron las complicaciones inmediatas como el sangrado por los puntos de punción del periné y la uretrorragia. Se mantuvo al paciente en observación 5 horas durante las que se evaluó la temperatura corporal y la tensión arterial. Seguimos a los pacientes durante los 3 meses posteriores, con el sistema de información hospitalaria de nuestro hospital, para detectar posibles complicaciones tardías (visitas a urgencias o ingresos hospitalarios).

Resultados

La edad media de los pacientes fue de 65 (48-71) años y el del PSA de 12,6 (2,3-90) ng/ml. El número medio de biopsias previas en el grupo de pacientes con biopsias negativas fue de 2¹⁻⁵. Dos pacientes cuyas lesiones diana se situaban junto a la uretra prostática sufrieron una uretrorragia pospunción autolimitada. Ningún paciente presentó fiebre, hipotensión ni requirió transfusiones o ingreso después de controlarlo

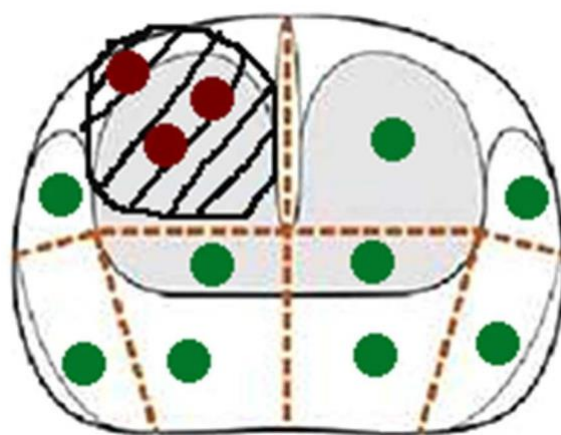


Figura 3 Esquema de planificación de la biopsia transperineal del mismo paciente de la figura 1. Los puntos rojos corresponden a los cilindros de la biopsia guiada cognitivamente, y los verdes a los cilindros de la biopsia sistemática.

Tabla 2 Tabla de contingencia del resultado de las BGC y las respectivas biopsias sistemáticas

	Biopsias sistemáticas		
	Positivas	Negativas	Total
<i>BGC</i>			
Positivas	7 ^a (13,2)	20 (37,7)	27 (50,9)
Negativas	2 (3,8)	24 (45,3)	26 (49,1)
Total	9 (17,0)	44 (83,0)	53 (100)

Entre paréntesis se muestran los porcentajes.

^a Lesiones multifocales.

durante 5 horas. En los 3 meses siguientes solo un paciente acudió a urgencias, un mes después de la biopsia, por dolor perineal, sin signos inflamatorios en la exploración ni en el análisis, que cedió con analgesia.

El resultado de las BGC y de sus biopsias sistemáticas se resume en la tabla 2. De los 53 pacientes biopsiados, 29 tenían un CP. En 20, las BGC fueron positivas y las biopsias sistemáticas negativas; en 7, las BGC y las sistemáticas fueron positivas (tumores multifocales); y en 2, las BGC fueron negativas y las sistemáticas positivas (un paciente con sospecha de recidiva y otro sin biopsias previas). Los resultados del valor Gleason y del volumen tumoral de la lesión diana y los focos secundarios en los 7 tumores multifocales se resumen en la tabla 3. En 6 de las 7 lesiones el Gleason de la lesión diana fue mayor o igual al de los focos secundarios, y en una lesión fue menor (un paciente con biopsias previas negativas).

Sumando el total de tumores detectados en las biopsias, en el 89,7% (26/29) el nódulo dominante fue diagnosticado con la BGC. De haber realizado únicamente la BGC en los 53 pacientes, no se hubieran diagnosticado 2 (3,8%, 2/53) y se hubiera infraestadificado solo uno (1,8%, 1/53). El porcentaje de positividad de la BGC fue del 50,9% (27/53) y en los subgrupos con biopsia previa, sin biopsia previa y con recidiva bioquímica del 46,3 (19/41), 66,7 (6/9) y 66,7% (2/3), respectivamente. El porcentaje de lesiones diana en

Tabla 3 Comparación de los valores Gleason y los volúmenes tumorales entre la lesión diana y los focos secundarios

Grupo	Valor Gleason		Volumen tumoral (x 10 ⁻³ cc)	
	Diana	Secundaria	Diana	Secundaria
Rebiopsia	4 + 4	3 + 4	29,3	6,3
Rebiopsia	3 + 4	3 + 4	21,0	3,8
Rebiopsia	3 + 4	3 + 4	11,4	1,0
Rebiopsia	3 + 4	4 + 4*	2,0	0,6
Primera	3 + 4	3 + 3	40,8	6,6
Primera	4 + 4	3 + 3	36,0	0,8
Recidiva	3 + 4	3 + 3	6,0	3,0

En un paciente (*) la lesión secundaria mostró un Gleason mayor al de la lesión diana.

los segmentos anteriores y posteriores fue del 64 (34/19) y 36% (19/53), respectivamente. La relación entre el PIRADS de las lesiones diana y el resultado de su BGC se resume en la [tabla 4](#). El porcentaje de lesiones positivas en las lesiones PIRADS 2, 3, 4 y 5 fue del 0, 23,8, 61,5 y 93,3%, respectivamente. El porcentaje de lesiones Gleason > 6 en las lesiones PIRADS 3, 4 y 5 fue del 60, 87,5 y del 92,9%, respectivamente.

Discusión

En este estudio, el nódulo dominante fue diagnosticado por las BGC en prácticamente el 90% de los casos, sin complicaciones inmediatas o tardías significativas, y las tasas de detección del nódulo dominante y de positividad de las BGC fueron altas.

Nuestros resultados son similares y corroboran los ya publicados. En un estudio en el que se incluyeron 95 pacientes con y sin biopsias previas, las biopsias guiadas diagnosticaron la lesión más agresiva en 63 (88%) de los 72 tumores diagnosticados¹². De haber realizado únicamente las biopsias guiadas no se hubieran diagnosticado 6 (6,3%) de los 95 pacientes estudiados y en 3 se hubiera infra-diagnosticado el CP (3,2%). En nuestro estudio, las BGC no diagnosticaron 2 pacientes (3,8%, 2/53) e infraestadificaron solo uno (1,8%, 1/53). En otro estudio que comparó el resultado de las BGC con las biopsias sistemáticas en 555 pacientes sin biopsias previas, la BGC no detectó 13 tumores clínicamente significativos (2,3%) y el porcentaje de positividad fue del 43%¹⁴.

Las complicaciones de las biopsias transperineales han sido descritas previamente¹⁵. Las biopsias guiadas requieren

manipular más la aguja de biopsia al ajustar su trayecto a la lesión diana. Algunas de las lesiones se sitúan adyacentes a la uretra prostática con el riesgo de producir uretrorragia, que se produce en el 1,5-3% de las biopsias transperineales no guiadas y aumenta con el número de disparos realizados¹⁵. En nuestro estudio, 2 pacientes presentaron uretrorragia (3,8%) y ambos tenían una lesión periuretral. En un 6-14% de las biopsias transperineales no dirigidas, el paciente visita urgencias en los 20 días posteriores¹⁵. Solo uno de nuestros pacientes (1,9%) lo hizo, un mes después, por dolor perineal. Ningún paciente requirió transfusiones ni ingreso después del periodo de observación de 5 horas.

Las biopsias guiadas por RMmp permiten diagnosticar lesiones que no son accesibles por biopsias convencionales y su uso está aumentando¹⁰. Una de las dudas que surge al realizar biopsias guiadas es si es necesario obtener muestras del resto de los segmentos de la próstata. El beneficio de no hacerlas supondría menos complicaciones¹⁵ y evitaría detectar cánceres indolentes^{14,16}. Nuestros resultados muestran que en la mayoría de los tumores detectados, las BGC se dirigieron a la lesión más agresiva, que va a marcar el pronóstico del CP, sin dejar de diagnosticar tumores en el grupo de pacientes con biopsias previas, y solo infraestadificando uno.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Es un estudio descriptivo retrospectivo y el número de pacientes es reducido en el grupo sin biopsia previa y en el de sospecha de recidiva. Por otro lado, no pudimos comparar los valores Gleason de las biopsias con los de la prostatectomía ya que la mayoría de nuestros pacientes fueron tratados con radioterapia externa. Otra limitación es el bajo porcentaje de tumores multifocales, solo un 13,2% (7/53). La mayoría de nuestros pacientes tenían BTE previas negativas y, por tanto,

Tabla 4 Relación entre el valor PIRADS de las lesiones diana y el resultado de las BGC

PIRADS	Total	Negativas	Positivas	Gleason 6	Gleason 7	Gleason 8
2	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3	21	16 (76,2)	5 (23,8)	2 (40)	2 (40)	1 (20)
4	13	5 (38,5)	8 (61,5)	1 (12,5)	6 (75)	1 (12,5)
5	15	1 (6,7)	14 (93,3)	1 (7,1)	9 (64,3)	4 (28,6)
Total	53	26 (49,1)	27 (50,9)	4 (14,8)	17 (63)	6 (22,2)

En paréntesis se muestra el porcentaje de lesiones positivas y negativas, y el porcentaje de lesiones Gleason 6, 7 y 8, para cada valor PIRADS.

hay un sesgo de selección hacia tumores unifocales en segmentos anteriores, lo que ha podido mejorar el rendimiento de las BGC. Por lo tanto, será interesante poder repetir este estudio valorando solo pacientes sin biopsias previas, con una muestra más homogénea de lesiones posteriores y anteriores, y un mayor número de tumores multifocales.

En conclusión, la BGC por los hallazgos de la RMmp es una técnica segura y capaz de obtener una muestra de la lesión dominante del CP, sobre todo en pacientes con biopsias previas negativas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Autorías

1. Responsable de la integridad del estudio JGB, ACO, DP, JAAC.
2. Concepción del estudio JGB, ACO, ER, DP.
3. Diseño del estudio JGB, ACO, ER, JAAC.
4. Obtención de los datos CHS, ESA, ACO.
5. Análisis e interpretación de los datos JGB, ACO, DP, ER, JAAC.
6. Tratamiento estadístico: no hay.
7. Búsqueda bibliográfica JGB, CHS, ESA.
8. Redacción del trabajo JGB, ACO, CHS, ESA, JAAC.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes JGB, ACO, ER, DP, JAAC.
10. Aprobación de la versión final JGB, ACO, CHS, ESA, ER, DP, JAAC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.

2. Serag H, Banerjee S, Saeb-Parsy K, Irving S, Wright K, Stearn S, et al. Risk profiles of prostate cancers identified from UK primary care using national referral guidelines. *Br J Cancer.* 2012;106:436-9.
3. Yuasa T, Tsuchiya N, Kumazawa T, Inoue T, Narita S, Saito M, et al. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. *BMC Urol.* 2008;8:14.
4. Aganovic D, Prcic A, Kulovac B, Hadziosmanovic O. Prostate cancer detection rate and the importance of premalignant lesion in rebiopsy. *Med Arh.* 2011;65:109-12.
5. Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, Coleman J, Penson DF, Carroll P.R., et al. Evaluating localized prostate cancer and identifying candidates for focal therapy. *Urology.* 2008;72:S12-24.
6. Kvåle R, Møller B, Wahlqvist R, Fosså SD, Berner A, Busch C, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: A population-based study. *BJU Int.* 2009;103:1647-54.
7. Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: Is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int.* 2002;90:694-8.
8. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: Comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28:720-6.
9. Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Usefulness of magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Radiologia.* 2010;52:513-24.
10. Cornud F, Brolis L, Delongchamps NB, Portalez D, Malavaud B, Renard-Penna R, et al. TRUS-MRI image registration: A paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer. *Abdom Imaging.* 2013;38:1447-63.
11. Pondman KM, Fütterer JJ, ten Haken B, Schultze Kool LJ, Witjes JA, Hambrock T, et al. MR-guided biopsy of the prostate: An overview of techniques and a systematic review. *Eur Urol.* 2008;54:517-27.
12. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-prospective multicenter study. *Radiology.* 2013;268:461-9.
13. Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol.* 2012;62:986-96.
14. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, Leroy X, Jones JS, 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:E171-8.
15. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology.* 2013;81:1142-6.
16. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:197-206.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

6.2. ESTUDIO 2

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett



ORIGINAL ARTICLE / *Genitourinary imaging*

Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy-naïve patients. A single centre study



J. Garcia Bennett^{a,*}, J.C. Vilanova^b, J. Gumà Padró^c,
D. Parada^d, A. Conejero^a

^a Department of Radiology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Av. del Dr. Josep Laporte, 2, 43204 Reus, Spain

^b Clínica Girona, Institut Catalan of Health-IDI, University of Girona, C. Lorenzana, 36, 17002 Girona, Spain

^c Department of Oncology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Av. del Dr. Josep Laporte, 2, 43204 Reus, Spain

^d Department of Pathology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus/IISPV/URV, Av. del Dr. Josep Laporte, 2, 43204 Reus, Spain

KEYWORDS

Cancer detection;
Magnetic resonance
imaging (MRI); Prostate
biopsy; Prostate cancer;
Targeted biopsy

Abstract

Purpose: To evaluate the differences in prostate cancer detection rate and biopsy effectiveness between magnetic resonance imaging (MRI) target biopsy (TB) and transperineal standard biopsy (SB) in biopsy-naïve patients.

Material and methods: Between October 2014 and April 2016, 60 men with a mean age of 64.1 ± 6.7 (SD) years (range: 53–82 years) were prospectively enrolled. All patients underwent a prostate MRI study, evaluated by two radiologists, before undergoing the biopsy. A transperineal 12-core SB was carried out before TB, without the information from the MRI. The detection rate for all tumors and for clinically significant tumors (CS) was recorded. Sampling variables such as the proportion of cores positive for CS cancer (PCP-CS) and the maximum cancer core length (MCCL) were also calculated. The ability of MRI to predict the presence of a CS tumor at biopsy was studied using a sector analysis. Patients with negative biopsies were followed during a minimum of 12 months.

Results: The detection rate for SB and TB was 53.3% (32/60) and 46.7% (28/60) respectively for all tumors ($P = 0.289$) and 45% (27/60) in both techniques for CS tumors. TB obtained a larger PCP-CS ($P < 0.001$) and MCCL ($P = 0.018$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and cancer prevalence was 83.3%, 92.9%, 83.3%, 92.9% and 30% for

* Corresponding author current address: Hospital Universitari de Bellvitge, c/Feixa Llarga, sn, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail address: jrongarcia@yahoo.com (J. Garcia Bennett).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.06.010>

2211-5684/© 2017 Editions françaises de radiologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

peripheral zone sectors and 43.8%, 97.1%, 70.0%, 91.8% and 13.3% for transitional zone sectors. The proportion of patients that showed an increase of PSA faster than 0.75 ng/mL/year after a negative biopsy was 26.1%.

Conclusion: Detection rate of prostate cancer did not show significant differences between a TB and a SB technique in biopsy-naïve patients. However, targeted prostate biopsies demonstrated a better sampling effectiveness thus reducing the cores needed to diagnose clinically significant tumors.

© 2017 Editions françaises de radiologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Magnetic resonance-imaging (MRI)-targeted biopsies (TB) of the prostate have the potential to increase the detection rate (DR) of prostate cancer and at the same time decrease the number of repeated biopsies. Studies involving patients with previous negative biopsies have reported higher DR of MRI-TB compared to standard biopsies (SB) [1–7]. This is, in part, explained by the detection of tumors located in areas undersampled by transrectal SB (apical and anterior tumors) [6,8] or transperineal SB (base tumors) [9] and has allowed MRI to be recommended before a repeated biopsy with a level of evidence of 1a and an A grade of recommendation [10].

A few studies have been published regarding biopsy-naïve patients. This population tends to have more lesions to biopsy, less number of anterior lesions and smaller prostate volumes compared to patients with repeated negative biopsies [3]. These patients may require more TB in smaller prostates. As a result, there might be fewer differences in cancer detection between a SB and an MRI-TB. However, TB can obtain a better sampling effectiveness compared to SB [11], reducing the number of cores needed to diagnose a prostate cancer, which, in turn, minimizes the costs of the biopsy procedure and improves the tolerance of an outpatient biopsy. With a need to increase the DR of prostate cancer in first biopsies (up to 60% can be negative [12]) it is necessary to consider whether TB is cost-effective in this population.

The aim of this study was to evaluate the differences in prostate cancer detection rate and biopsy effectiveness between an MRI-TB and a transperineal 12-core SB, in biopsy-naïve patients. Secondary objectives include the evaluation of MRI to predict clinically significant (CS) tumors, the follow-up of patients with a negative biopsy and the assessment of pain and complications during the biopsy.

Materials and methods

The study design followed the START recommendations [13].

Patients

We obtained institutional review board approval for this prospective study. All patients were given written informed consent and had not been included in any previous study. Inclusion criteria were patients with suspicion of

prostate cancer due to a PSA > 4 ng/mL, a PSA density > 0.18 ng/mL/mL, a PSA velocity > 0.75 ng/mL/year or a pathological digital rectal examination. Exclusion criteria were patients with previous history of prostate biopsies, prostate surgery or radiotherapy. Patients undergoing medical treatment for benign prostate hyperplasia were also excluded. The MRI results did not influence the inclusion of patients as MRI examination was carried out after the patient was enrolled in the study. Between October 2014 and April 2016, 60 patients were prospectively enrolled.

MRI protocol

All patients underwent a 3T prostate MRI (Signa®, GE, Milwaukee, WI, USA) prior to the biopsy. An 8-channel surface coil without an endorectal coil was used. The MRI protocol included an axial T1-weighted sequence for the pelvis, an axial and sagittal T2-sequence centred on the prostate and an axial diffusion sequence using a b-value of 0 and 1400 s/mm², from which an apparent diffusion coefficient (ADC) map was created.

MRI analysis

PI-RADS v1 criteria [14] were used to evaluate prostate lesions, as PI-RADS v2 [15] was not yet available. Diffusion-weighted imaging (DWI) was used as the dominant sequence in the peripheral zone (PZ) and T2-weighted imaging in the transitional zone (TZ) [16]. Two radiologists evaluated the MRI studies, the first prior to the biopsy (with 2 years of experience in prostate MRI) and the second during the biopsy (with 5 years of experience). An MRI study was defined as positive, when a PI-RADS 4 or 5 lesion was present, this being the target lesion. If a PI-RADS 4 or 5 lesion was not present, defined as a negative MRI, a target lesion was regarded as the highest PI-RADS lesion (PI-RADS 2 or 3).

Biopsy protocol

A genitourinary radiologist with 5 years of experience in MRI-TB carried out the transperineal biopsies. These were done in an outpatient setting, after prophylactic antibiotic treatment and with the patient in a lithotomy position. Lidocaine gel was applied in the anal ring 5 minutes before the placement of a dedicated ultrasound probe for transperineal biopsies (ERB H45202ER, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Local anaesthesia was released under ultrasound

guidance using a 23-gauge spinal needle, to induce a periapical nerve block with 10 mL of 1% Mepivacaine for each lobe [17].

First, a 12-core SB was performed without the information from the MRI, using an 18-G 22 mm biopsy gun (Bard, Magnum Biopsy instrument AZ, USA) and a free-hand fan technique [18,19], with a single skin access for each lobe. Two cores were directed towards the medial segments of the PZ, two towards the lateral segments of the PZ and two towards the TZ for each lobe, as shown on Fig. 1. Then, a consensus was reached with the radiologist who reported the MRI on the presence and location of the MRI target lesion/s. The ultrasound images were compared to the MRI images and the sagittal T2 sequence was used for visual registration (Fig. 2), cognitive fusion. The number of MRI-TB for each target lesion was dependent on whether the radiologist was satisfied with obtaining a sample of the lesion.

Data collection

Tumor DR was defined as the number of patients with a positive biopsy for SB and TB. DR was calculated for all tumors and for CS tumors. CS cancer was defined as any Gleason pattern > 3 or a cancer core length > 3 mm [20]. Sampling variables such as the proportion of cores positive for CS cancer (PCP-CS) and the maximum cancer core length (MCCL) were also calculated.

The ability of MRI to predict the presence of a CS tumor at biopsy was evaluated using a sector analysis. The prostate at MRI was divided into four sectors (PZ and TZ of both lobes) and each sector was dichotomized into the presence or not, of a PI-RADS 4 lesion. The data was then compared with the presence of a CS tumor in that sector, at TB or SB. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated. The same variables were also calculated using a positive MRI threshold of a PI-RADS ≥ 3 lesion.

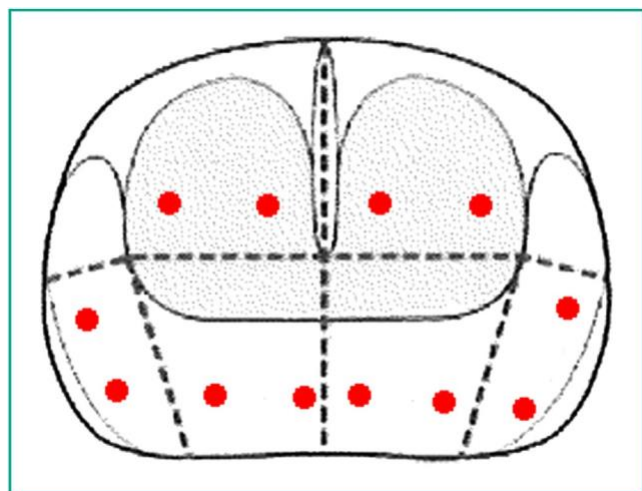


Figure 1. Transperineal biopsy template for a 12-core standard biopsy.

Follow-up of patients with negative biopsies

Patients diagnosed with atypical small acinar proliferation (ASAP) were regarded as negative in the detection rate analysis. They were programmed for a second biopsy 3 months after the initial one, increasing the number of cores where the ASAP was diagnosed. Patients with negative biopsies were followed, proceeding to record their PSA values over a minimum period of 12 months. PSA velocity was calculated using linear regression with at least 3 time points.

Pain and complication assessment

VAS score was requested immediately after the biopsy and the patient was asked which of the following procedures had been worse tolerated: the manipulation of the ultrasound probe, the anaesthesia or the biopsy sampling. Patients were discharged after urinary voiding. One week later, patients were contacted by telephone and asked to complete a brief questionnaire to establish possible complications (e.g. hematuria, hemospermia, fever, pain, hematomas or urinary obstruction).

Statistical analysis

A comparison was made between the DR of both biopsy techniques using a McNemar test; a chi-square test was used for the PCP-CS and an independent t-test for the mean MCCL. A $P < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were carried out using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY) and MedCalc version 17.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Results

Patient demographics

The characteristics of the patients included in the study and their MRI results are described in Table 1.

The mean number of days between the MRI study and the biopsy was 10 days (range 0–34). Thirty-two patients (53%) showed a positive MRI and the mean number of target lesions per study was 1.3 (79/60). The number of PI-RADS 2, 3, 4 and 5 lesions were 21 (27%), 12 (15%), 15 (19%) and 31 (39%). The mean number of MRI-TB per patient was 1.8 (range 1–4). Overall 34 (56.7%) patients were diagnosed with prostate cancer, 31 with CS and 3 with non-CS cancer. 26 (43.3%) patients had a negative biopsy.

Detection rate and biopsy effectiveness

Contingency Table 2 shows the results obtained for each biopsy technique used. SB detected 27 CS tumors and 5 non-CS, while TB detected 27 CS and 1 non-CS tumor. Four patients (6.7%) were diagnosed of CS tumors exclusively by SB (all had negative TB). Four patients (6.7%) were also diagnosed of CS tumors exclusively by TB (two of them being diagnosed of non-CS cancer at SB). Taking into account CS cancers only, 23 (74.2%) patients were diagnosed by both biopsy techniques, 4 (12.3%) by TB only and 4 (12.3%) by SB only.

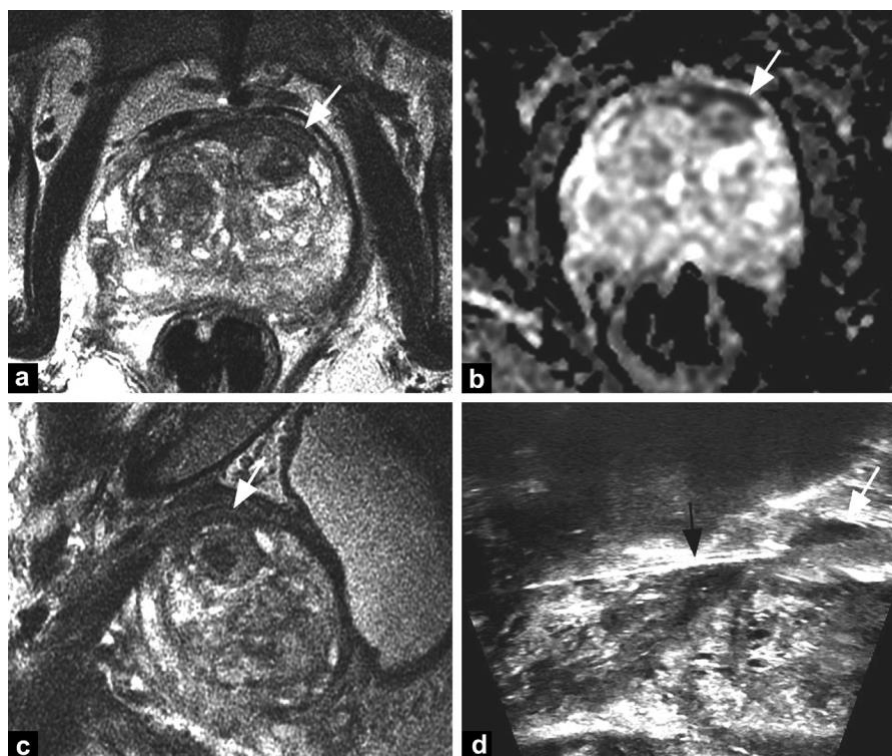


Figure 2. A 82-year-old man with a PSA level of 30 ng/mL, a prostate volume of 105 mL and a PSA density of 0.29 ng/mL/mL: a: T2-weighted image (TR/TE 4600/121 ms) in the axial plane of the midgland, showing a hypointense lesion (white arrow) in the left anterior fibromuscular stroma; b: ADC map obtained from DW weighted images (b-values of 0 and 1400, TR/TE 6500/85 ms) in the axial plane at the same level as A. The lesion (white arrow) shows a low ADC value due to diffusion restriction; c: T2-weighted image (TR/TE 4160/129 ms) in the sagittal plane, showing the lesion (white arrow) in the left anterior fibromuscular stroma. This image was used for visual registration (cognitive fusion) during the biopsy; d: transrectal ultrasound image obtained from a linear transducer (ERB H45202ER, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), in a sagittal plane at the same level as c. The lesion is seen as a hypoechoic nodule (white arrow). The 18-G biopsy needle (black arrow) is shown just before firing towards the target lesion. A Gleason 4 + 5 tumor with a maximum cancer core length of 6 mm was diagnosed exclusively by target biopsy.

Table 1 Patient demographics, MRI and biopsy results in the 60 patients included in the study.

Mean age (SD)	64.1 (6.7)
Median PSA, ng/mL (IQR)	7.2 (6.0–9.4)
Median PSA density, ng/mL/mL (IQR)	0.16 (0.12–0.23)
Median prostate volume, mL (IQR)	47.8 (34.6–63.2)
Positive MRI (%)	32 (53)
Negative MRI (%)	28 (47)
Number of target lesions (mean)	79 (1.3)
Number of target biopsies (mean)	109 (1.8)
Overall tumors diagnosed (%)	34 (56.7)
Overall clinically significant tumors diagnosed (%)	31 (51.7)

MRI: magnetic resonance imaging; SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

Table 3 shows the DR, the biopsy effectiveness and the characteristics of the cancers diagnosed exclusively by each biopsy technique. The DR was higher in SB compared to TB in all tumors, 53.3% compared to 46.7% ($P = 0.289$) and was the same for CS tumors (45%). The PCP-CS and the MCCL were significantly higher in TB ($P < 0.001$ and $P = 0.018$). Both TB and SB missed four CS cancers. Three of the four tumors diagnosed exclusively by SB were located in the TZ and were negative at MRI. Only one was located in the PZ and was positive at MRI. This tumor was in fact the target lesion but it was diagnosed at SB and not at TB. In addition, of the four tumors diagnosed exclusively by TB, three were located in the PZ and one in the anterior fibromuscular stroma (**Fig. 1**) (not shown on table). Three tumors were positive at MRI and the fourth was a PI-RADS 3 lesion.

Sensitivity and specificity

The ability of MRI to diagnose CS tumors based on the results of both biopsy techniques and using a zone analysis, is shown on **Table 4**. In PZ zones, MRI had a sensitivity of 83.3% (95% CI: 67.2–93.6%), a specificity of 92.9% (95% CI: 85.1–97.3%), a PPV of 83.3% (95% CI: 69.5–91.6%) and a NPV of 92.9% (95% CI: 86.2–96.4%). In TZ zones, MRI had a sensitivity of 43.8% (95% CI: 19.8–70.1%), a specificity of 97.1% (95% CI:

Table 2 Contingency table showing the biopsy results by both techniques.

Targeted biopsies	Standard biopsies			Totals
	No cancer (%)	Non-CS (%)	CS (%)	
No cancer (%)	26 (43.3)	2 (3.3)	4 (6.7)	32 (53.3)
Non-CS (%)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	1 (1.7)
CS (%)	2 (3.3)	2 (3.3)	23 (38.3)	27 (45)
Totals	28 (46.7)	5 (8.3)	27 (45)	60 (100)

CS: clinically significant.

Table 3 Detection rate, biopsy effectiveness and characteristics of tumors diagnosed exclusively by each technique.

	SB	TB	P
Overall detection rate (%)	32 (53.3)	28 (46.7)	0.289
Clinically significant detection rate (%)	27 (45)	27 (45)	1
Total number of cores (mean)	720 (12)	109 (1.8)	–
Positive CS cores (%)	106 (14.7)	45 (41.3)	< 0.001 ^a
Maximum cancer core length (SD)	5.8 (3.9)	7.8 (2.7)	0.018 ^a
CS tumors exclusively diagnosed	4	4	–
CS TZ tumors exclusively diagnosed	3	0	–
MRI positive	1	3	–

CS: clinically significant; TZ: transitional zone.

^a Statistically significant.

Table 4 Sensitivity, specificity, PPV and NPV of MRI to predict CS tumors at biopsy and tumor prevalence.

	PZ sectors (n = 120)		TZ sectors (n = 120)		All sectors (n = 240)	
		95% CI		95% CI		95% CI
Sensitivity	83.3%	67.2–93.6%	43.8%	19.8–70.1%	71.2%	56.9–82.9%
Specificity	92.9%	85.1–97.3%	97.1%	91.8–99.4%	95.2%	91.1–97.8%
PPV	83.3%	69.5–91.6%	70.0%	40.2–89.0%	80.4%	67.9–88.8%
NPV	92.9%	86.2–96.4%	91.8%	87.9–94.5%	92.3%	88.6–94.8%
Tumor prevalence (proportion)	30%	(36/120)	13.3%	(16/120)	21.7%	(52/240)

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; MRI: magnetic resonance imaging; CS: clinically significant; PZ: peripheral zone; TZ: transitional zone; CI: confidence interval.

91.8–99.4%), a PPV of 70% (95% CI: 40.2–89.0%) and a NPV of 91.8% (95% CI: 87.9–94.5%). The prevalence of prostate cancer in PZ and in TZ sectors was 30% and 13.3%, respectively. [Appendix 1](#) shows the same variables (sensitivity, specificity, PPV and NPV) for predicting a CS tumor using a positive MRI threshold of PI-RADS \geq 3.

Patient follow-up

Two patients were diagnosed with ASAP at initial SB. In one of them, a Gleason 3 + 3 lesion (MCCL of 1 mm, left TZ) was diagnosed at a 3-month rebiopsy and in the second, a Gleason 4 + 4 lesion (MCCL of 3 mm, left PZ) at a third biopsy 6 months after the initial one. Twenty-four patients had a complete negative biopsy and of these, 23 were followed during a mean duration of 15 months (range 12–26 months). [Appendix 2](#) shows the values of PSA, PSA velocity

and PSA density of these patients during the follow-up period. Ten patients (43.4%) showed a positive PSA velocity of which in six (26.1%) it was larger than 0.75 ng/mL/year. Of these six patients only two had a PSA density more than 0.18 ng/mL/mL.

Pain and complication assessment

The mean VAS experienced by the patient was 4.6. Thirty-three patients (55%) identified the anaesthesia injection as the most painful procedure, 21 (35%) the biopsy sampling and 6 (10%) the transrectal probe manipulation. One patient (1.7%) suffered a vagal reaction during the biopsy and 3 (5%) limited urethrorrhagia. 57 (95%) patients answered our telephone questionnaire one week after the biopsy. The most frequent complication was limited hematuria (65%) and limited hematospermia (42%). None of the patients

presented symptoms of fever, prostatitis, urinary retention, significant hematuria, urine infection or sepsis.

Discussion

In our study the DR of CS cancer did not vary when using the different biopsy techniques and most of the CS cancers (74.2%) were diagnosed by both of them. However, TB obtained a higher biopsy effectiveness, that is, a larger proportion of cores positive for CS tumors (PCP-CS) and a larger sample of the tumor per core (MCCL). The overall DR of SB was higher than TB due to the diagnosis of more clinically insignificant tumors.

Our results are consistent with those of other researchers who reported a lower DR of overall cancers for TB compared to SB in biopsy-naïve prostate biopsy patients [21,22]. Regarding CS cancers, a slightly higher, but not significant, DR in TB has been reported [21]. In this study, 19% of the tumors diagnosed (14/75) were missed by TB, of which 5.3% (4/75) were CS cancers. In our study, 18% (6/34) were missed by TB, of which 12% (4/34) were CS tumors. Our higher rate of CS tumors missed by TB could be explained by a higher detection of TZ tumors by SB, when using transeperineal over a transrectal biopsy.

The DR of prostate cancer is reported to be higher in TB in patients with a history of negative prostate biopsies [3–6]. Statistically significant differences have been shown for CS cancers [3,4,6]. The lower DR of TB in patients biopsied for the first time could be explained by different tumor characteristics. A recent study [3] compared lesions in 196 biopsy-naïve patients with lesions in 807 patients with previous negative biopsies. Biopsy-naïve patients had significantly fewer anterior lesions, more MRI lesions to biopsy and smaller prostate volumes. These patients will require more TB cores in smaller prostates, reducing the differences between an SB and a TB approach.

Our study showed that MRI had a good specificity and NPV to diagnose a CS tumor at biopsy. The sensitivity was, however, lower, specially for TZ lesions. This may be due to the random diagnosis of small CS cancers by SB which fall under the resolution of MRI. Low and intermediate grade tumors with sizes of up to half the size of a prostate lobe and high-grade tumors less than 1 cm can be missed at multiparametric MRI [23]. Additionally, up to 10% of negative MRIs in biopsy-naïve patients can harbour a Gleason 7 tumor [24].

Our results are consistent with those of other studies, which report a higher biopsy effectiveness for TB, a longer tumor core length [21] and a larger proportion of cores positive for CS cancer [5,11]. Furthermore, reducing the number of biopsies can increase the tolerability of an outpatient biopsy using local anaesthesia. Studies evaluating the pain perceived by the patient during transperineal biopsies, reported that the most painful part of the procedure was the anaesthesia injection (VAS 3.29 [25]) or the biopsy sampling (VAS 3.63) [26]. Fifty-five percent of our patients regarded the anaesthesia injection as the most painful procedure and 35% the biopsy sampling. Reducing the number of cores needed to diagnose a prostate cancer requires a smaller area of skin and transperineal tissue to be anaesthetised. This would reduce the pain perceived by the patient from the anaesthesia injection itself and from the biopsies. Fewer

number of cores have been associated with a lower percentage of hematospermia and urinary obstruction [27]. In a recent survey regarding prostate MRI indications in France [28], 53% of urologists recommended a prostate MRI before a first-round biopsy in spite of not being included in the European guidelines. On the other hand, 90% recommended a prostate MRI before a second-round biopsy.

Although PSA velocity does not significantly enhance the diagnosis of prostate cancer [29] it is the best non-invasive method to follow patients with a negative biopsy. Only 6 patients showed a progressive increase of PSA with a velocity larger than 0.75 ng/mL/year of which only two had a PSA density more than 0.18 ng/mL/mL, supporting the high NPV of a negative MRI with a negative biopsy.

The main clinical implication from our study is that the detection of prostate cancer in biopsy-naïve patients did not vary significantly between an MRI-TB and a 12-core SB. However, TB obtains a larger tumor sample using fewer cores and decreases the diagnoses of clinically insignificant tumors. Although we obtained a high NPV to rule out CS cancer at MRI, it might not be sufficient to discard SB [30] as small CS tumors may not be visible by MRI even at high diffusion b-values [31]. The use of SB could be limited to the TZ, or to the PZ when a PI-RADS 4 or 5 lesion is not present.

Our study had some limitations. First, our MRI protocol did not include perfusion, which could have decreased the diagnosis of target lesions. However, perfusion is of limited value in the new PI-RADS version [15], being useful only when discriminating PI-RADS 3 and 4 lesions in the PZ. In addition, our results would not have changed significantly as PI-RADS 3 lesions were also biopsied. Second, the same radiologist carried out the SB and the TB. This could have biased the study by not targeting suspicious areas at SB. However, our DR for SB (53.3%) is higher than those reported in the literature for first set biopsies using a transperineal approach without a template (49% [32] – 31% [33]). Third, our study population (60 patients) may have been small to find small differences in cancer DR between biopsy techniques. On the other hand, we found a better sampling effectiveness with TB with comparable detection rates for clinically significant cancers. Increasing the study population would likely obtain the same results. We used a visual registration for MRI/US images rather than software registration and this could have explained why one of the target lesions at MRI was diagnosed at SB and not at TB. Nevertheless, no significant differences in diagnosis accuracy have been reported between visual and software registration [4,34]. Finally, the relatively small number of target biopsies carried out per patient (mean of 1.8) might have decreased the DR of prostate cancer in TB due to targeting errors.

In conclusion, the detection rate of CS tumors did not vary between a TB and a SB technique in biopsy-naïve patients. Targeted prostate biopsies offer a better sampling effectiveness, reducing the cores needed to diagnose CS tumors. Future randomized studies using a larger population are needed to support these results.

Acknowledgments

The authors state that this work has not received any funding.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data (Appendices 1 and 2) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.06.010>.

References

- [1] Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One* 2013;8:e57480.
- [2] Arsov C, Quentin M, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D. Repeat transrectal ultrasound biopsies with additional targeted cores according to results of functional prostate MRI detects high-risk prostate cancer in patients with previous negative biopsy and increased PSA – a pilot study. *Anticancer Res* 2012;32:1087–92.
- [3] Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390–7.
- [4] Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy – prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461–9.
- [5] Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging-targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol* 2015;193:87–94.
- [6] Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int* 2015;115:562–70.
- [7] Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *J Urol* 2014;191:1749–54.
- [8] You MW, Kim MH, Kim JK, Cho KS. The characteristics and spatial distributions of initially missed and rebiopsy-detected prostate cancers. *Ultrasonography* 2016;35:226–33.
- [9] Sheikh N, Wei C, Szweczyk-Bieda M, Campbell A, Memon S, Lang S, et al. Combined T2 and diffusion-weighted MR imaging with template prostate biopsies in men suspected with prostate cancer but negative transrectal ultrasound-guided biopsies. *World J Urol* 2017;35:213–20.
- [10] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. Prostate Cancer Guidelines European Association of Urology; 2014 [Cited 2016 Nov 17. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/5>].
- [11] Siddiqui MM, George AK, Rubin R, Rais-Bahrami S, Parnes HL, Merino MJ, et al. Efficiency of prostate cancer diagnosis by MR/ultrasound fusion-guided biopsy vs. standard extended-sextant biopsy for MR-visible lesions. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:9.
- [12] Serag H, Banerjee S, Saeb-Parsy K, Irving S, Wright K, Stearn S, et al. Risk profiles of prostate cancers identified from UK primary care using national referral guidelines. *Br J Cancer* 2012;106:436–9.
- [13] Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol* 2013;64: 544–52.
- [14] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746–57.
- [15] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;69: 16–40.
- [16] Westphalen AC, Rosenkrantz AB. Prostate imaging reporting and data system (PI-RADS): reflections on early experience with a standardized interpretation scheme for multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:121–3.
- [17] Kubo Y, Kawakami S, Numao N, Takazawa R, Fujii Y, Masuda H, et al. Simple and effective local anesthesia for transperineal extended prostate biopsy: application to three-dimensional 26-core biopsy. *Int J Urol* 2009;16:420–3.
- [18] Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, Pansadoro A, DePaula F, Pansadoro V. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2001;166:845–50.
- [19] Galfano A, Novara G, Iafrate M, Cosentino M, Cavalleri S, Artibani W, et al. Prostate biopsy: the transperineal approach. *EAU-EBU Update Ser* 2007;5:241–9.
- [20] Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2008;112:971–81.
- [21] Delongchamps NB, Portalez D, Bruguière E, Rouvière O, Malavaud B, Mozer P, et al. Are magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound-guided targeted biopsies non-inferior to transrectal ultrasound-guided systematic biopsies for the detection of prostate cancer? *J Urol* 2016;196: 1069–75.
- [22] Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, 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:E171–8.
- [23] De Visschere PJL, Naesens L, Libbrecht L, Van Praet C, Lumen N, Fonteyne V, et al. What kind of prostate cancers do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging? *Eur Radiol* 2016;26:1098–107.
- [24] Wang RS, Kim EH, Vetter JM, Fowler KJ, Shetty AS, Mintz AJ, et al. Determination of the role of negative magnetic resonance imaging of the prostate in clinical practice: is biopsy still necessary? *Urology* 2017;102:190–7.
- [25] Smith JB, Popert R, Nuttall MC, Vyas L, Kinsella J, Cahill D. Transperineal sector prostate biopsies: a local anesthetic outpatient technique. *Urology* 2014;83:1344–9.
- [26] Iremashvili VV, Chepurov AK, Kobaladze KM, Gamidov SI. Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. *Urology* 2010;75:1023–7.
- [27] Pepe P, Aragona F. Prostate biopsy: results and advantages of the transperineal approach – twenty-year experience of a single center. *World J Urol* 2014;32:373–7.
- [28] Renard-Penna R, Rouvière O, Puech P, Borgogno C, Abbas L, Roy C, et al. Current practice and access to prostate MR imaging in France. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:1125–9.

- [29] Loughlin KR. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. *Urol Oncol* 2014;32:1116–25.
- [30] Rouvière O. Will all patients with suspicion of prostate cancer undergo multiparametric MRI before biopsy in the future? *Diagn Interv Imaging* 2016;97:389–91.
- [31] Barral M, Cornud F, Neuzillet Y, Lonchamp E, Lassalle L, Delonchamp NB, et al. Characteristics of undetected prostate cancer on diffusion-weighted MR Imaging at 3-Tesla with a b-value of 2000 s/mm²: imaging-pathologic correlation. *Diagn Interv Imaging* 2015;96:923–9.
- [32] Emiliozzi P, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M, Federico G, Pansadoro A, et al. The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0 ng/mL: a randomized study of 6 versus 12-core transperineal prostate biopsy. *J Urol* 2004;171:197–9.
- [33] Yamamoto S, Kin U, Nakamura K, Hamano M, Nishikawa Y, Takenouchi T, et al. Transperineal ultrasound-guided 12-core systematic biopsy of the prostate for patients with a prostate specific antigen level of 2.5–20 ng/mL in Japan. *Int J Clin Oncol* 2005;10:117–21.
- [34] 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* 2015;33:424 [e9–16].

7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

7.1 Objetivo 1-Estudio 1. Detección de la lesión dominante por las BD-RM en pacientes con BP.

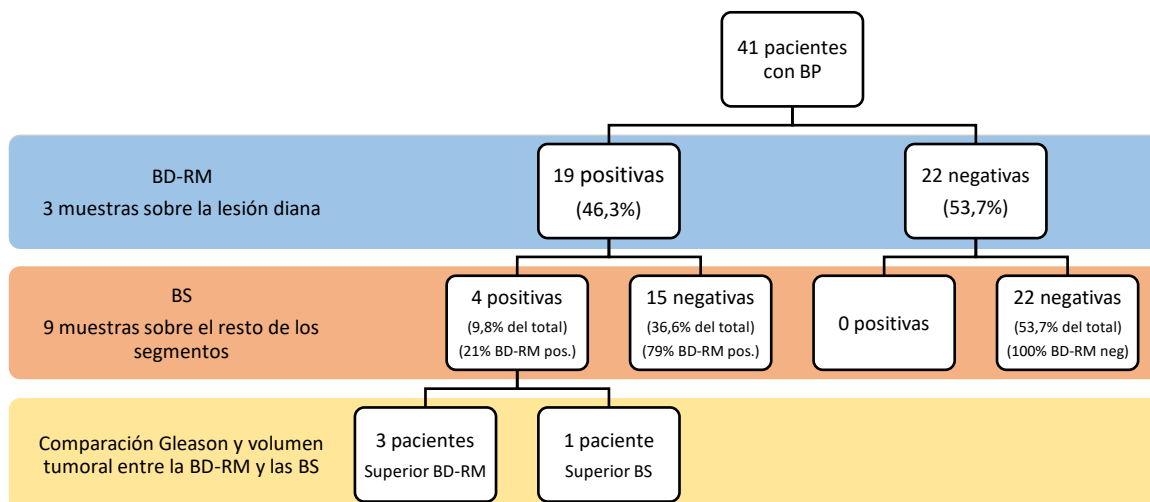
Los resultados de las BD-RM y de las BS en los 53 pacientes incluidos en el estudio se describen en la Tabla 8. La detección de CaP en las BD-RM en todos los pacientes fue del 50,9% (27/53) y en los pacientes con BP (biopsias previas) del 46,3% (19/41). La realización de una BS en el resto de los segmentos de la próstata, diferentes a los de la lesión diana, detectó 7 focos tumorales adicionales en pacientes con BD-RM positivas (tumores multifocales) y 2 CaP en pacientes con BD-RM negativas (un paciente sin BP y otro con recidiva bioquímica). A continuación, se detallan los resultados en el subgrupo de pacientes con BP (n=41), visualizados en la Figura 19.

Tabla 8 Resultado de las BD-RM y de las BS en los 53 pacientes incluidos en el estudio.

	n	BD-RM + (%)	BD-RM + BS + (%)	BD-RM - BS + (%)
Con BP	41	19 (46,3)	4 (9,8)	0 (0)
Sin BP	9	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)
RBQ	3	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)
Total	53	27 (50,9)	7 (13,2)	2 (3,8)

RBQ: Recidiva bioquímica tras radioterapia.

Figura 19 Resultado de los 41 pacientes con BP incluidos en el estudio.



Las BD-RM fueron positivas en el 46,3% de los pacientes con BP, de los cuales la BS sólo diagnosticó focos en el resto de la próstata en 4 pacientes (un 21% de los pacientes con BD-RM positivas y a un 9,8% de los pacientes en total), que corresponden a lesiones contralaterales a los de la lesión diana, no visualizadas por RM. La diferencia entre el grado Gleason y el volumen tumoral en estos 4 pacientes se describen en la Tabla 9. Tres obtuvieron un grado Gleason o un volumen tumoral mayor en las BD-RM comparado con las BS (celdas en azul) mientras que un paciente fue diagnosticado de un CaP más agresivo en la BS (celda en naranja).

Tabla 9 Resultado del Gleason y Volumen tumoral en los 4 pacientes con BD-RM y BS positivas.

Valor Gleason		Volumen tumoral (x10 ⁻³ cc)	
BD-RM	BS	BD-RM	BS
4+4	3+4	29,3	6,3
3+4	3+4	21	3,8
3+4	3+4	11,4	1
3+4	4+4	2	0,6

Las BD-RM diagnosticaron la lesión dominante en el 95% (16/19) de los pacientes con BP, que corresponden a los 15 pacientes en los que la BS fue negativa y a los 3 en los que la BD-RM diagnosticó un tumor más agresivo o de mayor volumen que la BS (celdas en azul Tabla 9). De haber realizado únicamente las BD-RM en los 41 pacientes con BP, ninguno hubiera dejado de ser diagnosticado de un CaP y sólo uno hubiera sido diagnosticado de un tumor menos agresivo. Por otro lado, de los 19 tumores diagnosticados por las BD-RM en pacientes con BP, 16 tenían un Gleason >6, un 39% de los 41 pacientes. Por último, el porcentaje de lesiones diana en segmentos anteriores y posteriores de la próstata fue del 64% (34/53) y del 36% (19/53) respectivamente.

7.2 Objetivo 2-Estudio 2. Diferencias en la detección de CaP entre las BS y las BD-RM en pacientes sin BP.

Globalmente, si sumamos las dos técnicas, se diagnosticó de CaP al 56,7% de los pacientes (34/60) y de CaP-cs al 51,7% (31/60), mientras que en 26 pacientes (43,3%) la biopsia fue negativa. El resultado de las BS y de las BD-RM en los 60 pacientes se describe en la Tabla 10. No se observaron diferencias significativas en la detección del CaP-cs y del CaP-ci entre las BS y las BD-RM. La detección de CaP-cs fue del 45% en ambas técnicas (celdas en naranja), mientras que la detección de CaP-ci (celdas en verde) fue del 8,3% en las BS y del 1,7% en las BD-RM. Cuatro CaP-cs fueron diagnosticados exclusivamente por las BD-RM, un 6,7% de los 60 pacientes (celdas en azul), mientras que también 4 CaP-cs fueron diagnosticados exclusivamente por las BS, un 6,7% (celdas en amarillo).

Tabla 10 Resultado de las BD-RM y las BS en los 60 pacientes.

		Biopsias sistemáticas			Total
		Negativa (%)	CaP-ci (%)	CaP-cs (%)	
BD-RM	Negativa (%)	26 (43,3)	2 (3,3)	4 (6,7)	32 (53,3)
	CaP-ci (%)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)
	CaP-cs (%)	2 (3,3)	2 (3,3)	23 (38,3)	27 (45)
Total		28 (46,7)	5 (8,3)	27 (45)	60 (100)

De los 4 CaP-cs diagnosticados exclusivamente por las BS (celda en amarillo), tres fueron diagnosticados en la ZT y presentaban una RM negativa; y una fue diagnosticada en la ZP con una RM positiva que de hecho era la lesión diana, no diagnosticada por la BD-RM. Así mismo, de las cuatro lesiones diagnosticadas exclusivamente por las BD-RM (celdas en azul), tres se localizaban en la ZP y una en el EFMA. Tres de estas lesiones eran positivas por RM (PIRADS \geq 4) y la otra era una lesión PIRADS 3.

7.3 Objetivo 3-Estudio 2. Diferencias en la eficacia entre las BS y las BD-RM en pacientes sin BP.

La eficacia de las BS y BD-RM, medida en la proporción de cilindros positivos para CaP-cs y en la longitud tumoral máxima obtenida en cada cilindro, se describe en la Tabla 11. La proporción de cilindros positivos para CaP-cs fue significativamente mayor en las BD-RM (41,3%) con respecto a las BS (14,7%). Además, la longitud tumoral media obtenida por las BD-RM (7,8 mm), también fue significativamente mayor al de las BS (5,8 mm).

Tabla 11 Eficacia de la BD-RM y BS.

	BS	BD-RM	p
Número total de muestras (media)	720 (12)	109 (1,8)	-
Cilindros con CaP-cs (%)	106 (14,7)	45 (41,3)	p<0,001
Longitud máxima tumoral, mm (DE)	5,8 (3,9)	7,8 (2,7)	0,018

7.4 Objetivo 4-Estudio 1 y 2. Seguridad de las BD-RM y valoración del dolor percibido.

El número de complicaciones inmediatas después de la biopsia y producidas durante la primera semana posterior a la biopsia se describen en la Tabla 12. La complicación inmediata más frecuente fue la hemorragia autolimitada (7,1%) seguida de la uretrorragia autolimitada (4,4%). Por otro lado, la complicación más grave fue una reacción vagal sufrida por un paciente de los 113 biopsiados en ambos estudios (0,9%). Durante la semana posterior a la biopsia (valorado en estudio 2), la complicación más frecuente fue la hematuria autolimitada (64,9%) con una duración media de 3,8 días, seguido de la hematospermia (42,1%). Ningún paciente presentó fiebre, clínica de prostatitis, retención urinaria, hematuria significativa, infección de orina o sepsis.

Tabla 12 Complicaciones inmediatas y tardías de las biopsias.

COMPLICACIONES INMEDIATAS (n=113)	N	%
Hemorragia perineal (leve)	8	7,1%
Hemorragia perineal (moderada)	0	0,0%
Síndrome vagal	1	0,9%
Uretrorragia	5	4,4%
Ingreso pasado el periodo de observación	0	0,0%
COMPLICACIONES PRIMERA SEMANA (n=57)	N	%
Disuria (leve)	5	8,8%
Hematuria	37	64,9%
Duración media de la hematuria, días	3,8	-
Dolor tardío (leve)	12	21,1%
Dolor tardío (moderado)	2	3,5%
Dolor tardío (severo)	0	0,0%
Hematoma	2	3,5%
Retención de orina	0	0,0%
Fiebre	0	0,0%
Hematospermia	24	42,1%
Sepsis	0	0,0%
Infección urinaria	0	0,0%
Prostatitis	0	0,0%

La Tabla 13, muestra los valores medios EVA (escala de dolor), obtenidos inmediatamente después de la biopsia, de los 60 pacientes incluidos en el segundo estudio y la parte de la prueba que fue la más dolorosa para cada uno de ellos (la manipulación con el transductor, la inyección de anestesia o las biopsias).

El valor medio EVA en los 60 pacientes fue de 4,6. Para la mayoría de los pacientes (55%) la administración de la anestesia fue el momento de mayor dolor durante la biopsia.

Tabla 13 Valor EVA de la biopsia y de los diferentes procedimientos.

	N	EVA Medio
Procedimiento	60	4,6
Máximo dolor	N	%
Transductor	6	10
Anestesia	33	55
Biopsia	21	35

7.5 Otros resultados

7.5.1 Rendimiento diagnóstico de los criterios PIRADS, en los pacientes incluidos en ambos estudios.

La Tabla 14 describe el número de lesiones incluidas en cada estudio según su clasificación PIRADS (probabilidad de malignidad por RM) y su positividad para CaP y CaP-cs tomando como referencia el resultado de las BD-RM (datos no incluidos en los artículos).

Tabla 14 Rendimiento diagnóstico de las BD-RM según su clasificación PIRADS. Análisis por lesión.

PIRADS	Pacientes con BP			Pacientes sin BP		
	N	CaP (%)	CaP-cs (%)	N	CaP (%)	CaP-cs (%)
2	4 (10)	0 (0)	0 (0)	21 (27)	0 (0)	0 (0)
3	17 (41)	4 (24)	2 (12)	12 (15)	2 (17)	2 (17)
4	9 (22)	4 (44)	4 (44)	15 (19)	9 (60)	7 (47)
5	11 (27)	11 (100)	10 (91)	31 (39)	23 (74)	21 (68)
>4	20 (49)	15 (75)	14 (70)	46 (58)	32 (70)	28 (61)
TOTAL	41 (100)	19 (46)	16 (39)	79 (100)	34 (43)	30 (38)

En el estudio 1, de los 41 pacientes con BP, un 49% (20/41) de las lesiones diana tenían una alta probabilidad de malignidad por RM (PIRADS \geq 4), mientras que en el estudio 2, de los 60 pacientes sin BP, un 58 % (46/79) de las lesiones diana mostraban una alta probabilidad de malignidad. La capacidad para predecir la presencia de un CaP-cs por RM, utilizando un umbral de PIRADS \geq 4 para malignidad, en un análisis por lesión y tomando como referencia el resultado de la BD-RM se resume en la Tabla 15.

Tabla 15 Diferencias diagnósticas para predecir CaP-cs por RM según los resultados de las BD-RM.

	Pacientes con BP	Pacientes sin BP
Sensibilidad	87,5%	93,3%
Especificidad	76,0%	63,3%
VPP	70,0%	60,9%
VPN	90,5%	93,9%
Prevalencia de CaP-cs (%)	39%	38%

En pacientes con y sin BP, la RM obtuvo una alta sensibilidad (87,5% y 93,3% respectivamente) y un alto VPN (90,5% y 93,9% respectivamente), mientras que en pacientes sin BP la especificidad (63,3% vs 76%) y el VPP (60,9% vs 70%) fue menor comparado con los pacientes con BP.

7.5.2 Rendimiento diagnóstico de los criterios PIRADS en la ZP y la ZT (estudio 2). Análisis por segmentos.

La capacidad para predecir la presencia de un CaP-cs por RM, utilizando un umbral de PIRADS \geq 4 para lesiones sospechosas de malignidad en un análisis por segmentos (4 segmentos por próstata), y utilizando como referencia los resultados de la BS y la BD-RM, se resume en la Tabla 16. La sensibilidad de la RM para diagnosticar tumores clínicamente significativos fue menor en la ZT (43,8%) comparado con la ZP (83,3%), mientras que la especificidad fue discretamente mayor en la ZT (97,1%) comparado con la ZP (92,9%).

Tabla 16 Rendimiento diagnóstico de la RM (análisis por segmentos). Umbral PIRADS ≥ 3 .

	Segmentos ZP (n=120)	Segmentos ZT (n=120)	Todos (n=240)
Sensibilidad	83,3%	43,8%	71,2%
Especificidad	92,9 %	97,1%	95,2%
VPP	83,3%	70,0%	80,4%
VPN	92,9%	91,8%	92,3%
Prevalencia (%)	30%	13,30%	21,7%

La Tabla 17 muestra los mismos resultados que la Tabla 16 pero utilizando un umbral de malignidad en la RM de PIRADS ≥ 3 . Con este umbral, la sensibilidad en la ZP aumenta un 2,8% mientras que la especificidad disminuye un 9,6%, con respecto al umbral de PIRADS ≥ 4 . En la ZT la sensibilidad se mantiene igual (43,8%) y la especificidad disminuye un 1,9%.

Tabla 17 Rendimiento diagnóstico de la RM (análisis por segmentos). Umbral PIRADS ≥ 2 .

	Segmentos ZP (n=120)	Segmentos ZT (n=120)	Todos (n=240)
Sensibilidad	86,1%	43,8%	73,1 %
Especificidad	83,3 %	95,2%	89,9 %
VPP	68,9 %	58,3%	66,7 %
VPN	93,3%	91,7%	92,3%
Prevalencia (%)	30%	13,3%	21,7%

7.5.3 Diferencias en el grado Gleason/ISUP entre las BS y BD-RM en pacientes sin BP (datos no incluidos en el estudio 2). Análisis por paciente.

Las diferencias en el grado Gleason/ISUP diagnosticado entre las BS y las BD-RM en el estudio 2, se describen en la Tabla 18. Las celdas en verde corresponden a pacientes diagnosticados con tumores más agresivos por las BD-RM comparado con las BS, en naranja a tumores menos agresivos y en azul a tumores con la misma agresividad. Las BD-RM obtuvieron un grado Gleason/ISUP superior al de las BS en 5 pacientes de los 26 diagnosticados por ambas técnicas (19%) e inferior en 6 pacientes (23%). En 15 pacientes de los 26 (58%), el grado Gleason/ISUP fue el mismo en ambas técnicas.

Tabla 18 Diferencias en la agresividad de las lesiones entre las BS y las BD-RM.

		Biopsias sistemáticas						
		ISUP	1	2	3	4	5	TOTAL
BD-RM	1	1	0	0	0	0	0	1
	2	1	4	1	3	0	0	9
	3	1	2	2	1	0	0	6
	4	0	1	0	8	1	0	10
	5	0	0	0	0	0	0	0
	TOTAL	4	9	6	16	6	0	26

7.5.4 Seguimiento de los pacientes con biopsias BD-RM y BS negativas (estudio 2).

La Tabla 19 muestra la evolución del PSA en los 23 pacientes con biopsias negativas a quienes se realizó un seguimiento durante una media de 15 meses.

Tabla 19 Seguimiento del PSA de los 23 pacientes con biopsias negativas.

ID	Basal	3m	6m	12m	18m	24m	Vel.	Vol.	Den.	PIRADS
1	9,43		9,13	8,57		9,48	0,28	65,86	0,14	3
2	7,29		4,90	4,37		5,89	-4,77	58,30	0,10	1
3	7,25		8,26	9,26			2,01	195,20	0,05	1
4	7,73		8,76	7,98		9,66	0,83	48,30	0,20	1
5	6,41		6,31	6,47		6,32	-0,03	22,49	0,28	1
6	9,06	5,32	2,23	1,19			-7,59	48,89	0,02	4
7	5,70		6,70	7,36	5,57		0,54	55,77	0,10	3
8	6,37		7,34	5,19	5,47		-0,97	51,36	0,11	1
9	15,00		14,08	13,26	14,66		-0,37	82,00	0,18	1
10	16,00		13,64	15,30	7,77		-4,61	81,00	0,10	1
11	6,85		5,45	5,15	5,32		-0,98	61,49	0,09	1
12	7,56		6,56	5,54			-2,02	115,20	0,05	1
13	6,77		8,11	7,90			1,13	150,00	0,05	1
14	7,33		11,71	15,10	6,69		0,29	69,78	0,10	1
15	6,23		5,20	3,54			-2,69	51,71	0,07	3
16	6,70		9,87	7,36			0,66	67,00	0,11	2
17	9,01		7,49	5,96			-3,05	63,00	0,09	1
18	7,20		9,90	11,40			4,20	37,10	0,31	4
19	6,16		5,76	5,36			-0,80	73,00	0,07	2
20	4,90		2,99	1,08			-3,82	25,00	0,04	3
21	6,20		5,45	4,70			-1,50	48,50	0,10	2
22	6,20	8,89	8,07	9,93			3,13	65,42	0,15	1
23	6,30		6,99	7,68			1,38	51,00	0,15	3

Vel: Velocidad del PSA (ng/ml/año). Vol: Volumen prostático (ml). Den: Densidad del PSA (ng/ml/ml)

Trece pacientes presentaban una RM normal PIRADS 1, tres pacientes una lesión PIRADS 2, cinco una lesión PIRADS 3 y dos pacientes una lesión PIRADS 4. Dos (9%) pacientes (en celdas naranjas en la tabla) mantenían una alta sospecha clínica de CaP (velocidad del PSA mayor a 0,75 ng/ml/año y una densidad del PSA mayor a 0,18 ng/ml/ml) después del periodo de seguimiento. Uno de estos pacientes mostraba una lesión PIRADS 4 por RM y en el otro no se observaron alteraciones en la próstata (PIRADS 1). Trece pacientes (celdas en blanco) mostraron un descenso del PSA, incluyendo un paciente con una lesión PIRADS 4 (paciente 6). Cuatro pacientes mostraron un aumento del PSA con una velocidad inferior a 0,75 ng/ml/año (celdas en verde) y cuatro (celdas amarillo) una velocidad del PSA superior a 0,75 ng/ml/año pero con una densidad del PSA menor a 0,18 ng/ml/ml. Ningún paciente fue sometido a biopsias durante el periodo de seguimiento.

7.5.5 Estadíaje por RM (datos no incluidos en estudio 2).

De los 34 pacientes diagnosticados de CaP en el segundo estudio, 20 (59%) estaban confinados a la próstata (T2N0) por RM, 10 (29%) presentaban extensión extracapsular a la grasa periprostática (T3a) y 4 (12%) presentaban extensión extracapsular a las vesículas seminales (T3b). Además, dos (6%) presentaban adenopatías locoregionales patológicas (N1).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
Josep Garcia Bennett

8. DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

8 DISCUSIÓN

8.1 Introducción

En este capítulo se realiza una discusión crítica de los resultados obtenidos en ambos estudios y se establece una comparación con los artículos publicados en la literatura. Primero se analizan los resultados obtenidos en el primer estudio (apartado 8.2), enfocado en el resultado obtenido en las BD-RM en pacientes con BP y el beneficio de realizar una BS adicional a la BD-RM en estos pacientes. Posteriormente se evalúan los resultados obtenidos en el segundo estudio (apartado 8.3) y se describen las diferencias en detección de CaP y CaP-cs entre una BD-RM y una BS en pacientes sin BP. En el siguiente apartado, (apartado 8.4) se describen las diferencias en el rendimiento de las BD-RM entre ambos estudios y se determinan las posibles causas que expliquen estas diferencias. Las complicaciones derivadas de las biopsias transperineales en los 113 pacientes incluidos en ambos estudios, así como una valoración del dolor producido por las biopsias se detallan en el apartado 8.5, mientras que en el apartado 8.6 se realiza una valoración de la accesibilidad y el coste de una BD-RM, y de los beneficios derivados de realizar una RM antes de una biopsia de próstata. Por último, se describen las limitaciones de ambos estudios (apartado 8.7).

8.2 Detección de la lesión dominante por las BD-RM

La BD-RM obtuvo una tasa de detección de CaP del 50,9% (27/53) en todos los pacientes y del 46,3 % (19/41) en pacientes con BP. La lesión dominante, la más agresiva, fue diagnosticada por las BD-RM en el 95% de los pacientes con BP. De haber realizado únicamente las BD-RM, ningún paciente con BP hubiera dejado de ser diagnosticado de un CaP y sólo uno hubiera sido diagnosticado de un tumor menos agresivo.

Nuestros resultados confirman la mayor detección de CaP utilizando la BD-RM en pacientes con BP, comparado con los resultados de la BS publicados en la literatura incluso utilizando una biopsia por saturación (Tabla 20).

Tabla 20 Resultado de las BS por saturación en pacientes con BP comparado con nuestro estudio.

Referencia	Vía	Número de pacientes	Detección de CaP (%)	Número de cilindros (media)
Simon ⁸⁶	TR	40	45	64*
Merrick ⁸⁷	TP	102	42	51,1
Zaytoun ⁸⁸	TR	663	32,7	20,7
Scattoni ⁸⁹	TR	340	27,9	24
Campos Fernandes ⁹⁰	TR	231	25,1	21
Garcia Bennett ⁹¹	TP BD-RM	41	46,3	3

TR: transrectal, TP:transperineal, * mediana.

Estos resultados han hecho que la RM de próstata esté indicada tras una primera BS negativa ¹² con el objetivo de realizar posteriormente una BD-RM sobre lesiones sospechosas. Nuestra alta tasa de detección de CaP (46,3%) y de CaP con un grado Gleason > 6 (39,0%) por las BD-RM, es comparable a otros estudios que utilizan fusión por software, en los que se obtiene una tasa de detección del 21,6 - 52,1% de CaP y del 19,6 - 47,9% de Cap-cs como demuestra la Tabla 21.

Tabla 21 Detección de CaP en pacientes con BP por las BD-RM.

Estudio	n	CaP (%)	CaP G>6(%)	Fusión
Salami ⁹²	140	52,1	47,9	Uronav [†]
Portalez ⁹³	139	46,7	ND	Koelis [†]
Radtke ⁹⁴	108	38	25,5	Biopsee [†]
Sonn ⁹⁵	105	21,6	19,6	Artemis [†]
Costa ⁹⁶	38	31,6	23,6	Cognitiva
Durmus ⁹⁷	32	34,4	28,1	Hivision [†]
Garcia-Bennett ⁹¹	41	46,3	39,0	Cognitiva

[†]Fusión por software. ND: No disponible

Nuestro diseño de estudio, en el que la localización de la lesión diana es excluida del esquema de la BS, difiere de la mayoría de trabajos publicados. Sin embargo, la realización de una BS sobre la lesión diana obtiene peores resultados comparado con la BD-RM. Puech et al ⁹⁸, demostró que las BD-RM, con respecto a la BS sobre la misma

lesión, detectaban un Gleason mayor en el 24% de los casos, menor en el 6%, y conseguían una mayor longitud tumoral (7,3 mm vs 4,6 mm, $p < 0,0001$). Estos resultados sugieren que no es necesario realizar una BS en la misma localización donde se realiza una BD-RM.

La realización de una BS del resto de los segmentos de la próstata, diferentes a los de la lesión diana, únicamente diagnosticó focos tumorales en cuatro pacientes, un 21% de los 19 pacientes con BP diagnosticados de CaP por las BD-RM. En el estudio realizado por Salami et al.⁹² sólo un 14% de lesiones positivas en las BD-RM tenían otros focos positivos en las BS, mientras que en el estudio realizado por Puech et al.⁹⁸ (que incluye pacientes con y sin BP) el porcentaje es sólo un 9%. En el resto de los estudios no se diferencia si los tumores diagnosticados por las BS corresponden a las mismas lesiones diagnosticadas por las BD-RM o a lesiones en otras localizaciones.

Todos los focos tumorales diagnosticados por las BS en pacientes con BP obtuvieron una BD-RM positiva, por lo que ningún paciente hubiera dejado de ser diagnosticado de un CaP de haberse realizado únicamente las BD-RM. Esto difiere de lo descrito en la literatura en el que el porcentaje de tumores no diagnosticados por las BD-RM (diagnosticados exclusivamente por las BS) es de entre el 3-14%, de los cuales la mayoría son CaP-ci, como se demuestra en la Tabla 22.

Tabla 22 Tumores no diagnosticados por las BD-RM en estudios realizados en pacientes con BP.

Estudio	n	Tumores no diagnosticados por las BD-RM					
		CaP		CaP-cs		CaP-ci	
Salami ⁹²	140	20	14%	5	4%	15	11%
Portalez ⁹³	129	6	5%	ND	ND	ND	ND
Radtko ⁹⁴	108	12	11%	0	0%	12	11%
Sonn ⁹⁵	105	11	10%	3	3%	8	8%
Costa ⁹⁶	38	1	3%	1	3%	0	0%
Durmus ⁹⁷	32	1	3%	1	3%	0	0%

ND: No disponible

De realizar únicamente las BD-RM, en el peor de los casos un 4% de pacientes no serían diagnosticados de un CaP-cs⁹² y en el mejor de los casos ningún paciente dejaría de ser diagnosticado⁹⁴. Por otro lado, hasta un 11% de CaP-ci evitarían ser diagnosticados. En un estudio aleatorizado⁹⁹ realizado en pacientes con BP, en el cual se realizó únicamente BD-RM en un brazo a 106 pacientes y en el otro una combinación de BD-RM y BS a 104 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en la detección de CaP (37% vs 39%, $p=0,7$) ni en la detección de CaP-cs (29% vs 32 %, $p=0,7$), no pudiendo demostrar un valor añadido a la BS adicional a la BD-RM.

Los cuatro focos tumorales diagnosticados por las BS en nuestra serie de pacientes con BP corresponden a lesiones de pequeño tamaño, no visualizadas por RM y contralaterales a la lesión diagnosticada por la BD-RM, por lo que de haber realizado únicamente las BD-RM hubiéramos diagnosticado a pacientes de un CaP unilateral (estadiaje T2a/b) cuando en verdad hubiera sido un CaP bilateral (T2c), infraestadificando estos tumores. Sin embargo, la detección de un pequeño foco contralateral con un Gleason inferior o de menor tamaño al de la lesión dominante y no visualizada por RM, no cambia el manejo terapéutico ya sea de un tratamiento quirúrgico o de radioterapia. En pacientes candidatos a terapia focal, un tratamiento no estándar en la práctica clínica, la BS tampoco es suficiente para descartar una afectación contralateral, dado que hasta dos tercios de los pacientes diagnosticados por BS de un tumor unilateral con Gleason 6, presentan afectación bilateral en la pieza de prostatectomía¹⁰⁰. Si bien la BS aporta información sobre la carga tumoral, la RM aporta información más importante de cara al manejo terapéutico como la posible afectación extraprostática (estadiaje T3-T4) o ganglionar (N1) y dirige la biopsia hacia la lesión más agresiva (con mayor Gleason) que es el parámetro de pronóstico más importante.

La realización de únicamente las BD-RM mejoraría la eficacia de la biopsia, disminuiría la tasa de complicaciones^{68,71} y disminuiría el diagnóstico de CaP-ci. Siddiqui et al.¹⁰¹, en un estudio que incluye a 1003 pacientes con y sin BP, demostró que, para diagnosticar un tumor de alto riesgo, se debería añadir 200 BS a las BD-RM, y que cada tumor de alto riesgo diagnosticado por las BS supondría diagnosticar 17 tumores de bajo riesgo.

En conclusión, en pacientes con BP, la BD-RM obtiene una alta tasa de detección de CaP (46,3%) y CaP-cs (39%), superior al de las BS, y es capaz de diagnosticar la lesión más agresiva en un 95% de los casos. El beneficio de realizar una BS adicional a la BD-RM es mínimo, dado que no aumentaríamos la detección de CaP-cs por paciente y la detección de otros focos tumorales adicionales no visualizados por RM no supondrían un cambio significativo en el manejo terapéutico. Las ventajas de evitar la BS, derivan en una menor detección de CaP-ci, un aumento de la eficacia de la biopsia y una reducción de las complicaciones derivadas de ella.

8.3 Diferencias en la detección de CaP-cs entre las BS y las BD-RM en pacientes sin BP

En este estudio no se observaron diferencias significativas entre la BS y la BD-RM, en la detección de CaP (53,3% y 46,7%), CaP-cs (45% en ambas técnicas) y CaP-ci (8,3% y 1,7%) y esto es similar a los resultados publicados por otros autores en pacientes sin BP y que utilizaban un diseño de estudio similar al nuestro, como se demuestra en la Tabla 23.

Tabla 23 Rendimiento de las BD-RM y las BS en estudios realizados en pacientes sin BP.

Referencia		Haffner ¹⁰²	Radtke ⁹⁴	Delong-champs ¹⁰³	Wysock ¹⁰⁴	Garcia Bennett ¹⁰⁵
Fusión		Cognitiva	Biopsee [†]	Urostation [†]	Profuse [†]	Cognitiva
Número de pacientes		555	186	108	67	60
CaP (%)	BD-RM	42,5	39,8	56,5	40,3	46,7
	BS	52,3	46,2	61,1	55,2	53,3
Cap-cs (%)	BD-RM	42,5	29	48,1	32,8	45
	BS	42,7	26,3	46,3	32,8	45
CaP-ci (%)	BD-RM	0	10,7	8,3	7,5	1,7
	BS	9,5	19,9	14,8	22,4	8,3
CaP-cs DE* (%)	BD-RM	2,1	8,6	7,4	4,5	7
	BS	2,3	5,9	5,6	4,5	7

[†]Fusión por software. ^{*}CaP-cs diagnosticados exclusivamente

Los diferentes estudios coinciden en que la BS detecta una mayor proporción de CaP y de CaP-ci, mientras que no se observan diferencias significativas en la detección de

CaP-cs entre ambas técnicas. Los estudios que sí demuestran una diferencia significativa a favor de la BD-RM en la detección de CaP-cs, utilizan un diseño de estudio diferente, al no comparar los mismos pacientes en cada grupo de biopsia ^{106,107}, o al incluir únicamente pacientes con lesiones sospechosas por RM ^{107,108}. En nuestro estudio, la realización de una BD-RM adicional a la BS aumenta la tasa de detección de CaP-cs en un 7% y corresponde a los tumores exclusivamente diagnosticados por las BD-RM, situándose dentro del rango publicado en la literatura, del 2,1 - 8,6% (Tabla 23).

Por otro lado, de haber realizado únicamente las BD-RM en los 60 pacientes, se hubieran dejado de diagnosticar cuatro CaP-cs, un 7% (4/60), que corresponden a los tumores diagnosticados exclusivamente por las BS, siendo esto superior a lo publicado en la literatura, un 2,3 - 5,9% (Tabla 23). Esta diferencia podría ser debida a una mayor detección de lesiones en la ZT por las BS al utilizar una vía transperineal y a una menor sensibilidad de la RM para detectar lesiones en la ZT (43,8%) comparado con la ZP (83,3%) (apartado 7.5.2). Rosenkrantz et al. ¹⁰⁹ también demostró una menor sensibilidad de la RM en la ZT comparada con la ZP, al comparar los resultados de tres lecturas de RM por diferentes radiólogos con los resultados de la pieza de prostatectomía.

En aquellos estudios en los que incluyen únicamente a pacientes con lesiones sospechosas por RM (PIRADS ≥ 3 o Likert > 2) la BD-RM también deja de detectar tumores clínicamente significativos que sí son diagnosticados por las BS, en un 2,6-7% ^{107,108}. Estos resultados sugieren que, en pacientes sin BP, se debería seguir realizando una BS adicional a la BD-RM para detectar el mayor número de CaP-cs. En nuestro análisis por segmentos, habría un 7,7% de probabilidad (100% - VPN) de diagnosticar un CaP-cs realizando una biopsia sobre un segmento de próstata no sospechoso.

Por otro lado, el porcentaje de cilindros positivos para CaP-cs (41,3% vs 14,7%) y la longitud tumoral media por cilindro (7,8 mm vs 5,8 mm), fueron significativamente mayor en las BD-RM, confirmando así la mayor eficacia de las BD-RM comparado con las BS. Estos resultados eran los esperados en nuestra hipótesis y son similares a los publicados en la literatura ⁹⁸. Al realizar una biopsia dirigida hacia el centro de la lesión es más probable obtener una mayor longitud tumoral y, según algunos autores,

también es más probable diagnosticar un CaP más agresivo dado que en el centro de la lesión se localiza una parte más desdiferenciada del tumor. Sin embargo, en nuestro estudio no observamos una correlación entre una mayor longitud tumoral y una mayor agresividad tumoral (apartado 7.5.3) en las BD-RM. De los 26 pacientes diagnosticados por ambas técnicas el grado Gleason/ISUP fue superior en las BS en un 23% e inferior en un 19% comparado con las BD-RM. Haffner ¹⁰² encontró diferencias significativas en la longitud tumoral a favor de las BD-RM (5,56 mm vs 4,7 mm), diagnosticando un 16% más de tumores Gleason 4 y 5, mientras que Delongchamps et al. ¹⁰³ no encontró diferencias significativas en la longitud tumoral y ambas técnicas de biopsia aumentaron el Gleason en la misma proporción que la otra técnica de biopsia. El seguimiento realizado a 23 pacientes con una biopsia negativa durante una media de 15 meses demostró que tan sólo dos pacientes (9%) presentaban una alta probabilidad de tener un CaP según su velocidad y densidad del PSA. Estos resultados confirman el alto VPN de un esquema de biopsia que combina una BD-RM y una BS. Dado que, de los 23 pacientes, 21 (91%) tenían una lesión PIRADS ≤ 3 , estos resultados también confirman el alto VPN de la RM (del 92,3% en el análisis por segmentos). La realización de un seguimiento más largo no permite diferenciar entre las lesiones no diagnosticadas y las lesiones de nueva aparición en el periodo de seguimiento. Sin embargo, en un estudio en el que se analizaron 124 tumores diagnosticados durante un periodo de 2 años después de una RMmp negativa ¹¹⁰, un 89,5% de las lesiones fueron diagnosticadas en el primer año y sólo un 10,5% lo fueron después. De estos últimos, un 69% mostraban una nueva lesión en una segunda RMmp. Los autores, por tanto, recomiendan la realización de una segunda RMmp un año después de la primera, en el caso de que el paciente mantenga una elevación del PSA. En conclusión, las BD-RM diagnostican el mismo número de CaP-cs que las BS, además de detectar un porcentaje de CaP-cs (7%) no diagnosticado por las BS y disminuyen el diagnóstico de Cap-ci en pacientes sin BP. En estos pacientes no se recomienda realizar únicamente las BD-RM puesto que dejaríamos de diagnosticar un 7% de CaP-cs. De esta manera, la combinación de una BD-RM junto a una BS con menos muestras (ya que no sería necesario repetir las zonas incluidas por la BD-RM) podría ser la mejor estrategia para aumentar la detección de CaP en estos pacientes.

8.4 Rendimiento de las BD-RM en pacientes sin y con BP

En el primer estudio realizado en pacientes con BP, se obtuvo una alta detección de CaP (46,3%) y CaP-cs (39%) en las BD-RM, superior a lo publicado para las BS, y de haber realizado únicamente las BD-RM, ningún paciente hubiera dejado de ser diagnosticado de CaP y sólo uno (5% de los diagnosticados) lo hubiera sido de un tumor menos agresivo. En el segundo estudio, realizado en pacientes sin BP, las BD-RM obtuvieron la misma detección de CaP-cs que las BS, y de haber realizado únicamente las BD-RM, cuatro pacientes, un 7%, no hubieran sido diagnosticados de un CaP-cs y cinco pacientes (23% de los diagnosticados) lo hubieran sido de un tumor menos agresivo. Estos resultados van en contra de nuestra hipótesis inicial en la que esperábamos una mayor detección de CaP-cs en las BD-RM en pacientes sin BP, similar al obtenido en pacientes con BP.

Existen varias causas que podrían explicar las diferencias en el rendimiento de las BD-RM entre estas dos poblaciones. En primer lugar, los pacientes sin BP suelen tener un mayor número de lesiones por próstata, un menor número de lesiones anteriores y un menor volumen prostático con respecto a pacientes con BP^{101,111}. Por esto, la realización de una BD-RM hacia múltiples lesiones posteriores, en una próstata de menor volumen podría obtener los mismos resultados que una BS. Un 64% de las lesiones en pacientes con BP (estudio 1) mostraban lesiones anteriores, lesiones que son relativamente fáciles de diagnosticar por BD-RM, sobre todo por vía transperineal, una vez conocida su localización.

En segundo lugar, existe una limitación en la resolución de la RM para la detección de tumores de pequeño tamaño, que permite que algunas lesiones sean diagnosticadas incidentalmente por las BS y no por las BD-RM. Estas lesiones son menos frecuentes en una biopsia repetida, dado que ya han sido diagnosticados en una primera biopsia. Las lesiones de alto grado (grupo ISUP 4 y 5) menores de 1 cm en la pieza de prostatectomía, pueden no ser detectadas por la RM multiparamétrica¹¹⁰ y hasta un 10% de RM negativas en pacientes sin BP contienen un CaP-cs¹¹².

En un metaanálisis por Hamoen et al.¹¹³, los estudios de RM en pacientes sin BP mostraban una menor sensibilidad (71% vs 80%) y una discreta menor especificidad (77% vs 78%) con respecto a estudios en pacientes con BP. En nuestro análisis por

lesión, los pacientes sin BP obtuvieron una menor especificidad (63,3% vs 70%) y una mayor sensibilidad (93,3 vs 87,5%) comparado con pacientes con BP (apartado 7.5.1). Esta diferencia podría deberse a una mayor dificultad para clasificar lesiones por RM al haber más lesiones por próstata, o a una mayor dificultad para dirigir la biopsia hacia lesiones diana al localizarse en zonas menos accesibles. En el segundo estudio realizamos primero la BS y posteriormente la BD-RM (a diferencia del primero), por lo que la calidad de las muestras de las BD-RM podría haber disminuido al haber incluido parénquima ya biopsiado por las BS. Por último, en el segundo estudio sólo realizamos una media de 1,8 biopsias dirigidas por paciente, a diferencia de los 3 disparos dirigidos hacia la misma lesión en el primer estudio, disminuyendo la probabilidad de obtener una muestra de la lesión diana.

Nuestros resultados apoyan los publicados en la literatura en el mayor porcentaje de CaP-cs que no se diagnostican si se realizara únicamente las BD-RM en una primera biopsia (2,3%-7%) comparado con una biopsia repetida (0-4%). Esto sugiere que en pacientes con BP sería más factible realizar únicamente las BD-RM. Sin embargo, en ambas poblaciones, se debería realizar una BD-RM puesto que aumenta significativamente la detección de CaP-cs en pacientes con BP y en pacientes sin BP aumenta la detección un 2,1 - 8,6% (Tabla 23). Esta recomendación se refleja en los criterios del colegio de radiología americano (ACR) ¹¹⁴ que da una recomendación de 7/10 (suele ser apropiado) a la realización de una RM multiparamétrica antes de una primera biopsia (en pacientes sin BP) y de 8/10 en pacientes con BP.

8.5 Seguridad y dolor

La complicación significativa más frecuente en el momento inmediato posterior a la biopsia fue la uretrorragia autolimitada, observada en un 4,4 % de los 113 pacientes incluidos en ambos estudios y discretamente superior al 2% descrito en la literatura en las BS transperineales ⁷¹. El aumento de esta complicación podría deberse al hecho de dirigir las biopsias hacia lesiones en la ZT, algunas periuretrales, que pudieran dañar la uretra prostática. Un paciente de los 113 incluidos en los dos estudios (0,8%) presentó una reacción vagal, similar al porcentaje descrito en la literatura del 1,2% ⁷¹. La

complicación tardía más frecuente evaluada en un cuestionario telefónico realizado una semana después de la biopsia (en 57 pacientes), fue la hematuria autolimitada (64,9 %) con una duración de 3,8 días de media, seguido de la hematospermia (42,1%). La hematuria autolimitada en BS transrectales descrita en la literatura es del 37-100%⁶⁸ y es más alta en los estudios que realizan un cuestionario comparado con los que valoran la hematuria retrospectivamente a través de la historia clínica. En un estudio en el que se evaluó por cuestionario, la tasa fue del 65,8%⁶⁹, similar a la nuestra (64,9%). La tasa de hematospermia en nuestro estudio (42,1%) también es similar a la descrita en las BS, un 50,4%⁷⁰. Ningún paciente presentó clínica de prostatitis, sepsis ni retención urinaria. Nuestros resultados demuestran que la biopsia transperineal guiada cognitivamente por RM añadida a la BS, tiene una tasa de complicaciones similar a las de una BS por sí sola. Esto es de importancia, dado que la BD-RM cognitiva por vía transperineal y en abanico requiere ajustar el trayecto de la aguja en múltiples ocasiones hasta conseguir la orientación adecuada. La manipulación disminuye con la experiencia del operador. En algunos casos, las lesiones se localizan en áreas de difícil acceso (lesiones anteriores en pacientes con hiperplasia benigna de próstata) o adyacentes a estructuras delicadas (lesiones periuretrales) que pueden aumentar la tasa de complicaciones.

En nuestro segundo estudio, realizamos un bloqueo prostático periapical, con 10 ml de Mepivacaina al 1% para cada lóbulo y una media de 13,8 disparos (12 BS y 1,8 BD-RM) por paciente. El dolor percibido, medido con la escala EVA fue de media un 4,6. Este valor es superior al descrito en la literatura utilizando anestesia local, que en las BS transperineales es de 3,6¹¹⁵ y en las BS transrectales de 3¹¹⁶. Sin embargo, no se considera clínicamente significativa una diferencia menor de 2 puntos en la escala EVA. En nuestro estudio observamos una gran variabilidad en la tolerancia de cada paciente; algunos presentaron una buena tolerancia y otros una menor, muchas veces relacionada con la ansiedad previa a la biopsia. Por esta razón no se decidió cambiar el protocolo de anestesia durante el estudio. El uso de una aguja coaxial¹¹⁷ o de una mayor concentración de anestésico (al 2%) probablemente hubiera mejorado la tolerabilidad de la biopsia. Dado el diseño del estudio, no pudimos valorar si al realizar menos muestras, por ejemplo, únicamente los de la BD-RM y no los de la BS, el dolor percibido por el paciente hubiera sido menor. Teniendo en cuenta que la mayoría de

los pacientes, un 55%, identificaron la inyección del anestésico como la parte más dolorosa de la prueba, se podría especular que un menor número de muestras necesitaría menos trayectos en el periné, menos anestesia local y por tanto menos dolor producido por la inyección de la anestesia y por las biopsias.

8.6 Accesibilidad y coste

La BD-RM requiere hacer una RM antes de la biopsia, una prueba relativamente cara y menos accesible que otras pruebas de imagen (ecografía y TC), aunque su acceso ha mejorado en los últimos años. En una encuesta realizada a urólogos en Francia, el 90% de los encuestados recomendaban una RM antes de una segunda sesión de biopsias mientras que sólo un 53% antes de la primera ¹¹⁸. Un paso importante para poder ampliar el uso de las BD-RM pasa por reducir el coste de la RM. En esta línea, nuestro segundo estudio (en pacientes sin BP) se realizó sin la secuencia de perfusión, evitando la administración de contraste endovenoso, dado el limitado valor que tiene en la nueva versión PIRADS. En un estudio reciente¹¹⁹, la realización de una RM biparamétrica que incluyó secuencias potenciadas en T2 y de difusión, con una duración menor a 9 minutos, obtuvo la misma rentabilidad diagnóstica que una RM multiparamétrica que incluía la administración de contraste. El colegio de radiología americano (JACR) ¹¹⁴ otorga más importancia al uso de contraste endovenoso en pacientes con BP (recomendación 8/10) comparado con los pacientes sin BP (recomendación 7/10) y un discreto beneficio sobre su no utilización (recomendación 6/10 en ambas poblaciones).

Adicionalmente, ambos estudios fueron realizados con fusión cognitiva y obtuvieron resultados similares en detección de CaP-cs, a los de la fusión por software descrita en la literatura. La fusión cognitiva no requiere de un coste adicional a diferencia de los equipos de fusión por software, cuyo coste varía de los 50.000-200.000 euros. Además el tiempo necesario para realizar la BD-RM cognitiva no es significativamente superior al de una BS, dado que la correlación es inmediata, a diferencia de la planificación de la fusión por software que aumenta significativamente el tiempo de biopsia ¹⁰³. La realización de una RM sin contraste seguida de una BD-RM guiada cognitivamente,

demostró ser la técnica más costo-eficiente en un estudio reciente ¹²⁰, comparado con la BS y otras técnicas de fusión.

La realización de una RM antes de una biopsia aporta además otras ventajas en el diagnóstico de un CaP además de la realización de una BD-RM. En primer lugar, permite estadificar el CaP antes de que se confirme por biopsia. Esto evita así la recomendada espera de seis semanas (para que desaparezca la hemorragia postpunción) en el caso de necesitar la RM después de la biopsia. En segundo lugar, una RM de próstata negativa podría obviar la realización de una biopsia dado el alto VPN obtenido en los diferentes análisis realizados (92,3% en el análisis por segmentos y del 91-94% en el análisis por lesiones). En tercer lugar, una RM pre-biopsia con un resultado histológico positivo para un CaP-ci puede utilizarse en protocolos de VA como un estudio basal para futuros controles por RM, que podría ayudar en futuras biopsias dirigidas o evitar su realización.

8.7 Limitaciones del estudio

Los estudios presentan varias limitaciones. En primer lugar, el diseño de cada estudio es diferente siendo difícil comparar algunos de los resultados. El diseño fue diferente porque los objetivos de cada estudio eran diferentes. En el primero, se valoraba si la BD-RM obtenía una muestra de la lesión más agresiva comparado con la BS y así valorar el beneficio añadido de realizar una BS. Por esto, se realizó primero la BD-RM y posteriormente la BS (sin incluir la zona biopsiada por la BD-RM). En el segundo estudio, el objetivo era valorar las diferencias en detección de CaP entre las BS y las BD-RM en pacientes sin BP, y se realizó primero la BS y posteriormente la BD-RM. La segunda limitación es la de no poder comparar los resultados de las biopsias con los de la pieza de prostatectomía, dado que la mayoría de pacientes fueron tratados con radioterapia. Por otro lado, es importante resaltar que muchas de las decisiones clínicas se toman a partir de los resultados de las biopsias de próstata, siendo nuestros resultados más fiables dentro de un marco clínico.

En tercer lugar, el número de pacientes incluidos en el segundo estudio pudo ser insuficiente para detectar pequeñas diferencias en la tasa de detección de ambas técnicas de biopsia. Aun así, y con la misma tasa de detección, encontramos diferencias significativas en la eficacia de la biopsia (a favor de la BD-RM) y unos

resultados similares a los publicados en otros estudios con un mayor número de pacientes. Un aumento en el número de pacientes probablemente no hubiera cambiado significativamente estos resultados. Por último, utilizamos un sistema de fusión cognitivo (visual) y no por software, y esto pudo disminuir la eficacia de las BD-RM. Sin embargo, todavía no existe suficiente evidencia para demostrar la ventaja de la fusión por software sobre la fusión cognitiva.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

9. CONCLUSIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

9. CONCLUSIONES

1. En pacientes con biopsias previas negativas la biopsia guiada por resonancia magnética es capaz de obtener una muestra del nódulo más agresivo, el nódulo dominante, en la mayoría de los casos, no siendo necesario la realización de una biopsia sistemática para la correcta valoración de la agresividad de un CaP.
2. En pacientes sin biopsias previas, la tasa de detección de un cáncer de próstata clínicamente significativo no varía entre una biopsia dirigida por resonancia magnética y una biopsia sistemática. La realización de una biopsia dirigida adicional a una biopsia sistemática aumenta la detección de tumores clínicamente significativos en un 7%.
3. La eficacia de una biopsia dirigida por resonancia magnética es superior a la de una biopsia sistemática, ya que obtiene una mayor proporción de muestras positivas para tumores clínicamente significativos y una mayor longitud tumoral por muestra.
4. La biopsia transperineal dirigida cognitivamente por resonancia magnética es una técnica segura con una tasa de complicaciones similar a la de una biopsia sistemática.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

10. PERSPECTIVAS DE FUTURO

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

10. PERSPECTIVAS DE FUTURO

En primer lugar, los resultados de las BS, a pesar de sus limitaciones, tienen a día de hoy un valor pronóstico reconocido en el CaP. Si se quiere evitar su realización, hay que validar otros factores pronósticos que valoren la carga tumoral del CaP. En este sentido, la RM puede jugar un papel fundamental dado que, además de la carga tumoral, aporta información sobre la extensión local del CaP. Con este fin, se deben realizar estudios prospectivos con un largo seguimiento que valoren el impacto de la información obtenida en la RM durante el curso de la enfermedad.

En segundo lugar, la RM tiene el potencial de evitar la realización de biopsias innecesarias en pacientes que no presentan lesiones sospechosas de CaP-cs. Sin embargo, todavía no existe un protocolo establecido para evitar la realización de una biopsia en casos de una RM negativa. El alto VPN de la RM, del 82-88% ⁷⁹ en poblaciones con una prevalencia de CaP del 30-40%, permite que la RM sea sobre todo útil en pacientes con una baja probabilidad clínica. Por ello, es importante definir los criterios clínicos de aquellos pacientes con una baja probabilidad de CaP, para que, de obtener una RM negativa se evite la realización de una biopsia. Por lo contrario, en pacientes con una alta probabilidad de tener un CaP, y con una RM negativa, sí se recomendaría la práctica de una biopsia dado el menor VPN de la RM en esta población.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

11. BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol*. 2000;164(2):393-396. doi:10.1016/S0022-5347(05)67368-5.
2. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: Results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2000;163(1):163-167. doi:10.1016/S0022-5347(05)67995-5.
3. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001;165(5):1554-1559. doi:S0022-5347(05)66347-1 [pii].
4. Serag H, Banerjee S, Saeb-Parsy K, et al. Risk profiles of prostate cancers identified from UK primary care using national referral guidelines. *Br J Cancer*. 2012;106(3):436-439. doi:10.1038/bjc.2011.596.
5. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: The repeat biopsy population. *J Urol*. 2002;168(2):500-503. doi:10.1016/S0022-5347(05)64667-8.
6. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC MM. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001;166(5):1679-1683. doi:10.1016/S0022-5347(05)65652-2.
7. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*. 2000;163(1):158-162. doi:10.1016/S0022-5347(05)67994-3.
8. Djavan B, Zlotta a, Remzi M, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol*. 2000;163(4):1144-8-9. doi:10.1097/00005392-200004000-00018.
9. Yuasa T, Tsuchiya N, Kumazawa T, et al. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. *BMC Urol*. 2008;8:14. doi:10.1186/1471-2490-8-14.
10. Aganovic D, Prcic A, Kulovac B HO. Prostate Cancer Detection Rate and the Importance of Premalignant Lesion in Rebiopsy. *Med Arch*. 2008;(7):109-112.
11. Ukimura O, Coleman JA, De La Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: Indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol*. 2013;63(2):214-230. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.033.
12. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003.
13. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49. doi:10.1002/pros.2990020105.
14. Raychaudhuri B, Cahill D. Pelvic fasciae in urology. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90(8):633-637. doi:10.1308/003588408X321611.
15. Yancik R, Ries LAG. Cancer in Older Persons: An International Issue in an Aging World. *Semin Oncol*. 2004;31(2):128-136. doi:10.1053/j.seminoncol.2003.12.024.

16. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol*. 2002;168(3):906-913. doi:10.1097/01.ju.0000024402.67529.ca.
17. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(8):3367-3371. doi:10.1073/pnas.89.8.3367.
18. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al. Two Percent of Men with Early-Onset Prostate Cancer Harbor Germline Mutations in the BRCA2 Gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1-12. doi:10.1086/345310.
19. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(3):437-449. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1165.
20. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, et al. Cancer Disparities by Race/Ethnicity and Socioeconomic Status. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(2):78-93. doi:10.3322/canjclin.54.2.78.
21. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *BJU Int*. 2002;90(2):162-173. doi:10.1046/j.1464-410X.2002.2822.x.
22. International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union, EUCAN 2012 estimates. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/>. Accessed December 8, 2017.
23. GLOBOCAN Cancer Incidence and Mortality Worldwide. <http://gco.iarc.fr/>. Published 2012. Accessed December 8, 2017.
24. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. <http://eco.iarc.fr/>. Accessed December 8, 2017.
25. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-2071. doi:10.1002/ijc.29670.
26. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1333-1346. doi:10.1056/NEJMoa0810696 [pii];10.1056/NEJMoa0810696 [doi].
27. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer. <http://redecn.org/es/index.cfm>. Published 2015.
28. Porter MP, Stanford JL, Lange PH. The distribution of serum prostate-specific antigen levels among American men: implications for prostate cancer prevalence and screening. *Prostate*. 2006;66(10):1044-1051. doi:10.1002/pros.20417.
29. Ukimura O, Coleman JA, De La Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: Indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol*. 2013;63(2):214-230. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.033.
30. 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.
31. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From

- Benign Prostatic Disease A Prospective Multicenter Clinical Trial. *JAMA*. 1998;279:1542-1547. doi:10.1001/jama.279.19.1542.
32. Heidenreich A. Identification of High-Risk Prostate Cancer: Role of Prostate-Specific Antigen, PSA Doubling Time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54(5):976-977. doi:10.1016/j.eururo.2008.06.077.
 33. Ramírez ML, Nelson EC, deVere White RW, Lara PN, Evans CP. Current Applications for Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *Eur Urol*. 2008;54(2):291-302. doi:10.1016/j.eururo.2008.04.003.
 34. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the prostate health index in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;19(87):1-191. doi:10.3310/hta19870.
 35. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-374.
 36. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital Rectal Examination For Detecting Prostate Cancer At Prostate Specific Antigen Levels Of 4 Ng./Ml. Or Less. *J Urol*. 1999;161(3):835-839. doi:10.1016/S0022-5347(01)61785-3.
 37. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*. 2007;70(6):1117-1120. doi:10.1016/j.urology.2007.07.019.
 38. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54(3):581-588. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.104.
 39. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-1328. doi:10.1056/NEJMoa0810084.
 40. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD004720; PMID: 16856057]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1.
 41. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-277. doi:10.1200/JCO.2014.55.1192.
 42. Ferguson RS. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration. *Am J Surg*. 1930;9:507-511.
 43. Parry WL, Finelli JF. Biopsy of the prostate. *J Urol*. 1960;84:643-648.
 44. Kaufman JJ, Rosenthal M, Goodwin WE. Needle biopsy in diagnosis of prostatic cancer. *Calif Med*. 1954;81(5):308-313.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1532291&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 45. Yeo L, Patel D, Bach C, Papatsoris A. The Development of the Modern Prostate Biopsy. *Prostate Biopsy*. 2011:1-19. doi:10.5772/28475.
 46. Barnes RW, Emery DS. Management of early prostatic carcinoma. *Calif Med*. 1959;91:57-61.

47. Takahashi H, Ouchi T, Med PJSU. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. *Proc Jpn Soc Ultrason Med.* 1963;3:7.
48. Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saitoh M. Transrectal ultrasonotomography of the prostate. *J Urol.* 1975;114(5):734-739. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/52727>.
49. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Palpably Abnormal Prostate. *J Urol.* 1989;142(1):66-70. doi:10.1016/S0022-5347(17)38663-9.
50. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey T a. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989;142:71-74-75. doi:10.1016/S0022-5347(17)38664-0.
51. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol.* 1996;155(2):607-609. doi:10.1016/S0022-5347(01)66464-4.
52. 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.
53. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol.* 2000;163(1):152-157. doi:10.1016/S0022-5347(05)67993-1.
54. Bauer JJ, Zeng J, Weir J, et al. Three-dimensional computer-simulated prostate models: Lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology.* 1999;53(5):961-967. doi:10.1016/S0090-4295(99)00068-0.
55. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006;175(5):1605-1612. doi:S0022-5347(05)00957-2 [pii]\r10.1016/S0022-5347(05)00957-2.
56. Philip J, Hanchanale V, Foster CS, Javlé P. Importance of peripheral biopsies in maximising the detection of early prostate cancer in repeat 12-core biopsy protocols. *BJU Int.* 2006;98(3):559-562. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06325.x.
57. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol.* 1998;159(3):920-924. doi:10.1016/S0022-5347(01)63771-6.
58. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol.* 1996;155(2):605-606. doi:10.1016/S0022-5347(01)66463-2.
59. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol.* 1997;157(1):204-206. doi:10.1016/S0022-5347(01)65325-4.
60. Kawakami S, Okuno T, Yonese J, et al. Optimal Sampling Sites for Repeat Prostate Biopsy: A Recursive Partitioning Analysis of Three-Dimensional 26-Core Systematic Biopsy. *Eur Urol.* 2007;51(3):675-683. doi:10.1016/j.eururo.2006.06.015.
61. Siomos VJ, Crawford ED, Barqawi AB. Transperineal Biopsy. In: *Prostate Cancer Diagnosis.* Totowa, NJ: Humana Press; 2013:181-188. doi:10.1007/978-1-62703-188-2_15.

62. Mkinen T, Auvinen A, Hakama M, Stenman UH, Tammela TLJ. Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: A prospective, controlled study. *Urology*. 2002;60(5):846-850. doi:10.1016/S0090-4295(02)01864-2.
63. Kang KS, Yeo JK, Park MG, Cho DY, Park SH, Park SS. Efficacy of periprostatic anesthesia according to lidocaine dose during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Korean J Urol*. 2012;53(11):750-754. doi:10.4111/kju.2012.53.11.750.
64. Tiong HY, Liew LCH, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2007;10(2):127-136. doi:10.1038/sj.pcan.4500935.
65. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Cooper A, Siegel Y, Lindner A. The impact of prostate biopsy on patient well-being: A prospective study of voiding impairment. *J Urol*. 2001;166(6):2242-2246. doi:10.1016/S0022-5347(05)65543-7.
66. Valet M, Sprenger T, Boecker H, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain - An fMRI analysis. *Pain*. 2004;109(3):399-408. doi:10.1016/j.pain.2004.02.033.
67. Irani J, Fournier F, Bon D, Gremmo E, Doré B, Aubert J. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Br J Urol*. 1997;79(4):608-610. doi:10.1046/j.1464-410X.1997.00120.x.
68. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876-892. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.049.
69. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012;344:d7894. doi:10.1136/BMJ.D7894.
70. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*. 2002;60(5):826-830. doi:10.1016/S0090-4295(02)01958-1.
71. Pepe P, Aragona F. Prostate biopsy: Results and advantages of the transperineal approach-twenty-year experience of a single center. *World J Urol*. 2014;32(2):373-377. doi:10.1007/s00345-013-1108-1.
72. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: Data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011;186(5):1830-1834. doi:10.1016/j.juro.2011.06.057.
73. Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing Hospital Admission Rates for Urological Complications After Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy. *J Urol*. 2010;183(3):963-969. doi:10.1016/j.juro.2009.11.043.
74. Dodds PR, Boucher JD, Shield DE, et al. Are complications of transrectal ultrasound-guided biopsies of the prostate gland increasing? *Conn Med*. 2011;75(8):453-457.
75. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The Incidence of Fluoroquinolone Resistant Infections After Prostate Biopsy-Are Fluoroquinolones Still Effective Prophylaxis? *J Urol*. 2008;179(3):952-955. doi:10.1016/j.juro.2007.10.071.

76. Carlsson S V., Holmberg E, Moss SM, et al. No excess mortality after prostate biopsy: Results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int.* 2011;107(12):1912-1917. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09712.x.
77. Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: Is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int.* 2002;90(7):694-698. doi:10.1046/j.1464-410X.2002.02990.x.
78. Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, et al. Evaluating Localized Prostate Cancer and Identifying Candidates for Focal Therapy. *Urology.* 2008;72(6 SUPPL.). doi:10.1016/j.urology.2008.10.004.
79. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72(2):250-266. doi:10.1016/j.eururo.2017.02.026.
80. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746-757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y.
81. Weinreb J, Barentsz J, Choyke P, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System:2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1)(Version 2):16-40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052.
82. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: Recommendations from an international working group. *Eur Urol.* 2013;64(4):544-552. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.030.
83. Venderink W, Govers TM, De Rooij M, Futterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: Systematic transrectal ultrasound, direct in-bore MRI, and image fusion. *Am J Roentgenol.* 2017;208(5):1058-1063. doi:10.2214/AJR.16.17322.
84. 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.
85. Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, Pansadoro A, DePaula F, Pansadoro V. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2001;166(3):845-850. doi:10.1016/S0022-5347(05)65849-1.
86. Simon J, Kuefer R, Bartsch G, Volkmer BG, Hautmann RE, Gottfried HW. Intensifying the saturation biopsy technique for detecting prostate cancer after previous negative biopsies: A step in the wrong direction. *BJU Int.* 2008;102(4):459-462. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07560.x.
87. Merrick GS, Gutman S, Andreini H, et al. Prostate Cancer Distribution in Patients Diagnosed by Transperineal Template-Guided Saturation Biopsy. *Eur Urol.* 2007;52(3):715-724. doi:10.1016/j.eururo.2007.02.041.
88. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *J Urol.* 2011;186(3):850-854. doi:10.1016/j.juro.2011.04.069.
89. Scattoni V, Raber M, Capitanio U, et al. The optimal rebiopsy prostatic scheme

- depends on patient clinical characteristics: Results of a recursive partitioning analysis based on a 24-core systematic scheme. *Eur Urol.* 2011;60(4):834-841. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.036.
90. Campos-Fernandes J-L, Bastien L, Nicolaiew N, et al. Prostate Cancer Detection Rate in Patients with Repeated Extended 21-Sample Needle Biopsy. *Eur Urol.* 2009;55(3):600-609. doi:10.1016/j.eururo.2008.06.043.
 91. Garcia Bennett J, Conejero Olesti A, Hurtado Salom C, et al. Utilidad de la biopsia guiada cognitivamente por resonancia magnética multiparamétrica para diagnosticar la lesión dominante del cáncer de próstata. *Radiologia.* 2015;57(5):428-433. doi:10.1016/j.rx.2014.06.008.
 92. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.* 2015;115(4):562-570. doi:10.1111/bju.12938.
 93. Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol.* 2012;62(6):986-996. doi:10.1016/j.eururo.2012.06.044.
 94. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, et al. Comparative analysis of transperineal template-saturation prostate biopsy versus MRI-targeted biopsy with MRI-US fusion-guidance. *J Urol.* 2014;193(1):87-94. doi:10.1016/j.juro.2014.07.098.
 95. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 2014;65(4):809-815. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.025.
 96. Costa DN, Bloch BN, Yao DF, et al. Diagnosis of relevant prostate cancer using supplementary cores from magnetic resonance imaging-prompted areas following multiple failed biopsies. *Magn Reson Imaging.* 2013;31(6):947-952. doi:10.1016/j.mri.2013.02.007.
 97. Durmus T, Stephan C, Grigoryev M, et al. Detection of prostate cancer by real-time mr/ultrasound fusion-guided biopsy: 3t mri and state of the art sonography. [German]. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 2013;185(5):428-433. doi:10.1055/s-0032-1330704.
 98. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R. Prostate Cancer Diagnosis : Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US – MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy —. *Radiology.* 2013;268(2):461-469. doi:10.1148/radiol.13121501/-/DC1.
 99. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol.* 2015;68(4):713-720. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.008.
 100. Gallina A, MacCagnano C, Suardi N, et al. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. *BJU Int.* 2012;110. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10762.x.
 101. Siddiqui MM, George AK, Rubin R, et al. Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis

- by MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy vs Standard Extended-Sextant Biopsy for MR-Visible Lesions. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9). doi:10.1093/jnci/djw039.
102. 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(8b):E171-E178. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10112.x.
 103. Delongchamps NB, Portalez D, Bruguière E, et al. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer? *J Urol.* 2016;196(4):1069-1075. doi:10.1016/j.juro.2016.04.003.
 104. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: The profus trial. *Eur Urol.* 2014;66(2):343-351. doi:10.1016/j.eururo.2013.10.048.
 105. Garcia Bennett J, Vilanova JC, Gumà Padró J, Parada D, Conejero A. Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy-naïve patients. A single centre study. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(10):677-684. doi:10.1016/j.diii.2017.06.010.
 106. 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):876-881. doi:10.2214/AJR.11.6829.
 107. Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent mr-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol.* 2014;66(1):22-29. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.002.
 108. Mozer P, Rouprêt M, Le Cossec C, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int.* 2015;115(1):50-57. doi:10.1111/bju.12690.
 109. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: Comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology.* 2013;269(2):482-492. doi:10.1148/radiol.13122233/-/DC1.
 110. De Visschere PJL, Naesens L, Libbrecht L, et al. What kind of prostate cancers do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging? *Eur Radiol.* 2016;26(4):1098-1107. doi:10.1007/s00330-015-3894-x.
 111. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. Where Do Transrectal Ultrasound- and Magnetic Resonance Imaging-guided Biopsies Miss Significant Prostate Cancer? *Urology.* 2017. doi:10.1016/j.urology.2017.08.028.
 112. Wang RS, Kim EHEH, Vetter JMJM, et al. Determination of the Role of Negative Magnetic Resonance Imaging of the Prostate in Clinical Practice: Is Biopsy Still Necessary? *Urology.* 2016;0(0):16-40. doi:10.1016/j.urology.2016.10.040.
 113. Hamoen EHJ, De Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: A diagnostic meta-

- analysis. *Eur Urol.* 2015;67(6):1112-1121. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.033.
114. Coakley F V., Oto A, Alexander LF, et al. ACR Appropriateness Criteria® Prostate Cancer—Pretreatment Detection, Surveillance, and Staging. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):S245-S257. doi:10.1016/j.jacr.2017.02.026.
115. Iremashvili V V., Chepurov AK, Kobaladze KM, Gamidov SI. Periprostatic Local Anesthesia With Pudendal Block for Transperineal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: A Randomized Trial. *Urology.* 2010;75(5):1023-1027. doi:10.1016/j.urology.2009.09.083.
116. Kariotis I, Philippou P, Volanis D, Serafetinides E, Delakas D. Safety of ultrasound-guided transrectal extended prostate biopsy in patients receiving low-dose aspirin. *Int Braz J Urol.* 2010;36(3):308-316. doi:10.1590/S1677-55382010000300007.
117. Novella G, Ficarra V, Galfano A, et al. Pain assessment after original transperineal prostate biopsy using a coaxial needle. *Urology.* 2003;62(4):689-692. doi:10.1016/S0090-4295(03)00483-7.
118. Renard-Penna R, Rouvière O, Puech P, et al. Current practice and access to prostate MR imaging in France. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(11):1125-1129. doi:10.1016/j.diii.2016.06.010.
119. Kuhl CK, Bruhn R, Krämer N, Nebelung S, Heidenreich A, Schrading S. Abbreviated Biparametric Prostate MR Imaging in Men with Elevated Prostate-specific Antigen. *Radiology.* 2017;285(2):493-505. doi:10.1148/radiol.2017170129.
120. Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology.* 2017;285(1):157-166. doi:10.1148/radiol.2017162181.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
Josep Garcia Bennett

12. ANEXOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



DE: DR. JOSEP M^a ALEGRET
A: DR. JOSEP GARCIA BENNETT

- SECRETARI DEL CEIC
- RADIOTERÀPIA

Assumpte: projecte investigació BGC-RMmp **Ref. aprovació CEIC :** 14-07-37/7aclaproj1

Benvolgut Dr. Garcia ,

Li comunico que amb data 31 de juliol de 2014, el CEIC ha avaluat la resposta als aclariments sol·licitats del projecte d'investigació titulat "**Utilidad de las biopsias guiadas cognitivamente por resonancia magnética por vía transperineal, para aumentar la detección del cáncer de próstata**", del qual ets investigador principal.

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

Cordialment,

Dr. Josep M^a Alegret Còlomé
Secretari Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica
Hospital Universitari Sant Joan de Reus

Reus, 31 de juliol de 2014

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

UTILIDAD DE LAS BIOPSIAS GUIADAS COGNITIVAMENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA PARA MEJORAR LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Josep Garcia Bennett

12.2 Consentimiento informado para los pacientes (segundo estudio).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El/La.....
informa el paciente o representante legal (familiar de referencia o tutor) Sr./
Sra. de la existencia
de un proyecto de investigación sobre las biopsias de próstata y pide su participación.

Utilidad de las biopsias guiadas cognitivamente por resonancia magnética para aumentar la tasa de positividad de las biopsias de próstata.

Este proyecto tiene por objetivo valorar la utilidad de las biopsias dirigidas por resonancia magnética, para aumentar la detección de lesiones prostáticas y mejorar su estadiaje.

El estudio implica la realización de una resonancia magnética con contraste y la obtención de dos muestras guiadas por resonancia magnética en el momento de la biopsia prostática. También es necesario trabajar con algunos datos de la historia clínica.

El beneficio del estudio es profundizar en el conocimiento del cáncer de próstata para mejorar la detección, el diagnóstico y el tratamiento. Los resultados pueden beneficiarle directamente a corto y a largo plazo, así como a la población en general.

Los responsables del estudio, y por lo tanto de las muestras y los datos, son investigadores del departamento de Radiología, Urología, Anatomía Patológica y Oncología, que pueden establecer colaboraciones científicas con otras instituciones académicas. La colaboración con otras instituciones puede suponer que se ceda parte de la muestra, procedimiento que se hará bajo las normas de confidencialidad y seguridad que le hemos explicado.

El equipo investigador garantiza la confidencialidad respecto a la identidad del participante y por otra parte garantiza que la muestra y los resultados derivados de la investigación serán utilizados para los fines descritos y no otros.

He sido informado de la naturaleza del estudio que se resume en esta hoja, he podido hacer preguntas que aclararan mis dudas y finalmente he tomado la decisión de participar, sabiendo que la decisión no afecta mi atención terapéutica en el centro y que me puedo retirar del estudio en cualquier momento.

Nombre y apellidos	Fecha	Firma
--------------------	-------	-------

Paciente

Familiar o
tutor

Informante