

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Métodos diagnósticos urooncológicos**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Lorena Fernández Montarroso**

**DIRIGIDA POR**

**Jesús Moreno Sierra**

**Madrid**

**© Lorena Fernández Montarroso, 2025**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**METODOS DIAGNOSTICOS UROONCOLOGICOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**LORENA FERNANDEZ MONTARROSO**

**DIRECTOR**

**PROFESOR DOCTOR JESUS MORENO SIERRA**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICOQUIRURGICAS**

**METODOS DIAGNOSTICOS UROONCOLOGICOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**LORENA FERNANDEZ MONTARROSO**

**DIRECTOR**

**PROFESOR DOCTOR JESUS MORENO SIERRA**





## AGRADECIMIENTOS

A mi Jefe y Director de Tesis, Profesor Doctor Jesús Moreno Sierra, por su guía y apoyo, por su insistencia y paciencia y por confiar en mis capacidades hasta el último momento.

A mi tutora, la Doctora Carmen Hernández Pérez, por su apoyo y rapidez en responder a todas mis solicitudes.

A nuestro radiólogo “de cabecera”, Jerónimo Barrera, grandísimo experto, por ser nuestros ojos, por su infinita paciencia y ayuda en este proceso y por enseñarnos a saber interpretar tantas y tantas imágenes “en blanco y negro”.

A mi compañera Isabel Galante y a los residentes que nos han acompañado y sufrido en los inicios de esta andadura.

A todos los compañeros del Hospital que contribuyen a sacar adelante el trabajo diario porque sin ese trabajo la ciencia no sería posible.



## DEDICATORIA

A mis padres, Pilar y Antonio, porque sin ellos no sería yo.

A mi hija Sofía, lo que más quiero del mundo entero.

A David, mi compañero de vida.

A mis abuelos, que no están aquí para ver esto, pero me gustaría infinito.

A mi familia y amigos.



## ABREVIATURAS

ADC.....	mapa de coeficiente de difusión
AP.....	Anatomía patológica
AUA.....	American Urological Association
cc.....	centímetros cúbicos
CaP.....	Cáncer de próstata.
csCap.....	Cáncer de próstata clínicamente significativo
nsCaP.....	Cáncer de próstata no significativo
DCE.....	Contraste (en RMNmp)
DWI.....	Difusión (en RMNmp)
EAU.....	European Association of Urology
ERSPC.....	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ERSPC-RC.....	ERSPC-risk calculator
IC.....	Intervalo de confianza
ISUP.....	International Society of Urological Pathology
GGO.....	Gammagrafía ósea
GLOBOCAN.....	Global cancer observatory
HCSC.....	Hospital Clínico San Carlos
mpMRI.....	multiparametric magnetic resonance image
mUS.....	microultrasonidos
ng/ml.....	nanogramos/mililitro
OMS.....	Organización mundial de la salud
OR.....	Odds ratio
PCPT.....	Prostate cancer prevention trial
PIRADS.....	Prostate Imaging Reporting and Data System
PRI-MUS.....	Prostate Risk Identification using Micro-Ultrasound

PSA.....Prostate specific antigen  
PSA-D.....densidad de PSA  
RMN.....Resonancia magnética nuclear  
RMNmp.....Resonancia magnética nuclear multiparamétrica  
RPCRC.....Rotterdam prostate cancer risk calculator  
TAC.....Tomografía axial computerizada  
TNM.....Tumor, Node, Metastasis  
TR.....Tacto rectal  
UICC.....Union for International Cancer Control  
VA.....Vigilancia activa  
VPN.....Valor predictivo negativo  
VPP.....Valor predictivo positivo  
WW.....Watchful waiting  
Zc.....zona central de la próstata  
Zp.....zona periférica de la próstata

## INDICE GENERAL

Declaración de autoría y originalidad de la tesis para la obtención del título de Doctor.....	5
Agradecimientos.....	7
Dedicatoria.....	9
Abreviaturas.....	11
Índice general.....	13
Índice de tablas.....	15
Índice de figuras.....	17
Resumen.....	19
Introducción.....	23
1. Importancia del diagnóstico del cáncer de próstata.....	25
2. Clasificación diagnóstica del cáncer de próstata.....	27
3. Cáncer de próstata clínicamente significativo.....	29
4. Evaluación diagnóstica del cáncer de próstata.....	31
4.1. Tacto rectal.....	32
4.2. PSA.....	33
4.2.1. Densidad de PSA.....	35
4.3. Imagen.....	36
4.3.1. Ecografía transrectal.....	36
4.3.2. Resonancia magnética de próstata multiparamétrica.....	39
4.4. Biopsia de próstata.....	42
4.4.1. Indicaciones de biopsia de próstata.....	42
4.4.2. Tipos de biopsia de próstata.....	48
4.4.2.1. Biopsia sistemática ecodirigida.....	48
4.4.2.2. Biopsia de saturación.....	49
4.4.2.3. Biopsia dirigida por fusión con resonancia .....	49
Justificación.....	53

Hipótesis y objetivos.....	55
Material y métodos.....	57
1. Diseño del estudio.....	57
2. Indicaciones para biopsia de próstata dirigida por fusión con RMN.....	57
3. Resonancia magnética multiparamétrica.....	58
4. Técnica de biopsia.....	58
5. Protocolo de toma de muestras.....	60
6. Envío y procesamiento anatomopatológico.....	61
7. Informe AP.....	61
8. Base de datos.....	61
9. Análisis estadístico.....	63
Resultado.....	67
1. Análisis descriptivo.....	67
2. Análisis de los hallazgos radiológicos.....	68
3. Análisis de correlación de variables clínicas, analíticas y radiológicas con resultado de biopsia.....	70
4. Análisis temporal y curva de aprendizaje.....	77
5. Complicaciones.....	78
Discusión.....	81
Conclusiones.....	85
Referencias bibliográficas.....	87
Anexos.....	97

## INDICE DE TABLAS

Tabla I: Cáncer de próstata en 2022

Tabla II: Clasificación TNM del cáncer de próstata 8ª edición (UICC)

Tabla III: clasificación de grupos de riesgo de la EAU

Tabla IV: riesgo de CaP en biopsia sistemática en función del PSA

Tabla V: Posibles errores en la interpretación de las cifras de PSA

Tabla VI: Clasificación PRIMUS de lesiones en ecografía por microultrasonidos

Tabla VII: PIRADS 2.1 Clasificación por zonas y secuencias

Tabla VIII: Decisión de biopsiar en función de PIRADS y PSA-D

Tabla IX: Biomarcadores en el diagnóstico de cáncer de próstata según guías EAU

Tabla X: análisis descriptivo de variables cuantitativas continuas

Tabla XI: hallazgos en el TR

Tabla XII: número de dianas sospechosas

Tabla XIII: Diana 1 PIRADS

Tabla XIV: Diana 2 PIRADS

Tabla XV: número de dianas con detección de CaP

Tabla XVI: número de dianas con detección de csCaP

Tabla XVII: correlación PSA-biopsia

Tabla XVIII: correlación PSA- biopsia significativa

Tabla XIX: Correlación volumen prostático y PSA-D con biopsia positiva

Tabla XX: correlación volumen prostático y PSA-D con biopsia positiva significativa

Tabla XXI: localización y biopsia

Tabla XXII: localización y biopsia significativa

Tabla XXIII: IRADS de diana con biopsia positiva

Tabla XXIV: PIRADS de diana con biopsia positiva significativa

Tabla XXV: biopsias positivas que son clínicamente significativas en función de PIRADS

Tabla XXVI: análisis temporal

Tabla XXVII: Complicaciones

## INDICE DE FIGURAS

- Figura 1: comparativa mundial de tasa de incidencia ajustada por edad de cáncer de próstata en 2022(tomado de GLOBOCAN)
- Figura 2: comparativa mundial de tasa de mortalidad ajustada por edad de cáncer de próstata en 2022(tomada de GLOBOCAN)
- Figura 3: mortalidad cáncer específica vs otras causas en el estudio danés
- Figura 4: ilustraciones de la publicación de Russel S Ferguson describiendo la punción con aguja de la próstata en 1930.
- Figura 5: estructura molecular del PSA
- Figura 6: imagen ecográfica de cáncer de próstata.
- Figura 7: Clasificación PRIMUS de las imágenes de próstata obtenidas mediante ultrasonidos.
- Figura 8: Imagen de señal hipointensa en secuencia T2
- Figura 9: restricción de la difusión
- Figura 10: Diagrama zonal de la próstata en la clasificación PIRADS v2.1
- Figura 11: Ecógrafo Aloka Arietta V70
- Figura 12: Paciente en litotomía para biopsia fusión con sonda en stepper y sensor electromagnético.
- Figura 13: fusión en tiempo real con imagen de RMN y ecográfica con lesión diana.
- Figura 14: curva de aprendizaje



## RESUMEN

### INTRODUCCION

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más diagnosticada en varones y la quinta causa de mortalidad oncológica en la población masculina.

El estándar de diagnóstico desde los años 60 del siglo pasado ha sido la biopsia ecodirigida, que presenta limitaciones en la detección de tumores clínicamente significativos, así como en sobrediagnóstico y tratamiento de otros clínicamente insignificantes.

La introducción de la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) como herramienta diagnóstica del cáncer de próstata ha cambiado este estándar, siendo ya recomendada como prueba previa a la realización de biopsia en las guías de la EAU.

En este trabajo se evalúa la correlación entre los hallazgos de la RMNmp con los resultados anatomopatológicos de la biopsia de próstata dirigida por fusión con resonancia en los primeros 5 años de implantación de esta técnica en el Hospital Clínico San Carlos.

### JUSTIFICACION

La elevada prevalencia y morbimortalidad del cáncer de próstata requieren optimizar las estrategias de diagnóstico y tratamiento, al tiempo que debe evitarse el sobrediagnóstico y tratamiento innecesarios de los tumores clínicamente insignificantes.

La biopsia dirigida por fusión está ampliamente implantada, no obstante, la curva de aprendizaje representa un desafío tanto en interpretación de imágenes de RMN como en el manejo de los sistemas de software, por lo que consideramos imprescindible evaluar su precisión y rendimiento en nuestro entorno asistencial, además de evaluar nuestra curva de aprendizaje.

## MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes sometidos a biopsia de próstata dirigida por fusión con RMN en el servicio de Urología del Hospital Clínico San Carlos desde febrero de 2018 a marzo de 2023.

Se identificaron las muestras de cada diana sospechosa y biopsia sistemática por zonas por separado y los informes histológicos siguieron los criterios ISUP 2019.

Se analizaron los resultados mediante SPSS v.26, con análisis descriptivo de todas las variables, y análisis de correlación entre variables clínicas, analíticas y radiológicas con el resultado anatomopatológico de la biopsia.

Por último, se analizó la posible variación temporal de los resultados como posible reflejo de la curva de aprendizaje

## RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Las correlaciones más relevantes del estudio con significación estadística en relación al resultado anatomopatológico y a la significación clínica fueron la densidad de PSA, el volumen prostático y el grado PIRADS de las lesiones sospechosas.

El sistema PIRADS predice adecuadamente el riesgo de cáncer significativo.

La biopsia dirigida por fusión con RMN es una técnica segura y con escasas complicaciones.

## ABSTRACT

### INTRODUCTION

Prostate cancer is the second most commonly diagnosed malignancy in men and the fifth leading cause of cancer-related mortality in the male population.

Since the 1960s, the diagnostic gold standard has been ultrasound-guided biopsy, which presents limitations in detecting clinically significant tumors while leading to overdiagnosis and overtreatment of clinically insignificant cases.

The introduction of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) as a diagnostic tool for prostate cancer has changed this paradigm, now being recommended as a prerequisite test before biopsy in the guidelines of the European Association of Urology (EAU). This study evaluates the correlation between mpMRI findings and histopathological results from MRI fusion-guided prostate biopsies during the first five years of implementation at Hospital Clínico San Carlos.

### JUSTIFICATION

The high prevalence and disease burden of prostate cancer requires optimization of diagnostic and treatment strategies while avoiding unnecessary diagnosis and treatment of clinically insignificant tumors.

Although fusion biopsy is widely implemented, the learning curve presents challenges in both MRI interpretation and software system management. Therefore, we consider it essential to evaluate its accuracy and performance in our clinical setting, as well as to assess our learning curve.

### MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective observational study of all patients undergoing MRI fusion-guided prostate biopsy in the Urology Department of Hospital Clínico San Carlos from February 2018 to March 2023.

Samples from each suspicious target and systematic biopsies were separately identified, with histopathological reports following ISUP 2019 criteria.

Data analysis was performed using SPSS v.26, including descriptive analysis of all variables and correlation analysis between clinical, laboratory, and radiological variables with biopsy histopathological results. Finally, we analyzed potential temporal variations in results as possible reflections of the learning curve.

## RESULTS AND CONCLUSIONS

The study revealed statistically significant correlations between histopathological results/clinical significance and PSA density, prostate volume, and PIRADS scores of suspicious lesions.

The PIRADS system effectively predicts the risk of significant cancer.

MRI fusion-guided biopsy proves to be a safe technique with minimal complications.



## **INTRODUCCION**

**METODOS DIAGNOSTICOS UROONCOLOGICOS:  
CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS DE  
LA RESONANCIA MAGNETICA DE  
PROSTATA MULTIPARAMETRICA CON LA  
BIOPSIA DE PROSTATA POR FUSIÓN CON  
RESONANCIA**



## INTRODUCCION

METODOS DIAGNOSTICOS UROONCOLÓGICOS:

### **CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNETICA DE PROSTATA MULTIPARAMETRICA CON LA BIOPSIA DE PROSTATA POR FUSIÓN CON RESONANCIA.**

#### **1. IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA**

Globalmente, el cáncer de próstata es el segundo más diagnosticado en hombres.

En 2020 se estima que se produjeron 1.4 millones de diagnósticos y 375.000 fallecimientos por este motivo a nivel mundial(1,2).

En 2022 según cifras de la OMS y GLOBOCAN el cáncer de próstata supuso el segundo en incidencia en hombres a nivel mundial y el primero en Europa, con 1467854 casos diagnosticados en el mundo, de los cuales 473011 correspondieron a Europa(3).

En cuanto a mortalidad, en 2022 el cáncer de próstata ya supuso la quinta causa de muerte por cáncer en hombres, con una estimación de muertes por este motivo en Europa de 92000, correspondiendo a España 5792.

Esto supone una incidencia de 76.6 casos por cada 100.000 hombres en nuestro país con una tasa estandarizada de mortalidad de 13.1 por cada 100.000

Según estos datos de GLOBOCAN el riesgo acumulado en nuestro país de desarrollar cáncer de próstata antes de los 75 años es del 6.2%. (Tabla I)

Región	Incidencia	Tasa bruta	Tasa ajustada por edad	Muertes	Tasa bruta de mortalidad	Tasa ajustada de mortalidad
Mundial	1.467.854	35.6	29.1	375.304	9.5	7.7
Europa	473.011	62.1	49.1	92.000	12.3	9.2
España	30.495	76.6	62.2	5.792	13.1	9.8

Tabla I: Cáncer de próstata en 2022

Un dato llamativo en nuestro país, como podemos ver en la tabla I y en las figuras 1 y 2, es la alta tasa bruta, que se explica principalmente por la edad avanzada de la población, pero al aplicar la tasa ajustada por edad, la tasa de mortalidad es similar a la del resto de Europa, lo que indica un buen acceso al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Del mismo modo vemos como España y Europa tienen tasas ajustadas por edad elevadas debidas principalmente al diagnóstico precoz.

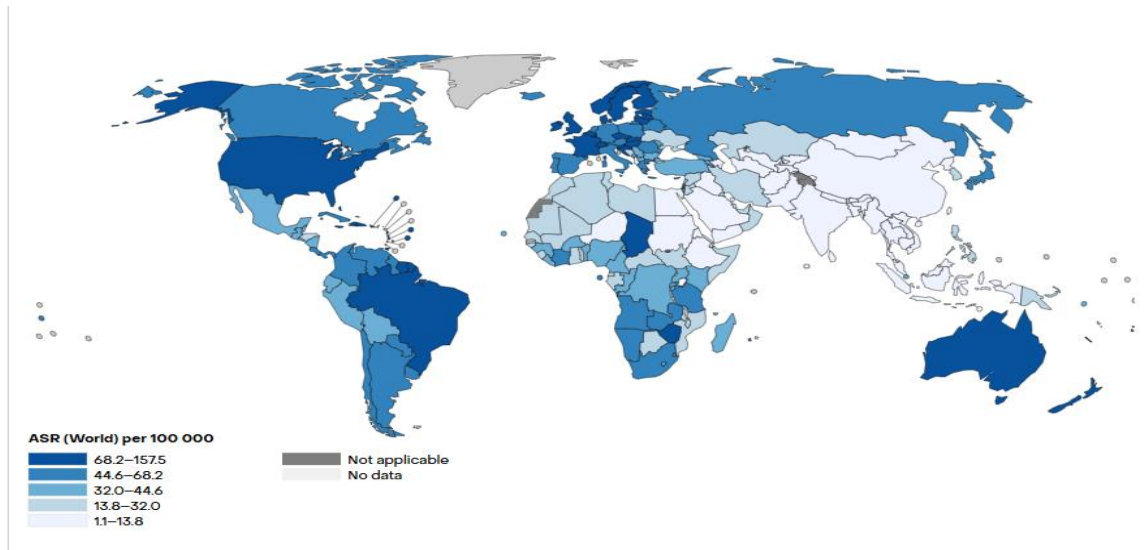


Figura 1: comparativa mundial de tasa de incidencia ajustada por edad de cáncer de próstata en 2022(tomado de GLOBOCAN)

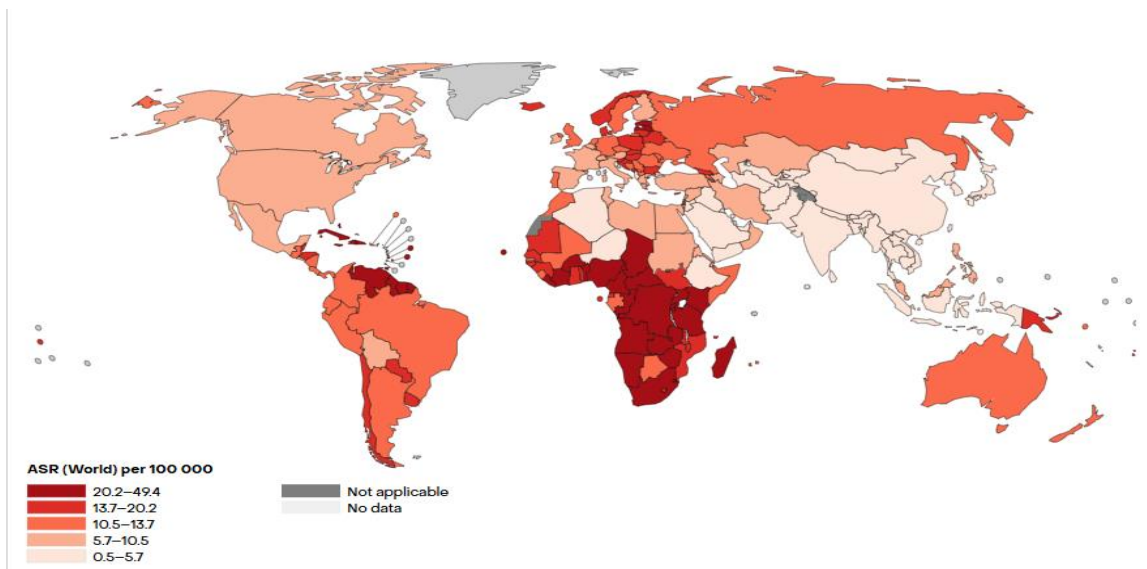


Figura 2: comparativa mundial de tasa de mortalidad ajustada por edad de cáncer de próstata en 2022(tomada de GLOBOCAN)

## 2. CLASIFICACION DIAGNOSTICA DEL CANCER DE PROSTATA

En el cáncer de próstata se distinguen diferentes grupos de riesgo en función del pronóstico que varían ligeramente en función de la clasificación empleada.

En nuestro medio las guías clínicas de cáncer de próstata más empleadas con las de la Asociación Europea de Urología (EAU). En la versión más reciente de dichas guías(publicada en marzo de 2025) se emplean la clasificación de la UICC (Union for International Cancer Control) en su 8ª edición, TNM (4) (tabla II), y la clasificación de grupos de riesgo de la EAU(5) (Tabla III). Esta última clasificación agrupa a los pacientes en función del riesgo de recidiva bioquímica tras tratamiento radical de intención curativa, tanto prostatectomía radical como radioterapia externa.

<b>T: tumor primario (clínico, basado en tacto rectal)</b>
Tx- no puede ser evaluado T0- no evidencia de tumor primario T1- no palpable T1a- hallazgo incidental en menos del 5% de tejido reseado T1b- hallazgo incidental en más del 5% de tejido reseado T1c- tumor diagnosticado en biopsia T2- palpable y localizado dentro de la próstata T2a- afectación de la mitad de un lóbulo o menos T2b- afectación de más de la mitad de un lóbulo T2c- afectación bilateral T3- palpable y localmente avanzado fuera de la cápsula prostática T3a- extensión extracapsular uni o bilateral T3b- invasión de vesículas seminales T4- próstata fija o invasión de estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales: recto, músculo elevador del ano o pared pélvica.
<b>N: ganglios linfáticos regionales (pélvicos)*</b>
Nx- no pueden ser evaluados N0- ganglios linfáticos regionales negativos N1- ganglios linfáticos regionales positivos
<b>M: metástasis a distancia **</b>
M0- ausencia de metástasis a distancia M1- presencia de metástasis a distancia M1a- ganglios linfáticos no regionales M1b- afectación ósea M1c- otras localizaciones

\*Las metástasis ganglionares de hasta 2mm se pueden designar como pNmi

\*\*Si existen metástasis en varias localizaciones emplearemos la más alta.

Tabla II: Clasificación TNM del cáncer de próstata 8ª edición (UICC)

DEFINICIÓN				
Bajo riesgo	Riesgo intermedio		Riesgo alto	
	Favorable	Desfavorable		
ISUP 1 + PSA<10ng/ml + cT1-2 *	ISUP 2 + PSA<10ng/ml + cT1-2b * ó ISUP 1 + PSA 10-20 + cT1-2b * ó ISUP 1 + PSA<10 + cT2b *	ISUP 2 + PSA 10-20 + cT1b-2b * ó ISUP 3 + cT1-2b *	ISUP 4/5 ó PSA >20 ó cT2c *	cT3-4 * ó cN+ ** + Cualquier ISUP + Cualquier PSA
Localizado				Localmente avanzado

Tabla III: clasificación de grupos de riesgo de la EAU

\*basado en tacto rectal

\*\*basado en TAC y GGO

Con respecto a la categorización del cáncer de próstata, es importante mencionar que aunque el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su 8ª edición de 2017 (6) especifica claramente que el estadiaje clínico debe basarse en los hallazgos del tacto rectal (TR), en el caso de la UICC no se especifica. No obstante, y dado que en la clasificación de la EAU (basada fundamentalmente en el sistema de clasificación de D'Amico) el estadio clínico T se basa también en los hallazgos del TR, al emplear la clasificación UICC debemos basarnos también en los hallazgos exploratorios de dicho tacto, si bien se contempla especificar por separado las posibles diferencias en hallazgos basados en resonancia magnética(7).

La clasificación EAU incluye datos clínicos, analíticos y anatomopatológicos, si bien es cierto que una estratificación más precisa en el grupo de riesgo intermedio podría proporcionar un manejo de cada caso individual más personalizado y favorable de estos pacientes(8,9).

En revisiones más recientes de otras clasificaciones se realizan divisiones en subcategorías más precisas en cuanto al pronóstico, como ocurre con las guías NCCN(10) y la Cambridge Prognostic Groups (CPG)(11).

Las guías NCCN dividen el cáncer de próstata de riesgo intermedio en pronóstico favorable y desfavorable, incluyendo en este último los pacientes con ISUP 3 en la biopsia y/o al menos el 50% de las muestras de la biopsia positivas y/o al menos 2 factores de riesgo intermedio.

En el caso de las guías de Cambridge, se divide a los pacientes de cáncer de próstata no metastásico en 5 grupos de riesgo, siendo el grupo 1 el de muy bajo riesgo y el grupo 5 el de pronóstico más desfavorable.

Todos estos modelos de clasificación que aumentan la estratificación por grupos pronósticos están diseñados sobre estudios retrospectivos y pronósticos en comparación con los grupos de riesgo EAU, por lo que actualmente se sigue recomendando la clasificación EAU con la modificación del grupo de riesgo intermedio dividido en pronóstico favorable y desfavorable(1).

### **3. CANCER DE PROSTATA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO**

Empleamos el término de cáncer de próstata clínicamente significativo (csCaP) para referirnos a aquel que puede comprometer la supervivencia del paciente. Este concepto se ha desarrollado tras la evidencia de que existen muchos casos de cáncer de próstata de bajo y muy bajo riesgo de evolución indolente(12), siendo esta una de las principales críticas que se han hecho al desarrollo de programas de screening(13).

Las últimas versiones de las clasificaciones más clásicas de cáncer de próstata, así como nuevas propuestas de clasificación, como la subdivisión de los grupos en la guía NCCN o el CPG, buscan mejorar la discriminación entre los pacientes que deben ser tratados (e incluso diagnosticados) frente a los que no.

En este punto es importante distinguir entre la consideración de bajo riesgo mediante el diagnóstico de ISUP 1 en piezas de prostatectomía radical frente a biopsias:

En piezas de prostatectomía radical con ISUP 1 exclusivamente se ha visto que la incidencia de extensión extraprostática y de recidiva bioquímica son bajas (0.3 y 3.5%

respectivamente) (14), y en las revisiones realizadas no se ha detectado invasión de vesículas seminales ni afectación linfática(15)

En biopsias de próstata existe la posibilidad de que el grado ISUP pueda estar infraestimado, aun así, en estudios como el danés de Stroomberg(16) en el que analizaron 2021 pacientes diagnosticados después de 2006 con ISUP 1, la mortalidad por cáncer de próstata fue del 1-4% en los que fueron tratados, aumentando al 5% en los sometidos a vigilancia activa(VA) y al 14% en los que estaban en watchful waiting(WW). En cualquier caso, se ve que la probabilidad de morir por otras causas en estos pacientes es mayor que la de hacerlo por cáncer de próstata (figura 3).

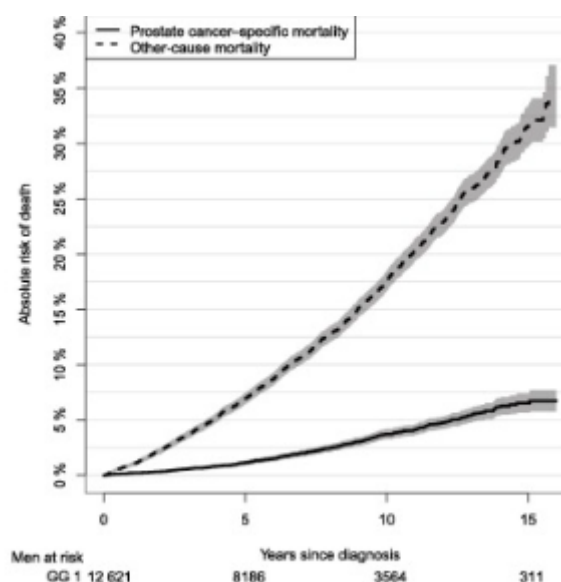


Figura 3: mortalidad cáncer específica vs otras causas en el estudio danés(16)

En las revisiones de estudios anteriores a 2005 debemos tener precaución con su interpretación, dados los cambios en la clasificación ISUP(17), de modo que tumores clasificados previamente como Gleason 6 se reclasificarían como 7 o mayor, lo que cambiaría el pronóstico de dichos tumores.

En estudios recientes con pacientes diagnosticados como ISUP 1 de bajo riesgo mediante biopsia fusión de lesiones sospechosas en resonancia magnética (RM), se observa un aumento del ISUP por encima de 2 en la pieza de prostatectomía radical en el 72% de los pacientes, siendo un 9%  $\geq 3$  con un estadio patológico pT3a en el 25% y pT3b en el 4%(18). Esto demuestra que a pesar del aumento de precisión diagnóstica en la era

de la RM, todavía hay que definir mejor el cáncer de próstata no significativo, dados los hallazgos en pacientes con lesiones visibles en RM, elevada densidad de PSA y alto porcentaje de tumor en las muestras pero con ISUP 1(19,20).

Otro dato que complica la definición del cáncer de próstata indolente o no significativo(nsCaP) es el hecho de que de todos los ISUP 1 en seguimiento, se calcula que aproximadamente un 1% al año progresan a un grado mayor en sucesivas biopsias(21).

Con todos estos datos podemos definir el grupo ISUP 1 como no significativo al combinarlo con otros factores que lo clasifiquen en el grupo de bajo riesgo, no obstante, deben tenerse en cuenta otros factores al diagnóstico como la edad, las pruebas de imagen y el número de cilindros en la biopsia(22).

Más controvertida es la definición de cáncer de próstata no significativo en las biopsias con clasificación AP de ISUP 2, aunque hay datos tanto de autopsias como epidemiológicos que apoyan la evolución favorable en muchos casos de este grupo, aún no existe un consenso para su clasificación, dada la variabilidad que distintos autores emplean al definirlo, y por lo tanto aún son necesarias más investigaciones para definir un subgrupo de esta categoría al que considerar como no significativo(23–25).

En todos los estudios recientes en los que se intenta definir mejor el grupo de cáncer de próstata no significativo para evitar el sobretratamiento, se postula que la mejora en el desarrollo de las técnicas de imagen, y más concretamente de la resonancia magnética de próstata, ayudará a clasificar mejor el grupo de pacientes con cáncer de próstata significativo frente al no significativo. Hasta entonces las guías AEU siguen recomendando clasificar a los pacientes según sus grupos de riesgo(1).

#### **4. EVALUACION DIAGNOSTICA DEL CANCER DE PROSTATA:**

No hay duda de que el diagnóstico de certeza del cáncer de próstata es histológico.

La obtención de una muestra anatomopatológica para el diagnóstico ha evolucionado mucho desde el siglo pasado, empezando por las primeras muestras obtenidas por resección transuretral de próstata profunda, el desarrollo de la biopsia mediante punción en los años 30(26), su implantación generalizada a partir de la década de los 60 tanto por vía perineal como transrectal, digitodirigida, y posteriormente la punción dirigida

mediante ecografía(27), que se ha convertido en el estándar del diagnóstico del cáncer de próstata.(figura 4).

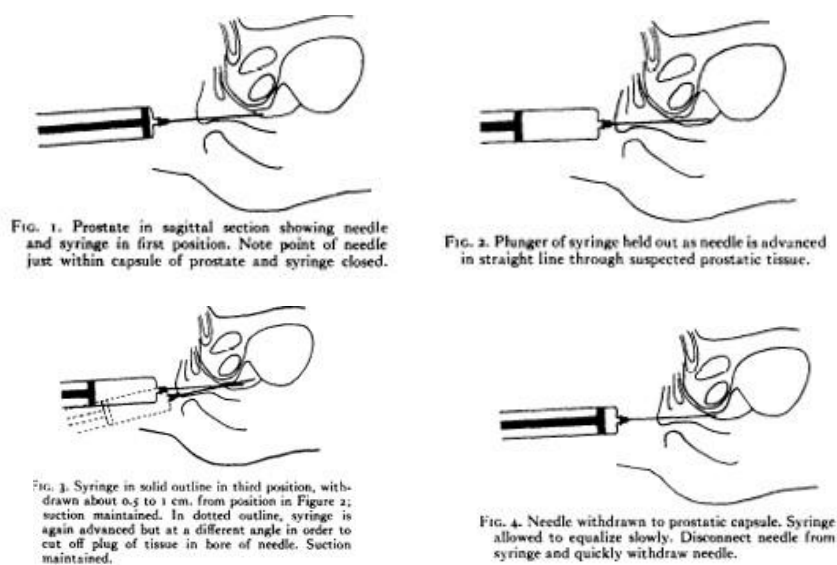


Figura 4: ilustraciones de la publicación de Russel S Ferguson describiendo la punción con aguja de la próstata en 1930(26).

Este estándar está experimentando cambios importantes desde el desarrollo y mejora de la imagen mediante resonancia magnética y su aplicación al cáncer de próstata.

#### 4.1 TACTO RECTAL

El TR sigue siendo una herramienta fundamental en la evaluación del cáncer de próstata en la era del PSA y la RMN

En primer lugar, en la clasificación TNM y en la de la EAU el estadiaje clínico del tumor se basa en los hallazgos del tacto rectal.

Además, se calcula que aproximadamente un 18% de los CaP se diagnostican por la detección de un tacto rectal sospechoso(28), que a pesar de su subjetividad tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 5 al 30% con PSA<4 ng/ml(29).

Si bien es cierto que el valor de PSA tiene un mayor VPP en todos los grupos de edad que el TR aislado (en el estudio de Richie et al el VPP para PSA fue de 32% en el grupo de 50-59 años, 30% de 60-69 años, 34% de 70-79 años y 38% en  $\geq 80$  años, mientras

que para el TR fueron de 17%, 21%, 25% y 28%, respectivamente), es la combinación de ambos la que tiene una mayor tasa de detección.

En el estudio de Carvalhal et al. se encontró un VPP para el tacto rectal sospechoso del 5%, 14%, y 30% en hombres con PSA 0–1.0, 1.1–2.5, y 2.6–4.0 ng/mL, respectivamente(30).

En las publicaciones del ERSPC se confirma que en los cribados la probabilidad de cáncer en la biopsia fue mayor en hombres con TR sospechoso que en los que fue normal. A esto se añade que la combinación de PSA  $\geq 3,0$  ng/mL con TR sospechoso detectó de forma significativa más cánceres ISUP $\geq 2$ , por lo que sin entrar en la conveniencia o no del screening, los resultados de este estudio aportan una evidencia considerable en cuanto al papel del TR en detección precoz del cáncer de próstata(31).

Un TR sospechoso se asocia con un riesgo mayor de ISUP alto, predice la existencia de cáncer de próstata significativo en pacientes sometidos a vigilancia activa y sigue siendo un factor predictor de enfermedad avanzada (OR 11.12 para cT3 y de 5.28 para cT4)(32).

#### 4.2 PSA (ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO)

El PSA o antígeno prostático específico (prostate specific antigen en sus siglas en inglés) es una proteína del grupo de las kalikreínas (concretamente es la kalikreina humana 3 o hK3)(33), con acción enzimática, secretada por las células epiteliales de la próstata, con una pequeña parte circulante en sangre. Su detección y aplicación como marcador revolucionó el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata a finales de los 80(34), extendiéndose su uso en los años 90 del siglo XX.(figura 5)



Figura 5: estructura molecular del PSA

El PSA es un marcador órgano-específico, no cáncer-específico, y se considera que los aumentos de su nivel plasmático se deben a disrupciones de la arquitectura celular en la glándula prostática. Es por ello que no solo el cáncer de próstata y otras enfermedades prostáticas pueden producir dichas elevaciones, sino también la manipulación de la próstata, especialmente la biopsia de la misma, que se ha visto que puede provocar elevaciones de PSA persistentes durante 4 o más semanas(35)

A día de hoy no hay valores estándar claramente consensuados para definir los valores y elevaciones anómalas de PSA(36), pues se dan diagnósticos de cáncer de próstata con valores por debajo del clásicamente considerado umbral de 4 ng/ml. En realidad se trata de un parámetro continuo con mayor probabilidad de cáncer a mayor nivel, pero se dan casos con cualquier cifra(37). (tabla IV)

PSA (ng/ml)	Riesgo de CaP(%)	Riesgo de ISUP $\geq$ 2
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

Tabla IV: riesgo de CaP en biopsia sistemática en función del PSA(37)

En los casos con PSA levemente elevado se debe repetir la determinación antes de indicar la biopsia de próstata. Los estudios Stockhlm3 trial(38) y ProtecT (prostate testing for cancer and treatment)(39) demostraron que una segunda determinación de PSA a las 4-7 semanas en hombres con niveles entre 3-10ng/ml en la que la cifra fuese menor que en la primera, redujo la indicación de biopsia y se vió que aquellos con una segunda cifra <20% de la primera tenían menos riesgo de CaP y menos riesgo de ISUP $\geq$ 2. Por lo tanto, se puede inferir que a los hombres con PSA entre 3 y 10 ng/ml con un TR no sospechoso, se debe repetir la determinación de PSA a partir de 4 semanas.

Esta segunda determinación debe hacerse en el mismo laboratorio, por la variabilidad existente entre diferentes técnicas de detección(40), y sin condiciones que interfieran en el resultado (eyaculación, manipulaciones prostáticas o infecciones urinarias).

Existen muchas causas de lo que llamamos coloquialmente falsos positivos de PSA, o para ser más exactos, de cifras que pueden llevar a un error de interpretación, que se resumen en la tabla V(1).

Posibles errores en la interpretación de las cifras de PSA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilidad individual</li> <li>- Variabilidad en el método de medida entre distintos laboratorios</li> <li>- Manipulación de las muestras</li> <li>- Infección del tracto urinario (ITU): puede elevar PSA por encima de 100 ng/ml y que tarde hasta un año en descender a su valor real.</li> <li>- Retención aguda de orina (RAO)</li> <li>- Biopsia previa: esperar mínimo un mes para repetirlo</li> <li>- Hipogonadismo</li> <li>- Inhibidores de la 5alfa reductasa</li> <li>- EL TR NO AFECTA LA CIFRA DE PSA (aunque sí lo hace el masaje prostático)</li> </ul>

Tabla V: Posibles errores en la interpretación de las cifras de PSA

#### 4.2.1 Densidad de PSA (PSA-D)

La densidad de PSA se calcula dividiendo la cifra de PSA entre el volumen prostático en centímetros cúbicos(cc) Se expresa en ng/ml/cc. A mayor cifra de PSA-D mayor posibilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo, especialmente en las próstata más pequeñas si se aplica un punto de corte de 0.15 ng/ml/cc (41)

Existen varios estudios en los que se encuentra que un PSA-D mayor de 0.1-0.15 ng/mL/cc es predictivo de cáncer de próstata(42,43), mientras en otros se observa que los pacientes con PSA-D menor de 0.09 ng/mL/cc tienen una probabilidad baja, en torno al 4%, de ser diagnosticados de cáncer de próstata clínicamente significativo(44).

Es importante tener en cuenta que el PSA-D es uno de los predictores más sólidos incorporados en calculadoras de riesgo para la decisión de realizar una biopsia(41).

Con respecto a la medida del volumen prostático para el cálculo del PSA-D, no se debe emplear la estimación por tacto rectal debido a su subjetividad y a que es frecuente que infraestime dicho volumen(45). En cuanto a cual técnica de imagen es más fiable para este cálculo, en principio desechamos la medida mediante ecografía abdominal, dada la sobreestimación habitual del volumen prostático con esta técnica en una media de 9.9cc(46).

Existe variabilidad en la estimación del volumen prostático mediante ecografía transrectal y resonancia magnética, dado que se emplean diferentes técnicas, siendo las más habituales la fórmula elipsoide o la planimetría. Sin embargo, se han hecho estudios comparando a distintos radiólogos evaluando el volumen en RMN mediante 2 fórmulas de elipsoide diferentes y un método de planimetría manual observándose una importante concordancia y reproducibilidad tanto intra como interobservador(47).

La ecografía TR da volúmenes de media un 8% menores a los de la RMN(48).

En estudios de concordancia de volumen medido por técnica de imagen comparado con el obtenido en la pieza de prostatectomía radical, la mayor concordancia se deriva de la resonancia magnética.

La densidad de PSA sigue manteniendo su valor predictivo para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo en combinación con las puntuaciones PIRADS de la RMN(49,50).

### **4.3 IMAGEN**

#### **4.3.1. Ecografía transrectal**

La ecografía transrectal convencional (figura 6) no ha demostrado fiabilidad para la detección del cáncer de próstata, y además no se ha visto un rendimiento diagnóstico significativo en biopsias adicionales de lesiones hipoeoicas aparentemente sospechosas(51).



Figura 6: imagen ecográfica de cáncer de próstata. Corresponde a un paciente con un tumor que ofrece una imagen hipoeoica que distorsiona la cápsula.

Se ha intentado mejorar el rendimiento diagnóstico de la ecografía mediante modalidades como el micro-doppler, la sonoelastografía o la ecografía con contraste, algunas con resultados prometedores, llamándose a la combinación de estas técnicas ecografía “multiparamétrica”(52,53).

El ensayo CADMUS comparó estas técnicas mejoradas de ecografía con la RMN para el diagnóstico de cáncer de próstata, para lo que se sometió a más de 300 pacientes a ambas técnicas y se biopsió a aquellos que al menos tenían una de ellas sospechosa. Con las técnicas ecográficas se biopsió a 11.1% más pacientes, pero se diagnosticaron 4.3% menos csCaP en comparación con la RMN(54).

Una variante ecográfica más reciente, la ecografía por microultrasonidos(mUS), consigue una mejor resolución espacial al emplear frecuencias más altas que la ecografía convencional, aunque con dificultades para valorar la próstata anterior en aquellas más voluminosas. Dos estudios prospectivos la han valorado en comparación con la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp), en uno la detección de csCap fue muy similar, 73% con mUS y 76% con RMNmp frente a un 57% con muestreo sistemático. Con RMNmp se detectaron 7 casos no sospechados en mUS, y con mUS 5 no identificados en RMNmp(55). En el otro la RMNmp detectó 37 Cap de 94 pacientes y el mUS 33/94, mientras la combinación de ambas detectó 38/94(56).

Por estos hallazgos la técnica de mUS podría convertirse en una alternativa a la fusión con RMNmp, aunque todavía hacen falta más estudios para evaluar la eficacia interoperator con los microultrasonidos. Se ha desarrollado una clasificación de las lesiones en mUS específica para esta técnica, la clasificación PRIMUS (tabla VI y figura 7), análoga a la PIRADS de la RMNmp(57).

Los microultrasonidos parecen ofrecer una alternativa a la resonancia en aquellas circunstancias en las que esta última no sea accesible a gran escala, no obstante, sigue habiendo mucha variabilidad interobservador y hacen falta más estudios para que pueda llegar a considerarse como equivalente.

PRIMUS	Hallazgo en mUS	Riesgo de csCaP
1	<b>Tejido normal:</b> Patrón homogéneo, sin alteraciones	Muy bajo (<5%)
2	<b>Lesión benigna:</b> Hipocogenicidad difusa o quistes	Bajo (5-10%)
3	<b>Lesión indeterminada:</b> Hipocogenicidad focal, bordes mal definidos	Intermedio (10-20%)
4	<b>Lesión sospechosa:</b> Hipocogenicidad focal + bordes definidos o distorsión arquitectural.	Alto (~20-50%)
5	<b>Lesión muy sospechosa:</b> Hipocogenicidad marcada, irregular, con extensión capsular o invasión	Muy alto (>50%)

Tabla VI: Clasificación PRIMUS de lesiones en ecografía por microultrasonidos

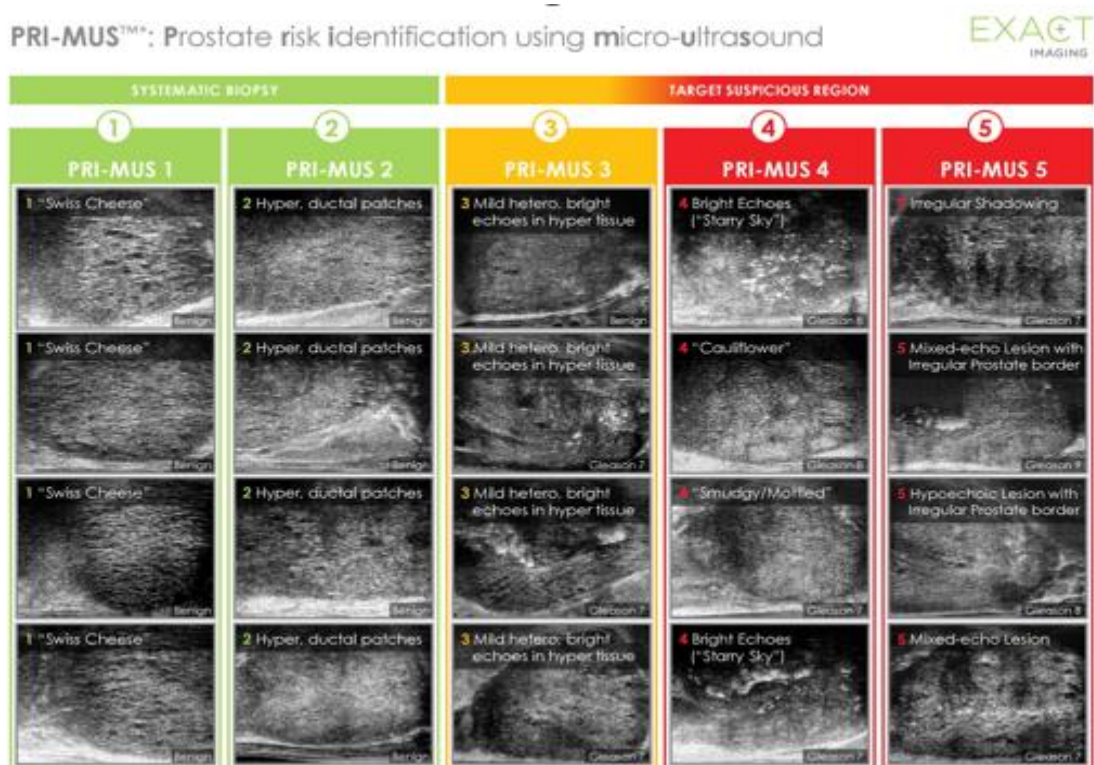


Figura 7: Clasificación PRIMUS de las imágenes de próstata obtenidas mediante ultrasonidos.

### 4.3.2 Resonancia magnética de próstata multiparamétrica

La resonancia magnética de próstata combina distintas secuencias para identificar el cáncer de próstata. Además de sugerir la presencia de lesiones, es el mejor método para definir el volumen y la anatomía prostáticas, y permite guiar biopsias dirigidas. También aporta información para la estadificación local.

Los hallazgos típicos de las lesiones sospechosas de cáncer de próstata en la resonancia son:

- Señal hipointensa en secuencias T2 (figura 8)
- Restricción de la difusión (figura 9)
- Realce temprano e intenso en secuencias dinámicas con contraste

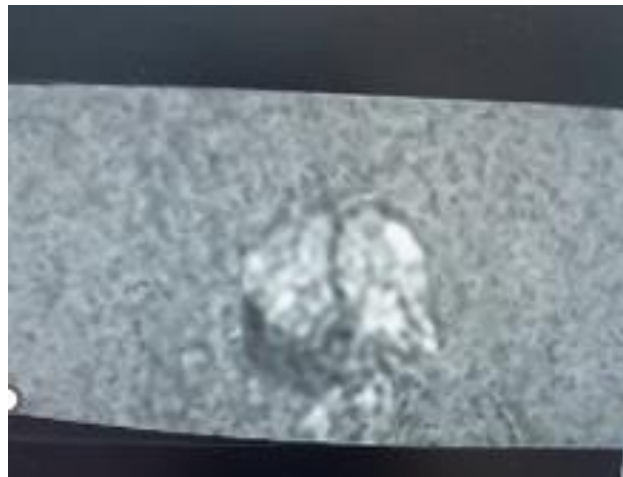


Figura 9: restricción de la difusión

Figura 8: imagen con señal hipointensa en secuencia T2

Existen imágenes similares en algunos casos de afecciones benignas de próstata, especialmente en prostatitis crónica, con las sugerentes de cáncer de próstata.

Por este motivo y la variabilidad interobservador en los informes, se desarrolló una clasificación estandarizada, PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), que estratifica el riesgo de cáncer clínicamente significativo en una escala del 1 al 5, siendo la 2.1 la versión más actual(58,59), publicada en 2019.

Entre las especificaciones de la escala PIRADS v2.1 se recomienda calcular el volumen prostático mediante una fórmula elipsoidal para asegurar la uniformidad en los informes.

Se ha revisado la descripción de lesiones en la zona transicional para mejorar la identificación de posibles lesiones malignas en un contexto de hiperplasia prostática benigna.

Se ha mejorado el diagrama de sectores para mejorar la representación de las zonas prostáticas con el objetivo de conseguir una mejor uniformidad en la localización de las lesiones (figura 10). Se distinguen un total de 41 sectores, siguiendo los criterios de consenso europeo y las guías ESUR Prostate MRI guidelines 2012(60).

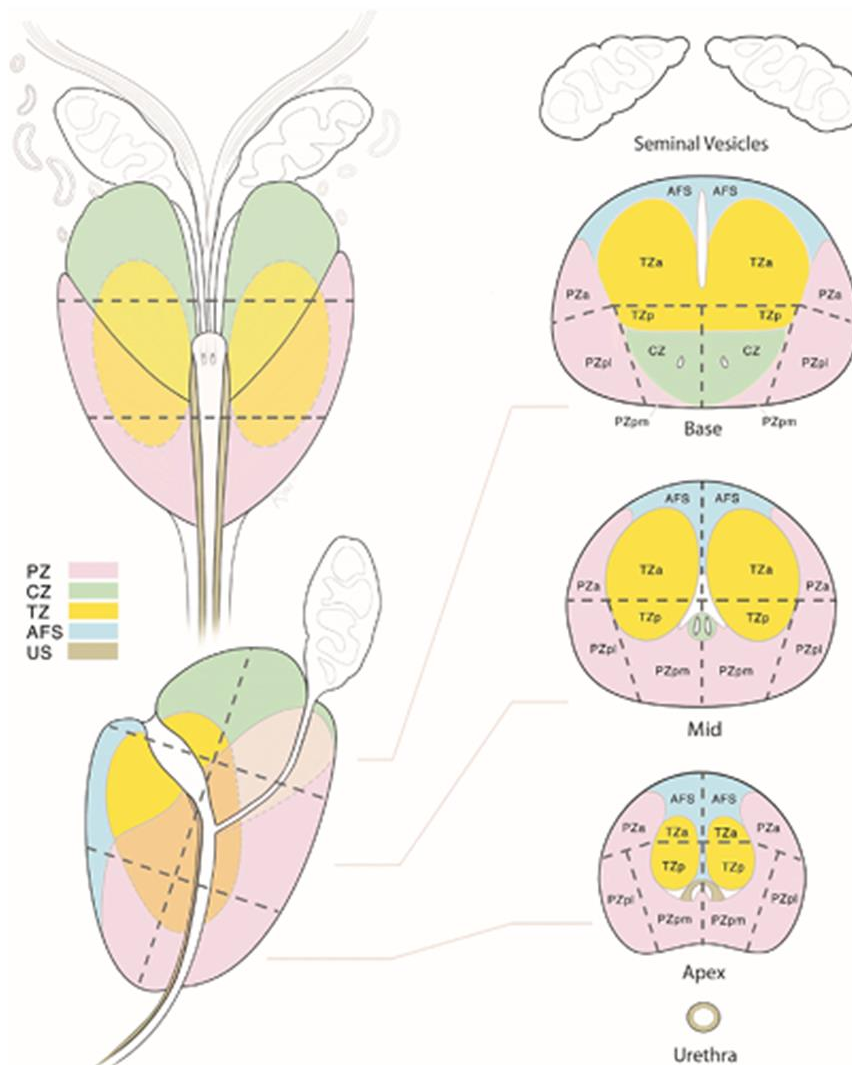


Figura 10: diagrama zonal de la próstata en la clasificación PIRADS v2.1

Se han revisado los criterios de puntuación en difusión y en las imágenes con contraste para dar definiciones más precisas.

En la Tabla VII se resumen los criterios de cada categoría PIRADS según la versión 2.1

Se ha evaluado el rendimiento de la resonancia en comparación con piezas de prostatectomía radical, demostrando una buena sensibilidad para detectar tumores ISUP  $\geq 2$ , especialmente en lesiones de al menos 10 mm de diámetro mayor, siendo menor la sensibilidad en detección de lesiones ISUP 1(61–64).

PIRADS	Riesgo de csCaP	Zona periférica (ZP)	Zona central (ZC)
1	Muy bajo	T2: normal DWI: normal	T2: normal DWI: normal
2	Bajo	T2: lesión benigna DWI: negativa	T2: nódulo definido DWI: negativo
3	Intermedio	T2: hipointenso focal DWI: hiperintenso ó ADC bajo (no ambos)	T2: hipointenso focal DWI:leve hiperintensidad
4	Alto	T2: hipointenso focal + DWI: hiperintenso (b alta) +ADC bajo	T2: hipointenso $\geq 1.5\text{cm}$ + DWI: hiperintenso
5	Muy alto	T2: hipointenso +DWI/ADC positivo +extensión extraprostática	T2: hipointenso +DWI/ADC: marcado

Tabla VII: PIRADS v2.1 Clasificación por zonas y secuencias

Leyenda: csCaP: cáncer clínicamente significativo (ISUP $\geq 2$ )

DWI: difusión

ADC: mapa de coeficiente de difusión

DCE: contraste (solo relevante para decidir entre PIRADS 3 y 4 en zona periférica si es dudosa la difusión).

Esta sensibilidad se ha confirmado en pacientes sometidos a biopsias estandarizadas de más de 20 cilindros en un metaanálisis Cochrane, con una sensibilidad de la RM para detectar lesiones ISUP  $\geq 2$  de 0.91 (IC 95% 0.83-0.95) y una especificidad de 0.37(IC 95% 0.29-0.6), para lesiones ISUP  $\geq 3$  una sensibilidad de 0.95 (IC 95%: 0.87–0.99) y

especificidad 0.35 (IC 95%: 0.26–0.46)(65). La baja especificidad parece explicarse por falsos positivos secundarios a prostatitis, lesiones de hiperplasia benigna atípicas, etc.

## **4.4 BIOPSIA DE PROSTATA**

### **4.4.1 Indicaciones de biopsia de próstata**

Actualmente, según las principales guías clínicas de cáncer de próstata, para indicar una biopsia debemos basarnos en una combinación de hallazgos clínicos, cifras de PSA, descripción de lesiones en resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) y, en casos seleccionados, biomarcadores, aislados o en combinación(1,66).

En las guías clínicas de la EAU se recomienda intensamente el uso de calculadoras de riesgo para indicar la biopsia(1).

#### Parámetros para indicar una biopsia de próstata:

##### **- PSA elevado(67):**

En la sección 4.2 se realiza una descripción del significado de PSA y sus valores habituales, así como las variables para intentar mejorar su rendimiento diagnóstico.

Siempre se debe tener en cuenta que una única determinación aislada de PSA elevado sin otra sospecha, no debe indicar la realización de una biopsia de próstata, sino que debe repetirse con una diferencia de varias semanas en el mismo laboratorio, evitando manipulación o eyaculación previa y descartando la existencia de infección genitourinaria en el momento de la determinación(68), como se explica en la sección 4.3

Se recomienda considerar factores de riesgo individuales como edad, raza, antecedentes familiares y densidad de PSA para la decisión final.

##### **- Tacto rectal (TR) sospechoso:**

Dado que la mayoría de los cánceres de próstata se desarrollan en la zona periférica de la glándula, y que pueden ser palpables con volúmenes a partir de los 0.2 cc, un tacto rectal anómalo es indicación de biopsia de próstata independientemente de las cifras de PSA u otras consideraciones.

Un TR sospechoso con PSA <2ng/ml tiene un valor predictivo positivo (VPP) entre el 5 y el 30%, y la existencia de un TR sospechoso se asocia con cánceres de próstata de mayor riesgo(69).

- **Sospecha en pruebas de imagen: RMNmp**

Como ya se ha explicado, la ecografía estándar no se considera de mucha fiabilidad en el diagnóstico del cáncer de próstata, y, de hecho, el diagnóstico mediante biopsias de zonas hipoecoicas teóricamente sospechosas en la ecografía transrectal se considera anecdótico.

Los intentos por mejorar la fiabilidad diagnóstica en el cáncer de próstata de la ecografía han dado lugar a resultados inconsistentes en distintos estudios con otras modalidades más recientes, como el micro-doppler, la ecografía con contraste o los microultrasonidos, siendo estos últimos los que están adoptando un papel más relevante, gracias a la estandarización mediante la clasificación PRIMUS.

La técnica de diagnóstico por imagen que ha provocado un cambio de paradigma diagnóstico en el cáncer de próstata ha sido la resonancia magnética multiparamétrica, siendo muy relevantes los hallazgos en la misma en el diagnóstico del cáncer de próstata.

Las guías de la American Urological Association (AUA) recomiendan realizar biopsia dirigida a lesiones con PI-RADS 3-5, y biopsia sistemática en casos de alto riesgo clínico aunque la RMNmp sea negativa(66).

Por su parte, las guías europeas (EAU), que son las más empleadas en nuestro medio, enfatizan especialmente el papel de la RMNmp y su integración en las calculadoras de riesgo, recomendando biopsia dirigida a lesiones PI-RADS  $\geq 3$  y biopsia sistemática en todos los hombres con RMN positiva que no hayan sido biopsiados previamente(1). En esta revisión se menciona específicamente el papel de los hallazgos en RMNmp como único indicador de biopsia, lo que han denominado (RMN pathway o ruta de la RMN).

El rendimiento diagnóstico y el número de biopsias a evitar con la ruta de la RMN dependen del umbral Likert/PI-RADS utilizado para definir una RM positiva. En un metaanálisis basado en la clasificación PIRADS v2.1 se demostró un umbral de sensibilidad para PIRADS 3 del 96% y una especificidad del 43%

para ISUP  $\geq 2$  y para el PIRADS 4 la sensibilidad fue del 88% con una especificidad para csCaP del 64%. Se detectaron ISUP  $\geq 2$  en un 6% de PIRADS 1 y 2, 20% de PIRADS 3, 55% del 4 y 83% en la categoría PIRADS 5(70).

El porcentaje de resonancias positivas es muy variable en los diferentes estudios analizados, lo que influye en la detección de tumores, con una variabilidad en los estudios PRECISION(71), MRI-FIRST(72) y 4M(73) entre el 21 y 49% de positividad de la RMN y del 27 al 37% en detección de ISUP  $\geq 2$ .

En el ensayo MR PROPER la ruta de la RMN detectó un porcentaje de ISUP  $\geq 2$  comparable al detectado con calculadoras de riesgo (24% vs 25%), evitando más biopsias (55% frente a 42%) y detectando menos casos de cáncer de próstata no significativo (8.3% frente a 13%)(74).

#### - **Combinación de RMN con PSA-D:**

Tanto la densidad de PSA como la puntuación PIRADS de la RMNmp han demostrado ser factores predictores independientes de cáncer de próstata clínicamente significativo en la biopsia, por lo que se ha valorado su combinación para evitar pruebas no necesarias y por tanto la detección de tumores no significativos. En un metaanálisis de 8 estudios, el VPN para CaP ISUP  $\geq 2$  aumentó de 84% a 90% en toda la cohorte, de 83 % a 89% en hombres sin biopsia previa y de 88% a 95% en aquellos con biopsia previa negativa(75).

Basándose en un metaanálisis en el que se evaluán más de 3000 hombres sin biopsia previa(76), se ha desarrollado una tabla de riesgo de csCaP y otra relativa a la indicación o no de biopsia, teniendo en cuenta los riesgos de csCaP en función del PIRADS, de PSA-D y su combinación (Tabla VIII).

PIRADS	PSA-D			
	Bajo (<0.10)	Medio-bajo(0.10-0.15)	Medio-alto(0.15-0.20)	Alto( $\geq 0.20$ )
1-2	No	No	No	Considerar
3	No	No	Alta consideración	SI
4-5	SI	SI	SI	SI

Tabla VIII: Decisión de biopsiar en función de PIRADS y PSA-D

### **-Uso de biomarcadores:**

En sus últimas ediciones tanto las guías americanas como las europeas consideran su utilidad en casos seleccionados para mejorar la indicación de biopsia, pero la EAU prioriza la reducción de biopsias innecesarias mediante modelos de riesgo y prefiere evitar la RMN y la biopsia en hombres con PSA >10 ng/ml y tacto rectal anormal, recomendando directamente la biopsia sistemática en estos casos, mientras la AUA establece que los biomarcadores en sangre u orina pueden emplearse como herramientas complementarias únicamente si la estratificación adicional del riesgo puede influir en la decisión de realizar o no la biopsia. Esto se aplica principalmente en pacientes con PSA entre 2,5 y 10 ng/mL y sin hallazgos clínicos o de imagen concluyentes, especialmente con el objetivo de reducir biopsias innecesarias y el sobrediagnóstico de cáncer no significativo(66).

En las guías EAU se especifica claramente que aunque existen biomarcadores, tanto urinarios como séricos, que se están empleando para intentar mejorar tanto la detección como la estratificación del cáncer de próstata, siguen siendo necesarios más estudios para validar su eficacia(77). De hecho, recomiendan su uso solo como herramientas auxiliares en pacientes con riesgo intermedio o con dudas clínicas, principalmente si se considera que el biomarcador puede reducir la realización de biopsias innecesarias y el sobrediagnóstico de tumores de bajo riesgo. Además, remarca que la evidencia sobre su posible impacto y su coste-efectividad son limitados, por lo que no recomienda ninguno sobre otros y sugiere individualizar en función de su disponibilidad y las características de cada paciente.

En la Tabla IX se resumen los biomarcadores mencionados en las guías EAU, no obstante, remarcar que las propias guías mencionan que, a pesar de su empleo en algunas calculadoras de riesgo, el uso cada vez mayor de la RMNmp está afectando a dichos marcadores y a su utilidad.

PSA-D y PHI son los biomarcadores con mayor evidencia para discriminar cáncer clínicamente significativo (csPCa)

PHI combina el valor de PSA total, libre y p2PSA en una sola puntuación. Tiene mayor precisión que PSA total aislado o que el cociente libre/total para

detectar cáncer de próstata clínicamente significativo, especialmente con PSA entre 2 y 10 ng/mL, TR normal y RMN no concluyente(78).

4Kscore se considera equivalente en utilidad diagnóstica a PHI, también en casos de PSA entre 2 y 10 ng/ml(79).

Biomarcador	Tipo	Utilidad/eficacia
PSA	Sérico	Base del diagnóstico y programas de screening
PSA/t	Sérico	Mejora especificidad en riesgos intermedios (PSA t 4-20 ng/ml) Sin valor adicional si se dispone del PSA-D
PSA-D	Sérico combinado con imagen	PSA-D>0.15ng/ml/cc predice >riesgo de sCaP
PHI	Sérico(PSA t, libre y [-2]proPSA)	Mayor precisión que PSA para detectar csPCa (reduce biopsias innecesarias) Coste más elevado; útil en pacientes con PSA 2-10 ng/mL
4Kscore	Sérico(4 kallikreinas + otros factores)	Predice riesgo de csPCa (Gleason $\geq$ 7). Validado en múltiples estudios
Stockholm3 test	Sérico(+ clínica + genética)	Empleado en estudio de screening para reducir diagnóstico de nsCaP y necesidad de RMN
Proclarix	Sérico	Detección de sCaP en casos de RMN dudosa (especialmente en PIRADS 3)
PCA3	Orina (post-masaje prostático)	Mayor especificidad que PSA. <b>No diferencia agresividad</b>
SelectMDx	Orina (mRNA)	Predice riesgo de csPCa y evita biopsias innecesarias Combinado con datos clínicos (edad, PSA, tacto rectal).
ExoDX Prostate Intelliscore	Orina (exosomas)	Predice riesgo de csPCa (Gleason $\geq$ 7) y evita biopsias No requiere tacto rectal previo
MiPS (Mi Prostate Score)(MPS2)	Orina (PCA3 + TMPRSS2:ERG + PSA)	Mejora la detección de csPCa frente a PSA solo. Menos validación externa que 4Kscore o PHI.

Tabla IX: Biomarcadores en el diagnóstico de cáncer de próstata según guías EAU

Finalmente, en la tabla resumen de recomendaciones de la EAU los biomarcadores aparecen con recomendación débil, con indicación individualizada en casos dudosos y en el contexto del uso de calculadoras de riesgo.

### **-Calculadoras de riesgo:**

Antes de tomar la decisión de realizar una biopsia de próstata de cualquier tipo, se debe tener en cuenta y discutir con el paciente acerca de su edad, comorbilidades, y las potenciales consecuencias del tratamiento de un eventual cáncer de próstata en caso de confirmar el diagnóstico.

Para ayudar a la toma de decisiones a lo largo del proceso diagnóstico los diferentes parámetros pueden combinarse en calculadoras de riesgo de csCaP, siendo fundamental la validación de estas calculadoras para que se adecuen a la población objetivo.

De todas las calculadoras de riesgo existentes, las recomendadas por la EAU son:

- **Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator (RPCRC)**, derivado del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC-RC), incluyendo sus versiones adaptadas a la resonancia magnética (**MRI-ERSPC-RC**) para hombres con y sin biopsias previas(80).
- **Calculadoras derivadas del Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) (PCPTRC 2.0)**(81)
- **Modelo de Van Leeuwen**, válida especialmente en casos en los que se dispone de RMN.
- **Foggia Prostate Cancer Risk Calculator 2.0**: integra parámetros clínicos y de RMN.

En cualquier caso, las guías mencionan las posibles variaciones en la calibración de las calculadoras de riesgo al adaptarse a poblaciones diferentes de las del estudio original, por lo que aconseja adaptarlas en la medida de lo posible, si bien reconocen la dificultad para hacerlo. Es por ello que en nuestro contexto europeo, la calculadora más recomendable será la ERSPC-RC y/ el modelo de VanLeeuwen con o sin la adaptación a los hallazgos de la resonancia en función de nuestro contexto(41).

En resumen, las guías EAU, que son las empleadas en nuestro medio, aconsejan tomar la decisión de biopsiar basándose en una combinación de PSA, tacto rectal, modelos de riesgo y, fundamentalmente, los hallazgos de la resonancia magnética.

Así, recomiendan siempre que sea posible realizar RMNmp antes de la primera biopsia en todos los hombres con sospecha clínica de cáncer de próstata. Si la RMNmp es sospechosa, es decir, PIRADS $\geq$ 3, se debe realizar una biopsia dirigida a la lesión sospechosa y, en pacientes sin biopsias previas, también una biopsia sistemática. Si la RMN es negativa, la decisión se basará en criterios clínicos y analíticos, y si con estos datos la sospecha es alta, entonces se recomienda una biopsia sistemática.

## **4.4.2 Tipos de biopsia de próstata**

### **4.4.2.1 Biopsia sistemática ecodirigida**

La biopsia de próstata ecodirigida es el abordaje estándar para la obtención de muestras histológicas para el diagnóstico de cáncer de próstata desde su introducción en los años 80(82).

La ecografía permite visualizar la glándula en tiempo real, guiar la aguja y evitar estructuras vasculares.

Mediante esta técnica se obtienen cilindros de próstata realizando un muestreo desde el ápex hacia la base lo más posterior y lateral posible, independientemente de que el abordaje sea transrectal(TR) o transperineal(TP), siendo esta última vía de abordaje preferible por el menor riesgo de infección(83), si bien hay que aceptar que la biopsia ecodirigida TR sigue siendo la más habitual por su rapidez y accesibilidad, y hay que mencionar que hay estudios en los que comparando el abordaje transperineal sin antibiótico profiláctico frente al transrectal con antibiótico, la tasa de infecciones postbiopsia es similar(2.6-2.7%)(84).

El estándar actual en el caso de no disponer de imágenes de resonancia se considera la toma de 12 cilindros(85), sin que se haya demostrado una mayor fiabilidad diagnóstica con la toma de más muestras, por lo que no está indicado, salvo en casos de sospecha persistente pese a biopsia previa negativa en la que se indique una biopsia de saturación.

La biopsia ecodirigida sigue siendo una herramienta fundamental, especialmente en entornos donde la RMN no es accesible, aunque detecta más cánceres de bajo grado y evita menos biopsias innecesarias en comparación con la estrategia basada en RMN. También es recomendable en pacientes con sospecha clínica por PSA elevado y/o TR sospechoso en quienes la RMNmp no detecte lesiones sospechosas o no sea concluyente, así como en aquellos en quienes las calculadoras de riesgo indiquen una probabilidad elevada de cáncer de próstata clínicamente significativo, y en pacientes con contraindicación para realizar una resonancia magnética(86). Detectan entre un 5 y un 16% de ISUP $\geq$ 2 que podrían perderse con biopsias dirigidas por RMNmp(87).

Se suele realizar con anestesia local o con sedación, dependiendo de los protocolos de cada hospital.

#### **4.4.2.2 Biopsia de saturación**

Se trata de una biopsia de próstata ecodirigida en la que se obtienen 20 o más cilindros. Hoy en día únicamente se indica en casos sospechosos tras una o más biopsias previas negativas sin claras lesiones sospechosas en la RMNmp. o en algunos casos en los que se considere necesario un mapeo exhaustivo de la próstata, como en planificación de braquiterapia o de terapias focales(87).

Se recomienda hacerla por vía transperineal para mejorar la detección de tumores localizados en zonas a las que habitualmente no se accede bien en la biopsia sistemática estándar, especialmente si se realizó por vía transrectal, como la región anterior, ápex y zona transicional.

Aunque la resonancia y la biopsia dirigida han reducido mucho la indicación y necesidad de biopsias de saturación, sigue teniendo un papel en pacientes con sospecha persistente de cáncer significativo con biopsias previas negativas.

#### **4.4.2.3 BIOPSIA POR FUSION CON RMN o BIOPSIA DIRIGIDA**

En la última versión de las guías clínicas de la AEU, recomiendan claramente en caso de estar disponible, hacer una RMNmp de próstata antes de

tomar la decisión de biopsiar, y en caso de hallazgos sospechoso realizar la biopsia dirigida a la diana o target(1).

Existen 3 tipos de biopsia fusión con RMN:

A) In-bore:

Se realiza in situ en la propia resonancia. Se considera el gold-standard de la biopsia fusión por haber demostrado una mayor precisión en la toma de muestras de pequeño tamaño y aquellas de localización difícil en las que se requiere la máxima precisión diagnóstica(88), pero es un procedimiento largo, incómodo, que sólo se realiza si hay lesiones sospechosas en el momento en la RMN y mucho más costosa que otros tipos de biopsia, además de requerir radiólogos muy expertos(89), por lo que es la técnica menos empleada.

B) Cognitiva:

Se realiza una biopsia ecodirigida con datos previos de RMN, sin software de fusión.

Es la técnica más operador dependiente, precisando una curva de aprendizaje larga y un entrenamiento complejo para identificar las lesiones y puntos de referencia en la RMN y buscarlos posteriormente en la ecografía.

Al igual que en la biopsia ecodirigida, dependiendo de la localización de las lesiones a biopsiar, se puede realizar por abordaje TR o TP.

C) Asistida por software:

En este tipo de biopsia se fusiona la imagen de RMN obtenida previamente con la de ecografía a tiempo real, mediante un software instalado en el propio ecógrafo.

Los sistemas de software pueden realizar la adquisición de la imagen mediante un sistema rígido o elástico. Los primeros preservan la anatomía y la localización de la lesión, pudiéndose compensar manualmente los errores debidos a movimientos o cambios de presión rectal, y los segundos superponen puntos de referencia de la RMN en la ecografía a tiempo real, con una imagen teóricamente más perfecta pero que en ocasiones puede cambiar ligeramente la localización de la lesión.

En estudios comparativos no se ha encontrado una superioridad real en tasa de detección de csCaP entre las distintas técnicas de biopsia guiadas por imagen(89).

Las guías EAU recomiendan realizar una RMNmp en pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata antes de la primera biopsia, y en caso de lesiones sospechosas, realizar la biopsia dirigida, preferiblemente por vía transperineal, complementándola con una biopsia sistemática en el caso de pacientes que no se han sometido a otra biopsia previamente, ya que esto aumenta la detección de tumores clínicamente significativos y reduce el riesgo de subestadificación (si se hace únicamente biopsia dirigida se corre el riesgo de perder del 5 al 16% de csCaP)(90). Si ya tienen una biopsia previa negativa, la biopsia dirigida es prioritaria. Se deben obtener al menos 2 cilindros por cada lesión y considerar la biopsia perilesional, especialmente en lesiones pequeñas para aumentar la precisión en el diagnóstico(65).



## JUSTIFICACION

El cáncer de próstata es uno de los más frecuentes en varones a nivel mundial, constituyendo la primera neoplasia en incidencia en Europa y la quinta causa de mortalidad oncológica en hombres. Según los datos disponibles para 2022, en España se estima una incidencia de 76.6 casos por cada 100.000 hombres y una tasa de mortalidad ajustada por edad de 13.1 por cada 100.000. Esto se traduce en un riesgo acumulado del 6.2% de desarrollar un cáncer de próstata antes de los 75 años.

Dada su elevada prevalencia y la relevante carga de morbimortalidad que representa, resulta esencial optimizar las estrategias de detección precoz y tratamiento. No obstante, debe mantenerse un equilibrio que permita evitar el sobrediagnóstico y el tratamiento innecesario de tumores clínicamente insignificantes, que no comprometerían la supervivencia del paciente. En este sentido, es prioritario reducir las intervenciones diagnósticas y terapéuticas potencialmente perjudiciales cuando no están indicadas, minimizando así los efectos adversos de tratamientos innecesarios y las complicaciones de procedimientos invasivos, como la biopsia prostática.

La toma de decisiones diagnósticas debe individualizarse en función de variables clínicas, analíticas (como el PSA y su densidad) y radiológicas, especialmente los hallazgos de la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp). En este contexto, la biopsia de próstata dirigida por fusión de imágenes ecográficas y de RMN ha emergido como una herramienta clave para mejorar la discriminación entre cánceres clínicamente significativos y aquellos que no lo son. Esta técnica ha demostrado, en estudios como PRECISION y MRI-FIRST(72), una mayor tasa de detección de tumores relevantes — hasta un 30 % superior respecto a la biopsia ecodirigida sin RMN previa—, si bien existe variabilidad en su rendimiento según determinadas localizaciones tumorales (región anterior, zona transicional) y características prostáticas (volumen elevado).

Pese a su prometedor potencial diagnóstico, la biopsia por fusión implica una curva de aprendizaje notable, que requiere formación tanto en la interpretación de imágenes de RMN como en el manejo de los sistemas de software de fusión, que pueden ser técnicamente complejos. Además, dado su coste superior en comparación con la

biopsia tradicional ecodirigida, es imprescindible analizar su rendimiento en términos de coste-efectividad en el entorno clínico real.

En el Servicio de Urología del Hospital Clínico San Carlos la técnica de biopsia de próstata guiada por fusión con RMN fue introducida en febrero de 2018. Desde entonces se ha ido consolidando como parte del arsenal diagnóstico del cáncer de próstata en nuestra práctica clínica. Sin embargo, la reciente implantación de esta técnica en nuestro medio justifica la necesidad de evaluar de forma rigurosa su efectividad diagnóstica, así como su evolución a lo largo del tiempo conforme el equipo clínico adquiere mayor experiencia.

El estudio se justifica por las siguientes razones:

- Validar la utilidad diagnóstica de la biopsia por fusión con RMN en nuestro entorno asistencial.
- Contribuir a la optimización del uso de recursos diagnósticos en el abordaje del cáncer de próstata
- Valorar el impacto de la curva de aprendizaje sobre el rendimiento diagnóstico, con el objetivo de adaptar y personalizar las estrategias diagnósticas en función de las características individuales de cada paciente.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **HIPÓTESIS:**

Se esperaría que existiera una correlación significativa entre el grado PIRADS observado en la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) y la densidad de PSA(PSA-D) con los hallazgos histopatológicos obtenidos en la biopsia de próstata por fusión de imágenes.

Asimismo, cabría esperar que, debido a la complejidad técnica del procedimiento, el rendimiento diagnóstico en la detección de tumores clínicamente significativos fuera inicialmente inferior, mejorando progresivamente a medida que se desarrolla la curva de aprendizaje del equipo clínico.

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Analizar la correlación entre los hallazgos radiológicos (especialmente el grado PIRADS en la RMNmp) y los resultados anatomopatológicos de la biopsia de próstata guiada por fusión de imágenes.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Evaluar la relación entre parámetros clínicos y analíticos (como edad, PSA total, densidad de PSA, volumen prostático) y el resultado histológico de la biopsia.
- Analizar la evolución del rendimiento diagnóstico a lo largo del tiempo, valorando el impacto de la curva de aprendizaje en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo.



## **MATERIAL Y METODOS**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo mediante revisión de una base de datos de todos los pacientes sometidos a biopsia de próstata dirigida por fusión con resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) en el Servicio de Urología del Hospital Clínico San Carlos, desde la implementación de esta técnica en febrero de 2018 hasta marzo de 2023.

Se construyó una base de datos anonimizada que incluyó las siguientes variables consideradas relevantes según la literatura científica: edad del paciente, fecha de realización de la biopsia (para analizar la curva de aprendizaje), hallazgos del tacto rectal, volumen prostático, valor absoluto de PSA, densidad de PSA, características de las lesiones sospechosas (localización, tamaño y clasificación PIRADS), resultados anatomopatológicos de la biopsia (tanto en las lesiones diana como en otras zonas prostáticas), así como el registro de posibles complicaciones.

### **2. INDICACIONES PARA BIOPSIA DE PROSTATA POR FUSION**

Inicialmente, dada la fase incipiente de la curva de aprendizaje, la indicación se restringió a pacientes con:

- Biopsia prostática sistemática previa negativa
- Hallazgos sospechosos en la RMNmp,
- Esperanza de vida estimada >10 años.

Sin embargo, el protocolo se fue adaptando en consonancia con las recomendaciones de las guías europeas, que ya promovían la realización de RMNmp a todos los pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata antes de realizar una biopsia. Como resultado, se incluyeron también pacientes sin biopsia sistemática previa, pero con lesiones sospechosas en la RMNmp.

Por tanto, los criterios de inclusión de la cohorte fueron:

1. Biopsia sistemática previa negativa con hallazgos sospechosos en RMNmp.
2. Lesiones PIRADS 3-5 en la RMNmp, independientemente de biopsias previas.
3. Pacientes en vigilancia activa con lesiones de bajo riesgo diagnosticadas mediante biopsia sistemática ecodirigida.

### **3. RESONANCIA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA**

La RMNmp fue realizada en la mayoría de los casos en el Hospital Clínico San Carlos con equipos de 1.5T o 3T, e interpretada por un máximo de tres radiólogos, lo que confiere cierta homogeneidad a las lecturas. Algunas exploraciones se realizaron en centros externos, observándose mayor variabilidad en los informes. Para el análisis, no se consideró el tipo de resonancia ni su procedencia, valorándose exclusivamente parámetros objetivos: localización, tamaño y clasificación PIRADS.

Las secuencias utilizadas incluyeron:

- T2 ponderadas: para visualización anatómica detallada.
- Difusión (DWI/ADC): para evaluar densidad celular y restricción difusiva.
- Realce dinámico con contraste (DCE): para valorar neoangiogénesis (valor limitado si la DWI es de alta calidad).

Para la fusión con ecografía, se requieren imágenes T2 de alta resolución en formato DICOM, que son procesadas por el Servicio de Radiodiagnóstico.

### **4. TECNICA DE BIOPSIA**

Las biopsias por fusión se realizaron con un ecógrafo Aloka Arietta V70 equipado con el sistema RVS (Real-time Virtual Sonography) de Hitachi y sonda transrectal multiplanar C41L47RP, montada sobre un stepper fijado a la camilla (figura 11). El abordaje fue transperineal, con antisepsia cutánea mediante povidona yodada y administración de

profilaxis antibiótica (fosfomicina trometamol siguiendo protocolo marcado por el servicio de Medicina Preventiva del HCSC). (Figura 12)



Figuras 11 y 12: Ecógrafo Aloka Arietta V70 y a la derecha, paciente en litotomía para biopsia por fusión con RMN, con el traductor montado en el stepper con la rejilla que guía las punciones. A la derecha de la imagen se encuentra el sensor electromagnético que fusiona las imágenes de RMN y ecografía.

El sistema de fusión emplea un sensor electromagnético colocado junto al stepper. Las imágenes T2 de la RMN se importan en el sistema, se marcan las lesiones sospechosas y se realiza la fusión con la ecografía en tiempo real, identificando puntos anatómicos de referencia (calcificaciones, cuello vesical, quistes, etc.).

El sistema RVS permite un registro deformable para ajustar la imagen de RMN a la anatomía en tiempo real. Además, se graban las zonas biopsiadas y se dejan registradas (figura 13)



Figura 13: fusión en tiempo real de lesión sospechosa en RMN con la visión ecográfica con registro de la zona biopsiada (la imagen blanca lineal corresponde a la aguja de biopsia entrando en la diana).

## 5. PROTOCOLO DE TOMA DE MUESTRAS

Se obtienen al menos:

- 4 cilindros de cada lesión sospechosa (biopsia dirigida).
- 12 cilindros en biopsia sistemática, salvo en pacientes con múltiples biopsias negativas previas y lesiones diana evidentes (en estos casos, se toma mayor número de muestras dirigidas y perilesionales).

Todas las biopsias se realizaron bajo anestesia general. Inicialmente se empleó intubación orotraqueal por la larga duración del procedimiento (hasta 40–50 minutos), pero tras optimizar la técnica, la mayoría se realizaron mediante mascarilla laríngea (duración media: 20–30 minutos).

Durante los tres primeros años, la técnica fue desarrollada por dos urólogas del servicio, siendo estas responsables de la mayoría de las biopsias incluidas en el estudio. Posteriormente se incorporaron otros profesionales al equipo.

## **6. ENVIO Y PROCESAMIENTO ANATOMOPATOLOGICO**

Las muestras se conservaron en formol e identificaron con letras:

- A–F: muestras sistemáticas (ápex a base, en ambos lóbulos).
- G en adelante: muestras dirigidas a lesiones sospechosas.

## **7. INFORME ANATOMOPATOLOGICO**

Los informes fueron emitidos conforme a los criterios ISUP 2019, incluyendo:

- Grado ISUP global y por zona.
- Patrón de Gleason (primario + secundario).
- Número de cilindros afectados y porcentaje de afectación.
- Presencia de carcinoma intraductal o patrón cribiforme.
- Infiltración perineural y/o linfovascular.
- Hallazgos benignos relevantes (p. ej., inflamación, hiperplasia).

## **8. BASE DE DATOS**

Se diseñó una hoja de cálculo con las siguientes variables:

- Fecha de nacimiento y de la biopsia.
- Resultado del tacto rectal (código numérico: no sospechoso, lóbulo derecho, izquierdo o ambos).
- PSA total (ng/ml).
- Volumen prostático (cc) según RMN.
- Densidad de PSA (ng/ml/cc).
- PIRADS de hasta tres lesiones sospechosas.
- Diámetro máximo de la lesión (mm).
- Localización de las lesiones (código numérico).
- Resultado anatomopatológico de lesiones diana (ISUP ó 0 si negativo).
- Hallazgos positivos en muestras sistemáticas.
- Localización de otras muestras positivas.
- Complicaciones (código numérico).



## **9. ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis estadístico de los datos recogidos se llevó a cabo utilizando el software IBM SPSS Statistics versión 26.0. Para garantizar la calidad metodológica del estudio, se contó con la colaboración de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Clínico San Carlos (HCSC), que brindó asesoramiento técnico y estadístico en la planificación y ejecución del análisis.

### **9.1. Análisis descriptivo**

Como primer paso, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio, diferenciando entre variables cuantitativas y cualitativas:

- Para las variables cuantitativas (edad, PSA, volumen prostático y densidad de PSA), se calcularon:

- Media aritmética, como medida de tendencia central;
- Desviación estándar (DE), como medida de dispersión o variabilidad;
- Rango, definido por los valores mínimo y máximo observados, para conocer la amplitud de los datos.

- Para las variables cualitativas (hallazgos en el tacto rectal, clasificación PIRADS de las lesiones detectadas por resonancia magnética multiparamétrica [RMNmp], y presencia o ausencia de complicaciones), se determinaron:

- Frecuencias absolutas (número de casos);
- Frecuencias relativas (porcentaje sobre el total).

Este análisis permitió caracterizar demográfica y clínicamente la muestra, y establecer una primera aproximación a la distribución de los hallazgos.

### **9.2. Análisis de los hallazgos radiológicos (RMNmp)**

Se examinó en profundidad la información proporcionada por la RMNmp, centrándose en los siguientes aspectos:

- El número de lesiones sospechosas identificadas por paciente, clasificando los casos según presentaran una, dos o tres lesiones diana,

- La categoría PIRADS asignada a cada lesión, con especial atención a la distribución entre los grados 3, 4 y 5, que reflejan diferentes niveles de probabilidad de malignidad; Este apartado permitió evaluar el perfil radiológico de la cohorte, así como establecer patrones que podrían correlacionarse con el resultado histológico posterior.

### **9.3. Análisis de correlación entre variables clínicas, analíticas y radiológicas y el resultado de la biopsia**

Se estudió la posible asociación entre diversas variables clínicas, bioquímicas y de imagen con el resultado final de la biopsia dirigida transperineal, diferenciando dos desenlaces principales:

- Biopsia positiva para cáncer de próstata (CaP): cualquier hallazgo histológico compatible con neoplasia.
- Cáncer de próstata clínicamente significativo (csCaP): definido como un resultado con grado de grupo ISUP  $\geq 2$ , es decir, patrones histológicos que justifican una actitud terapéutica activa.

Para ello, se emplearon las siguientes pruebas estadísticas:

- El test t de Student para muestras independientes se aplicó a las variables cuantitativas continuas (PSA, volumen prostático, densidad de PSA), con el objetivo de comparar las medias entre los grupos con y sin CaP, y con y sin csCaP.
- La prueba de Chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) se utilizó para analizar variables cualitativas, como:
  - La localización anatómica de las lesiones (agrupadas en zona periférica vs. zona transicional/anterior, para facilitar el análisis y garantizar tamaño muestral suficiente en cada grupo);
  - La clasificación PIRADS de las lesiones.

Este análisis multivariante permitió explorar qué factores se asocian significativamente con un diagnóstico de cáncer o con tumores clínicamente relevantes, aportando información clave para optimizar la selección de pacientes candidatos a biopsia.

#### **9.4. Análisis temporal y curva de aprendizaje**

Finalmente, se investigó si existía una variación temporal en la tasa de detección de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo, como posible reflejo de la curva de aprendizaje del equipo clínico y radiológico implicado en el estudio.

Para ello, los procedimientos fueron estratificados en dos periodos consecutivos (los primeros 3 años y los siguientes), y se compararon las tasas de diagnóstico en cada uno.

La prueba utilizada para esta comparación fue nuevamente la Chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ), considerando como variables dependientes los resultados de la biopsia (CaP y csCaP).

Este análisis permitió valorar si la experiencia acumulada a lo largo del tiempo tuvo impacto en la eficacia diagnóstica del protocolo utilizado, lo que es especialmente relevante en técnicas emergentes como la biopsia dirigida por RMnmp.

#### **9.5. Análisis de complicaciones:**

Se evaluó la tasa de complicaciones en frecuencia y porcentaje



## RESULTADOS

### 1. ANALISIS DESCRIPTIVO

En esta cohorte de 306 pacientes evaluados mediante resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) y biopsia dirigida por fusión, el análisis descriptivo muestra (tabla X):

- Edad media de 68.4 años (SD8.2), con un rango de 46.6 a 86.7
- Valor medio de antígeno prostático específico (PSA), de 7.19ng/ml (SD 3.92), con un rango de 0.17 a 31.66.
- Volumen prostático medio de 63.02cc (SD 37.92cc) con un rango de 11 a 267.1cc.
- La densidad de PSA (PSA-D), calculada como la cifra de PSA entre el volumen prostático, tuvo una media de 0.145ng/ml/cc(SD 0.112), con un rango de 0.011 a 1.04.

		Edad	PSA(ng/ml)	Volumen próstata(cc)	PSA-D (ng/ml/cc)
N	válido	297	306	291	291
	péridos	9	0	15	15
Media		68.4	7.19	63.016	0.145
SD		8.2	3.92	37.924	0.112
Mínimo		46.6	0.17	11	0.011
Máximo		86.7	31.66	267.1	1.039
Percentiles	25	62.1	4.72	39.38	0.079
	50	68.5	6.19	51	0.114
	75	75	8.5	82.78	0.171

Tabla X: análisis descriptivo de variables cuantitativas continuas

En relación a los hallazgos clínicos, sólo un 15.6% de los pacientes tenían descrito un tacto rectal sospechoso, siendo no sospechoso en el 84.4% restante (tabla XI)

TR		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Negativo	249	81.4	84.4
	Positivo	46	15	15.6
	Total	295	96.4	100
Perdidos sistema		11	3.6	
Total		306	100	

Tabla XI: hallazgos en el tacto rectal

## 2. ANALISIS DE LOS HALLAZGOS RADIOLOGICOS

El 78.6% de los pacientes mostraron una única lesión sospechosa en la RMN (241 pacientes), 57 presentaron 2 lesiones diana, y solo 8 pacientes tuvieron tres lesiones sospechosas. En todos los casos se realizaron biopsias dirigidas a cada diana, remitidas por separado para análisis anatomopatológico (tabla XII).

Número de dianas	Frecuencia	Porcentaje
1	241	78.8
2	57	18.6
3	8	2.6
Total	306	100

Tabla XII: número de pacientes con 1,2 ó 3 dianas sospechosas

Se analizó la categoría PIRADS de las dianas, realizando el análisis por separado, en primer lugar, de la Diana 1 (Tabla XIII), dado que es la que tienen todos los pacientes en común, posteriormente se analizó el número de pacientes con 2 dianas, siendo el 21.4% y se valoró el porcentaje de PIRADS en esta segunda lesión sospechosa (Tabla XIV), y finalmente se analizó la frecuencia de pacientes con 3 lesiones sospechosas, siendo únicamente 8 casos de los 306 estudiados.

- Diana 1: 73 PIRADS 3(23.9%), 182 PIRADS 4(59.5%) y 47 PIRADS 5(15.4%)
- Diana 2: de 65 pacientes con 2 ó 3 dianas positivas, esta segunda fue PIRADS 3 en 25, 4 en 30 y 5 en 10 pacientes.
- Diana 3: solo 8 pacientes con 3 lesiones sospechosas para biopsia dirigida, de los cuales 4 corresponden a PIRADS 3 y 4 a PIRADS 4

Diana 1 PIRADS	Frecuencia	Porcentaje
0	2	0.7
2	2	0.7
3	73	23.9
4	182	59.5
5	47	15.4
Total	306	100

Tabla XIII: Diana 1 PIRADS: hay 2 pacientes con lesiones sin categorizar como PIRADS, descritas únicamente como sospechosas en las resonancias aportadas de otros centros, y otros 2 con lesiones con descripción algo equívoca en los informes, indicadas como PIRADS 2, pero que aún así se decidieron biopsiar de forma dirigida como casos excepcionales.

Diana 2 PIRADS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
0	239	78.1	78.6
3	25	8.2	8.2
4	30	9.8	9.9
5	10	3.3	3.3
Total	304	99.3	100
Perdidos sistema	2	0.7	
Total	306	100	

Tabla XIV: Diana 2 PIRADS

Se analizó el porcentaje de biopsias positivas en pacientes con 1(todos los de la serie), 2 ó 3 lesiones sospechosas.

En el 45.1% de los pacientes la biopsia fue negativa, en el 46.4% fue positiva en una diana, 23 pacientes (7.5%) tuvieron positividad en las 2 dianas y 3 pacientes (1% del total de la muestra) de los 8 con 3 dianas las tuvieron todas positivas. (Tabla XV)

En total se diagnosticó CaP al 54.9% de la cohorte.

N biopsia	Frecuencia	Porcentaje
0	138	45.1%
1	142	46.4%
2	23	7.5%
3	3	1
Total	306	100

Tabla XV: número de dianas con detección de CaP

A continuación, se valora en cuantos pacientes en total sale al menos una biopsia con csCaP (ISUP $\geq$ 2) sin distinguir el número de dianas de cada paciente (Tabla XVI)

Un 48% de los pacientes resultan negativos o con ISUP 1

En el 52% de los pacientes se diagnosticó un cáncer de próstata clínicamente significativo, de estos el 46.4% en una diana, 4.6% en 2 y un 1% (3 pacientes) con 3 lesiones dianas positivas.

Teniendo en cuenta que biopsia positiva en total se obtuvo en el 54.9% de los pacientes, el porcentaje de diagnóstico de nsCaP en nuestro análisis es del 2.9%

N biopsia significativa	Frecuencia	porcentaje
0	147	48
1	142	46.4
2	14	4.6
3	3	1
Total	306	100

Tabla XVI: número de dianas con detección de cáncer de próstata clínicamente significativo

### 3. ANALISIS DE CORRELACION ENTRE VARIABLES CLINICAS, ANALITICAS Y RADIOLOGICAS Y RESULTADO DE LA BIOSIA

- **PSA en función de biopsia positiva (Tabla XVII):** en las biopsias negativas obtenemos una media de cifras de PSA menor que en las positivas (7.51+/-3.9 frente a 6.9 +/-3.9), siendo la diferencia muy pequeña y estadísticamente no significativa entre los 2 grupos, analizándolo mediante t de Student con una p de 0.171.

PSA-Biopsia		
negativa	Media	7.51
	SD	3.9
	Mínimo	0.17
	Máximo	23.25
	P25	4.9
	P50	6.7
	P75	9.3
positiva	Media	6.9
	SD	3.94
	Mínimo	0.47
	Máximo	31.66
	P25	4.61
	P50	5.95
	P75	8.29

## Prueba T Student

### Prueba de muestras independientes

	p-valor	prueba t para la igualdad de medias		
		Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
PSA	.171	.61603	-.26833	1.50039

Tabla XVII: Correlación PSA-biopsia

- **PSA en función de biopsia ISUP $\geq$ 2:** al analizar los pacientes en los que la biopsia es positiva con un ISUP de más de 2, el PSA es algo más alto en el grupo de cáncer de próstata clínicamente significativo con respecto a los negativos o ISUP1 (7.53 +/- 4.72 frente a 7.07 +/- 3.65) pero de nuevo esta diferencia analizada mediante la t de Student no es clínicamente significativa, con una p de 0.389. (Tabla XVIII)

PSA-Biopsia significativa		
negativa	Media	7.07
	SD	3.65
	Mínimo	0.17
	Máximo	23.25
	P25	4.7
	P50	6.25
	P75	8.45
positiva	Media	7.53
	SD	4.72
	Mínimo	0.8
	Máximo	31.66
	P25	4.8
	P50	5.98
	P75	9.35

## Prueba T Student

### Prueba de muestras independientes

	p-valor	prueba t para la igualdad de medias		
		Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
PSA	.389	-.45486	-1.49158	.58187

Tabla XVIII: correlación PSA-biopsia significativa

- **Volumen prostático y densidad de PSA en función de biopsia positiva** (Tabla XIX): La media de volumen prostático en los pacientes con biopsias negativas fue mayor que aquellos con biopsia positiva (75.89cc +/- 41.27 frente a 51.71 +/- 30.66cc), siendo la diferencia estadísticamente significativa con una p<0.001

- En cuanto a la densidad de PSA, se observa una mayor densidad en las biopsias positivas frente a las negativas (0.162 +/- 0.12 frente a 0.124 +/-0.1) siendo la diferencia estadísticamente significativa con una p de 0.004

Biopsia		Volumen prostático(cc)	PSA-D(ng/ml/cc)
negativa	Media	75.9	0.125
	SD	41.27	0.099
	Mínimo	17.5	0.001
	Máximo	267.1	0.544
	P25	48	0.682
	P50	69.595	0.091
	P75	96	0.151
positiva	Media	51.72	0.162
	SD	30.66	0.12
	Mínimo	11	0.012
	Máximo	201.8	1.039
	P25	32.72	0.981
	P50	44.13	0.134
	P75	61	0.187

## Prueba T Student

### Prueba de muestras independientes

	p-valor	prueba t para la igualdad de medias		
		Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
tamaño prostático(cc)	<b>.000</b>	24.17664	15.68423	32.66904
Densidad de PSA	<b>.004</b>	-.037409678	-.063019401	-.011799956

Tabla XIX: correlación volumen prostático y densidad de PSA con biopsia positiva

- **Volumen prostático y densidad de PSA en función de biopsia ISUP $\geq$ 2** (Tabla XX): Al analizar los dos datos previos en función de la obtención de una biopsia positiva de CaP ISUP 2 o mayor, vuelve a verse esta diferencia, pero en este caso no es estadísticamente significativa en ninguna de las 2 variables, aunque con tendencia a la significación, con p de 0.07 para el volumen prostático y de 0.06 para la PSA-D
- Tamaño prostático relacionado con biopsia negativa e ISUP 1 65.23 +/-38.1
- Tamaño prostático con ISUP 2 o más 55.76 +/-36.8
- Densidad de PSA en negativa e ISUP 1 0.13 +/-0.11
- Densidad de PSA en ISUP 2 ó más 0.17 +/- 0.12

Biopsia ISUP $\geq$ 2		Volumen prostático(cc)	PSA-D(ng/ml/cc)
negativa	Media	65.23	0.138
	SD	38.06	0.11
	Mínimo	17.5	0.001
	Máximo	267.1	1.039
	P25	41	0.75
	P50	53	0.108
	P75	85	0.168
positiva	Media	55.76	0.167
	SD	3.81	0.116
	Mínimo	11	0.036
	Máximo	201.8	0.851
	P25	31.75	0.096
	P50	43.82	0.148
	P75	71.75	0.205

## Prueba T Student

### Prueba de muestras independientes

	prueba t para la igualdad de medias			
	p-valor	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
tamaño prostático(cc)	<b>.071</b>	9.46765	- .83204	19.76735
Densidad de PSA	<b>.061</b>	-.029139344	-.059576603	.0012979152

Tabla XX: correlación volumen prostático y densidad de PSA con biopsia positiva significativa

- **Localización y resultado de biopsia** (Tabla XXI): se dividió la localización de las dianas sospechosas zona periférica y zona transicional-anterior. El resultado se analizó mediante la prueba de chi-cuadrado, y aunque existe un evidente mayor porcentaje de biopsias positivas en la zona periférica con respecto a la transicional (71.3% frente a 28.7%) dicha diferencia no es estadísticamente significativa, con una chi cuadrado de 0.628. También se observa que en números absolutos hay más lesiones sospechosas en la próstata periférica que en la transicional- anterior (214 frente a 91)

Localización y biopsia		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
negativa	periférica	97	68.3	68.8
	transicional	44	31	31.2
	Total	17.5	0.001	
	Máximo	141	99.3	100
	Perdidos sistema	1	0.7	
positiva	Periférica	117	71.3	71.3
	Transicional	47	28.7	28.7
	Total	164	100	100

Tabla XXI: localización en función de biopsia

### Pruebas de chi-cuadrado

	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.628

- **Localización y biopsia significativa** (Tabla XXII): Al analizar la relación entre localización y biopsia ISUP 2 o mayor, la detección aumenta en la zona periférica con respecto a la transicional pero la diferencia tampoco es estadísticamente significativa (Chi cuadrado de Pearson 0.090)

Localización y biopsia significativa		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
negativa	periférica	157	67.4	67.7
	transicional	75	32.2	32.3
	Total	232	99.6	100
	Máximo	141	99.3	100
	Perdidos sistema	1	0.4	
positiva	Periférica	57	78.1	78.1
	Transicional	16	21.9	21.9
	Total	73	100	100

### Pruebas de chi-cuadrado

	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.090

Tabla XXII: localización y biopsia significativa.

- **PIRADS de lesión diana con resultado de biopsia** (Tabla XXIII): Existe una relación ascendente en la detección de biopsias positivas en función de un PIRADS mayor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa., con una Chi cuadrado  $< 0.0001$

PIRADS con biopsia positiva		Frecuencia	Porcentaje
3	Negativa	50	68.5
	Positiva	23	31.5
	Total	73	100
4	Negativa	84	46.2
	Positiva	98	53.8
	Total	182	100
5	Negativa	6	12,8
	Positiva	41	87.2
	Total	47	100

### Pruebas de chi-cuadrado

	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.000

Tabla XXIII: PIRADS de lesión diana con resultado de biopsia positiva

- **PIRADS de lesión diana con resultado de biopsia positiva significativa** (ISUP $\geq$ 2) (Tabla XXIV): Esta diferencia en mayor detección de biopsias positivas al aumentar el grado PIRADS se mantiene en la detección de casos de csCap, siendo también estadísticamente significativa, con una Chi cuadrado  $< 0.0001$ .

PIRADS con biopsia significativa		Frecuencia	Porcentaje
3	Negativa	64	87.7
	Positiva	9	12.3
	Total	73	100
4	Negativa	140	76.9
	Positiva	42	23.1
	Total	182	100
5	Negativa	26	55,3
	Positiva	21	44.7
	Total	47	100

## Pruebas de chi-cuadrado

	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.000

Tabla XXIV: PIRADS de diana con biopsia positiva significativa

- **Análisis de cuantas de las biopsias que fueron positivas fueron ISUP $\geq$ 2** (Tabla XXV): se analiza cuantas de las lesiones positivas divididas en función del grado PIRADS de la RMNmp fueron clínicamente significativas. De las PIRADS 3 positivas, un 39.1% fueron significativas, con un 42.9% de las PIRADS 4 y un 51.2% de las PIRADS 5; por lo que se sigue viendo una tendencia ascendente en significación de la lesión en función de su grado radiológico.

Biopsia positiva con biopsia significativa			Frecuencia	Porcentaje
3	Negativa	negativa	50	100
	Positiva	Negativa	14	60.9
		Positiva	9	39.1
		Total	23	100
4	Negativa	Negativa	84	100
	Positiva	Negativa	56	57.1
		Positiva	42	42.9
		Total	98	100
5	Negativa	Negativa	20	48.8
	Positiva	Negativ	20	48.8
		Positiva	21	51.2
		Total	41	100

Tabla XXV: biopsias positivas que son clínicamente significativas en función del PIRADS

#### 4. ANALISIS TEMPORAL Y CURVA DE APRENDIZAJE

Dada la aparición de la pandemia en medio de la curva de aprendizaje, decidimos dividir el análisis temporal entre los 4 primeros años y los 2 últimos de la serie analizada. Analizamos la concordancia en detección de lesiones positivas, en lesiones clínicamente significativas y la diferencia entre los 2 grupos de fechas. Se ve que la detección de lesiones aumenta ligeramente en el segundo grupo de un 50.3% a un 59.8% y asimismo la detección de lesiones clínicamente significativas, aunque menos, de 23.1% a 25.2%. No obstante, la diferencia es pequeña y estadísticamente no significativa. (tablas XXVI y XXVII)

La detección global de lesiones positivas en la serie fue de 53.6%, y de csCaP del 23.9%.

Grupo fecha-biopsias positivas		Frecuencia	Porcentaje
2018-21	NO	99	49.7
	SI	100	50.3
	Total	199	100
2022-2023	NO	43	40.2
	SI	64	59.8
	Total	107	100

Tabla XXVI: detección de biopsias positivas por fechas

Grupo fecha-biopsias significativas		Frecuencia	Porcentaje
2018-21	NO	153	76.9
	SI	46	23.1
	Total	199	100
2022-2023	NO	80	74.8
	SI	27	25.2
	Total	107	100

Tabla XXVI: detección de biopsias positivas significativas por fechas.

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.110

**grupofecha \* Concordancia sig**

Vista la escasa diferencia por tiempos, la curva de aprendizaje globalmente no muestra ningún cambio gráfico evidente (figura 14)

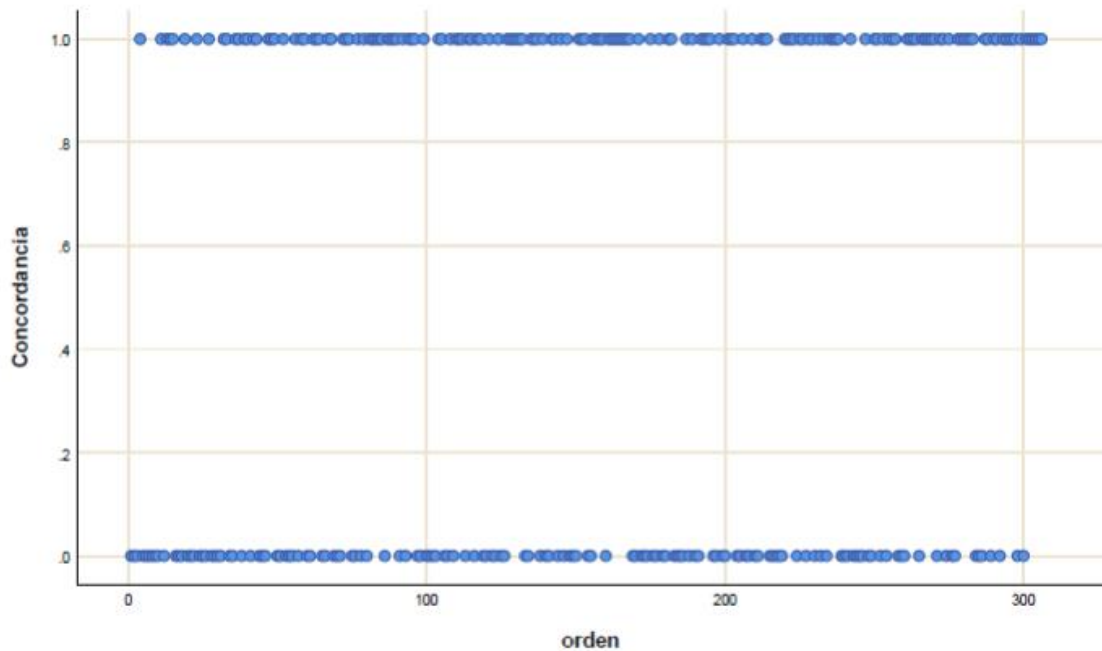


Figura 14: diferencias en la concordancia global en los dos grupos de tiempo analizados, donde apenas se ve diferencia, salvo una mayor densidad de positivos, leve, en el segundo grupo (arriba en la gráfica).

## 5. COMPLICACIONES:

En nuestra serie de biopsias por fusión con RMN, todas ellas realizada por vía transperineal, el porcentaje de complicaciones es bajo, en total se complicaron el 6.9% de los pacientes, siendo todas complicaciones leves, grado I-II de la escala de Clavien Dindo(91,92): (tabla XXVII)

- 9 casos de hematuria (2.9%), que no requirieron intervención más allá de aumentar la diuresis con ingesta hídrica.
- 6 retenciones agudas de orina(RAO) (2%), que requirieron sondaje vesical.
- 1 ITU febril que requirió ATB prolongado.
- 2 pacientes refirieron molestias perineales o escrotales persistentes al acudir a la consulta de resultados.
- 3 rectorragias leves.

COMPLICACIONES	Frecuencia	Porcentaje
NO	285	93.1
1	9	2.9
2	6	2
3	1	0.3
4	2	0.7
5	3	1
TOTAL	306	100

Tabla XXVII: complicaciones de biopsia

Códigos de la Tabla XXVII: 1- hematuria

2- RAO

3- Infección urinaria febril

4- Molestias perineales o escrotales

5- rectorragia leve



## DISCUSION

Los resultados más relevantes del estudio son:

**1. La densidad del PSA (PSA-D) es un mejor predictor aislado para el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo que el PSA aislado.**

¿Por qué este resultado es el más destacado?:

- Mayor valor discriminativo: a diferencia del PSA total, la PSA-D mostró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin cáncer de próstata, y también entre cáncer de próstata no significativo y clínicamente significativo.
- Implica un cambio en la práctica clínica. Refuerza la necesidad de no tomar decisiones basadas únicamente en la cifra total de PSA; sino incorporar el volumen prostático para calcular la PSA-D, lo cual mejora la selección de pacientes para biopsia.
- Reducción del sobrediagnóstico: Emplear PSA-D como criterio puede ayudar a evitar biopsias innecesarias en pacientes con PSA elevado pero baja densidad, disminuyendo riesgos y ansiedad.
- Facilidad de aplicación en la práctica clínica diaria: se basa en dos parámetros fácilmente obtenibles (PSA y volumen prostático), por lo que puede implementarse en cualquier entorno clínico urológico habitual.

En el trabajo de Yusim et al., de 2020 se llega a la conclusión de que el PSA-D predice mejor el cáncer de próstata clínicamente significativo que el PSA total aislado. En ese caso lo evalúan en hombres sometidos a biopsia de próstata ecodirigida TR, demostrando para PSA-D un área bajo curva de 0.78 para predecir csCaP, superior a la de 0.64 para PSA. En este estudio una PSA-D < 0.09 ng/ml/cc indica solo un 4% de probabilidad de csCaP, con una mayor tasa de diagnósticos en pacientes con PSA-D entre 0.09 y 0.19 y un volumen prostático < 33ml(44).

En la mayoría de los estudios, la PSA-D  $\geq 0,15$  ng/ml/cc es el umbral más utilizado para predecir csCaP, con valores de sensibilidad y especificidad que varían según el estudio, pero con un área bajo la curva (AUC) de 0,72-0,81 para PSAD sola y hasta 0,80-0,85 cuando se combina con PI-RADS(93,94).

En nuestro estudio se evidencia que la mayoría de las biopsias positivas corresponden a pacientes con PSA-D>0.13 y las clínicamente significativas a los que tenían PSA-D>0.15.

## **2. La biopsia dirigida transperineal por fusión con RMN es una técnica eficaz y segura para el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo**

Justificación:

- Alta tasa de detección de csCaP (ISUP $\geq$ 2): la técnica permitió diagnosticar cáncer clínicamente significativo en el 52% de los pacientes. Con un 55% global de biopsias positivas, hay un porcentaje bajo de detección de cáncer no significativo, lo que traduce una alta rentabilidad de este método diagnóstico.
- Capacidad para biopsiar lesiones específicas: a dirigir la diana a las lesiones PIRADS 3-5 detectadas por RMNmp, se mejora la precisión diagnóstica y se reduce el sobrediagnóstico.
- Se realiza por vía transperineal, lo que reduce las complicaciones con respecto a la TR. En nuestro estudio hay un 6-9% de complicaciones, todas de carácter leve, lo que respalda la seguridad de esta vía de abordaje.
- Aplicabilidad práctica y reproductibilidad. La técnica demostró eficacia incluso durante el período de aprendizaje, con resultados estables a lo largo del tiempo, evidenciando una discreta mejoría evolutiva. Esto demuestra su utilidad clínica en centros con experiencia progresiva.

En grandes series revisadas, la tasa de detección global de cáncer de próstata oscila entre 56% y 74%. La detección de cáncer clínicamente significativo (definido como ISUP  $\geq$ 2 o Gleason  $\geq$ 7) se sitúa entre 42% y 63%(95,96), si bien los resultados varían bastante en función de la incidencia en cada grupo poblacional(97,98). Consideramos que nuestros resultados se encuentran en una media bastante aceptable para el poco tiempo de aplicación de la técnica de nuestro grupo.

En cuanto a las complicaciones, la biopsia transperineal guiada por fusión presenta una baja tasa de complicaciones. Las infecciones graves son muy infrecuentes (<1%), y la mayoría de las complicaciones son menores (hematuria, retención urinaria, dolor perineal), con tasas globales de complicaciones menores entre 8% y 12%(99).

**3. Junto con la densidad de PSA, la predicción de cáncer de próstata clínicamente significativo viene marcada por el grado PIRADS de las lesiones sospechosas.**

En nuestra serie, la detección de cáncer de próstata aumenta junto con el grado PIRADS de las lesiones diana, aumentando del 32 al 87% entre PIRADS 3 y 5 y en el caso de los tumores clínicamente significativos, del 12 al 45%.

Las calculadoras de riesgo basadas en estudios poblacionales extensos incluyen tanto la densidad de PSA como las lesiones sospechosas en resonancia entre sus predictores, lo que corrobora los resultados de nuestro estudio.

En otros estudios, dentro de la variabilidad por zonas geográficas, la tasa de detección de cáncer de próstata en biopsias dirigidas es de aproximadamente 15% para PI-RADS 3, 39-54% para PI-RADS 4 y 74-84% para PI-RADS 5. El valor predictivo positivo (VPP) y la sensibilidad aumentan con la categoría PI-RADS(70,100,101).

Los datos de nuestro trabajo corroboran los resultados de estudios previos, con densidad de PSA (PSA-D) y categoría PIRADS como principales factores predictores de cáncer de próstata clínicamente significativo.



## CONCLUSIONES

1. El cáncer de próstata constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial, con una incidencia creciente asociada al envejecimiento de la población. Su pronóstico mejora significativamente mediante estrategias de detección precoz.
2. Alta rentabilidad diagnóstica de la RMN multiparamétrica combinada con biopsia dirigida por fusión: esta estrategia diagnóstica permitió detectar cáncer de próstata en el 54.9% de los pacientes biopsiados, siendo clínicamente significativo (ISUP  $\geq 2$ ) en el 52% de los casos. Estos resultados respaldan firmemente la utilidad de esta combinación como herramienta de primera línea en la evaluación de sospecha de cáncer prostático.
3. La densidad de PSA se confirma como un predictor más fiable que el PSA total: el valor absoluto de PSA no discriminó entre pacientes con y sin cáncer, mientras que una PSA-D superior a 0.15 ng/ml/cc se asoció de forma significativa tanto con positividad en la biopsia como con cáncer clínicamente relevante.
4. El volumen prostático reducido se asocia a mayor probabilidad de detección tumoral: Se evidenció una correlación inversa significativa entre el volumen prostático y la tasa de detección, probablemente atribuible al aumento relativo de PSA en próstatas de menor tamaño.
5. El sistema PIRADS se correlaciona de forma robusta con la presencia de cáncer clínicamente significativo: Las lesiones PIRADS 5 mostraron una alta tasa de biopsias positivas (87,2% ) y una elevada proporción de tumores clínicamente relevantes (44.7%), lo que refuerza su valor predictivo y su papel en la selección de dianas para biopsia.
6. Mayor frecuencia de detección tumoral en lesiones localizadas en la zona periférica: aunque no alcanzó significación estadística, se observó una tendencia a mayor tasa de positividad de las lesiones periféricas frente a las de la zona transicional.
7. Curva de aprendizaje estable con ligera mejoría progresiva: desde la implementación de la técnica en 2018, no se observaron diferencias significativas en la tasa global de detección, aunque se aprecia una tendencia ascendente compatible con una optimización progresiva de la técnica.

8. La biopsia transperineal por fusión demostró un perfil de seguridad favorable: la tasa global de complicaciones fue baja (6,9%), y todas fueron de carácter leve. Estos datos apoyan esta vía de abordaje como alternativa segura y bien tolerada frente a la tradicional vía transrectal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.
2. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* [Internet]. enero de 2020 [citado 8 de junio de 2025];77(1):38-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283819306190>
3. W.H.O. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. 2020. 2021. <https://gco.iarc.fr/today/home>.
4. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. 2017; Disponible en: <http://www.uicc.org/tnm/>
5. D'Amico, A.V., et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 1998. 280: 969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>
6. MOul JW et al. Prostate staging. AJCC TNM staging 8th Edition [Internet]. Disponible en: <https://www.facs.org/search/?searchTerm=prostate+cancer+stage&sort=relevance&page=1>
7. Ploussard G, Manceau C, Beauval JB, Lesourd M, Almeras C, Gautier JR, et al. Decreased accuracy of the prostate cancer EAU risk group classification in the era of imaging-guided diagnostic pathway: proposal for a new classification based on MRI-targeted biopsies and early oncologic outcomes after surgery. *World J Urol* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 21 de junio de 2025];38(10):2493-500. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-019-03053-6>
8. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. octubre de 2017;3(4-5):487-97.
9. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, Spratt DE, Kollmeier MA, McBride S, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 21 de junio de 2025];120(5B):E87-95. Disponible en: <https://bjui--journals-onlinelibrary-wiley-com.m-husc.a17.csinet.es/doi/10.1111/bju.13903>
10. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 6 de abril de 2024 [citado 21 de junio de 2025];22(3):140-50. Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/22/3/article-p140.xml>

11. Gnanapragasam VJ, Lophatananon A, Wright KA, Muir KR, Gavin A, Greenberg DC. Improving Clinical Risk Stratification at Diagnosis in Primary Prostate Cancer: A Prognostic Modelling Study. *PLOS Med* [Internet]. 2 de agosto de 2016 [citado 22 de junio de 2025];13(8):e1002063. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002063>
12. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 [citado 22 de junio de 2025];137(7):1749-57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.29538>
13. Moyer, V.A., et al. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [Internet]. [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www-acpjournals-org.m-husc.a17.csinet.es/doi/epdf/10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459>
14. Anderson, B.B., et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer - ClinicalKey [Internet]. [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.m-husc.a17.csinet.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0302283816308806?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0302283816308806%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fbvcs.cm.c17.net%2F>
15. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol*. septiembre de 2012;36(9):1346-52.
16. Stroomberg HV, Larsen SB, Kjær Nielsen T, Helgstrand JT, Brasso K, Røder A. Outcomes of Biopsy Grade Group 1 Prostate Cancer Diagnosis in the Danish Population. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2024 [citado 22 de junio de 2025];7(4):770-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931123002201>
17. Zareba P, Zhang J, Yilmaz A, Trpkov K. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus on Gleason grading in contemporary practice. *Histopathology* [Internet]. 2009 [citado 22 de junio de 2025];55(4):384-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2559.2009.03405.x>
18. Baboudjian M, Roumigué M, Peltier A, Oderda M, Barret E, Fromont G, et al. Grade group 1 prostate cancer on biopsy: are we still missing aggressive disease in the era of image-directed therapy? *World J Urol* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 22 de junio de 2025];40(10):2423-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-022-04130-z>
19. Wang, Y., et al. Predictive Factors for Gleason Score Upgrading in Patients with Prostate Cancer after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis | *Urologia Internationalis* | Karger Publishers [Internet]. [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: <https://karger-com.m->

husc.a17.csinet.es/uin/article/107/5/460/836054/Predictive-Factors-for-Gleason-Score-Upgrading-in

20. Schoots, I.G., et al. Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review - ClinicalKey [Internet]. [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.m-husc.a17.csinet.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S030228381401166X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS030228381401166X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fbvscsm.c17.net%2F>
21. Inoue LYT, Trock BJ, Partin AW, Carter HB, Etzioni R. Modeling Grade Progression In An Active Surveillance Study. *Stat Med* [Internet]. 15 de marzo de 2014 [citado 22 de junio de 2025];33(6):930-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955104/>
22. Tilki D, Chen MH, Huland H, Graefen M, D'Amico AV. Mortality Risk for Patients with Biopsy Gleason Grade Group 1 Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. diciembre de 2024;7(6):1520-6.
23. Van der Kwast TH, Roobol MJ. Defining the threshold for significant versus insignificant prostate cancer. *Nat Rev Urol*. agosto de 2013;10(8):473-82.
24. Preisser F, Cooperberg MR, Crook J, Feng F, Graefen M, Karakiewicz PI, et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol*. junio de 2020;3(3):270-80.
25. Overland MR, Washington SL, Carroll PR, Cooperberg MR, Herlemann A. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer: yes, but for whom? *Curr Opin Urol*. noviembre de 2019;29(6):605-11.
26. Ferguson RS. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture aspiration. *Am J Surg*. 1930;9:507.
27. Majsem et al. Aspiration biopsy of the prostate gland. *Urol Clin NorthAmerica*. 1988;15:4.
28. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. octubre de 1993;42(4):365-74.
29. Galetti TP. Is digital rectal examination still useful in prostate cancer diagnosis? YES! *Urol J* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 22 de junio de 2025];86(1):34-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0391560319834463>
30. 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* [Internet]. 1 de marzo de 1999 [citado 22 de junio de 2025];161(3):835-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534701617853>

31. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam - ClinicalKey [Internet]. [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.m-husc.a17.csinet.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0302283808004168?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0302283808004168%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fbvcs.cm.c17.net%2F>
32. Prebay ZJ, Medairos R, Doolittle J, Langenstroer P, Jacobsohn K, See WA, et al. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. *The Prostate* [Internet]. 2021 [citado 22 de junio de 2025];81(14):1064-70. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.24203>
33. Tosoian JJ et al. Prostate cancer biomarkers, en *Campbell-Walsh-Wein Urology* 13th ed. [Internet]. [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.m-husc.a17.csinet.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323884051001632?scrollTo=%23top>
34. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 8 de octubre de 1987;317(15):909-16.
35. Yuan JJ, et. al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1992;147:810-4.
36. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*. 1996;7:3-16.
37. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 27 de mayo de 2004;350(22):2239-46.
38. Nordström T, Adolfsson J, Grönberg H, Eklund M. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *J Natl Cancer Inst*. diciembre de 2016;108(12):djw165.
39. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Catto JW, Dedman D, Donovan JL, et al. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *Eur Urol*. abril de 2008;53(4):777-84.
40. Gill N, Zouwail S, Joshi H. Prostate-Specific Antigen: a Review of Assay Techniques, Variability and Their Clinical Implications. *BioNanoScience* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 23 de junio de 2025];8(2):707-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12668-017-0465-4>
41. Denijs FB, van Harten MJ, Meenderink JJJ, Leenen RCA, Remmers S, Venderbos LDF, et al. Risk calculators for the detection of prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. septiembre de 2024;27(3):544-57.

42. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, Salciccia S, Gentilucci A, Di Pierro G, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 15 de mayo de 2020;6(3):463-78.
43. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. abril de 2018;21(1):57-63.
44. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep*. 17 de noviembre de 2020;10(1):20015.
45. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, Hanson KA, Collins GN, Sech SM, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology*. abril de 1997;49(4):548-57.
46. de Vos II, Drost FJH, Bokhorst LP, Alberts AR, van Gelder M, Herman EM, et al. Prostate cancer risk assessment by the primary care physician and urologist: transabdominal- versus transrectal ultrasound prostate volume-based use of the Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator. *Transl Androl Urol*. 28 de febrero de 2023;12(2):241-8.
47. Hamzaoui D, Montagne S, Granger B, Allera A, Ezziane M, Luzurier A, et al. Prostate volume prediction on MRI: tools, accuracy and variability. *Eur Radiol*. julio de 2022;32(7):4931-41.
48. Choe S, Patel HD, Lanzotti N, Okabe Y, Rac G, Shea SM, et al. MRI vs Transrectal Ultrasound to Estimate Prostate Volume and PSAD: Impact on Prostate Cancer Detection. *Urology*. enero de 2023;171:172-8.
49. Wang S, Kozarek J, Russell R, Drescher M, Khan A, Kundra V, et al. Diagnostic Performance of Prostate-specific Antigen Density for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. abril de 2024;7(2):189-203.
50. Haj-Mirzaian A, Burk KS, Lacson R, Glazer DI, Saini S, Kibel AS, et al. Magnetic Resonance Imaging, Clinical, and Biopsy Findings in Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 4 de marzo de 2024;7(3):e244258.
51. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. octubre de 2012;110(7):942-8.
52. Correas JM, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*. marzo de 2021;39(3):661-76.
53. Mannaerts CK, Engelbrecht MRW, Postema AW, van Kollenburg RAA, Hoeks CMA, Savci-Heijink CD, et al. Detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naïve men: direct comparison of systematic biopsy, multiparametric MRI- and

- contrast-ultrasound-dispersion imaging-targeted biopsy. *BJU Int.* octubre de 2020;126(4):481-93.
54. Grey ADR, Scott R, Shah B, Acher P, Liyanage S, Pavlou M, et al. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol.* marzo de 2022;23(3):428-38.
  55. Hofbauer SL, Luger F, Harland N, Plage H, Reimann M, Hollenbach M, et al. A non-inferiority comparative analysis of micro-ultrasonography and MRI-targeted biopsy in men at risk of prostate cancer. *BJU Int.* mayo de 2022;129(5):648-54.
  56. Ghai S, Perlis N, Atallah C, Jokhu S, Corr K, Lajkosz K, et al. Comparison of Micro-US and Multiparametric MRI for Prostate Cancer Detection in Biopsy-Naive Men. *Radiology.* noviembre de 2022;305(2):390-8.
  57. Ghai S, Eure G, Fradet V, Hyndman ME, McGrath T, Wodlinger B, et al. Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification. *J Urol.* agosto de 2016;196(2):562-9.
  58. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* septiembre de 2019;76(3):340-51.
  59. 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* [Internet]. enero de 2016 [citado 26 de junio de 2025];69(1):16-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467207/>
  60. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* [Internet]. 1 de abril de 2012 [citado 26 de junio de 2025];22(4):746-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>
  61. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* julio de 2013;23(7):2019-29.
  62. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology.* enero de 2018;286(1):186-95.
  63. Johnson DC, Raman SS, Mirak SA, Kwan L, Bajgiran AM, Hsu W, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol.* mayo de 2019;75(5):712-20.
  64. Yaxley WJ, Nouhaud FX, Raveenthiran S, Franklin A, Donato P, Coughlin G, et al. Histological findings of totally embedded robot assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) specimens in 1197 men with a negative (low risk)

- preoperative multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) prostate lobe and clinical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* junio de 2021;24(2):398-405.
65. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 de abril de 2019;4(4):CD012663.
  66. Wei JT, Barocas D, Carlsson S, Coakley F, Eggener S, Etzioni R, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part II: Considerations for a Prostate Biopsy. *J Urol.* julio de 2023;210(1):54-63.
  67. Pinsky PF, Parnes H. Screening for Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 12 de abril de 2023 [citado 27 de junio de 2025];388(15):1405-14. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2209151>
  68. Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody T. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology.* enero de 1996;47(1):59-66.
  69. Raychaudhuri R, Lin DW, Montgomery RB. Prostate Cancer: A Review. *JAMA* [Internet]. 22 de abril de 2025 [citado 28 de junio de 2025];333(16):1433-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.0228>
  70. Oerther B, Nedelcu A, Engel H, Schmucker C, Schwarzer G, Brugger T, et al. Update on PI-RADS Version 2.1 Diagnostic Performance Benchmarks for Prostate MRI: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* agosto de 2024;312(2):e233337.
  71. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 10 de mayo de 2018;378(19):1767-77.
  72. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* enero de 2019;20(1):100-9.
  73. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* abril de 2019;75(4):570-8.
  74. A Prospective Multicenter Comparison Study of Risk-adapted Ultrasound-directed and Magnetic Resonance Imaging-directed Diagnostic Pathways for Suspected Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men - PubMed [Internet]. [citado 28 de junio de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341658/>
  75. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with

- Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* julio de 2020;204(1):24-32.
76. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int.* febrero de 2021;127(2):175-8.
  77. Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* diciembre de 2017;120:180-93.
  78. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* mayo de 2011;185(5):1650-5.
  79. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst.* julio de 2015;107(7):djv095.
  80. Roobol MJ, Verbeek JFM, van der Kwast T, Kümmerlin IP, Kweldam CF, van Leenders GJLH. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol.* julio de 2017;72(1):45-51.
  81. Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, Goodman PJ, Vickers A, Hernandez J, et al. Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer. *Urology.* junio de 2014;83(6):1362-7.
  82. Connor MJ, Gorin MA, Eldred-Evans D, Bass EJ, Desai A, Dudderidge T, et al. Landmarks in the evolution of prostate biopsy. *Nat Rev Urol.* abril de 2023;20(4):241-58.
  83. Bennett HY, Roberts MJ, Doi S a. R, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect.* junio de 2016;144(8):1784-91.
  84. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, Kaufman RP, Bernstein A, Avulova S, et al. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. *J Urol.* febrero de 2024;211(2):205-13.
  85. 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.* mayo de 2006;175(5):1605-12.
  86. Wagenveld IM, Osses DF, Groenendijk PM, Zijta FM, Busstra MB, Rociu E, et al. A Prospective Multicenter Comparison Study of Risk-adapted Ultrasound-directed and Magnetic Resonance Imaging-directed Diagnostic Pathways for Suspected Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol.* septiembre de 2022;82(3):318-26.

87. Windisch O, Valerio M, Yee CH, Gontero P, Bakir B, Kastner C, et al. Biopsy strategies in the era of mpMRI: a comprehensive review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* junio de 2025;28(2):288-97.
88. Hosseiny M, Shakeri S, Felker ER, Lu D, Sayre J, Ahuja P, et al. 3-T Multiparametric MRI Followed by In-Bore MR-Guided Biopsy for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer After Prior Negative Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* septiembre de 2020;215(3):660-6.
89. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol.* abril de 2019;75(4):582-90.
90. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citado 28 de junio de 2025]. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910038?utm\\_source=openvidence](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910038?utm_source=openvidence)
91. Yoon PD, Chalasani V, Woo HH. Use of Clavien-Dindo classification in reporting and grading complications after urological surgical procedures: analysis of 2010 to 2012. *J Urol.* octubre de 2013;190(4):1271-4.
92. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* agosto de 2009;250(2):187-96.
93. Frisbie JW, Van Besien AJ, Lee A, Xu L, Wang S, Choksi A, et al. PSA density is complementary to prostate MP-MRI PI-RADS scoring system for risk stratification of clinically significant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* junio de 2023;26(2):347-52.
94. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wiczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS™ for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol.* septiembre de 2017;198(3):575-82.
95. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int.* julio de 2018;122(1):40-9.
96. Mortezaei A, Märzendorfer O, Donati OF, Rizzi G, Rupp NJ, Wettstein MS, et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Fusion Guided Targeted Biopsy Evaluated by Transperineal Template Saturation Prostate Biopsy for the Detection and Characterization of Prostate Cancer. *J Urol.* agosto de 2018;200(2):309-18.
97. Wei C, Szewczyk-Bieda M, Bates AS, Donnan PT, Rauchhaus P, Gandy S, et al. Multicenter Randomized Trial Assessing MRI and Image-guided Biopsy for Suspected Prostate Cancer: The MULTIPROS Study. *Radiology.* julio de 2023;308(1):e221428.

98. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO, van der Leest MG, Kummer JA, Vreuls W, et al. Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate? *Eur Urol Oncol.* abril de 2020;3(2):216-23.
99. Buller D, Sahl J, Staff I, Tortora J, Pinto K, McLaughlin T, et al. Prostate Cancer Detection and Complications of Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-fusion Guided Prostate Biopsies. *Urology.* julio de 2023;177:109-14.
100. Chiu PKF, Leow JJ, Chiang CH, Mok A, Zhang K, Hsieh PF, et al. Prostate Health Index Density Outperforms Prostate-specific Antigen Density in the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer in Equivocal Magnetic Resonance Imaging of the Prostate: A Multicenter Evaluation. *J Urol.* julio de 2023;210(1):88-98.
101. Hofbauer SL, Maxeiner A, Kittner B, Heckmann R, Reimann M, Wiemer L, et al. Validation of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for the Detection of Prostate Cancer. *J Urol.* octubre de 2018;200(4):767-73.

## **ANEXOS**

Las imágenes sin referencia bibliográfica son de autoría propia de la doctoranda firmante de este trabajo.

