TESIS DOCTORAL

Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

BIOPSIA DE PRÓSTATA POR FUSIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

HÉCTOR AYERRA PÉREZ

Directores:

Dr. J. F. Barba Abad

Dr. I. García-Alonso Montoya

Vitoria-Gasteiz, 2024

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, el Dr. Javier Fermín Barba Abad y el Dr. Ignacio García-Alonso Montoya, por su paciencia, confianza y consejo en los momentos más complicados de este proyecto común.

A Rubén, Natalia, Julene, Javi, Javier y demás amigos y compañeros del Hospital Universitario Araba, por su ayuda altruista y la oportunidad de disfrutar juntos de nuestro trabajo.

A Papá y Mamá, por inculcarme con su ejemplo vital el valor del amor, el esfuerzo, la perseverancia y el sacrificio. "Sé lo que tú quieras, pero sé la mejor versión de ti mismo".

A Sandra, por su apoyo infinito, cariño y comprensión. Por su sacrificio diario y generoso en favor de mi sueño.

A Leyre y Juanki, por formar parte de mi mayor tesoro, mi familia.

A Los Perlas, La Tropa, Casa Nano y Cangrejos, la familia que he tenido la suerte de poder elegir.

A Quien ilumina mi camino, ojalá Principio y fundamento de mi vida.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS 8

ÍNDICE DE TABLAS 12

ÍNDICE DE GRÁFICAS 16

ÍNDICE DE IMÁGENES 20

INTRODUCCIÓN 24

1.1. Contextualización del Cáncer de Próstata 26
1.1.1. Epidemiología 26
1.1.2. Diagnóstico precoz 27
1.1.3. Anatomía Patológica 30
1.1.4. Significancia clínica del cáncer de próstata 35

1.2. Diagnóstico convencional del cáncer de próstata. Ecografía transrectal y biopsia aleatoria. 38

1.3. Nuevas técnicas diagnósticas 40
1.3.1. Resonancia Magnética 40
1.3.2. Muestreo aleatorizado o dirigido a la lesión 46
1.3.3. Dispositivos de biopsia de próstata por fusión 48
Registro cognitivo, fusión software y biopsia "in-bore" de las lesiones 48
Acoplamiento rígido y elástico de contornos prostáticos 50
Abordaje transrectal y transperineal 50
Nuestra experiencia 51

1.4. Terapia focal del Cáncer de Próstata 52

1.5. Indicación de la biopsia prostática 54
1.5.1. Desarrollo de modelos predictivos 54
1.5.2. Evaluación de modelos predictivos 55
1.5.3. Validación de modelos predictivos 55
1.5.4. Aplicación de modelos predictivos en el diagnóstico de cáncer de próstata 56

JUSTIFICACIÓN 58

HIPÓTESIS 62

OBJETIVOS 66

MATERIAL Y MÉTODOS 70

5.1. Aprobación del proyecto 72

5.2. Financiación 72

5.3. Diseño 72

5.4. Selección de pacientes 72
5.4.1. Criterios de inclusión 72
5.4.2. Criterios de exclusión 72

5.5. Recogida de datos 72
5.5.1. Variables recogidas 73

5.6. Tamaño muestral 75

5.7. Análisis estadístico 75

RESULTADOS 80

6.1. Determinación de variables predictoras 82
6.1.1. Resultados descriptivos de la muestra a estudio 82
6.1.2. Regresión logística univariante y multivariante 89

6.2. Diseño de modelos predictivos 91
6.2.1. Random Forest 91
6.2.2. Modelo basado en "árbol de decisión" 93
6.2.3. Modelo basado en tablas de clasificación de riesgo 95
6.2.4. Modelo basado en Scores de riesgo 97
Desarrollo de los modelos predictivos 97
Evaluación del rendimiento de los modelos predictivos 98

6.3. Evaluación del rendimiento de muestreo sistematizado 101

6.4. Análisis de concordancia entre el resultado anatomopatológico de la biopsia y el espécimen de prostatectomía radical 103

DISCUSIÓN 106

7.1. Resultados descriptivos de la muestra a estudio 108

7.2. Diseño de modelos predictivos 111
7.2.1. Autoevaluación de los modelos predictivos 116
7.2.2. Comparación con otros modelos predictivos 122

7.3. Rendimiento del muestreo sistematizado 125

7.4. Análisis de concordancia entre el resultado anatomopatológico de la biopsia y el espécimen de prostatectomía radical 128

CONCLUSIONES 132

ANEXOS 136

REFERENCIAS 142

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia acumulada de cáncer de próstata y cáncer de próstata clínicamente significativo (definido como ISUP ≥2) en cada tramo de valor de PSA. ---------- *27*

Tabla 2.Recopilación de las principales asociaciones médicas en relación con el cribado de cáncer de próstata. ---------- *30*

Tabla 3. Análisis de supervivencia hasta recidiva bioquímica PSA≥0.2 ng/ml según nuevas categorías ISUP observadas en la biopsia prostático o en la pieza de prostatectomía radical. ---------- *34*

Tabla 4. Caracterización histológica actualizada de los grados patológicos Gleason 1-5. ---------- *35*

Tabla 5. Definiciones de cáncer de próstata clínicamente significativo más empleadas en la literatura. - *36*

Tabla 6. Definiciones de pacientes candidatos a protocolos a Vigilancia Activa. ---------- *37*

Tabla 7. Puntuación en el sistema de clasificación radiológica de lesiones prostáticas PIRADS. ---------- *42*

Tabla 8. Prevalencia de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa en lesiones prostáticas clasificadas conforme al sistema PIRADSv2 combinando los estudio de Barkovich et al y Westphalen et al. ---------- *45*

Tabla 9. . Valor predictivo negativo (IC 95%) de la resonancia magnética descrito por Sathianathen et al. (66) ---------- *46*

Tabla 10. Resultados de efectivad y morbimortalidad asociada a las principales modalidades de terapia focal en el cáncer de próstata. HIFU: ultrasonidos de alta intensidad. ---------- *52*

Tabla 11. Características demográficas del conjunto de los pacientes. ---------- *82*

Tabla 12. Comparativa de características demográficas en función del resultado global de la biopsia. -- *82*

Tabla 13. Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes incluidos en el estudio. --- *83*

Tabla 14. Comparativa de características clínicas, bioquímicas y radiológicas en función del resultado global de la biopsia. ---------- *84*

Tabla 15. Resultado anatomopatológico de la biopsia en el total de los pacientes. ---------- *85*

Tabla 16. Características de la biopsia en función del resultado de la biopsia. ---------- *86*

Tabla 17. Complicaciones registradas tras la realización de la biopsia prostática. ---------- *86*

Tabla 18. Manejo de pacientes con biopsia negativa. ---------- *87*

Tabla 19. Manejo de pacientes con biopsia positiva. ---------- *87*

Tabla 20. Resultado anatomopatológico del análisis del espécimen quirúrgico. ---------- *87*

Tabla 21. Resultado del modelo de regresión logística univariante para el diagnóstico de CaP y CaPcs -- *89*

Tabla 22. Resultado del modelo de regresión logística multivariante para el diagnóstico de CaP y CaPcs. ---------- *90*

Tabla 23. Resultado del Random Forest para el diagnóstico de CaPcs ---------- *91*

Tabla 24. Evaluación diagnóstica del modelo en "árbol de decisión". ---------- 93

Tabla 25. Incidencia de CaP y CaPcs al combinar las categorías de Densidad de PSA y la puntuación PIRADS. ---------- 95

Tabla 26. Categorías de riesgo de CaPcs y recomendaciones de la EAU. ---------- 96

Tabla 27. Recomendaciones de indicación de biopsia prostática en función de Densidad de PSA y la puntuación PIRADS. ---------- 96

Tabla 28. Variables incluidas en cada Score de Riesgo y puntuaciones asignadas a cada categoría. ------ 97

Tabla 29. Precisión diagnóstica de cada Score de Riesgo determinada por el área bajo la curva (AUC) para el diagnóstico de CaP y CaPcs.---------- 98

Tabla 30. Calibración de los Score de Riesgo. Incidencia acumulada de CaP y CaPcs observada con cada puntuación global.---------- 99

Tabla 31. Evaluación de pruebas diagnósticas tras la dicotomización de los Score de Riesgo. ---------- 100

Tabla 32. Incidencia acumulada de CaP y CaPcs en cada grupo de riesgo tras la aplicación de los Score de Riesgo. ---------- 100

Tabla 33. Incidencia de CaP y CaPcs agrupada por modalidad muestreo y subgrupos de pacientes. ---- 101

Tabla 34. Correlación anatomopatológica entre el resultado de la biopsia y la pieza de prostatectomía radical al considerar el muestreo dirigido, sistematizado y la combinación de ambos.---------- 103

Tabla 35. Análisis de concordancia entre el análisis anatomopatológico de la biopsia y la pieza de prostatectomía radical al considerar el muestreo dirigido, sistematizado o la combinación de ambos. 104

Tabla 36. Incidencia de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa en lesiones prostáticas clasificadas conforme al sistema PIRADSv2 combinando los estudio de Barkovich et al y Westphalen et al. ---------- 113

Tabla 37. Adaptación y aplicación de la tabla resumen de la metodología TRIPOD para la evaluación de modelos predictivos. ---------- 116

Tabla 38. Modelos predictivos para la indicación de biopsias prostáticas que incluyen el muestreo dirigido de las lesiones radiológicas sospechosas de malignidad. ---------- 122

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Evolución temporal de la proporción de tumores diagnosticados en estadio órgano-confinado, localmente avanzado y metastásico. ---------- *29*

Gráfico 2. Resultado del Random Forest para el diagnóstico de neoplasia clínicamente significativa ----- *91*

Gráfico 3. Árbol de decisión para la detección de neoplasia clínicamente significativa. ---------- *93*

Gráfico 4. Diagrama de flujo de pacientes durante la elaboración de Scores de Riesgo. ---------- *97*

Gráfico 5. Curvas ROC de los diferentes Score de Riesgo para la detección de CaP (izquierda) y CaPcs (derecha). ---------- *98*

Gráfico 6. Calibración de los Score de Riesgo. Incidencia acumulada de CaP y CaPcs observada con cada puntuación global. ---------- *99*

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Patrones histológicos correspondientes a los grados de Gleason 3, 4 y 5. ---------- *33*

Imagen 2. Imagen de ecografía transrectal donde se observa una área hipoecoica (entre cursores) en región media y lateral de la glándula prostática correspondiente con un Adenocarcinoma de próstata Gleason Score 6 (3+3). ---------- *38*

Imagen 3.Imágenes originales del modelo de biopsia sistematizada por sextantes. ---------- *39*

Imagen 4. Secuencia de interpretación de las imágenes sospechosas conforme al sistema PIRADSv2.1 de 2019.---------- *43*

Imagen 5. Diagrama sectorial para la caracterización tridimensional de las áreas de interés prostático propuesto por el consenso PIRADSv2.1 de 2019. ---------- *44*

Imagen 6. Fórmula propuesta para el cálculo del volumen prostático. ---------- *44*

INTRODUCCIÓN

1.1. Contextualización del Cáncer de Próstata

1.1.1. Epidemiología

Las enfermedades neoplásicas son una de las principales causas de muerte en la mayor parte de países de acuerdo a los datos ofrecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).(1) En 2019, el cáncer fue la primera o segunda causa de muerte en la población con una edad inferior a 70 años en el 61% de los países, y la tercera o cuarta causa de fallecimiento en otro 12.6%. (2) En España, en 2019 las enfermedades neoplásicas fueron responsables de 234.8 muertes anuales por cada 100000 habitantes.(3)

El cáncer de próstata a nivel global es el segundo cáncer con mayor incidencia entre la población masculina y asocia una incidencia de 1414259 casos anuales, un 7.3% de todos tumores de nuevo diagnóstico. Asimismo, es el quinto cáncer con mayor mortalidad a nivel global, siendo la causa de 375304 muertes anuales, un 3.7% del total de muertes por motivos oncológicos. (2)

La incidencia y mortalidad del cáncer de próstata varía según el nivel de desarrollo económico de cada país. La incidencia anual en países desarrollados es tres veces superior respecto a países en vías de desarrollo (37.5 y 11.3 por cada 100,000 habitantes, respectivamente). La mortalidad también varía, aunque en menor medida (8.1 y 5.9 por cada 100000 habitantes en países desarrollados y en vías de desarrollo, respetivamente), lo cual ilustra el impacto del diagnóstico precoz y la posibilidad de modificar la evolución natural de la enfermedad tras su diagnóstico. (2)

En España, de acuerdo con la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) se estima para 2023 una incidencia de 29002 nuevos casos, situando al cáncer de próstata como el cáncer con mayor incidencia entre la población masculina por segundo año consecutivo. Según los datos ofrecidos por Instituto Nacional de Estadística (INE) en relación con la codificación de las defunciones en 2021, la mortalidad del cáncer de próstata en 2021 fue de 5889 personas en términos absolutos, lo cual supone una mortalidad de 20%.(4,5) Considerando el total de las defunciones por enfermedades neoplásicas, el cáncer de próstata fue responsable del 5.6% de las mismas (13.7 muertes anuales por cada 100000 habitantes).(3)

Según los datos ofrecidos por REDECAN, la supervivencia bruta del cáncer de próstata es de 78.9%, y la supervivencia neta fue de 89.8% empleando el estimador de *Pohar Perme* durante el periodo 2008-2013.(4)

La incidencia del cáncer de próstata varía notablemente con la edad, y a diferencia de otros tumores no presenta un pico de edad, sino que la incidencia incrementa persistentemente incluso en edades avanzadas. La probabilidad de un paciente de 50 años de alojar un cáncer de próstata latente a lo largo de su vida es del 40%, de ser diagnosticado del mismo del 15%, y de finalmente fallecer por este motivo del 2.9%. Esta estadística ilustra el comportamiento indolente de muchos tumores que no suponen una amenaza para la morbimortalidad del paciente. (6)

Además de la edad, se han descrito otros factores de riesgo de desarrollar un cáncer de próstata. Los varones de raza afroamericana y aquellos con antecedentes familiares de tumores prostáticos, especialmente aquellos diagnosticados en edades tempranas, presentan un riesgo superior. Por el contrario, una dieta baja en grasas y rica en verduras y pescados parece reducir el riesgo. En este sentido, se ha observado un incremento en la incidencia de

cáncer próstata en varones que han migrado desde países de baja incidencia a los EEUU, en relación con el seguimiento de una dieta rica en grasas animales y carnes rojas. (6)

1.1.2. Diagnóstico precoz

El antígeno prostático específico (*Prostate-specific Antigen*; PSA) es una proteasa sérica de la familia de las kalicreínas humanas producido por el tejido prostático, tanto en condiciones benignas (hiperplasia benigna de próstata, procesos infecciosos e inflamatorios…) como malignas. Se trata de un marcador específico de la próstata, no del cáncer de próstata. (6) Sus principales aplicaciones en la práctica clínica son la detección precoz del cáncer de próstata y el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata tras el tratamiento con intención curativa.

Tradicionalmente, se ha definido como valor seguro de PSA aquel inferior a 4 ng/ml. No obstante, estudios como el Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), un ensayo clínico que evalúa el efecto protector del Finasteride y donde se realizaban biopsias aleatorias de próstata independientemente del valor de PSA, observaron cómo no existe un rango donde la probabilidad de cáncer sea inexistente. (7) La tabla 1 muestra como a mayor valor de PSA, la probabilidad de presentar un cáncer de próstata incrementa de forma continua.(8)

Tabla 1. Incidencia acumulada de cáncer de próstata y cáncer de próstata clínicamente significativo (definido como ISUPS ≥2) en cada tramo de valor de PSA. *(8)*

Valor de PSA (ng/ml)	Riesgo de cáncer de próstata (%)	Riesgo de cáncer de próstata ISUP ≥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

La incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de próstata en los países desarrollados ha sufrido una notable evolución en las últimas décadas tras la implementación del cribado poblacional, mediante la medición del PSA, y los avances terapéuticos, entre otras causas. En la década de 1990 se experimentó un aumento transitorio de la incidencia en los países desarrollados tras la aplicación poblacional del cribado extensivo mediante medición del PSA, debido al incremento en el diagnóstico de tumores latentes e infradiagnosticados. (9,10)

Posteriormente, se observó una reducción de la mortalidad cáncer-específica del cáncer de próstata y un aumento de la proporción de tumores diagnosticados en el estadio órgano-confinado. El estudio European Randomised study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) es un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que incluye una cohorte de 182160 pacientes de 8 países, entre ellos España, aleatorizados a ser incluidos en un programa de cribado mediante medición del PSA. A los pacientes con resultado positivo en el cribado se les ofrecía la realización de un tacto rectal y una biopsia prostática aleatorizada. Se incluyeron pacientes con una edad comprendida entre 55 y 69 años al inicio del estudio. A los 16 años de seguimiento se ha observado un aumento de incidencia en el grupo intervención (13.3% vs 10.3%; RR 1.4) y un descenso de la mortalidad cáncer-específica (RR 0.80, $p < 0.001$). Asimismo, se ha observado que es necesario realizar el cribado (NNI) a 570 pacientes y diagnosticar de neoplasia prostática (NND) a 18 pacientes para prevenir una muerte por cáncer de próstata.(11)

En esta línea, la cohorte sueca del estudio ERSPC publicó sus datos de forma independiente en estudio Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial, y describieron un efecto preventivo incluso superior al previamente publicado. Incluyen 20,000 pacientes de entre 50 y 64 años de edad seguidos desde 1994 a 2012 aleatorizados a someterse a un cribado con PSA bianual. A 18 años de seguimiento, la incidencia acumulada es significativamente superior en el grupo intervención respecto al grupo control (HR 1.51; IC95% 1.39-1.64), y se ha observado una reducción absoluta de mortalidad acumulada de 0.52% en el grupo intervención (IC 95% 0.17-0.87%). Por lo que en este caso el número necesario de pacientes a cribar y diagnosticar para prevenir una muerte por cáncer de próstata es de 231 y 10, respectivamente.(12)

Asimismo, el estudio Rotterdam pilot 1, un subgrupo del estudio ERSPC, confirmó una reducción en términos de mortalidad cáncer-específica (RR 0.48; IC95% 0.17–1.36) y de enfermedad metastásica al debut (RR 0.46; IC95% 0.19–1.11) a 19 años de seguimiento.(13)

No obstante, no todos los estudios han conseguido demostrar un beneficio en términos de mortalidad con la implementación del cribado poblacional. El estudio Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial se desarrolló en EEUU e incluía 76683 aleatorizados a recibir un cribado anual mediante PSA durante 6 años y tacto rectal durante 4 años, frente a un grupo control poblacional sometido a la práctica habitual. Tras una mediana de seguimiento de 14.8 años, se describe un incremento en la mortalidad cáncer-específica en el grupo intervención (RR 1.04; IC 95% 0.87-1.24), por lo que los autores concluyeron no haber demostrado beneficios en términos de supervivencia. No obstante, al evaluar el cumplimiento del protocolo y el impacto del cribado oportunista en el grupo control, se observa cómo el 86% de los pacientes en el grupo control y el 99% de los pacientes del grupo intervención fueron sometidos a alguna medición del PSA durante el seguimiento.(14)

Por ende, los resultados observados en los estudios PLCO y ERSPC no son totalmente comparables. En primer lugar, los protocolos de cribado no son iguales y varían en cuanto a la frecuencia y duración del cribado, así como en la realización de tacto rectal. En segundo lugar, ambos estudios se desarrollan en poblaciones diferentes ya que la incidencia de cáncer de próstata previa al inicio del estudio era superior en EEUU, debido a diferencias en la práctica clínica habitual. Y, en tercer lugar, el estudio PLCO compara un protocolo de cribado frente al cribado oportunista y reiterado que se practicaba en EEUU en ese momento, a diferencia de la ausencia de cribado que se practicaba en el grupo control del estudio ERSPC. *Tsodikov et al* trataron de explicar las diferencias observadas en ambos grupos y publicaron una estimación común, concluyendo que el cribado podría reducir la mortalidad cáncer-específica al ajustar los resultados observados por las diferencias metodológicas.(15)

Por otro lado, el cribado puede presentar efectos perjudiciales. En tanto que el PSA es un biomarcador prostático no cáncer-específico puede elevarse por procesos benignos de origen prostático dando lugar a falsos positivos. Además, no todo cáncer de próstata supone una amenaza para la supervivencia global del paciente y determinados pacientes no precisan un tratamiento activo al diagnóstico; bien sea por presentar una corta expectativa de vida o un tumor de comportamiento indolente. Por todo ello, si bien actualmente los beneficios en términos de supervivencia cáncer-específica y diagnóstico precoz han sido demostrados; considerando el riesgo falsos positivos, sobrediagnóstico y sobretratamiento, y las dudas respecto a la efectividad del mismo de acuerdo con los resultados iniciales del estudio PLCO, el USPSTF emitió una recomendación en contra del cribado poblacional de cáncer de próstata en 2012.(16)

Como se puede observar en la Gráfica 1, la recomendación en contra del cribado poblacional emitida por el U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) supuso un punto de inflexión en la reducción de la mortalidad cáncer-específica observada en los EEUU hasta el momento, dando lugar al estancamiento de la misma y el incremento en la proporción de tumores diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad.(17–19) El cambio en la tendencia poblacional de la enfermedad quedó plasmado en diferentes estudios poblacionales, aunque para su interpretación es necesario considerar el riesgo de incurrir en el sesgo de falacia ecológica al no conocer el impacto de estas intervenciones poblacionales a nivel individual. No obstante, parece ser la respuesta más sencilla y plausible que explique la evolución observada en la dinámica poblacional de esta enfermedad, y aceptada por los principales grupos de opinión.(20)

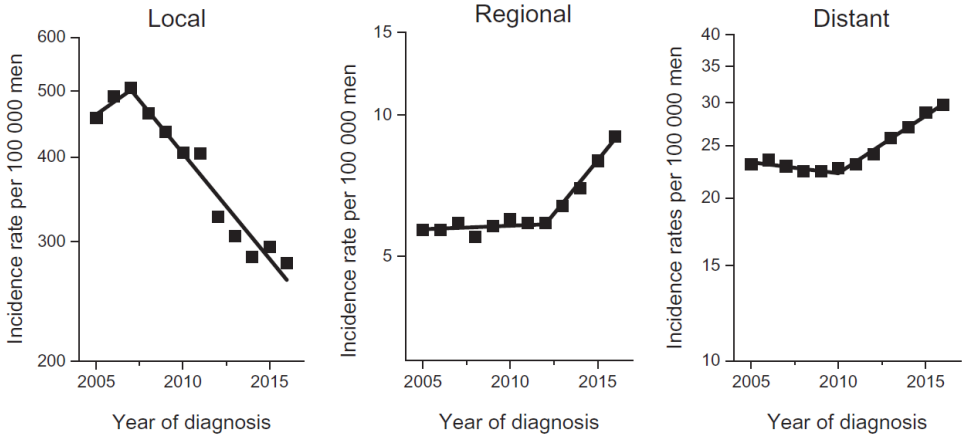

***Gráfico 1. Evolución temporal de la proporción de tumores diagnosticados en estadio órgano-confinado, localmente avanzado y metastásico**. (17)*

Ante la nueva dinámica poblacional de la enfermedad surgida tras la recomendación en contra del cribado extensivo con PSA emitida por la USPSTF en 2012, en 2018 el USPSTF emitió una nueva recomendación respecto al cribado del cáncer de próstata. La propia publicación reconoce haber observado el efecto protector de prevenir 1.3 muertes por cáncer de próstata y 3 diagnósticos de enfermedad metastásica por cada 1000 varones cribados.

Actualmente, la USPSTF recomienda individualizar el cribado con PSA y ofrecérselo a pacientes de entre 55 y 69 años correctamente informados del riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento.(21) Asimismo, la implementación de programas de cribado de cáncer de próstata debe asociarse a la correcta interpretación y manejo de aquellos pacientes con un resultado positivo. En este sentido, es necesario considerar la incorporación de nuevos marcadores tumorales, la Resonancia Magnética (RM), la biopsia de próstata dirigida a las lesiones diana, y la individualización del riesgo de presentar un tumor clínicamente significativo mediante modelos predictivos que incluyan los factores de riesgo conocidos.

En la actualidad, la mayor parte de asociaciones científicas recomienda implementar programas de cribado basados en la individualización del riesgo en pacientes con una expectativa de vida superior a 10-15 años que conozcan y acepten los riesgos de sobretratamiento y sobrediagnóstico. A continuación, se describen las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología (EAU)(22), Asociación Americana de Urología (AUA)(23), y la American Cancer Society (ACS)(24) en relación con el diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

Tabla 2.Recopilación de las principales asociaciones médicas en relación con el cribado de cáncer de próstata.(22–24)

Asociación	EAU(22)	AUA(23)	ACS(24)
	Exclusivamente a pacientes correctamente informados del riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento que soliciten someterse al cribado		
Cribado	PSA y tacto rectal	PSA	PSA +/- tacto rectal
Edad de inicio	• Población general: 50 años • Antecedentes familiares (1ºG): 45 años • Raza negra: 45 años • Mutación BCRA 2: 40 años	• Población general: 55 años • Pacientes de alto riesgo (antecedentes familiares, raza negra…): valorar a partir de 40-55 años	• Población general: 55 años • Pacientes de alto riesgo (1 familiar 1º G diagnosticado antes de los 65 años, raza negra): 45 años • Pacientes de muy alto riesgo: 40 años (>1 familiar 1º G diagnosticado antes de los 65 años)
Edad de finalización	• Expectativa de vida inferior a 15 años, o pobre estado general.	• 70 años o expectativa de vida superior a 15 años.	• Expectativa de vida inferior a 10 años
Periodicidad	• Si PSA<1ng/ml a los 40 años o PSA<2 ng/ml a los 60 años, sin antecedentes familiares: cada 8 años • Si PSA>1ng/ml (40 años), PSA<2 ng/ml (60 años), o antecedentes familiares: cada 2 años	• Cada ≥2 años	• Si PSA<2.5 ng/mL: cada 2 años • Si PSA ≥2.5 ng/mL: anual

1.1.3. Anatomía Patológica

La glándula prostática en el ser humano tiene forma de pirámide invertida, se localiza caudal a la base vesical y rodea la uretra prostática. Se compone de 5 regiones diferenciadas: periférica, transicional, central, estroma anterior y región periuretral. La región periférica es la que más volumen prostático ocupa (60%), rodea el contorno prostático y se encuentra en contacto con la cápsula prostática. La región transicional rodea la uretra prostática, y su crecimiento en pacientes con hiperplasia benigna de próstata puede condicionar cierto grado obstrucción al vaciado vesical y repercutir clínicamente con el debut de síntomas del tracto urinario inferior. La región central rodea los conductos eyaculatorios, desde su entrada por la cápsula prostática hasta su desembocadura en el verum montanum.(25)

Desde el punto de vista histológico, tiene una estructura glandular compuesta por acinos y túbulos, y se identifican células epiteliales y estromales. Entre las células epiteliales nos encontramos las células luminares cuya finalidad es la secreción de líquido seminal. Se trata de células secretoras cilíndricas ricas en PSA y fosfatasa ácida, motivo por el cual se eleva el PSA en pacientes con adenocarcinoma prostático. Asimismo, encontramos células basales (células pluripotenciales pequeñas), intermedias y neuroendocrinas. El estroma prostático se compone de células musculares lisas, endoteliales, fibroblastos, y estructuras nerviosas.(25)

Más de 95% de los tumores prostáticos son adenocarcinomas acinares originados a partir de las células epiteliales glandulares de los acinos prostáticos. La histología del 5% restante es heterogénea y habitualmente implica un agravio pronóstico. Las estirpes celulares no

adenocarcinomas pueden derivarse de células estromales, epiteliales o ectópicas; pudiendo clasificarse según su origen epitelial. La diferenciación neuroendocrina (o "microcítica") de los adenocarcinomas prostáticos merece especial interés, en tanto que se asocia a la deprivación androgénica prolongada, presenta un comportamiento agresivo, y puede diagnosticarse mediante marcadores tisulares neuroendocrinos (cromogranina-A, enolasa específica neuronal). (6)

El diagnóstico anatomopatológico del cáncer de próstata combina criterios citológicos y estructurales. A nivel celular, las células tumorales asocian un núcleo de mayor tamaño e hipercromático, con un nucleolo prominente. Asimismo, el citoplasma también presenta un aumento de tamaño, por lo que la relación núcleo-citoplasma no presenta especial interés diagnóstico.

En lo referente al diagnóstico anatomopatológico del cáncer de próstata el análisis de la arquitectura tisular cobra especial interés. En tejidos tumorales se describe fundamentalmente el carácter infiltrativo de las células tumorales y la ausencia de una capa basal, a diferencia de la hiperplasia de próstata o estadios premalignos.(6) Algunos hallazgos son patognomónicos del diagnóstico de cáncer: invasión tumoral circunferencial perinerviosa, lesiones glomeruloides y micronódulos colagénicos.(26) Las técnicas de inmunohistoquímica juegan un papel esencial en el diagnóstico en tanto que permiten confirmar la ausencia de capa basal (la p63), identificar células adenocarcinomatosas (AMACR o p504s) o detectar la expresión de proteínas nucleares (ERG, presente el 50% de adenocarcinomas prostáticos).

Existen dos entidades premalignas: la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) o la proliferación acinar atípica de célula pequeña (ASAP). El término ASAP hace referencia al diagnóstico de un foco glandular sospechoso, pero sin criterios suficientes para asegurar formalmente la malignidad. Hace referencia a un grupo heterogéneo de situaciones tales como la afectación de un número insuficiente de glándulas, la falta de concordancia entre los criterios morfológicos e inmunohistoquímicos, el artefacto de fijación o transporte de la muestra que dificulte el análisis microscópico o signos de inflamación difusa que pueda producir atipias o la fragmentación de la capa basal. (27) Previamente se recomendaba repetir la biopsia en esta situación, si bien es cierto que el empleo de técnicas de inmunohistoquímica ha reducido drásticamente su incidencia y actualmente no se recomienda repetir la biopsia.

Nosotros publicamos nuestra experiencia en el manejo de los pacientes con diagnóstico de ASAP en ausencia de un tumor sincrónico y con una resonancia magnética (RM) prostática durante los meses previos o posteriores a la biopsia. Observamos como el 51% de los pacientes era diagnosticado de cáncer de próstata al repetir la biopsia en los 12 meses posteriores, que la resonancia magnética tiene una sensibilidad del 80% y 100% para la detección de tumores y tumores clínicamente significativos, respectivamente; y que en caso de realizar una nueva biopsia el abordaje dirigido mediante fusión de ecografía transrectal y resonancia magnética ofrece un mejor rendimiento.(28)

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado es un precursor reconocido del adenocarcinoma acinar. Se describe como una proliferación de células epiteliales glandulares que presentan criterios de malignidad, pero confinada a los acinos o pequeños ductos prostáticos. La tinción inmunohistoquímica combinada de p63 y p504s, conocido como cóctel PIN, permite confirmar la presencia de una capa basal preservada y células tumorales. En tanto que el porcentaje de positividad de repetidas biopsias es similar al observado en primeras biopsias, actualmente en sí mismo no se considera un criterio para repetir la biopsia. (26)

En el 85% de los carcinomas órgano-confinados la lesión tumoral índice se encuentra en la región periférica. No obstante, el adenocarcinoma prostático es multifocal en el 85% de los casos y, además, cada uno de los focos puede presentar características histológicas y genéticas diferentes. (6,29) En el caso de los tumores bilaterales o multifocales, el 80% los focos secundarios suelen ser de bajo grado y clínicamente no significativos, por lo que no empeoran el pronóstico global de la enfermedad en caso de recibir un tratamiento radical. Por el contrario, la multifocalidad representa un reto para la implementación de la emergente terapia focal del cáncer de próstata, debido al riesgo de no tratar áreas tumorales infradiagnosticadas.(30)

La clasificación de Gleason es sistema de clasificación del grado histológico más extendido, se originó en 1960 y posteriormente ha sufrido dos modificaciones. Los grados varían entre 1 y 5 de acuerdo con unos patrones preestablecidos de desdiferenciación, siendo el grado 5 el de mayor desdiferenciación celular. Originalmente, se asigna una puntuación primaria a la población celular más observada y una puntuación secundaria a la segunda más observada en las muestras remitidas tanto en especímenes de prostatectomía radical como en cilindros de biopsias prostáticas. La suma de ambos grados da lugar al *Gleason Score.* En caso de que en el espécimen tan solo se observe un patrón histológico, ambas puntuaciones coincidirían en la puntuación. Y en aquellos pacientes en los que exista un solo foco secundario de menor agresividad que no alcance el 5% de representatividad, se omitirá. (31)

En 2005 se produjo una última modificación del Sistema Gleason en cuanto a la caracterización de muestras de biopsias prostáticas. Las muestras de biopsia prostática se reciben en forma de cilindros, ya que se obtienen mediante agujas de biopsia. En caso de identificar un pequeño foco tumoral de mayor agresividad que el foco primario es lógico asumir la implicación pronóstica inherente a la presencia de tumor residual en la glándula prostática. Por ese motivo, desde 2005 la nueva puntuación total de Gleason en el estudio de muestras de biopsia se obtiene tras la suma de grado Gleason del foco más prevalente (primario) y el más agresivo. (31)

Esta modificación tiene una clara implicación a la hora de contrastar la gradación histológica de un mismo paciente en la biopsia y tras la prostatectomía radical, ya que, al estudiar la pieza de prostatectomía en su conjunto, la presencia de focos de mayor agresividad detectados en la biopsia no tiene porqué representar la primera ni segunda población celular. Por ese motivo, esta modificación explica la plausibilidad de un supradiagnóstico en la biopsia respecto al espécimen quirúrgico sin incurrir en un error al diagnóstico. No obstante, la literatura recoge una mejoría en la concordancia entre el análisis de las muestras de la biopsia y la prostatectomía radical.

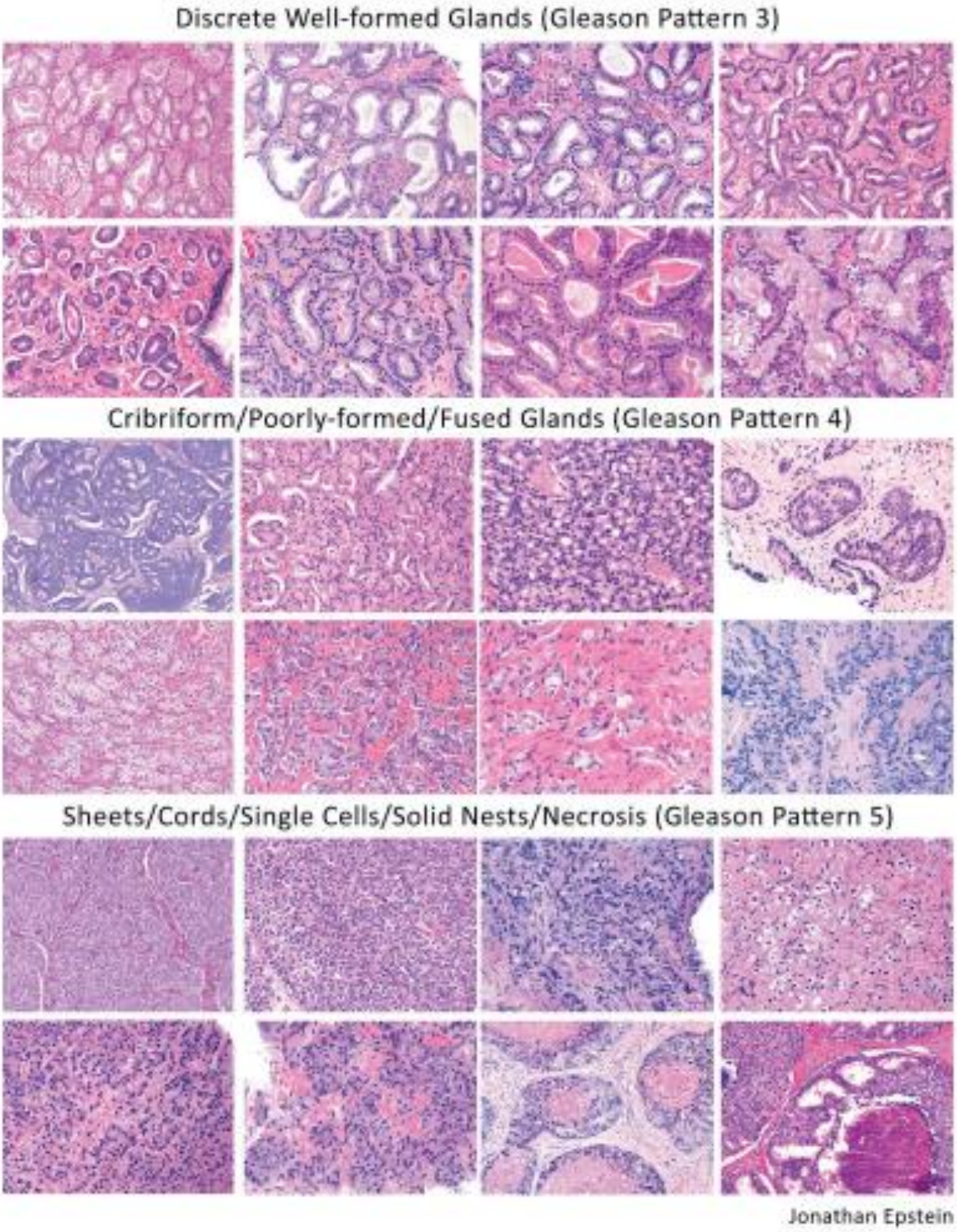

Imagen 1. Patrones histológicos correspondientes a los grados de Gleason 3, 4 y 5.(32)

A pesar de que la puntuación de Gleason puede variar desde un *Gleason score* 2 (1+1) a 10 (5+5), en la práctica clínica el grado histológico de los adenocarcinomas varía entre 6 (3+3) y 10 (5+5). De hecho, el propio consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (*International Society of Urological Pathology; ISUP)* recomienda no emplear los grados 1 y 2 para muestras de biopsias prostáticas caracterizadas como adenocarcinomas, por lo que el grado histológico de cada una de las subpoblaciones tumorales es habitualmente igual o superior al grado 3 y los *Gleason Score* 2-4 no se encuentran en la práctica.(31) Las razones de esta recomendación en contra de la caracterización de grado 1 y 2 son la elevada variabilidad interobservador, la elevada proporción de muestras que al ser revisadas por uropatólogos expertos reciben un gradación superior y la ausencia de implicación pronóstica favorable al caracterizar con los grados 1-2 respecto el grado 3. Por este motivo, actualmente los grados histológicos en la práctica clínica varían de *Gleason score* de 6 a 10.

Consecuentemente, el hecho de que el *Gleason score* 6 sea el inferior en la práctica clínica presenta al menos dos implicaciones directas. En primer lugar, puede dar lugar a malentendidos al transmitir la información al paciente, en tanto que el paciente podría interpretar que al tener un tumor *Gleason Score* 6 de 10 se trata de un tumor de agresividad intermedia, en vez de uno de pronóstico favorable. En segundo lugar, podría aumentar la heterogeneidad de los pacientes incluidos en el *Gleason score* 6, y por ese motivo se ha redefinido el grado histológico 4 para incluir un porcentaje superior de pacientes. Tras esta redefinición del patrón histológico 3 y la reclasificación de algunos tumores *Gleason score* 6 en 7, se ha preservado la homogeneidad de los tumores *Gleason score* 6 en términos de pronóstico, reduciendo drásticamente el riesgo de diseminación ganglionar. (33)

Con el objetivo de dar solución a las incertidumbres previamente enumeradas, Pierorazio et al llevaron a cabo un estudio retrospectivo incluyendo 7869 pacientes intervenidos de prostatectomía radical antes de 2004, fecha de la última modificación, e incluidos en la base de datos Johns Hopkins Radical Prostatectomy Database. Revisaron y caracterizaron con las nuevas directrices los especímenes de todas las biopsias y piezas quirúrgicas de prostatectomía radical. Determinaron la recidiva bioquímica con un PSA≥0.2 ng/ml, y evaluaron los factores predictores de la misma. Confirmaron que el grado histológico sigue siendo el principal determinante pronóstico; y agruparon los diferentes Gleason Score, tanto en pieza de prostatectomía como en biopsia prostática, en 5 categorías con un pronóstico similar.

Tabla 3. Análisis de supervivencia hasta recidiva bioquímica PSA≥0.2 ng/ml según nuevas categorías ISUP observadas en la biopsia prostático o en la pieza de prostatectomía radical. *RB: recidiva bioquímica.*(34)

Categoría ISUP	***Gleason Score***	**Supervivencia libre de RB**	
		Biopsia	*Espécimen de PR*
1	*Gleason score 6 (3+3)*	94.6% (a 2 años)	96.6% (a 2 años)
2	*Gleason score 7 (3+4)*	82.7% (a 2 años)	88.1% (a 2 años)
3	*Gleason score 7 (4+3)*	65.1% (a 2 años)	69.7% (a 2 años)
4	*Gleason score 8 (3+5)* *Gleason score 8 (5+3)*	63.1% (a 2 años)	63.7% (a 2 años)
5	*Gleason score 9 (4+5)* *Gleason score 9 (5+4)* *Gleason score 10 (5+5)*	34.5% (a 4 años)	34.5% (a 4 años)
Valor p		< 0.001	< 0.001

Tabla 4. Caracterización histológica actualizada de los grados patológicos Gleason 1-5. (35)

Categoría ISUP	*Gleason Score*	Descripción anatomopatológica
1	*Gleason score 6 (3+3)*	Only individual discrete well-formed glands.
2	*Gleason score 7 (3+4)*	Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly formed/ fused/cribriform glands.
3	*Gleason score 7 (4+3)*	Predominantly poorly formed/fused/cribriform glands with lesser component of well-formed glands. *
4	*Gleason score* 8 (3+5) *Gleason score* 8 (5+3)	○ Poorly formed/fused/cribriform glands. ○ Predominantly well-formed glands and any lesser component lacking glands. ○ Predominantly lacking glands and second most common component of well-formed glands.
5	*Gleason score* 9 (4+5) *Gleason score* 9 (5+4) *Gleason score* 10 (5+5)	Lack gland formation (or with necrosis) with or without poorly formed/ fused/cribriform glands. *

**For cases with >95% poorly formed/fused/cribriform glands or lack of glands on a core or at radical prostatectomy, the component of <5% wellformed glands is not factored into the grade*

Otras series han confirmado el efecto pronóstico de esta nueva clasificación. Epstein et al publicaron un estudio multicéntrico con 26346 pacientes que habían recibido un tratamiento radical mediante cirugía o radioterapia, y confirmaron la utilidad pronóstica de la nueva clasificación. Destacan una mayor precisión al predecir el pronóstico, la facilidad de uso e interpretación, y la posibilidad de reducir el sobretratamiento de los tumores ISUP 1 (*Gleason score* 6) al conseguir identificar de forma precisa a los pacientes con un pronóstico muy satisfactorio. (35)

Esta nueva clasificación o agrupación de los diferentes *Gleason Score* ha sido adoptada y recomendada por la OMS en 2016, el colegio americano de Patología (College of American Pathology, CAP) y la 8º edición del AJCC Cancer Staging Manual.(32)

1.1.4. Significancia clínica del cáncer de próstata

Como hemos comentado, el pronóstico del cáncer de próstata varía notablemente de acuerdo con características individuales del paciente (edad, comorbilidad y expectativa de vida) y del tumor (grado histológico y volumen). El concepto de significancia clínica del cáncer de próstata deriva de la necesidad de evitar el sobretratamiento de aquellos pacientes diagnosticados de tumores que no suponen una amenaza para el individuo. En este sentido, el término "cáncer de próstata clínicamente significativo" (CaPcs) hace referencia a aquel que puede ocasionar la morbimortalidad en un determinado individuo. (22,36)

Actualmente no existe un consenso respecto a la definición del cáncer de próstata "clínicamente significativo" (*clinically significant prostate cancer, csPCa*). La literatura recoge diferentes definiciones que pueden incluir el grado histológico, el volumen o tamaño tumoral, y el número de cilindros positivos en la biopsia. La Tabla 5 incluye algunas de las definiciones más empleadas. (37)

Tabla 5. Definiciones de cáncer de próstata clínicamente significativo más empleadas en la literatura. *ERSPC: European randomized study of prostate cancer; GG: Gleason Grade; ISUP: International Society for Urological Pathology; EAU: European Association of Urology; GP: Gleason Pattern.*

Definición	Patrón histológico	Grado de Gleason	Volumen tumoral	Estadiaje local
ERSPC	Ausencia de patrón ≥4	ISUP 1	Total: ≤2.5 cm^3 Lesión índice: ≤1.3 cm^3	Órgano-confinado (pT2)
Epstein	Ausencia de patrón ≥4	ISUP 1	≤0.5 cm^3	Órgano-confinado (pT2)
EAU	Ausencia de patrón ≥4	ISUP 1	-	Órgano-confinado (pT2)

Las guías de práctica clínica reconocen la heterogeneidad de la definición de CaPcs y resaltan la importancia de realizar una descripción precisa de la definición empleada en cada publicación, con el objetivo de reducir la variabilidad al comparar diferentes series.

De las variables con efecto pronóstico, el grado histológico definido por el grado de Gleason es el más importante de todos ellos. Los pacientes diagnosticados de tumores de grado histológico ISUP 1 [*Gleason grade* 6 (3+3)] en la pieza de prostatectomía radical presentan un pronóstico muy favorable, y algunas series alcanzan a describir tasas de afectación extraprostática del 0.3%, recurrencia bioquímica del 3.5%, y ausencia total de recidiva ganglionar ni afectación de vesículas seminales.(38,39) Por ese motivo, los tumores ISUP 1 pueden considerarse neoplasias clínicamente no significativas.

No obstante, es importante interpretar esta definición con cautela por diferentes motivos. En primer lugar, debe diferenciarse el diagnóstico de tumor ISUP 1 en una biopsia prostática o en un espécimen quirúrgico. Tan solo los tumores ISUP 1 en piezas de prostatectomía radical obtienen un pronóstico tan favorable, y las series publicadas con tumores ISUP en biopsia han observado un riesgo bajo, pero no inexistente, de muerte cáncer específica y desarrollo de metástasis. Es decir, existe un riesgo de infradiagnóstico en las biopsias de próstata cuando se comparan con las piezas definitivas de prostatectomía radical.(40) Actualmente la implementación de la Resonancia Magnética y las técnicas de biopsia dirigida ha permitido reducir considerablemente el porcentaje de infradiagnóstico.

En segundo lugar, la propia naturaleza tumoral incluye la posibilidad de presentar una evolución hacia un comportamiento de mayor agresividad. Por tanto, debemos considerar la probabilidad de que un tumor inicialmente clínicamente no significativo se transforme en uno clínicamente significativo. Y, por tanto, es imperativo recordar la naturaleza tumoral de las neoplasias ISUP 1, la necesidad de realizar un seguimiento muy estrecho si se opta por diferir el tratamiento activo y así evitar el infratratamiento.(40)

Por todo ello, la guía de práctica clínica de la Asociación Europea de Urología resalta la importancia de considerar la situación global del paciente e individualizar la relevación clínica de un tumor ISUP 1, incluyendo la información radiológica, el volumen tumoral, el método de muestreo durante la biopsia y la expectativa de vida del paciente, entre otros factores. En definitiva, un tumor ISUP 1 puede considerarse “clínicamente no significativo”, y cuando se acompañe de características clínicas de bajo riesgo puede manejarse de forma conservadora posponiendo el tratamiento activo bajo un estricto control médico.(22)

Se han propuesto diferentes definiciones de tumores clínicamente no significativos que pueden beneficiarse de ser incluidos en protocolos de Vigilancia Activa, con el objetivo de

monitorizar la evolución de la enfermedad y posponer el tratamiento activo hasta la progresión de la enfermedad. La Tabla 6 recoge algunas de las definiciones clásicas más ampliamente aceptadas. (37) Actualmente, cualquier decisión de posponer un tratamiento activo debe incluir información radiológica de Resonancia Magnética que descarte la presencia de un tumor clínicamente significativo. (41)

Tabla 6. Definiciones de pacientes candidatos a protocolos a Vigilancia Activa. *CAPRA: Cancer of the Prostate Risk Assessment. PSA: antígeno específico prostático. PSAD: PSA densidad. Pt: puntos.*

Criterios	Edad (años)	Valores bioquímicos	Patrón histológico	Número cilindros positivos	Afectación tumoral por cilindro (%)	Estadificación local
Epstein	-	PSAD <0.15	Ausencia patrón≥4	<3 cilindros (biopsia aleatoria)	<50% cilindro	T1c
D'Amico	-	PSA ≤10 ng/ml	Ausencia patrón≥4	-	-	≤T2a
Sistema CAPRA	0 pt: <50 1 pt: ≥50	PSA (ng/ml): 0 pt: 2.0-6.0 1 pt: 6.1-10.0 2 pt: 10.1-20.0	Patrón Gleason primario/secundario: 0 pt: 1-3/1-3 1 pt: 1-3/4-5 2 pt: 4-5/1-5	-	0 pt: <34% 1 pt: ≥34%	0 pt: ≤T2 1 pt: T3a

1.2. Diagnóstico convencional del cáncer de próstata. Ecografía transrectal y biopsia aleatoria.

Durante las últimas décadas, la biopsia de próstata en pacientes con sospecha de cáncer de próstata se ha realizado mediante el muestreo aleatorizado de la glándula prostática guiado por ecografía transrectal.

La descripción original de la aplicación de la ecografía transrectal para el estudio prostático fue publicada en 1968 por Watanabe et al (42). Previamente la toma de biopsias se dirigía al tacto, mediante un tacto rectal, la determinación táctil de los límites prostáticos y la presencia de áreas pétreas o de mayor consistencia.

Entre las diferentes aplicaciones de la ecografía transrectal se encuentra el cálculo del volumen prostático y, por tanto, de la densidad de PSA (cociente de PSA entre volumen prostático). Asimismo, permite identificar anomalías estructurales de la próstata que puedan interferir en el estudio prostático. Como hemos comentado en apartados anteriores, la glándula prostática desde un punto de vista histopatológico se compone de diferentes áreas diferenciadas. Ecográficamente no es posible distinguir todas ellas, pero sí la transición entre la región transicional y periférica, donde habitualmente se alojan hasta el 70% de los tumores.

La ecografía transrectal convencional en escala de grises ha demostrado una capacidad limitada de identificar lesiones sospechosas de malignidad. Clásicamente, las lesiones hipoecoicas de localización periférica se han considerado sospechosas y deben sospecharse. Sin embargo, existen estudios contradictorios respecto su correlación tumoral. Por una parte, Onur et al estudiaron 4000 pacientes y compararon la incidencia de cáncer de próstata entre aquellos que presentaban lesiones hipoecoicas y aquellos que no, sin encontrar diferencias significativas entre ellos (25.5% vs 25.4%).(43) Por otra parte, Toi et al observaron cómo se duplica la incidencia de cáncer de próstata en aquellos pacientes con lesiones hipoecoicas frente a los que no las presentan.(44) Existen otras causas benignas y malignas que presentan un aspecto ecográfico similar (quistes congénitos, prostatitis granulomatosas, linfomas, infartos prostáticos…), por lo que la presencia de lesiones hipoecoicas ofrece la posibilidad de realizar un muestreo dirigido con una baja rentabilidad diagnóstica, pero no son patognomónicas de malignidad. (45)

Imagen 2. Imagen de ecografía transrectal donde se observa una área hipoecoica (entre cursores) en región media y lateral de la glándula prostática correspondiente con un Adenocarcinoma de próstata Gleason Score 6 (3+3).*(45)*

Tras la expansión de la ecografía transrectal, Hodge et al publicaron un modelo de biopsia prostática sistematizada "por sextantes".(46) Este modelo de muestreo sistematizado consiste en dividir la próstata en 6 regiones diferenciadas por su distribución en el cráneo-caudal (basal,

media y apical) y su lateralidad (derecha e izquierda). El muestreo se realiza mediante una aguja de biopsia tru-cut de 18G (Gauge) de calibre y 1.5 cm de longitud.

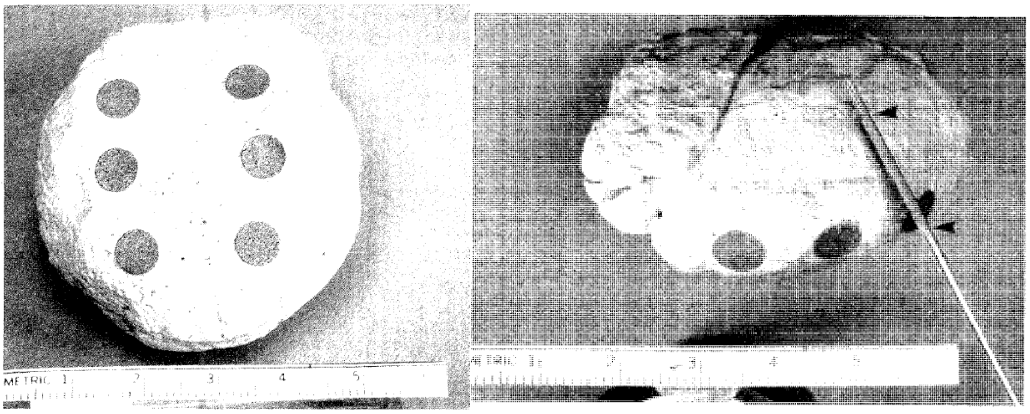

Imagen 3.Imágenes originales del modelo de biopsia sistematizada por sextantes. *(46)*

El estudio pivotal de esta técnica incluía 136 pacientes con sospecha por tacto rectal de cáncer de próstata en los que se llevaba a cabo un muestreo sistematizado según el modelo "por sextantes" previamente descrito, y a su vez, se añadía un muestreo selectivo de áreas hipoecoicas sugestivas de malignidad. De los 136 pacientes, 83 fueron diagnosticados de cáncer de próstata, y de ellos, el 94% se podría haber diagnosticado empleando exclusivamente el muestreo sistematizado. El 86% de los pacientes diagnosticados de tumor presentaban ambos muestreos positivos, y el 9% y 5% presentaban tumor de forma exclusiva en el muestreo dirigido y sistematizado exclusivamente. El modelo por sextantes es fácil de aprender y demostró obtener un rendimiento diagnóstico muy acertado para la época, y realiza una aproximación más precisa que la biopsia dirigida al calcular el volumen y localización tumoral.(46) Hasta la irrupción de la Resonancia Magnética en el cáncer de próstata y las técnicas de biopsia dirigida, la biopsia prostática guiada por ecografía transrectal se ha considerado el Gold Standard. (45)

En la práctica clínica, la literatura describe un porcentaje de diagnóstico de tumor del 27-44% en primera biopsia, y 14-22% en segundas biopsias; así como un 20% de falsos negativos y un 30-45% de discordancia respecto a la pieza de prostatectomía en pacientes sometidos a una biopsia estándar de 12 cilindros guiada con ecografía transrectal.

1.3. Nuevas técnicas diagnósticas

1.3.1. Resonancia Magnética

El estudio prostático mediante Resonancia Magnética multiparamétrica (RMmp) combina secuencias anatómicas (T1 y T2) y funcionales (restricción a la difusión, captación de contraste y espectroscopia). La Resonancia Magnética funciona mediante la creación de un campo magnético y la administración de un estímulo en forma de ondas de radiofrecuencia que alinean los núcleos atómicos. Tras el cese del pulso de radiofrecuencia, los espines vuelven a su estado de equilibrio, disipando energía. La medición de la energía liberada y el tiempo de relajación permite caracterizar los tejidos. La secuencia T1 representa el tiempo de relajación longitudinal en la dirección del campo magnético principal, y la secuencia T2 la pérdida de la magnetización en el plano transversal perpendicular al eje del campo. Cada tejido, en base a su composición y densidad de agua presenta un comportamiento determinado en ambas secuencias anatómicas.

La secuencia T2 (T2-weigthed imaging; T2WI) ofrece una descripción morfológica de la próstata. Como se ha comentado, la localización más frecuente de los tumores prostáticos es la región periférica y presentan una señal de baja intensidad en la secuencia T2W, frente a la alta intensidad de fondo del tejido sano.(47) Algunas lesiones benignas muestran un comportamiento similar: como la hemorragia, la prostatitis, la atrofia prostática o las secuelas tisulares de la radioterapia o la crioterapia, por lo que esta secuencia anatómica en sí misma es insuficiente para el diagnóstico tumoral. La secuencia T1 (T1-weigthed imaging; T1W) puede ser de utilidad al estudiar el posible artefacto de la hemorragia post-biopsia y al caracterizar las estructuras anatómicas extracapsulares: bandeletas neurovaculares, adenopatías o lesiones óseas.(48)

Respecto con las secuencias funcionales, la captación de contraste varía en diferentes patologías, incluida la neoplasia prostática, y los contrastes derivados del Gadolinio los más empleado. La angiogénesis que sufren los tejidos neoplásicos se correlaciona con una captación precoz e incrementada de contraste tras su administración endovenosa. Procesos inflamatorios e infecciosos, como la prostatitis, pueden incrementar igualmente la captación de contraste. Por ese motivo, es necesario complementar el estudio con otras secuencias funcionales como la restricción a la difusión o la espectroscopia.

Las secuencias de restricción a la difusión (diffusion-weigthed imaging; DWI) ponen de manifiesto la capacidad de difusión de las moléculas de agua libre en el espacio intercelular, y es posible cuantificarla mediante el coeficiente de difusión (apparent diffusion coefficients; ADC). En las enfermedades neoplásicas, la proliferación celular limita su difusión, por lo que este coeficiente se ve reducido y el valor-*b*, elevado.(49,50) Salami et al exploraron el papel del ADC en pacientes con sospecha clínica o analítica de cáncer de próstata con lesiones sospechosas en la RM biopsiadas de forma dirigida. Observaron como el ADC de las lesiones en la RM se correlaciona de forma inversa al diagnóstico de cáncer de próstata, y describen una mediana de ADC en lesiones benignas frente a lesiones malignas de 984.5 frente a 666.5 (valor $p < 0.0001$), a diferencia del volumen tumoral que se correlacionan de forma directa (mediana de volumen tumoral en lesiones benignas frente a malignas: 0.30 vs. 0.40cm^3; p 0.016).(51)

La secuencia de espectroscopia (magnetic resonance spectroscopic imaging; MRS) estima la actividad metabólica del tejido prostático. Las concentraciones de colina y creatinina

incrementan conforme incrementa el volumen y grado tumoral; al tiempo que disminuye la concentración de citrato debido a la desdiferenciación celular y pérdida del componente glandular. (52)

La combinación de las secuencias T2 (T2-weigthed; T2W), secuencias de restricción a la difusión (diffusion-weigthed imaging; DWI), captación de contraste (dynamic contrast-enhanced; DCE) y espectroscopia (magnetic resonance spectroscopy; MRS) permite identificar y caracterizar lesiones anatómicas con un comportamiento funcional sugestivo de malignidad. (53)

La RM es una técnica en pleno desarrollo en el campo del estudio prostático, por lo que informar los hallazgos de forma reglada, ordenada y homogénea es imprescindible para poder llevar estudios comparativos y reducir la variabilidad interobservador. Con este objetivo, en 2011 se presentó el consenso europeo para la su implementación clínica.(54)

El consenso recoge una serie de recomendaciones y "buenas prácticas" para la realización e interpretación de la RM. Para optimizar la interpretación radiológica, es imperativo facilitar al radiólogo una serie de información clínica como la presencia de un tacto rectal anómalo, número de biopsias prostáticas previas y relación temporal con las mismas, estudios previos con RM e historia de tratamientos prostáticos previos o medicamentosos que puedan influir en la interpretación. Asimismo, se recomienda emplear los mapas topográficos validados para el estudio prostático por RM puesto que la implementación de técnicas de biopsia dirigida y el tratamiento focal se basan en poder puncionar con precisión las lesiones sospechosas de malignidad, por lo que la ubicación tridimensional de las mismas es de vital importancia.(54)

Entre los avances radiológicos para el diagnóstico del cáncer de próstata se encuentra la publicación de un sistema de clasificación radiológica uniforme que permite cuantificar el potencial maligno de las diferentes áreas de interés. Siguiendo el ejemplo del sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de clasificación radiológica para las lesiones mamarias, en 2012 surgió la primera clasificación Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) para la caracterización de las lesiones prostáticas.(55) Posteriormente, el sistema PIRADS se ha actualizado para corregir sus deficiencias y se han presentado dos nuevas versiones del mismo en 2015 y 2019. A diferencia de la versión inicial, desde la versión PIRADSv2 de 2015 las puntuaciones en las diferentes secuencias no suman, sino que se aplican de forma secuencial y en un orden diferenciado según la localización de la lesión. Asimismo, se incluye el tamaño tumoral como criterio de clasificación debido al incremento de tumor clínicamente significativo en lesiones de mayor tamaño.(56) La versión PIRADSv2.1 de 2019 añade una serie de especificaciones sobre la interpretación de la zona central y el estroma fibromuscular anterior, revisa los criterios de clasificación de la región transicional y los criterios de clasificación de las puntuaciones 2 y 3 en la secuencia de difusión (DWI) y puntualiza los criterios de captación de contraste en DCE.(57)

Tras el análisis pormenorizado de comportamiento de cada lesión en las diferentes secuencias de la RM y su localización, el sistema PIRADS permite asignar una categoría de riesgo que varía del 1 al 5, siendo 5 el de mayor probabilidad de presentar una neoplasia clínicamente significativa (CaPcs). La definición empleada en este caso de CaPcs incluye un grado histológico Gleason Score ≥7 (ISUP≥2) y/o un volumen tumoral ≥0.5ml y/o extensión extraprostática. (55)

Es importante destacar que el sistema PIRADS está enfocado al estudio de pacientes con sospecha de cáncer de próstata, no al estudio de lesiones sospechosas de recurrencia tumoral

tras un tratamiento primario.(56) A continuación, se describe la interpretación de cada puntuación conforme la versión PIRADSv2. (50)

Tabla 7. Puntuación en el sistema de clasificación radiológica de lesiones prostáticas PIRADS.(50)

PIRADS score	Riesgo	Interpretación
PIRADS 1	Muy bajo	La presencia de cáncer clínicamente significativo es muy improbable
PIRADS 2	Bajo	La presencia de cáncer clínicamente significativo es improbable
PIRADS 3	Intermedio	La presencia de cáncer clínicamente significativo es incierta
PIRADS 4	Alto	La presencia de cáncer clínicamente significativo es probable
PIRADS 5	Muy alto	La presencia de cáncer clínicamente significativo es muy probable

Es sistema PIRADS incluye una serie de especificaciones técnicas para la realización de la RM. La RM multiparamétrica debe incluir secuencias anatómicas y funcionales: T1W, T2W, DWI y DCE. La secuencia de espectroscopia (MRSI) no ha sido incluida en el protocolo. (56)

Respecto al campo magnético, la Resonancia Magnética puede realizarse bajo un campo magnético de 1.5 o 3 Teslas (T), y puede complementarse con el empleo de una bobina endorectal (endorectal coil). Las RM de 3.0T son capaces de eliminar el ruido de fondo permitiendo prescindir del empleo de bobina rectal, aunque su empleo mejora la localización espacial de las lesiones sospechosas.(58) Los autores del sistema PIRADS reconocen que no existe un consenso respecto a la aplicación de bobinas rectales y reafirman la posibilidad de emplear RM de 1.5T y 3T, siendo conveniente ajustar a la realidad de cada centro las especificaciones técnicas del procedimiento. (56)

Respecto a la interpretación del estudio radiológico, la incorporación de la información de las diferentes secuencias debe seguir un determinado orden conforme a la localización de la lesión. Para el análisis de la región transicional la secuencia T2W cobra especial relevancia y permite asignar una puntuación 1-5. Por el contrario, para la interpretación de la región periférica la secuencia DWI presenta una mayor relevancia para asignar la puntuación correspondiente. Durante el estudio de la secuencia de DWI es imperativo elaborar mapas de coeficientes de difusión (ADC) y obtener valores-b superiores a 1400 s/mm^2. La secuencia obtenida tras la administración de contraste (DCE) tiene menor relevancia en el último consenso PIRADS, pero debe incluirse al permitir identificar tumores clínicamente significativos de menor tamaño y realizar el diagnóstico diferencial con lesiones no tumorales. El tamaño de la lesión, definido como diámetro máximo y empleando el valor de 15mm como límite establecido, es de utilidad para caracterizar las lesiones en la puntuación PIRADS 4 o 5.(56)

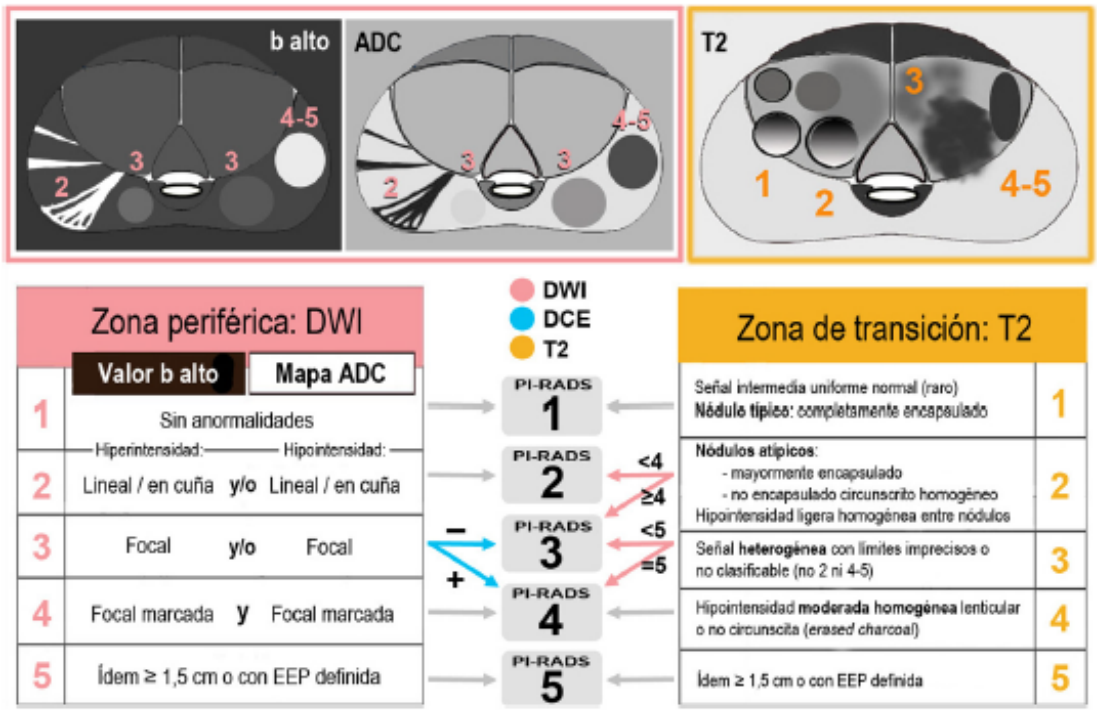

Imagen 4. Secuencia de interpretación de las imágenes sospechosas conforme al sistema PIRADSv2.1 de 2019.(57)

Las últimas versiones de 2015 y 2019 no solo incluyen modificaciones en cuanto a la interpretación de la imagen, sino que además actualizan el diagrama sectorial para localizar las lesiones con mayor precisión. La última versión de 2019 incluye 41 regiones diferenciadas: 38 prostáticas, 2 para sendas vesículas seminales, y 1 para la uretra membranosa. Asimismo, en caso de identificarse varias lesiones debe especificarse cuál es la lesión índice, la de mayor potencial maligno, en base a la puntuación PIRADS o al tamaño lesional en su defecto.(59)

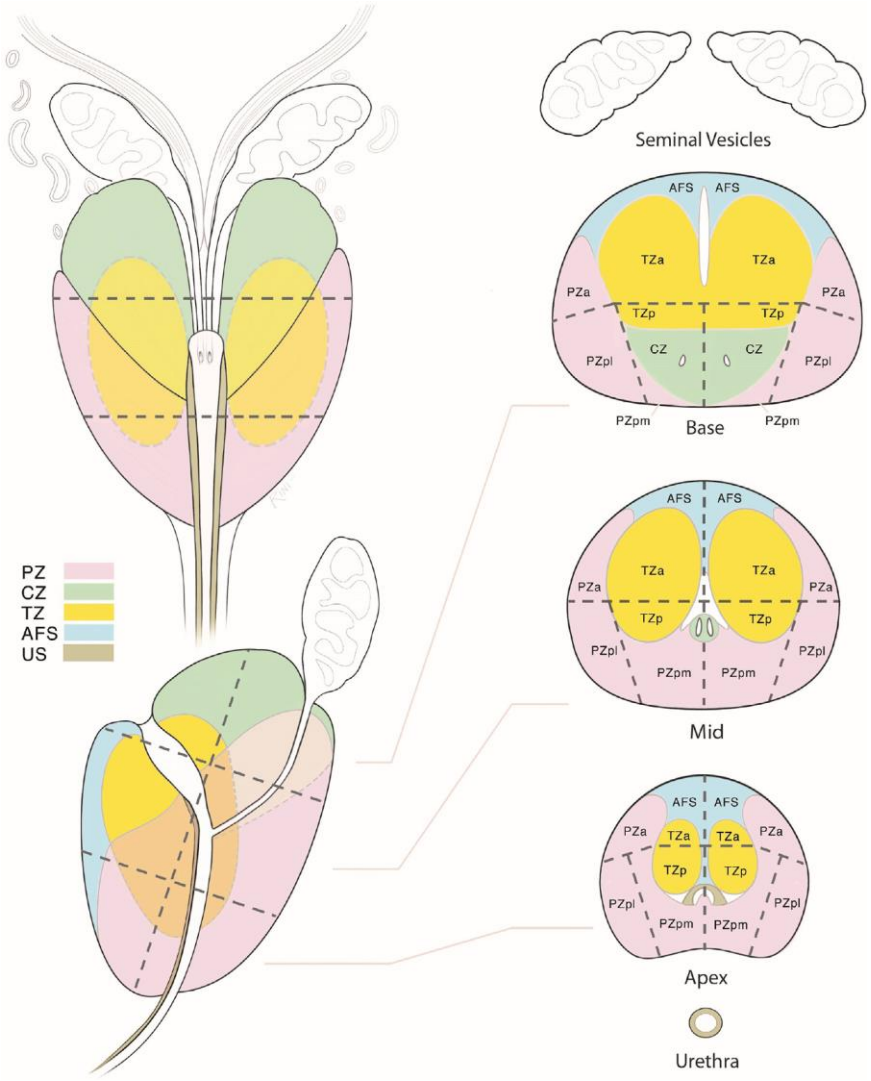

Imagen 5. Diagrama sectorial para la caracterización tridimensional de las áreas de interés prostático propuesto por el consenso PIRADSv2.1 de 2019.*(59)*

Por último, el estudio radiológico con RM prostática debe incluir la medición del volumen prostático. Para ello se propone su medición empleando la fórmula de cálculo de volumen de estructuras elipsoides descrita a continuación. Su principal utilidad es el cálculo de la densidad de PSA, el cociente entre el PSA y el volumen prostático.

$$Volumen\ prostático = dm\ Antero - Posterior \times\ dm\ Transverso\ \times\ dm\ Longitudinal\ \times 0.52$$

Imagen 6. Fórmula propuesta para el cálculo del volumen prostático. dm: diámetro máximo*.*

La literatura confirma ampliamente la correlación anatomopatológica de puntuación de PIRADS con el diagnóstico de tumores clínicamente significativos. En 2019 Barkovich et al publicaron un metaanálisis al respecto que aglutinaba información referente a 2462 lesiones prostáticas sospechosas identificadas en más de 1700 pacientes y donde se cuantificaba la correlación anatomopatológica empleando diferentes registros (biopsias sistemáticas, biopsias dirigidas y piezas de prostatectomía radical). Se observó un valor predictivo positivo de la RM en el diagnóstico de CaPcs, definido como ISUP≥2, del 45% al considerar como sospechosas las lesiones con una puntuación PIRADSv2 ≥3.(60)

Posteriormente, Westphalen et al publicaron en 2020 un estudio multicéntrico retrospectivo evaluando la correlación anatomopatológica del sistema PIRADS en la práctica clínica. El estudio incluía 5082 lesiones PIRADS ≥2 biopsiadas de forma dirigida en 3449 pacientes. Los autores describen un valor predictivo (VPP) para la detección de CaPcs, definido como ISUP≥2, del 35% y 49% al considerar las lesiones PIRADS ≥3 y 4, respectivamente.(61)

Tabla 8. Prevalencia (%) de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa en lesiones prostáticas clasificadas conforme al sistema PIRADSv2 combinando los estudio de Barkovich et al y Westphalen et al.*(61,62)*

PIRADSv2	Negativa	Gleason score 3+3	Gleason score ≥ 3+4
1 o 2	77.9 - 86.0	14.7 - 8.0	6.0 - 6.7
3	68.1 - 74.5	14.0 – 15.2	11.5 – 14.8
4	30.8 – 39.0	21.0 – 22.4	48.2 – 37.8
5	12.8 - 15.8	12.0 – 15.5	72.2 – 71.3

La variabilidad entre ambos estudios, y a su vez entre las diferentes cohortes que los conforman, puede deberse a los diferentes registros anatomopatológicos empleados para evaluar la correlación (biopsia dirigida, sistemática y pieza de prostatectomía radical), la diferente prevalencia de enfermedad en cada centro y la posible baja reproducibilidad del sistema PIRADS. En global, los autores describen una correlación anatomopatológica satisfactoria y una relación directa en el incremento del porcentaje de CaPcs conforme aumenta la categoría de riesgo. No obstante, los autores resaltan la necesidad de mejorar el valor predictivo positivo, debido a una baja especificidad, y la caracterización de las lesiones radiológicas con puntuación PIRADS 3 persiguiendo diferenciar aquellas que alojen enfermedad clínicamente significativa.(61,62)

La inclusión de la RM en los protocolos clínicos persigue descartar la presencia de enfermedad clínicamente significativa en pacientes con sospecha de cáncer de próstata, con el objetivo de evitar la realización de biopsias aleatorias innecesarias. Rais-Bahrami et al publicaron uno de los primeros artículos prospectivos al respecto. Al evaluar la concordancia entre la RMmp y la biopsia aleatoria transrectal, se observó una sensibilidad (S) de 94% y un valor predictivo negativo (VPN) del 91% para la detección de CaPcs, definido como Gleason Score≥7, en 583 pacientes. Para el diagnóstico de cáncer de próstata de cualquier grado tumoral se observó una S del 87% y VPN de 66%.(63)

Posteriormente, se publicó el protocolo del estudio PROMIS, publicado en 2017 por Ahmed et al, que incluía la realización de RMmp, biopsia aleatoria transrectal y biopsia aleatoria transperineal en 740 pacientes con sospecha de cáncer de próstata. El resultado de la biopsia perineal se empleó como el Gold Standard, y el 71% y 53% de los pacientes fueron diagnosticados de cáncer y cáncer clínicamente significativo (CaPcs), definido como Gleason Score ≥3+4. La RMmp demostró ser más sensible para el diagnóstico de CaPcs (88%, IC 95% 84 – 91%) que la ecografía transrectal (48%, IC 95% 43–54%), y menos específica (45%, IC 95% 39-51.6% para la RMmp; y 99%, IC 95% 97-100%, para la biopsia transrectal), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas (p<0.0001). Igualmente se describe un VPN y VPP del 76% y 65%. Asimismo, se observó que la RMmp permitiría evitar un 27% de las biopsias reduciendo el diagnóstico de tumor clínicamente no significativo en un 5%. De aquella experiencia se concluye que la RM permite reducir la realización de biopsias innecesarias y reducir el sobrediagnóstico de tumores clínicamente no significativos. (64)

Patel et al publicaron en 2019 una extensa revisión que incluía el cálculo jerarquizado y combinado de la curva ROC de la RM en el diagnóstico de CaPcs, combinado con los resultados descritos por las principales publicaciones del momento. Se observó una sensibilidad y especificidad global de 87% y 45%, respectivamente; así como un área bajo la curva (AUC) del 81%.(65)

Sathianathen et al publicaron en 2020 una revisión sistemática y metaanálisis evaluando el valor predictivo negativo de la RM con 7321 paciente de 42 estudios. Considerando diferentes definiciones de neoplasia clínicamente significativa y criterios para definir la RM como negativa observaron los resultados recogidos en la Tabla 9.(66)

Tabla 9. Valor predictivo negativo (IC 95%) de la resonancia magnética descrito por Sathianathen et al.*(66)*

		Definición de neoplasia clínicamente significativa	
		GS≥ 3+4 (ISUP≥2)	*GS≥ 4+3 (ISUP≥3)*
Definición de RM positiva	*PIRADS≥3*	90.8% (88.1–93.1%)	97.1% (94.9–98.7%)
	PIRADS≥4	86.8% (80.1–92.4%)	96.1% (93.4–98.2%)

Los resultados observados son consistentes con la literatura disponible. En el metaanálisis publicado bajo la metodología Cochrane se describe una sensibilidad de 91% (IC95%: 0.83-0.95) y especificidad del 37% (IC95%: 0.29-0.46%) para el diagnóstico de CaPcs (ISUP≥2).(67)

Por el contrario, algunos estudios han alertado de las posibles deficiencias de la RM en el diagnóstico. Borofsky et al publicaron el análisis de la correlación anatomopatológica de 100 pacientes intervenidos de prostatectomía radical robótica previa realización de RMmp. Al realizar un estudio considerando cada foco tumoral clínicamente significativo de forma aislada, los resultados son subóptimos. El 16% de las 162 lesiones clínicamente significativas no se habían identificado en la RMmp previa, por lo que la sensibilidad en el análisis por lesión es del 84%. No obstante, todos los pacientes excepto uno presentaban otra lesión clínicamente significativa, por lo que la sensibilidad global de la RMmp en el estudio de cada paciente es del 99%. Estos hallazgos, refuerzan el papel de la RMmp al desestimar la realización de una biopsia prostática, pero alertan al mismo tiempo del riesgo de infradiagnóstico e infratratamiento cuando se plantea el tratamiento focal del cáncer de próstata.(68)

Asimismo, los resultados publicados por Johnson et al en 2018 confirman los hallazgos descritos al evaluar la capacidad diagnóstica de la RMmp en 1213 focos tumorales clínicamente significativos identificados en 588 piezas de prostatectomía radical. La RMmp diagnosticó el 45% de las lesiones, el 65% de las clínicamente significativas y el 80% de aquellas de alto riesgo. El análisis multivariable reveló que las lesiones de menor tamaño (<1cm), de bajo grado, multifocales, no principales, y un PSA densidad bajo se asocian al infradiagnóstico. (69)

1.3.2. Muestreo aleatorizado o dirigido a la lesión

La implementación de la RM ha dado lugar al desarrollo de dispositivos que permiten el muestreo selectivo de las lesiones sospechosas. En este sentido, habiendo confirmado la capacidad diagnóstica de la RMmp, es preciso explorar el impacto de su implementación en los protocolos diagnósticos de práctica clínica.

Con el objetivo de comparar el manejo estándar con los nuevos protocolos elaborados en torno a la RMmp se presentó el estudio PRECISION, un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y aleatorizado que incluía 500 pacientes con sospecha de cáncer de próstata sometidos al proceso diagnóstico habitual (ecografía transrectal aleatoria de 10-12 cilindros) o a un protocolo a estudio consistente en RMmp y biopsia dirigida a la lesión (o lesiones) sospechosa(s), en caso de presentar lesiones sospechosas (PIRADS≥3). En los pacientes incluidos en el protocolo a estudio, se diagnostico un 38% de CaPcs frente al 26% del grupo control; y se redujo la detección de tumores clínicamente no significativos del 22% al 9%. De los datos observados, se pudo concluir que el protocolo de RMmp supero el valor predictivo negativo y positivo de la biopsia tradicional.(70)

Con este mismo propósito se presentó en 2019 el estudio francés MRI-FIRST, que incluía 251 pacientes con sospecha de cáncer de próstata órgano-confinado. A diferencia del estudio PRECISION, a todos los pacientes se les realizó una RMmp, una biopsia transrectal aleatorizada de 10-12 cilindros (práctica estándar en el momento), y una biopsia de las lesiones dirigidas. Este estudio compara a cada paciente consigo mismo, por lo que elimina el impacto que las diferencias entre ambos grupos de pacientes puedan generar sobre el rendimiento del protocolo diagnóstico. De los 94 pacientes que presentaron un diagnóstico de CaPcs, el 14% lo hicieron exclusivamente en el muestreo sistematizado, el 20% en el muestreo dirigido, y el 66% en ambos muestreos. Al comparar el porcentaje de detección de CaPcs no se observaron diferencias significativas entre ambos muestreos (29.9% en el muestreo sistematizado frente al 32.3% del dirigido, p 0.38). No obstante, sí se observó un porcentaje de tumor clínicamente no significativo significativamente superior en el muestreo sistematizado (19.5% frente a 5.6%).(71)

Ambos estudios ofrecen un resultado dispar respecto a la superioridad del rendimiento dirigido, ya que el incremento absoluto en porcentaje de diagnóstico de CaPcs varía notablemente (2.4% del estudio MRI-FIRST frente al 12% del PRECISION) y el estudio MRI-FIRST no alcanza la significación estadística. No obstante, ambos estudios sugieren un beneficio diagnóstico en el muestreo dirigido en cuanto un mayor diagnóstico CaPcs y menor diagnóstico de tumor clínicamente no significativo; y el beneficio de combinar ambos muestreos no queda resuelto.(65)

En 2019 se publicó una revisión de la Fundación Cochrane en relación con la RM, la biopsia tradicional y el rendimiento diagnóstico del muestreo dirigido y sistemático; comparando el rendimiento diagnóstico de la biopsia aleatorizada tradicional frente a la realización de RM y biopsia dirigida en pacientes con lesiones sospechosas (“MRI pathway”).

A continuación, se enumeran las conclusiones más relevantes de la revisión: (67)

- Realizar una biopsia dirigida exclusivamente a pacientes con lesiones sospechosas en la RM permite reducir el diagnóstico de tumores clínicamente no significativos (ISUP 1).
- En pacientes con RM negativa, el muestreo sistematizado ofrece un escaso rendimiento en cuanto a diagnóstico de tumores clínicamente significativos. Por ese motivo, considerando las complicaciones asociadas a la biopsia prostática, es lícito plantearse omitir la biopsia y monitorizar la evolución clínico-analítica de los pacientes.
- En pacientes con RM positiva, el muestreo sistematizado ofrece un rendimiento escaso. No obstante, en pacientes con biopsia falsamente negativa puede ser de

utilidad. Por ese motivo, se plantea como una alternativa en caso de sospecha clínica elevada y biopsia dirigida negativa.

- Se propone la puntuación PIRADS≥ 3 como criterio de positividad al evaluar el resultado de una RM, asumiendo que la sensibilidad para la detección de CaPcs no es del 100%.
- Considerando las ventajas e inconvenientes de ambas estrategias, se propone la implementación de la RM y el muestreo dirigido de las lesiones sospechosas, reservando el muestreo aleatorizado para pacientes con biopsia negativa y alta sospecha clínica.

1.3.3. Dispositivos de biopsia de próstata por fusión

La consolidación de la RM en el diagnóstico del cáncer de próstata, y particularmente en la localización tridimensional de los focos tumorales en el parénquima prostático, ha permitido el desarrollo de técnicas de biopsia dirigidas a las lesiones sospechosas. Existen diferentes técnicas de biopsia que pueden clasificarse según la metodología empleada en la integración de la información recibida de la RM, el registro de la lesión, el abordaje anatómico del muestreo, la versatilidad y precisión del dispositivo de biopsia y la posibilidad de emplear el mismo dispositivo en la aplicación de terapia focal sobre las lesiones sospechosas.

Registro cognitivo, fusión software y biopsia "in-bore" de las lesiones

Se han desarrollado diferentes estrategias para adaptar y emplear la información de la RM en la ejecución de la biopsia.

En primer lugar, la biopsia prostática "in-bore" consiste en dirigir las agujas de biopsia durante un estudio de RM. Para ello, el paciente debe de posicionarse de nuevo en el aparato de RM en posición de prono y someterse a sucesivos rastreos para comprobar la correcta colocación de las mismas. Esta técnica es la que permite un muestreo más preciso de las lesiones sospechosas, reduciendo el número de cilindros biopsiados y el diagnóstico de tumores clínicamente no significativos. En este sentido, la literatura recoge que más de 80% de los tumores diagnosticados son clínicamente significativos.(72) Por el contrario, en comparación con otras modalidades de biopsia por fusión: encarece el procedimiento, exige administrar contrastes, alarga el tiempo necesario para el procedimiento y presenta una curva de aprendizaje más prolongada.(53)

En segundo lugar, el registro cognitivo es el más sencillo en su aplicación, y consiste dirigir el muestreo a las lesiones de forma manual empleando las referencias anatómicas observadas en la RM. Este método no requiere un entrenamiento específico en el manejo de nuevos dispositivos o softwares pero depende de la orientación espacial del profesional, por lo que la experiencia del profesional sí mejora la calidad del muestreo.(53) Este método de biopsia ha demostrado un buen rendimiento diagnóstico en manos expertas, pero la gran variabilidad interobservador limita su aplicación extensiva en la práctica clínica. Puech et al describieron un incremento del 10% en la detección de tumores en comparación con el muestreo sistemático en pacientes con RM positiva y un incremento del 15% en detección de enfermedad de alto grado.(73)

La biopsia de próstata por fusión software, conocida como "biopsia por fusión" o "MRI-TRUS fusión biopsy" en inglés, integra la información de la RM y la combina en tiempo real con las

imágenes de la ecografía transrectal permitiendo dirigir la biopsia a las áreas sospechosas descritas en la RM. Para su aplicación precisa de un dispositivo específico y un software que permita combinar la información de ambas técnicas de imagen. Surgió como una modalidad de biopsia sencilla y reproducible que permite realizar un muestreo selectivo de forma precisa. El mecanismo de fusión de ambas imágenes exige delimitar los bordes del contorno prostático en ambas modalidades de imagen y marcar preoperatoriamente en la RM las lesiones diana que se desea biopsiar. Durante el procedimiento, se realiza un barrido convencional en 2 dimensiones de la glándula prostática mediante ecografía transrectal a partir del cual el software realiza una reconstrucción en 3 dimensiones (3D). Posteriormente, el software combina ambos contornos en 3D permitiendo identificar la teórica localización de las lesiones previamente marcadas en la RM al desplazar el transductor de ecografía transrectal.(53)

La capacidad diagnóstica de las tres técnicas ha sido comparada en repetidas ocasiones. Wegelin et al publicaron un metaanálisis en 2016 incluyendo pacientes a los que se les había realizado una biopsia prostática guiada por resonancia magnética en cualquiera de sus modalidades. En aquellos pacientes en los que se había asociado un muestreo sistematizado, en el muestreo dirigido se observó una tasa de detección de CaPcs superior al muestreo aleatorizado, así como una tasa de detección de tumor clínicamente no significativo inferior. Al comparar el rendimiento de cada una de las tres modalidades de biopsia dirigida por RM entre sí (biopsia “in bore”, fusión software y registro cognitivo) tan solo se observó una menor detección de CaPcs (Gleason Score≥6) en el registro cognitivo frente a la biopsia “in-bore”. La biopsia fusión software no presentó diferencias significativas en comparación con las demás modalidades. Los autores concluyen que con la evidencia disponible no es posible concluir qué técnica ofrece un mejor rendimiento en términos de tasa de detección tumoral, en parte debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que comparen ambas modalidades. Asimismo, reconocen que es necesario realizar un análisis ajustado por el tamaño y localización de las lesiones y su puntuación PIRADS. (74) La influencia del tamaño de la lesión ha sido constatada por Osses et al, quienes publicaron la superioridad de la biopsia “in-bore” respecto el registro cognitivo en lesiones de diámetro <1.5cm (OR 1.77, valor p = 0.009).(75)

Costa et al compararon los resultados correspondientes a una serie unicéntrica de 403 pacientes biopsiados mediante biopsia “in-bore” o fusión software. Observaron una proporción de detección de CaPcs superior (OR 2.1; IC95% 1.6-2.8) e inferior de tumor clínicamente no significativo (OR: 0.5; 95% IC 0.3–0.8) en el grupo de biopsia “in-bore”.(76)

Wegelin et al publicaron posteriormente el ensayo FUTURE. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con 3 brazos que incluye pacientes con sospecha de cáncer de próstata, biopsias previas negativas y lesiones sospechosas en la RM (PIRADS≥3). Se incluyen 665 aleatorizados 1:1:1 a realizarse una biopsia dirigida por RM mediante la modalidad “in-bore”, fusión software o registro cognitivo. El análisis comparativo no observó diferencias significativas en cuanto al diagnóstico de cáncer ni CaPcs entre los diferentes grupos (valores p 0.4 y 0.9, respectivamente).(77,78)

Como se ha comentado, la literatura disponible es consistente en cuanto a la ausencia de evidencia en favor de una determinada modalidad de biopsia dirigida por RM, en parte debido a la escasez de estudios comparativos y controlados. No obstante, la facilidad de aprendizaje de la técnica, la rapidez del procedimiento, el menor coste económico y la facilidad de incorporar la técnica a los circuitos asistenciales han facilitado que la biopsia por fusión software de RM y ecografía transrectal se imponga sobre la biopsia “in-bore”. Asimismo, su fiabilidad, la posibilidad de aplicar tratamiento focal y su reducida variabilidad interobservador

han permitido que se imponga también sobre la biopsia por registro cognitivo en aquellos centros que cuenten con los recursos económicos necesarios para su implementación.

Acoplamiento rígido y elástico de contornos prostáticos

Como se ha comentado previamente, la fusión de la imagen de RM y ecografía transrectal durante la biopsia por fusión software se basa en acoplar los contornos de la glándula prostática obtenidos a partir de la reconstrucción tridimensional en ambas modalidades de imagen. El acoplamiento puede ser rígido o elástico en función de la capacidad de adaptación de ambos. El acoplamiento elástico es capaz de considerar las diferencias morfológicas de ambas reconstrucciones derivadas en parte de la compresión derivada del transductor transrectal del ecógrafo, la bobina endorrectal de la RM, la distensión vesical, la anestesia local… Por el contrario, el acoplamiento rígido tan solo rota la reconstrucción tridimensional para hacer que ambas coincidan en la orientación y así poder fusionarlas.(79,80)

Al emplear un acoplamiento rígido puede ser necesario ajustar manualmente la localización de las lesiones diana e inducir un error de registro. El impacto del error de registro fue evaluado por Hale et al sin observar diferencias significativas entre ambas modalidades de acoplamiento en 224 pacientes.(81) Posteriormente, se ha publicado un metaanálisis que compara la tasa de detección de CaPcs con ambos acoplamientos. Se incluyen 3916 pacientes en los que se ha realizado una biopsia por fusión software de RM y ecografía transrectal, 1598 con dispositivos de acoplamiento elástico y 2318 de acoplamiento rígido. Al evaluar las diferencias entre ambos grupos, se confirma la ausencia de diferencias significativas entre ambos (valor *p* 0.83).(82)

Abordaje transrectal y transperineal

La punción prostática puede realizarse desde un abordaje transrectal o transperineal.(83) En los últimos años el abordaje transperineal ha ganado popularidad al asociar una incidencia inferior de complicaciones infecciosas. La efectividad diagnóstica de ambos abordajes ha sido ampliamente estudiada en series anteriores al desarrollo de la biopsia por fusión, comparando pacientes sometidos a biopsias tradicionales aleatorizadas. Tradicionalmente el muestreo transperineal se ha asociado a un mejor diagnóstico de lesiones en la región anterior prostática al ofrecer una mejor accesibilidad. Pese a la plausibilidad de este razonamiento, los estudios elaborados a partir de biopsia por fusión software de RM y ecografía transrectal no han podido analizar específicamente este subgrupo de pacientes ni por tanto constatar esta realidad mediante esta nueva técnica.

El único estudio que compara ambos abordajes en un mismo paciente empleando una técnica de biopsia por fusión software observó una detección de CaPcs superior con el abordaje transperineal.(84) Stabile et al observaron resultados comparables, si bien incluían pacientes con biopsias dirigidas por RM tanto por fusión software como por registro cognitivo.(85) Asimismo, la revisión publicada por Tu et al concluía igualmente la superioridad del abordaje transperineal frente al transrectal en términos de rendimiento diagnóstico, incluyendo pacientes de biopsia guiada por RM en cualquiera de sus modalidades.(86) Algunos autores, especifican la superioridad de este abordaje en el muestreo de la región anterior y/o apical.(87,88)

No obstante, numerosos estudios describen un rendimiento diagnóstico similar con ambos abordajes.(89) Loy et al publicaron un metaanálisis comparando la efectividad y seguridad de ambos abordajes en pacientes sometidos a una biopsia por fusión software. Observaron una sensibilidad del 0.81 y 0.80 para la detección de CaPcs en el abordaje transrectal y

transperineal; y una especificidad de 0.99 y 0.95, respectivamente. En global observaron un área bajo la curva (AUC) de 0.91 y 0.88, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas pese a que el abordaje transrectal presentaba un rendimiento ligeramente superior.(90)

Al evaluar la morbimortalidad asociada con ambos abordajes el transrectal ofrece una mayor tasa de complicaciones infecciosas, menor dolor perioperatorio y la posibilidad de realizarse bajo anestesia local. Por el contrario, el abordaje transperineal se asocia una menor tasa de complicaciones infecciosas, mayor dolor postoperatorio y retención aguda de orina, permite la aplicación de terapia focal y el control del dispositivo puede ser más complejo.(90,91)

Nuestra experiencia

El Hospital Universitario Araba comenzó con el diagnóstico de cáncer de próstata por fusión software de imágenes de ecografía transrectal y RM en octubre de 2018. Se emplea el dispositivo Koelis, de acoplamiento elástico y abordaje transperineal.

1.4. Terapia focal del Cáncer de Próstata

El desarrollo de la RM y la biopsia prostática dirigida por RM ha reducido el infradiagnóstico de la biopsia tradicional y mejorado globalmente el diagnóstico del cáncer de próstata. Al optimizar la caracterización de los tumores diagnosticados y ofrecer la posibilidad de dirigir un tratamiento específicamente a las lesiones diana, el tratamiento focal del cáncer de próstata se plantea como un escenario prometedor.

Las diferentes terapias focales persiguen alcanzar la efectividad terapéutica de los tratamientos radicales convencionales (la prostatectomía y la radioterapia radical), al tiempo que reducen la morbimortalidad asociada a los mismos. El daño tisular se puede inducir mediante diferentes energías, siendo la crioterapia, los ultrasonidos de alta intensidad (HIFU), la terapia fotodinámica y la electroporación irreversible algunas de las más importantes.

Con el objetivo de evaluar el papel de esta estrategia terapéutica y su relación con la biopsia dirigida por RM hemos llevado a cabo una exhaustiva revisión al respecto que ha sido recientemente publicada en la revista Clinical Genitourinary Cancer.(92)

Tras nuestra revisión pudimos observar como la efectividad oncológica depende en gran medida de la precisión del diagnóstico, en tanto que casi la mitad de las "recurrencias" se diagnostican en áreas previamente no tratadas. Por ese motivo, la implementación del tratamiento focal exige el perfeccionamiento del diagnóstico mediante RM y del tratamiento dirigido.(93)

La bibliografía publicada contiene una importante heterogeneidad entre los diferentes estudios, por lo que resulta difícil desarrollar estudios que combinen las diferentes cohortes con el objetivo de comparar los resultados oncológicos y de morbimortalidad e identificar la modalidad terapéutica con mejor resultado global. (92)

Numerosos estudios combinan los resultados del tratamiento focal exclusivamente dirigido a la lesión con el tratamiento de un cuadrante, la mitad o la totalidad de la glándula prostática, lo cual no debería considerarse como tratamiento focal. Además, los criterios de inclusión en los pacientes varían notablemente y con frecuencia no se realiza un análisis por subgrupos ajustado al grupo de riesgo. Asimismo, la definición de continencia y potencia sexual varía notablemente entre los diferentes estudios, así como la recaída o persistencia tumoral que algunos autores definen mediante criterios analíticos, radiológicos o tras confirmación histológica.(92)

A continuación, la Tabla 10, resume los resultados de efectividad y morbimortalidad más relevantes descritos por las principales publicaciones al respecto.(92)

Tabla 10. Resultados de efectivad y morbimortalidad asociada a las principales modalidades de terapia focal en el cáncer de próstata. *HIFU: ultrasonidos de alta intensidad.(92)*

Energía	Supervivencia bioquímica	Tratamiento radical de rescate	Disfunción eréctil	Incontinencia urinaria
Crioterapia	77-88%	0%	10-42%	0-3,6%
HIFU	79-85%	-	20-39%	1-34%
Terapia fotodinámica	-	6%	23-38%	9.3-10%
Electroporación	83.3 – 95.4%	3.25-20%	3-50%	0-9.1%

irreversible

De nuestra revisión concluimos que la crioterapia y los ultrasonidos de alta intensidad han publicado una mayor experiencia clínica, pese a que la ausencia de ensayos comparativos de estas frente al tratamiento radical convencional no permite constatar su superioridad o equivalencia terapéutica. Considerando la evidencia revisada, la HIFU aúna una mayor experiencia que la terapia fotodinámica y la electroporación irreversible con un perfil de seguridad más favorable que la crioterapia; y la electroporación irreversible es una terapia emergente con resultados prometedores por confirmar en futuros estudios.(92)

De acuerdo con la revisión realizada y las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica, la terapia focal no puede considerarse el tratamiento estándar del cáncer de próstata y sigue siendo necesario realizar estudios prospectivos y controlados para confirmar su efectividad y perfil de seguridad.(22,92)

1.5. Indicación de la biopsia prostática

La toma de decisiones clínicas persigue mejorar el potencial y futuro estado de salud en cada paciente. El estudio del pronóstico permite estimar el impacto de cada decisión clínica en el estado de salud de nuestros pacientes. A continuación, se enumeran algunos términos relevantes en torno a esta materia y sus definiciones:

- Pronóstico: disciplina científica, rama de la medicina clínica, que trata de precisar la duración y la evolución probables de una enfermedad, con sus repercusiones para la vida y la situación funcional de un paciente concreto.(94)
- Factor pronóstico o variable predictora: característica individual biológica, molecular, patológica, anatómica, fisiológica o clínica que se asocia con un resultado de salud o enfermedad determinado.(95)
- Modelo de predicción o regla pronóstica: una combinación formal de múltiples predictores que permite generar una estimación del riesgo o de la probabilidad de ocurrencia de la condición de enfermedad de un individuo.(96)

La investigación en modelos pronósticos es un proceso estructurado que se inicia con una investigación fundamental que permite identificar un determinado estado de salud y su relación con características poblacionales. Posteriormente, el estudio de los factores pronósticos persigue identificar las características que se asocian con el estado de salud previamente descrito. Finalmente, el desarrollo de un modelo predictivo exige evaluar la forma en que se relacionan diferentes factores con un efecto sobre el estado de salud, generando una herramienta que permite predecir el riesgo para un individuo o grupo de individuos de forma precisa y reproducible. (97)

1.5.1. Desarrollo de modelos predictivos

La elaboración de un modelo predictivo exige el empleo de técnicas estadísticas de regresión que incluyan las variables potencialmente predictoras del efecto. Es importante destacar que la elaboración de modelos predictivos no implica necesariamente una relación de causalidad entras las variables predictivas y el evento.(96)

Al seleccionar variables predictoras se deben considerar algunos aspectos como la disponibilidad de la información, el coste, la variabilidad inter e intraobservador en su registro y su escala, ya que estos aspectos afectan a la precisión, reproducibilidad y aplicabilidad de la predicción.(98)

El empleo de variables cuantitativas en su escala original, tanto como predictoras del evento como resultado, aporta poder y reduce el sesgo del modelo predictivo en detrimento de su aplicabilidad, en comparación con el empleo de esas mismas variables dicotomizadas.(99)

Debe evitarse la inclusión de variables exclusivamente significativas en la regresión multivariable, ya que aquellas cuasi-significativas (definidas habitualmente por un valor $p<0.1$-0.15) pueden aportar poder predictor al modelo definitivo tras el análisis multivariante.(100)

Asimismo, según el principio de Ockham's Razor, la aplicabilidad de un modelo aumenta conforme se reduce el número de factores predictores. En este sentido, en caso de que la información de diferentes variables pueda combinarse en una sola, debe considerarse el reducir el número de variables incluidas. Se ha demostrado que aumentar el número de variables predictoras por encima de 5 no reduce el error aleatorio del modelo, pero sí puede incurrir en un sobrejuste.(100)

En cuanto al cálculo del tamaño muestral de los estudios de modelos predictivos no existe una fórmula estandarizada. El número de casos a estudio depende del número absoluto de pacientes que desarrollan el evento. Se acepta que deben existir al menos 10 eventos por cada variable independiente incluida en el modelo.(101)

El manejo de los datos perdidos es especialmente importante a la hora de elaborar modelos predictivos, en tanto que la mayoría de los estudios son retrospectivos. Variables con un porcentaje elevado de datos perdidos (>30%) aumentan la imprecisión del modelo y debe valorarse su exclusión. En caso de un porcentaje de perdidos entorno al 10-15% pueden emplearse técnicas de imputación múltiple de datos, debiendo evaluar e informar el efecto de tal imputación sobre el efecto global.(100,102)

Se recomienda evaluar la interacción entre las variables predictoras del modelo, y valorar su inclusión en el modelo en función de la bibliografía previa, conocimiento clínico y el comportamiento de los datos. (103)

Con el objetivo de uniformar criterios en la elaboración de modelos predictivos se han elaborado unas recomendaciones en relación al estudio estadístico de esta materia: PROGRESS ("PROgnosis REsearch Strategy partnership").(95,96,99,104,105) Es fundamental resaltar la relevancia de combinar los resultados estadísticos con el conocimiento clínico y la literatura disponible durante todo el proceso, especialmente al seleccionar las variables incluidas en el modelo y su escala de medición. Y como fundamento, se debe perseguir el diseño de modelos simples y de fácil interpretación para que prime la aplicabilidad clínica en todo momento.

1.5.2. Evaluación de modelos predictivos

La evaluación de un modelo predictivo debe evaluar el rendimiento o exactitud predictiva del mismo, así como su estabilidad y reproducibilidad.(103)

En modelos elaborados mediante regresión logística para determinar la predicción de un evento la calibración es parte del proceso de análisis de la exactitud. Consiste en determinar la concordancia entre los eventos observados y estimados en el conjunto de los pacientes y en diferentes subgrupos de la muestra agrupados según el riesgo estimado. Además de un análisis numérico, la concordancia puede representarse visualmente mediante un gráfico que contraste la proporción de eventos estimados y observados, y donde cada subgrupo de pacientes es un punto. La línea de 45º equidistante de ambos ejes define la perfección del modelo, y conforme más se acerque lo observado a la misma mayor es la exactitud del modelo. Asimismo, puede ser de utilidad asociar una prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.(100,103,106)

La discriminación se define como la capacidad de predecir el desarrollo de un evento y en modelos de regresión logística se puede medir mediante el estadístico C del área bajo la curva (AUC) de la curva ROC (curva de características operativas del receptor). Habitualmente, en modelos predictivos el estadístico C se encuentra entre 0.6-0.85. (100,107)

1.5.3. Validación de modelos predictivos

Un modelo predictivo sólido no solo predice el desarrollo de un evento en la población a partir la cual se ha desarrollado, sino que es aplicable a poblaciones diferentes. La validación consiste en evaluar el rendimiento, definido por el calibrado y la discriminación, de un modelo predictivo en una población diferente de la población original. (108)

Cuando un modelo predictivo no presenta un buen rendimiento en una población diferente puede deberse a deficiencias en el diseño o desarrollo del modelo inicial como un sobreajuste o la ausencia de un predictor relevante. Asimismo, puede justificarse por diferencias muy significativas entre las características basales de la población inicial y la nueva población a estudio, incluyendo diferencias en aspectos estructurales de la organización sanitaria, ámbito de aplicación (medicina de familia o especializada) y métodos de medida de las variables, entre otros.(97)

En función de la población se puede clasificar en validación interna, temporal o externa.

- Validación interna: consiste en la selección de un subgrupo de pacientes de la cohorte inicial. Puede realizarse mediante la selección de un subgrupo de pacientes para el desarrollo del modelo y posteriormente evaluar su rendimiento en el resto de los pacientes de la cohorte inicial. La selección puede ser aleatoria o no, si bien es cierto que la selección no aleatoria (por centro, por ejemplo) aumenta las diferencias entre ambos grupos y permite realizar una aproximación más real a la validación en una población externa. (103,109)
  Asimismo, puede estudiarse la validez interna mediante técnicas de Bootstrap. Esta técnica permite el remuestreo con reemplazo de los datos, creando muestras con diferentes observaciones y, tras una serie de repeticiones (50 a 500), obtener estimadores más estables(100)
- Validación temporal: consiste en reproducir el modelo en una cohorte de pacientes consecutivos del mismo centro donde se desarrolló el modelo predictivo. La cohorte proviene de una misma población por lo que tenderá a presentar similitudes con respecto a la cohorte inicial, no obstante, permite realizar una evaluación prospectiva en una muestra de datos independiente. Por ello, se considera un formato de validación intermedia entre la validación interna y externa.(110,111)
- Validación externa: consiste en evaluar el rendimiento de un modelo predictivo en una muestra poblacional ajena a la cohorte inicial y examina en qué medida es generalizable el modelo desarrollado a otras poblaciones.

Con el objetivo de mejorar la calidad metodológica de modelos predictivos y su publicación en la literatura científica se han elaborado unas recomendaciones que garantizan la calidad del estudio. Se denominan TRIPOD ("Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis") e incluyen una lista de verificación de 22 ítems basados en evidencia empírica, revisados y verificados por profesionales de la salud y editores de revistas para la elaboración de estudios de desarrollo y validación de modelos predictivos. Su aplicación permite informar sobre el diseño, desarrollo, análisis y resultado de estudios. La información referente a esta guía de publicación se puede encontrar en la página web: https://www.tripod-statement.org/.(112,113)

1.5.4. Aplicación de modelos predictivos en el diagnóstico de cáncer de próstata

Como se ha comentado previamente, la indicación de realizar una biopsia prostática depende de la estimación del riesgo individual de presentar un cáncer de próstata. Las guías de práctica clínica de la Asociación Europea de Urología se proponen dos calculadoras de riesgo digitales basadas en dos grandes cohortes multicéntricas:(22)

- Cohorte ERSPC (European Randomised study of Screening for Prostate Cancer): como se ha descrito previamente pertenece a un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que incluye una cohorte de 182,160 pacientes de 8 países, entre ellos España, aleatorizados a ser incluidos en un programa de cribado mediante medición del PSA. Para su aplicación debemos conocer la edad del paciente, historia familiar de cáncer de próstata, valor de PSA, puntuación PIRADS y volumen prostático (en caso de disponer de ella), historia de biopsias previas y tacto rectal. Es aplicable a varones de entre 50-75 años y nos informa de la probabilidad de presentar un cáncer de próstata y uno clínicamente significativo. Asimismo, aconseja realizar una biopsia cuando el riesgo de presentar un tumor (independientemente de su agresividad) es superior al 20%, y cuando este porcentaje se encuentra entre el 12,5-20% propone reconsiderarlo en función de la comorbilidad del paciente y en caso de que el riesgo de cáncer clínicamente significativo supere el 4%. Se puede acceder a la calculadora online mediante el siguiente enlace: https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators. (104,114)
- Cohorte PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial). La calculadora Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator Version 2.0 permite individualizar el riesgo en pacientes con una edad superior a 54 años, sin diagnóstico previo de cáncer de próstata y empleando el resultado del valor de PSA y tacto rectal con una antigüedad inferior a 1 año. Para su aplicación es necesario conocer además la raza del paciente y la historia familiar de cáncer de próstata, siendo posible incluir información referente al porcentaje de PSA libre y el resultado de los test diagnósticos PCA3 y T2:ERG. No incluye información relativa a pruebas radiológicas. La calculadora no informa de la probabilidad de presentar un cáncer de próstata de bajo riesgo y un cáncer de alto riesgo. Se puede acceder mediante el siguiente enlace: https://riskcalc.org/PCPTRC/.(115)

Ambas herramientas han sido elaboradas a partir de biopsias sistematizadas y permiten obtener una información detallada; sin embargo, son laboriosas, precisan de herramientas digitales y datos numéricos exactos que no siempre se encuentran disponibles en la práctica diaria.

Por ese motivo, entre los objetivos de este trabajo se encuentra la identificación de los factores predictivos de presentar una biopsia dirigida por imagen de RM diagnóstica de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica, y desarrollar un modelo predictivo que permita asistir la decisión de indicar una biopsia próstata de forma sencilla y fácilmente aplicable en la práctica diaria de nuestro medio.

JUSTIFICACIÓN

En España, el cáncer de próstata es el más incidente en la población masculina, estimándose para 2023 el diagnóstico de 29002 nuevos casos. El elevado coste sociosanitario de las técnicas diagnósticas y la elevada incidencia de la enfermedad resaltan la relevancia de priorizar el diagnóstico del cáncer de próstata en aquellos pacientes con mayor probabilidad de sufrirla. A su vez, la individualización del riesgo en pacientes con sospecha de cáncer de próstata podría evitar biopsias innecesarias en pacientes de bajo riesgo y así evitar el desarrollo de complicaciones secundarias.

Con este objetivo se han publicado diferentes herramientas destinadas a la predicción del riesgo de presentar un cáncer de próstata, si bien es cierto que su aplicabilidad en nuestro centro no ha sido probada.

Asimismo, la implementación en el Hospital Universitario Araba de los nuevos métodos diagnóstico de cáncer de próstata guiados por RM no ha sido evaluada, por lo que no disponemos de información que nos permita contrastar nuestros resultados con la bibliografía disponible.

Por los motivos previamente comentados, presentamos este trabajo que pretende evaluar la experiencia en la implementación de la biopsia de próstata por fusión software en nuestro centro y desarrollar un modelo predictivo ajustado a nuestra realidad clínica.

HIPÓTESIS

- El diagnóstico de cáncer de próstata y cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes a los que se les ha realizado una biopsia por fusión software se asocia a la presencia de variables predictoras.
- La combinación de diferentes variables predictoras permite evaluar el riesgo individual de cada paciente de presentar un cáncer de próstata y cáncer de próstata clínicamente significativo en nuestro medio.
- El muestreo sistematizado permite mejorar el diagnóstico de cáncer de próstata y cáncer de próstata clínicamente significativo en determinados pacientes a los que se les realiza una biopsia por fusión software en nuestro medio.

OBJETIVOS

a. Objetivo principal:
   Identificar las variables predictoras de presentar un cáncer de próstata y un cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes intervenidos de una biopsia de próstata por fusión software en nuestro centro.

b. Objetivos secundarios:
   1. Individualizar la indicación de la biopsia prostática mediante la elaboración de un modelo predictivo que permita evaluar el riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata y cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes intervenidos de una biopsia de próstata por fusión software en nuestro centro.
   2. Evaluar el rendimiento diagnóstico de añadir el muestreo sistematizado al muestreo dirigido en términos de detección tumoral y concordancia respecto la pieza de prostatectomía radical en pacientes intervenidos de una biopsia de próstata por fusión software en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Aprobación del proyecto

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Araba el día 26/03/2021 con el número de expediente 2021-006, y bajo el título "*Evaluación del rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante fusión de imágenes de resonancia magnética y ecografía transrectal*".

5.2. Financiación

El estudio no ha recibido financiación pública ni privada.

5.3. Diseño

Estudio observacional retrospectivo elaborado a partir de la información registrada en la historia clínica informatizada de cada paciente.

5.4. Selección de pacientes

Este estudio se elabora a partir de la información de pacientes atendidos por el Sº de Urología del Hospital Universitario Araba (HUA) (Vitoria-Gasteiz, País Vasco, España) y a los que se les ha realizado una biopsia por fusión software. La implementación de la biopsia por fusión Software con el Sistema Koelis en el HUA tuvo lugar en octubre de 2018. A continuación, se enumeran los criterios de inclusión de pacientes en el presente estudio.

5.4.1. Criterios de inclusión

- ✓ Haberse sometido a una biopsia de próstata por fusión software de ecografía transrectal y RM en el Hospital Universitario Araba desde octubre-2018 a abril-2021.
- ✓ Completar el seguimiento desde la realización de la biopsia hasta la consulta en la que se valora el resultado y se decide el manejo clínico, excepto en pacientes que reciban tratamiento quirúrgico en los que se prolonga hasta la obtención del informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica de prostatectomía radical.

5.4.2. Criterios de exclusión

- ✓ El incumplimiento de los criterios de inclusión
- ✓ La ausencia de información referente al resultado de la biopsia.

5.5. Recogida de datos

Se realiza una revisión retrospectiva de las historias clínicas informatizadas mediante la herramienta *Osabide Global* de los pacientes incluidos en el estudio. Se registran las variables previamente establecidas y recogidas en la Hoja de Recogida de Datos presentada ante el Comité de Ética de la Investigación (CEI) de la OSI Araba. Se emplea la información de estas variables disponible antes de la realización de la biopsia. Las

variables se recogen en una base de datos pseudonimizada que incluye las variables autorizadas por el CEI de la OSI Araba.

5.5.1. Variables recogidas

Variables demográficas

- Edad (años)
- Antecedentes familiares cáncer de próstata (sí/no)
- Antecedentes personales de prostatitis (sí/no)
- Presencia de síntomas del tracto urinario inferior que precisen tratamiento
- Tratamiento con inhibidores de la enzima 5 alfa reductasa (Dutasteride, p. e.) (sí/no)
- Cirugía prostática previas (sí/no)
- Biopsia previa (sí/no)
- Diagnóstico previo de ASAP
- Diagnóstico previo de CaP en Vigilancia Activa

Variables clínicas, bioquímicas y radiológicas

- Tacto rectal sospechoso: Negativo (0)/ positivo (1)
- PSA total (ng/ml)
- índice PSA l/t (tanto por 1)
- PSA densidad
- Volumen RMN (ml)
- Número de lesiones sospechosas
- Lateralidad de las lesiones: Izquierda (1)/ Derecha (2) / Ambos (3)
- De la lesión índice: PIRADS (malignidad radiológica) (1-5)
- De la lesión índice: tamaño (mm)
- De la lesión índice: Anterior (1) / Posterior (2)
- De la lesión índice: distribución craneocaudal: Base (1) / Medio (2)/ Ápex (3)
- De la lesión índice: lateralidad: Izquierda (1)/ Derecha (2)/Bilateral (3)
- De la lesión índice: región prostática: otra (1)/ periférica (2)

Variables relacionadas con el procedimiento y resultado

- Distribución del muestreo: Sistemático+dirigido (1)/ sistemático exclusivamente(2)/ dirigido exclusivamente (3)
- Muestreo dirigido de la lesión índice:
    - Número de cilindros extraídos
    - Número de cilindros positivos

    - Resultado anatomopatológico: sin hallazgos positivos (1), ASAP (2), Neoplasia (3), Neoplasia clínicamente significativa (4)
    - Grado pronóstico ISUP (1-5)
    - Afectación perineural (sí/no)
- Muestreo sistematizado:
    - Número de cilindros extraídos
    - Número de cilindros positivos
    - Resultado anatomopatológico: sin hallazgos positivos (1), ASAP (2), Neoplasia (3), Neoplasia clínicamente significativa (4)
    - Grado pronóstico ISUP (1-5)
    - Afectación perineural (sí/no)
- Resultado global de la biopsia
    - Número de cilindros extraídos
    - Número de cilindros positivos
    - Resultado anatomopatológico: sin hallazgos positivos (1), ASAP (2), Neoplasia (3), Neoplasia clínicamente significativa (4)
    - Grado pronóstico ISUP (1-5)
    - Afectación perineural (sí/no)
- Complicaciones registradas tras biopsia (que requieran atención médica): Ninguna (0), Prostatitis (1), Uretrorragia (2), Hematuria (3), Rectorragia (4), Retención aguda de orina (5), Otra (6)
- Complicaciones: grado Clavien-Dindo (1-4)

<u>Actitud terapéutica</u>

- Modalidad de tratamiento recibido: Rebiopsia inmediata (1), Seguimiento de PSA (2); Prostatectomía radical robótica (3), Prostatectomía radical laparoscópica (4), Radioterapia (5), Protocolo de Vigilancia Activa (6), Hormonoterapia en monoterapia (7), Resección transuretral de próstata (8), Enucleación prostática (9), Prostatectomía radical abierta (10).
- Resultado de pieza de prostatectomía radical (en aquellos que se sometieron a cirugía radical):
    - Resultado anatomopatológico: sin hallazgos positivos (1), ASAP (2), Neoplasia (3), Neoplasia clínicamente significativa (4)
    - Grado pronóstico ISUP (1-5)
    - Estadiaje local: pT2a-b (1), pT2c (2), pT3a (3), pT3b (4), pT4 (5)

5.6. Tamaño muestral

Elaborado junto con la Unidad de Estadística y Metodología del Instituto de investigación sanitaria Bioaraba.

El cálculo del tamaño muestral para estudios de desarrollo de modelos predictivos no se rige por las estimaciones convencionales. Debido al carácter multivariable, la determinación del tamaño muestral viene definida por el número de variables predictoras incluidas en el modelo y se recomienda incluir al menos 10 eventos por cada variable predictora. Además, como se ha descrito en el apartado de Introducción de este trabajo, incluir un número de variables predictoras superior a 5 no reduce el error aleatorio del modelo, pero sí puede incurrir en un sobreajuste. En definitiva, asumiendo un máximo de 5 variables predictoras y 10 eventos por variable, se estima que la muestra debería incluir al menos 50 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo.

Para alcanzar el objetivo secundario 2, en relación con el beneficio diagnóstico del muestreo sistematizado, se ha realizado el siguiente cálculo de tamaño muestral.

Con el objetivo de alcanzar una potencia estadística del 80% para rechazar la hipótesis nula H_o: La diferencia entre las proporciones p1 y p2 es igual al límite de superioridad, mediante una prueba asintótica normal para proporciones unilateral (de superioridad) para dos muestras relacionadas, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo que la proporción en el grupo de muestreos dirigidos es del 56%, la proporción en el grupo Experimental es del 68% y el límite de Superioridad es del 5%, será necesario incluir 172 sujetos en el estudio.

5.7. Análisis estadístico

Elaborado junto con la Unidad de Estadística y Metodología del Instituto de investigación sanitaria Bioaraba.

En el presente estudio, se llevaron a cabo múltiples análisis estadísticos para evaluar las posibles asociaciones entre las variables de interés. Se inició con un análisis descriptivo exhaustivo de todas las variables, lo que permitió tener una comprensión completa de la distribución y el rango de valores de éstas. Las variables continuas se reflejaron mediante la media y desviación estándar. Para describir las variables categóricas usamos sus frecuencias y porcentajes. Asimismo, para una mejor interpretación de los resultados descriptivos se realizaron las tablas pertinentes.

El registro de variables cuantitativas se ha realizado empleando su valor cuantitativo continuo. Durante el análisis descriptivo se han categorizado empleando puntos de corte aceptados en la literatura. Durante la elaboración de modelos predictivos, se ha valorado categorizarlas empleando el punto de corte con mejor rendimiento en la muestra original.

Respecto al manejo de los datos perdidos, la ausencia de información referente al resultado de la biopsia implica la exclusión del estudio (como se define en el apartado correspondiente). En el resto de las variables, no se ha aplicado ningún procedimiento de imputación de datos.

El nivel de significación utilizado en todas las pruebas fue establecido en 0.05, lo que indica que la probabilidad de obtener un resultado tan extremo como el observado por azar es inferior al 5%. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico R versión 4.1.1 (R Core Team, 2021), que es un lenguaje de programación gratuito y de código abierto para el análisis estadístico y gráfico.

A continuación, se describe la metodología empleada para evaluar cada uno de los objetivos previamente expuestos:

1. Determinación de variables predictoras:
   Para evaluar las posibles asociaciones entre las variables categóricas, se emplearon pruebas de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera, teniendo en cuenta el tamaño muestral y el número de categorías en cada variable. En particular, se analizó la asociación entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes, para determinar la posible existencia de relaciones significativas. Como variables dependientes se ha seleccionado la presencia de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa en el resultado global de la biopsia.

   Para evaluar las posibles asociaciones entre las variables continuas y las variables categóricas, se realizó una comparación de distribuciones con la prueba de Wilcoxon, la cual es una alternativa no paramétrica al análisis de varianza (ANOVA) y permite evaluar la hipótesis de que las medias de dos grupos son iguales. En este caso, se evaluó la posible asociación entre las variables independientes y la variable dependiente, para determinar la posible existencia de relaciones significativas.

   Para analizar las variables que parecían tener una asociación significativa con la variable dependiente, se llevó a cabo una regresión logística binaria univariada. En particular, se evaluó el efecto de cada una de las variables independientes sobre la probabilidad de que la variable dependiente fuera positiva o negativa.
   Posteriormente, se procedió a realizar modelos multivariados con aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante, con el objetivo de evaluar la asociación conjunta entre ellas y la variable dependiente. Todas aquellas variables que cumplieron el criterio de cuasisignificancia, definido por un valor $p<0,2$ en el estudio univariante, han sido incluidas en un modelo multivariante de regresión logística binaria. Se utilizó el método de eliminación hacia atrás, que consiste en eliminar gradualmente las variables menos significativas hasta obtener un modelo final que incluya solamente aquellas variables que sean estadísticamente significativas.

   Con el objetivo de garantizar que el limitado tamaño muestral de nuestra serie no limite la potencia estadística de nuestro estudio, impidiendo que variables con efecto predictor hayan resultado como predictoras independientes, se ha llevado a cabo un análisis estadístico denominado “Random Forest”. El análisis mediante “Random Forest” permite identificar las variables que en mayor medida se asocian al desarrollo de un determinado evento mediante la creación de múltiples árboles de decisión que se combinan para formar un

modelo final capaz de predecir la variable dependiente. En nuestro estudio, se establece la construcción de 5000 árboles combinando cinco de las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante.

En resumen, se emplearon múltiples técnicas estadísticas para evaluar rigurosamente las posibles asociaciones entre las variables de interés, con el objetivo de obtener una comprensión más profunda de las relaciones existentes y proporcionar información importante para la interpretación de los resultados del estudio.

2. Desarrollo de un modelo predictivo:
   A partir de las variables predictoras, se ha desarrollado un modelo predictivo que permite agrupar a los pacientes según categorías de riesgo. Para la elaboración de los modelos predictivos se incluyeron la totalidad de los pacientes que conforman la muestra (204 pacientes) y se excluyeron aquellos que no disponen información de todas las variables incluidas en los modelos. En función del número de variables que demuestren capacidad predictiva se decide el tipo de modelo estadístico a desarrollar. De acuerdo con las recomendaciones del consenso PROGRESS se evalúa la discriminación de nuestro modelo predictivo mediante la medición del área bajo la curva ROC y la calibración mediante las tablas y gráficas de calibración, así como el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. La selección del punto de corte para la indicación de la biopsia da lugar a la creación de grupos de riesgo en función de la puntuación obtenida. Para la selección del punto de corte, se ha escogido aquel con mayor área bajo la curva que ofrece un mayor índice de Youden.
   - Modelos formato “árbol de decisión”:
     Se trata de una herramienta que presenta como finalidad facilitar la toma de decisiones. Para ello combina las variables seleccionadas como predictoras y permite seguir el flujo del paciente por el árbol de decisión de acuerdo con las características individuales hasta conocer la recomendación final. En cada nodo evalúa qué variable discrimina mejor (Split), y para las variables cuantitativas genera un punto de corte óptimo. Según va avanzando en los nodos comprueba el número de casos y la probabilidad que hay en cada categoría de la variable dependiente.

3. Evaluación del rendimiento de muestreo sistematizado:
   Con el objetivo de cuantificar el porcentaje de pacientes que sin presentar resultados concluyentes de malignidad en la lesión diana sí los presentan en las biopsias aleatorizadas, y por tanto se benefician del muestreo aleatorio, se realizó un análisis de pruebas diagnósticas en cuanto al resultado anatomopatológico observado del muestreo aleatorio, del dirigido y de la combinación de ambos, comparando cada paciente consigo mismo.
   Para ello, se empleó la prueba de McNemar que permite la comparación de variables dicotómicas en muestras emparejadas, es decir, en dos momentos diferentes de un mismo paciente tanto en estudios observacionales como de intervención.

Se excluyen aquellos pacientes que no dispongan de ambos muestreos.

4. Análisis de concordancia entre el resultado anatomopatológico de la biopsia y el espécimen de prostatectomía radical:
   Con el objetivo de contrastar el resultado de la biopsia por fusión con el diagnóstico definitivo tras la cirugía, se evaluó la concordancia entre el diagnóstico obtenido con la biopsia por fusión y el diagnóstico definitivo obtenido del estudio del espécimen quirúrgico de la prostatectomía radical, en lo referente al diagnóstico anatomopatológico. Se elaboraron tablas cruzadas, se describió el porcentaje concordancia, supraestadiaje e infraestadiaje, y se evaluó la concordancia mediante el índice Kappa de Cohen.

RESULTADOS

6.1. Determinación de variables predictoras

6.1.1. Resultados descriptivos de la muestra a estudio

Nuestra muestra incluye 204 pacientes a los que se les ha realizado una biopsia de próstata por fusión elástica de imágenes de RM y ecografía transrectal con el sistema Koelis® Trinity. 39 pacientes (19%) nunca habían recibido una biopsia previa ("biopsy-naïve") y 165 pacientes (81%) habían recibido una o varias biopsias prostáticas previas. De ellos, 15 (9.3%) y 18 (11%) habían sido diagnosticados de una proliferación acinar atípica (ASAP) y cáncer de próstata de bajo riesgo en Vigilancia Activa (VA), respectivamente. La Tabla 11 muestra las características demográficas del conjunto de los pacientes y la Tabla 12 la comparación en función del resultado global de la biopsia.

Tabla 11. Características demográficas del conjunto de los pacientes. *IARIs: inhibidores de la enzima alfa-reductasa.*

Características demográficas	n	n (%)/media (DE)
Total de pacientes	204	
Edad (años)	204	66.8 (7.88)
Antecedentes familiares CaP	167	41 (25%)
Antecedentes personales prostatitis	59	16 (27%)
STUI en tratamiento farmacológico	204	77 (38%)
Tratamiento con IARIs	204	13 (6.4%)
Cirugías prostáticas previas	204	17 (8.3%)
Biopsias prostáticas previas	204	165 (81%)
Diagnóstico previo de ASAP	204	15 (9.3%)
Diagnóstico previo de CaP en VA	204	18 (11%)

Tabla 12. Comparativa de características demográficas en función del resultado global de la biopsia.

Características demográficas	Neoplasia clínicamente significativa			Neoplasia		
	NO	SI	Valor p	NO	SI	Valor p
Total de pacientes	144	60		66	138	
Edad (años)	65.9 (7.6)	69 (8.2)	**0.012**	63.8 (7.7)	68.24 (7.58)	**<0.001**
Edad ≥70 años	53 (36.8)	31 (51.6%)	**0.049**	18 (27.3%)	66 (47.8%)	**0.005**
Antecedentes familiares CaP	27 (23.3%)	14 (27.5%)	**0.560**	12 (24.5%)	29 (24.5%)	**0.991**
Antecedentes personales prostatitis	10 (6.9%)	6 (10%)	**0.460**	7 (10.6)	9 (6.5%)	**0.310**
STUI en tratamiento farmacológico	57 (39.6%)	20 (33.3%)	**0.401**	31 (46%)	46 (33.3%)	**0.060**
Tratamiento con IARIs	7 (4.9%)	6 (10%)	**0.209**	3 (4.5%)	10 (7.2%)	**0.554**
Cirugías prostáticas previas	12 (8.33%)	5 (0.08%)	**>0.999**	3 (4.5%)	14 (10.1%)	**0.176**
Biopsias prostáticas previas	116 (80.6%)	49 (81.7%)	**0.854**	57 (86.4%)	108 (78.3%)	**0.169**
Diagnóstico previo de ASAP	11 (7.6%)	4 (6.7%)	**0.808**	5 (7.6%)	10 (7.2%)	**0.933**
Diagnóstico previo de CaP en VA	17 (11.8%)	1 (1.7%)	**0.02**	10 (15.2%)	8 (5.8%)	**0.028**

Respecto a las características clínicas podemos observar como 34 pacientes (17%) presentaban un tacto rectal sospechoso. El valor del antígeno prostático específico (PSA) medio era de 9.73 ng/ml, y el 30% y 7.4% de los pacientes presentaba una cifra superior a 10 y 20 ng/ml,

respectivamente. Respecto al cociente de PSA libre/total, esta información tan solo está disponible en 139 pacientes (68.1%) en tanto que el laboratorio del Hospital Universitario Araba tan solo lo mide cuando el valor total del PSA se encuentra en el rango 2-10 ng/ml.

Respecto las características radiológicas, hay 1 paciente (0.4%) del cual no disponemos de su volumen prostático, por lo que no es posible calcular la densidad de PSA. De los 204 pacientes incluidos en el estudio, 191 presentaban lesiones sospechosas en la RM y en 190 de ellos disponemos de la puntuación PIRADS de la lesión índice. El diámetro máximo de las lesiones índice era 12.84 cm y el 55% de ellas superaba 1 cm de longitud máxima. A continuación, la Tabla 13 recoge la información referente a las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes incluidos en el estudio y la Tabla 14 la comparación en función del resultado global de la biopsia.

Tabla 13. Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes incluidos en el estudio. *LI: lesión índice.*

Características clínicas, bioquímicas y radiológicas	**n**	**n (%) /media (DE)**
Tacto rectal sospechoso	204	34 (17%)
PSA ajustado (ng/ml)	204	9.73 (7.04)
PSA≥10 ng/ml	204	61 (30%)
PSA≥20 ng/ml	204	15 (7.4%)
Cociente PSA libre/total (%)	139	0.18 (0.08)
Densidad de PSA	203	0.20 (0.16)
Densidad de PSA≥0,15	203	108 (53%)
Densidad de PSA≥0,20	203	69 (34%)
Volumen prostático en RM (ml)	203	53.91 (28.86)
Puntación PIRADS (LI)	190	
- 3		41 (21.1%)
- 4		109 (57%)
- 5		40 (21%)
Lateralidad de las lesiones sospechosas	184	
- Izquierda		70 (38%)
- Derecha		68 (37%)
- Bilateral		46 (25%)
Distribución craneocaudal (LI)	162	
- Base		50 (31%)
- Medio		41 (25%)
- Ápex		71 (44%)
Localización (LI)	168	
- Zona transicional		25 (15%)
- Zona periférica		142 (85%)
- Ambas		1 (0.6%)
Número de lesiones biopsiadas	204	
- 0		13 (2.9%)
- 1		147 (72.1%)
- 2		34 (16.7%)
- 3		10 (4.9%)
Diámetro máximo (LI) (mm)	204	12.84 (9.28)
Diámetro >1cm	204	113 (55%)

Tabla 14. Comparativa de características clínicas, bioquímicas y radiológicas en función del resultado global de la biopsia. *LI: lesión índice*

Características clínicas, bioquímicas y radiológicas	Neoplasia clínicamente significativa			Neoplasia		
	NO	SI	Valor p	NO	SI	Valor p
Tacto rectal sospechoso	24 (16.7%)	10 (16.7%)	**>0.999**	7 (10.6%)	27 (19.6%)	**0.159**
PSA ajustado (ng/ml)	8.65 (6.24)	12.31 (8.16)	**>0.001**	7.85 (4.25)	10.63 (7.9)	**0.032**
PSA≥10 ng/ml	34 (23.6%)	27 (45%)	**0.002**	14 (21.2%)	47 (34%)	**0.061**
PSA≥20 ng/ml	6 (4.17%)	9 (15%)	**0.015**	2 (33%)	13 (9.4%)	**0.151**
Cociente PSA libre/total (%)	0.19 (0.08)	0.016 (0.09)	**0.008**	0.21 (0.008)	0.17 (0.08)	**<0.001**
Densidad de PSA (ng/ml2)	0.17 (0.13)	0.26 (0.19)	**<0.001**	0.14 (0.09)	0.23 (0.17)	**<0.001**
Densidad de PSA≥0.15 ng/ml2	66 (45.8%)	42 (71.2%)	**0.001**	21 (31.8%)	87 (63.5%)	**<0.001**
Densidad de PSA≥0.20 ng/ml2	40 (27.8%)	29 (49%)	**0.004**	16 (24.2%)	53 (38.7%)	**0.042**
Volumen prostático (ml)	56.8 (31.4)	46.9 (20.0)	**0.071**	64.9 (36.2)	48.6 (22.9)	**<0.001**
Puntación PIRADS (LI)			**<0.001**			**<0.001**
- **3**	38 (29.2%)	3 (5%)		25 (43.9%)	16 (9.8%)	
- **4**	77 (59.2%)	32 (53.3%)		31 (54.4%)	78 (58.6%)	
- **5**	15 (11.5%)	25 (41.6%)		1 (1.8%)	39 (29.3%)	
Lateralidad			**0.953**			**0.126**
- **Izquierda**	47 (37.3%)	23		27 (49%)	43 (33.3%)	
- **Derecha**	47 (37.3%)	21		16 (29%)	52 (40.3%)	
- **Bilateral**	32 (25.4%)	14		12 (22%)	34 (26.4%)	
Distribución craneocaudal (LI)			**0.801**			**0.68**
- **Base**	36	14		14	36	
- **Medio**	27	14		11	30	
- **Ápex**	48	23		24	47	
Localización (LI)			**0.748**			**0.544**
- **Zona transicional**	16 (13.7%)	9 (17.6%)		10 (19.6%)	15 (12.9%)	
- **Zona periférica**	100 (85.5%)	42 (82.4%)		41 (80.4%)	101 (86.3%)	
- **Ambas**	1 (0.8%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (0.8%)	
Número de lesiones biopsiadas			**0.015**			**0.913**
- **0**	13 (9%)	0 (0%)		8 (12.1%)	5 (3.6%)	
- **1**	94 (65.3%)	53 (88.3%)		46 (69.7%)	101 (73.2%)	
- **2**	30 (20.8%)	4 (6.7%)		9 (13.6%)	25 (18.1%)	
- **3**	7 (4.9%)	3 (5%)		3 (4.5%)	7 (5.1%)	
Diámetro máximo (LI) (mm)	11.84 (9.46)	15.27 (8.44)	**0.007**	9.51 (6.53)	14.44 (9.97)	**<0.001**

De los 204 pacientes a los que se les realizó una biopsia por fusión de RM y ecografía transrectal, 13 (6.4%) no presentaban lesiones sospechosas en la RM por lo que fueron sometidos exclusivamente a un muestreo sistematizado mediante un abordaje transperineal. De los 191 pacientes restantes, a 188 (92%) se les realizó un muestreo selectivo de las lesiones diana combinado con un muestreo sistematizado en ambos lóbulos prostáticos y a 3 pacientes (1.5%) se les realizó exclusivamente un muestreo selectivo de las lesiones diana. En primer lugar, durante el muestreo selectivo realizado en 191 pacientes se obtuvieron 7.5 cilindros por paciente y 118 pacientes (62%) fueron diagnosticados de CaP y 52 (27%) de CaPcs, definido como categoría ISUP>1. En segundo lugar, 201 pacientes recibieron un muestreo sistematizado de 12 cilindros de ambos lóbulos prostáticos: 89 (44%) fueron diagnosticados de CaP y 20 (10%) de CaPcs. Globalmente, considerando el total de pacientes, se recogieron una media de

20 cilindros por paciente, 138 pacientes (68%) fueron diagnosticados de CaP y 60 (29%) de CaPcs. A continuación, la Tabla 15 recoge la información referente al resultado anatomopatológico de los pacientes a los que se les ha realizado la biopsia y la Tabla 16 las características de la biopsia en función del resultado de la biopsia.

Tabla 15. Resultado anatomopatológico de la biopsia en el total de los pacientes.

Variables resultado de la biopsia	n	n (%) /media (DE)
Distribución del muestreo	204	
- Exclusivamente dirigido		3 (1.5%)
- Exclusivamente sistematizado		13 (6.4%)
- Combinación de ambos muestreos		188 (92%)
Resultado del muestreo dirigido		
Cilindros extraídos	191	7.56 (2.40)
Cilindros positivos	191	2.50 (2.76)
Resultado anatomopatológico	191	
- Sin hallazgos patológicos		70 (36.6%)
- ASAP		3 (1.6%)
- Neoplasia		118 (61.8%)
Clasificación ISUP	118	
- ISUP 1		66 (56%)
- ISUP 2		24 (20%)
- ISUP 3		21 (18%)
- ISUP 4		4 (3.4%)
- ISUP 5		3 (2.5%)
Neoplasia	191	118 (61.8%)
Neoplasia clínicamente significativa	191	52 (27%)
Afectación perineural	115	20 (17%)
Resultado del muestreo sistematizado		
Cilindros extraídos	201	12.06 (2.16)
Cilindros positivos	201	0.91 (1.43)
Resultado anatomopatológico	201	
- Sin hallazgos patológicos		108 (54%)
- ASAP		4 (2%)
- Neoplasia		89 (44%)
Clasificación ISUP (grado)	89	
- ISUP 1		69 (78%)
- ISUP 2		13 (15%)
- ISUP 3		5 (5.6%)
- ISUP 4		2 (2.2%)
- ISUP 5		0 (0%)
Neoplasia	201	89 (44%)
Neoplasia clínicamente significativa	201	20 (10.0%)
Afectación perineural	84	8 (9.5%)
Resultado de la combinación de ambos muestreos		
Cilindros extraídos	204	20.23 (3.98%)
Cilindros positivos	204	3.42 (3.65%)
Resultado anatomopatológico	204	
- Sin hallazgos patológicos		62 (30.5%)

- ASAP		4 (2%)
- Neoplasia		138 (67.5%)
Clasificación ISUP (grado)	204	
- ISUP 1		78 (57%)
- ISUP 2		30 (33%)
- ISUP 3		22 (16%)
- ISUP 4		5 (3.6%)
- ISUP 5		3 (2.2%)
Neoplasia	204	138 (68%)
Neoplasia clínicamente significativa	204	60 (29%)

Tabla 16. Características de la biopsia en función del resultado de la biopsia.

Características del muestreo	**Neoplasia clínicamente significativa**			**Neoplasia**		
	NO	SI	Valor p	NO	SI	Valor p
Distribución del muestreo			**<0.001**			**0.039**
Exclusivamente dirigido	0 (0%)	3 (5%)		0 (0%)	3 (2.2%)	
Exclusivamente sistematizado	13 (9%)	0 (0%)		8 (12.1%)	5 (3.6%)	
Combinación de ambos muestreos	131 (91%)	57 (95%)		58 (87.9%)	130 (94.2%)	
Cilindros extraídos						
Muestreo dirigido	7.52 (2.39)	7.65 (2.44)	**0.757**	7.53 (2.35)	7.57 (2.43)	**0.939**
Muestreo sistematizado	12.17 (2.4)	11.77 (1.27)	**0.505**	12.3 (2.9)	11.94 (1.68)	**0.364**
Combinación de muestreos	20.47 (4)	19.67 (3.91)	**0.184**	20.11 (4.29)	20.29 (3.84)	**0.51**

La revisión retrospectiva de las historias informatizadas de los pacientes incluidos en el estudio reveló que 15 pacientes (7.5%) habían presentado una complicación posterior a la biopsia que precisó valoración médica, siendo 8 de ellas de naturaleza hemorrágica (uretrorragia y hematuria). El 87% y 13% de estas complicaciones se clasificaron como grado 1 y 2 según la escala Clavien-Dindo, respectivamente. A continuación, la Tabla 17 recoge la información referente a las complicaciones registradas tras la realización de la biopsia prostática.

Tabla 17. Complicaciones registradas tras la realización de la biopsia prostática.

Complicaciones referidas tras la biopsia	**n (%) /media (DE)**
- Ninguna	189 (92.5%)
- Prostatitis aguda	5 (2.5%)
- Uretrorragia	4 (2%)
- Hematuria	4 (2%)
- Retención aguda de orina	2 (1%)
Gravedad de las complicaciones	
- Clavien-Dindo 1	13 (87%)
- Clavien-Dindo 2	2 (13%)

Considerando el resultado definitivo de la biopsia, 66 pacientes (32.5%) presentaron una biopsia negativa. De ellos, 52 (78%) continuaron un seguimiento analítico mediante medición de PSA sanguíneo, 10 (15.2%) continuaron el protocolo de Vigilancia Activa en el que estaban incluidos y 4 (6%) recibieron tratamiento quirúrgico frente a sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) mediante resección transuretral de próstata (RTUp) o una enucleación

prostática con láser de Holmio (HoLEP). A continuación, la Tabla 18 recoge la información referente al manejo de pacientes con biopsia negativa.

Tabla 18. Manejo de pacientes con biopsia negativa.

Manejo de pacientes con biopsia negativa	n (%) /media (DE)
Rebiopsia inmediata	0 (0%)
Seguimiento analítico	52 (78%)
Resección transuretral de próstata (RTUp)	3 (4.5%)
Enucleación prostática con láser Holmio (HoLEP)	1 (1.5%)
Continuar protocolo de Vigilancia Activa (VA)	10 (15.2%)

De los 138 pacientes con diagnóstico de CaP, 123 (89.2%) recibieron un tratamiento radical con intención curativa. Respecto al tratamiento quirúrgico, 82 pacientes (59.3%) fueron intervenidos de prostatectomía radical por un abordaje robótico (78 pacientes), laparoscópico (3 pacientes) o abierto (1 paciente). A 41 pacientes (29.7%) se les administró radioterapia con intención curativa. Finalmente, 14 pacientes (10.1%) fueron incluidos o continuaron un protocolo de Vigilancia Activa y 1 paciente de edad avanzada y diagnóstico de enfermedad metastásica en el estudio de extensión recibió tratamiento hormonal en monoterapia con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). A continuación, la Tabla 19 recoge la información referente al manejo de pacientes con biopsia positiva.

Tabla 19. Manejo de pacientes con biopsia positiva.

Manejo de pacientes con biopsia positiva	n (%) /media (DE)
Prostatectomía radical robótica	78 (56.5%)
Prostatectomía radical laparoscópica	3 (2.1%)
Prostatectomía radical abierta	1 (0.7%)
Radioterapia externa	41 (29.7%)
Hormonoterapia en monoterapia	1 (0.7%)
Vigilancia Activa	14 (10.1%)

De los 82 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico mediante prostatectomía radical, 78 (95.1%) fueron intervenidos en nuestro centro y disponemos de los resultados anatomopatológicos del estudio del espécimen quirúrgico. En todos ellos se confirmó la presencia de un CaP y en 57 (74%) se diagnosticó un CaPcs. El estudio definitivo mostró un cáncer de próstata órgano-confinado en 67 pacientes (86%), extensión extracapsular en 9 pacientes (12%) e invasión de vesículas seminales en 2 pacientes (2.6%). A continuación, la Tabla 20 recoge la información referente al resultado anatomopatológico del análisis del espécimen quirúrgico.

Tabla 20. Resultado anatomopatológico del análisis del espécimen quirúrgico.

Resultado del análisis del espécimen quirúrgico	n (%) /media (DE)
Clasificación ISUP (grado)	
- ISUP 1	21 (27%)
- ISUP 2	41 (53%)

- ISUP 3	12 (15%)
- ISUP 4	3 (3.8%)
- ISUP 5	1 (1.3%)
Neoplasia	78 (100%)
Neoplasia clínicamente significativa	57 (74%)
Estadiaje local	
- pT2a-b	16 (21%)
- pT2c	51 (65%)
- pT3a	9 (12%)
- pT3b	2 (2.6%)

6.1.2. Regresión logística univariante y multivariante

A continuación, se exponen los resultados de la regresión logística univariante para la detección de CaP o CaPcs al considerar el resultado global de la biopsia.

Tabla 21. Resultado del modelo de regresión logística univariante para el diagnóstico de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa.

Características demográficas		**Neoplasia clínicamente significativa**		**Neoplasia**	
	n	OR (95% CI)	Valor p	OR (95% CI)	Valor p
Edad (años)	204	1.05 (1.01-1.10)	**0.012**	1.08 (1.04-1.12)	**<0.001**
Edad ≥70 años	204	1.84 (1.00-3.39)	**0.051**	2.44 (1.31-4.71)	**0.006**
Antecedentes personales prostatitis	59	1.55 (0.44-5.18)	**0.48**	0.25 (1.31-4.71)	**0.033**
STUI en tratamiento farmacológico	204	0.76 (0.40-1.42)	**0.40**	0.56 (0.31-1.03)	**0.061**
Cirugías prostáticas previas	204	1.00 (0.31-2.84)	**>0.99**	2.37 (0.74-10.6)	**0.19**
Biopsias prostáticas previas	204	1.08 (0.51-2.41)	**0.85**	0.57 (0.24-1.24)	**0.17**
Tacto rectal sospechoso	204	1.00 (0.43-2.19)	**>0.99**	2.05 (0.88-5.36)	**0.11**
PSA ajustado (ng/ml)	204	1.07 (1.03-1.12)	**0.002**	1.08 (1.02-1.16)	**0.012**
PSA≥10 ng/ml	204	2.65 (1.40-5.03)	**0.003**	1.92 (0.98-3.92)	**0.063**
PSA≥20 ng/ml	204	4.06 (1.39-12.6)	**0.011**	3.33 (0.88- 21.7)	**0.12**
Cociente PSA libre/total (%)	139	0.01 (0.00-1.06)	**0.064**	0.00 (0.00-0.07)	**0.002**
Densidad de PSA (ng/ml^2)	203	39.0 (5.16-377)	**<0.001**	915 (34.3-45.13)	**<0.001**
Densidad de PSA≥0,20 ng/ml^2	203	2.51 (1.34-4.73)	**0.004**	1.97 (1.04-3.90)	**0.044**
Volumen prostático en RM (ml)	203	0.99 (0.97-1.00)	**0.030**	0.98 (0.97-0.99)	**<0.001**
Puntación PIRADS (3-4-5)	190	4.29 (2.47-7.91)	**<0.001**	4.24 (2.49-7.71)	**<0.001**
PIRADS agrupado (3 vs 4/5)	190	7.85 (2.68-33.5)	**<0.001**	5.71 (2.76-12.2)	**<0.001**
Diámetro máximo (mm)	204	1.04 (1.01-1.08)	**0.027**	1.09 (1.04-1.15)	**<0.001**
Número de lesiones sospechosas	191	0.52 (0.25-0.97)	**0.056**	1.12 (0.65-2.05)	**0.69**

Considerando el resultado global de la biopsia, el análisis mediante regresión logística univariante identifica como predictoras de cáncer de próstata (CaP) las siguientes variables: edad, elevación de PSA, elevación de la densidad de PSA, incremento de la puntuación PIRADS, incremento del diámetro máximo de la lesión índice, ausencia de episodios previos de prostatitis, reducción del cociente PSA libre/total y disminución del volumen prostático.

Asimismo, identifica como predictoras de cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs) las siguientes variables: edad, elevación de PSA, elevación de la densidad de PSA, incremento de la puntuación PIRADS, incremento del diámetro máximo de la lesión índice y disminución del volumen prostático.

Las variables previamente enumeradas y aquellas que cumplen el criterio de cuasisignificancia (valor p<0,2) han sido incluidas en los respectivos modelos de regresión multivariable para el diagnóstico de neoplasia de próstata y neoplasia clínicamente significativa, conforme a la metodología descrita en el apartado previo. La Tabla 21, recoge los resultados de ambos modelos. Al haber empleado un método de introducción de variables “hacia atrás”, no es posible conocer el estimador del impacto (Odds Ratio, OR) ni la significancia estadística de aquellas variables que no han sido incluidas en el modelo definitivo. Por ese motivo, las casillas correspondientes a estas variables no incluyen esta información.

Con el objetivo de aumentar la probabilidad de identificar variables estadísticamente significativas y la empleabilidad en la práctica diaria, las variables cuantitativas (densidad de PSA, PSA total y edad) se han dicotomizado conforme al valor con mayor área sobre la curva para el diagnóstico de tumores clínicamente significativos.

Como se puede observar en la Tabla 22, el análisis multivariable identifica la edad ≥70 años y la elevación de la puntuación PIRADS como predictoras de cáncer de próstata (CaP), y la elevación del volumen prostático como factor protector. Por otra parte, una densidad de PSA≥0.20 ng/ml^2 y la elevación del diámetro de la lesión índice se muestran como predictores de neoplasia clínicamente significativa (CaPcs), y la elevación del número de lesiones sospechosas como factor protector.

Tabla 22. Resultado del modelo de regresión logística multivariante para el diagnóstico de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa.

Características demográficas		**Neoplasia clínicamente significativa**		**Neoplasia**	
	n	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Edad ≥70 años	204			3.52 (1.61-8.25)	0.001
STUI en tratamiento farmacológico	204				
PSA (ajustado por tratamiento con I5ARI) (ng/ml)	204				
PSA≥10 ng/ml	204				
PSA≥20 ng/ml	204				
Densidad de PSA (ng/ml^2)	203				
Densidad de PSA≥0.15 ng/ml^2	203	2.87 (1.27-6.73)	0.011		
Volumen prostático en RM (ml)	203			0.97 (0.96-0.99)	<0.001
Puntación PIRADS de lesión índice (3-4-5)	190				
PIRADS agrupado (3 vs 4/5)	190			5.53 (2.50-12.6)	<0.001
Diámetro máximo de lesión índice (mm)	204	1.17 (1.05-1.33)	0.003		
Número de lesiones sospechosas	191	0.32 (0.13-0.72)	0.005		

6.2. Diseño de modelos predictivos

6.2.1. Random Forest

A continuación, se exponen los resultados del análisis del "Random Forest" para la detección de CaPcs.

Tabla 23. Resultado del Random Forest para el diagnóstico de neoplasia clínicamente significativa.

Variables incluidas en el Random Forest	Puntuación
Edad ≥70 años	2.49
Antecedentes personales prostatitis	1.10
STUI en tratamiento farmacológico	1.85
Cirugías prostáticas previas	0.78
Biopsias prostáticas previas	1.00
PSA (ajustado por tratamiento con I5ARI) (ng/ml)	14.43
Cociente PSA libre/total (%)	10.69
Densidad de PSA (ng/ml^2)	3.17
Volumen prostático en RM (ml)	11.58
Puntación PIRADS de lesión índice (3-4-5)	7.37
Diámetro máximo de lesión índice (mm)	9.24
Número de lesiones biopsiadas	2.54

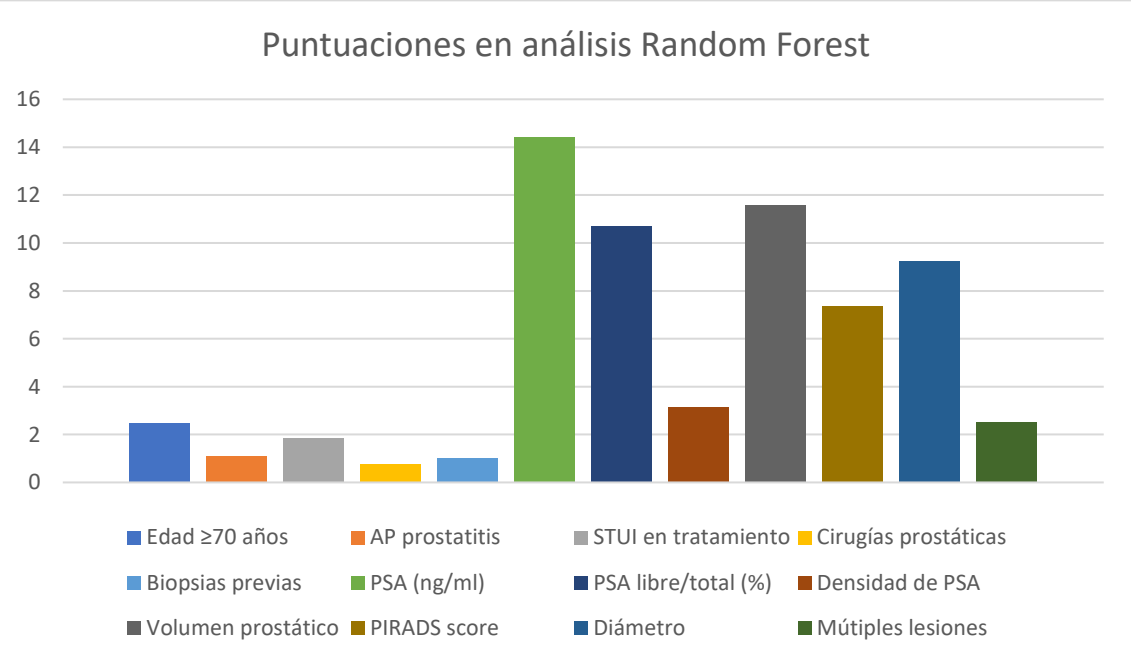

Gráfico 2. Resultado del Random Forest para el diagnóstico de neoplasia clínicamente significativa

La Tabla 23 y el Gráfico 2 ilustran como el PSA total (ng/ml), el cociente PSA libre/total, el volumen prostático, la puntuación PIRADS y el diámetro máximo de la lesión son las variables con mayor peso en la predicción del diagnóstico de un tumor clínicamente significativo. Los resultados observados coinciden con los resultados del análisis multivariante y confirman la decisión de incluir las variables seleccionadas en los modelos predictivos.

La densidad de PSA de forma aislada resulta menos determinante que el volumen prostático y el PSA total por separado. No obstante, incluir el menor número posible de variables en el modelo permite aumentar su empleabilidad en la práctica diaria y reduce el número de eventos necesarios para evaluar la efectividad del modelo y, por tanto, el volumen muestral a emplear con tal objetivo. Por todo ello, y a la luz de la relevancia de esta variable en otras cohortes, se ha decido sustituir el volumen prostático y el PSA total por la densidad de PSA.

El cociente PSA libre/total cobra relevancia a la luz de los resultados del Random Forest, del mismo modo que su efecto resulta estadísticamente significativo en el modelo de regresión multivariable. No obstante, el PSA libre/total tan solo está disponible en paciente con un PSA entre 2-10 ng/ml, ya que es en estos pacientes donde ha demostrado mayor utilidad y donde el laboratorio del Hospital Universitario Araba lo analiza por protocolo. Por ese motivo, incluir esta variable en el modelo supondría excluir de la simulación a los pacientes de los que no disponemos esta información y, por tanto, reducir el tamaño muestral disponible para evaluar el rendimiento del modelo. En nuestra cohorte la proporción de datos perdidos en esta variable representa el 32% y supera el límite recomendado por la literatura (30%).(100,102) Por ese motivo, se ha decidido excluir la variable PSA libre/total de los modelos definitivos.

Los resultados previamente expuestos permiten realizar una aproximación a la validación interna de los modelos desarrollados, al menos, en lo referente a la selección de las variables.

A partir de las variables predictoras previamente comentadas, se han explorado tres modalidades diferentes de modelos para clasificar el riesgo individual de cada paciente.

6.2.2. Modelo basado en “árbol de decisión”

A continuación, se expone el árbol de decisión con mejores resultados de los elaborados a partir de nuestra muestra seleccionando como variable dependiente la presencia de un tumor clínicamente significativo en el resultado global de la biopsia (considerando la combinación del muestreo dirigido y sistematizado).

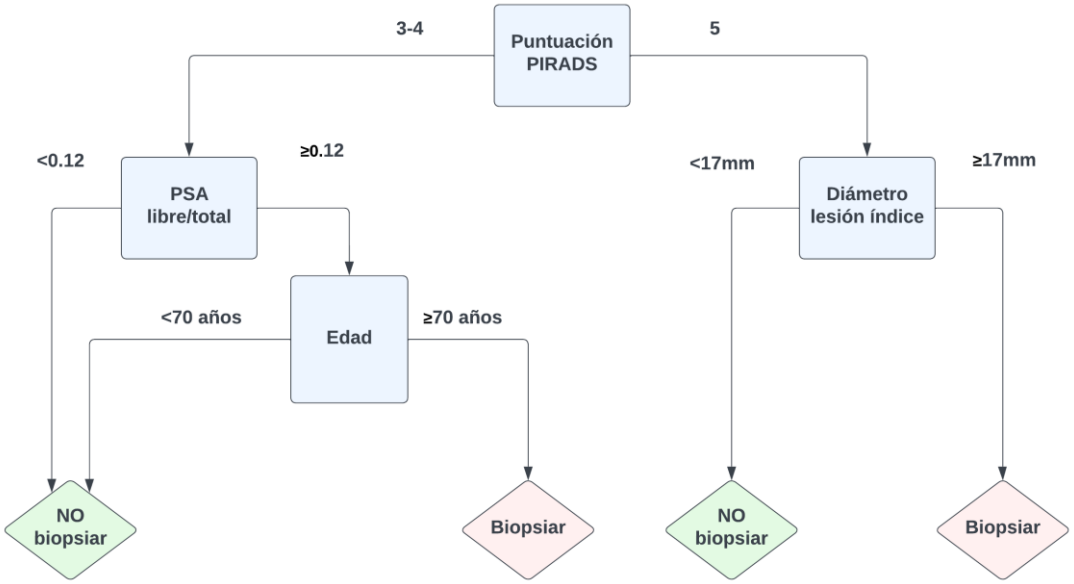

Gráfico 3. Árbol de decisión para la detección de neoplasia clínicamente significativa.

A continuación, se expone la eficacia del modelo evaluada mediante variables cuantitativas.

Tabla 24. Evaluación diagnóstica del modelo en “árbol de decisión”.

Resultado	% (IC95%)
Precisión	79.9% (73.7-85.2)
Sensibilidad	46.67%
Especificidad	93.75%
Valor predictivo negativo	80.84%
Valor predictivo positivo	75.68%
Concordancia. Índice Kappa	0.455
Concordancia. Test Mcnemar, valor p.	<0.001

Como muestra la Tabla 24, el modelo expuesto ofrece una buena precisión diagnóstica y la concordancia observada es estadísticamente significativa. No obstante, el índice Kappa describe una concordancia débil (Kappa 0.455) y la sensibilidad del modelo es reducida (sensibilidad 46.67%). Considerando que la elaboración de este modelo predictivo tiene objetivo valorar la realización de una prueba diagnóstica para una enfermedad clínicamente significativa, que la morbimortalidad del procedimiento es limitada y que la alternativa es la observación del paciente sin otros métodos alternativos de diagnóstico, en nuestra opinión debe priorizarse la sensibilidad de la prueba sobre la especificidad de esta. Por ese motivo, si bien es cierto que se trata de una propuesta novedosa, considerando que la prevalencia de enfermedad en nuestra muestra es consistente con la literatura y que el valor predictivo

negativo presenta un margen considerable de mejora (VPN 80.8%), la aplicación clínica de este modelo presenta deficiencias en cuanto a su aplicación en fases iniciales del proceso diagnóstico.

6.2.3. Modelo basado en tablas de clasificación de riesgo

La segunda modalidad de modelo predictivo permite clasificar el riesgo individual de cada paciente de acuerdo con dos variables predictoras de enfermedad clínicamente significativa en nuestra muestra y ampliamente aceptadas en la literatura científica.

A continuación, la Tabla 25 describe de forma descriptiva la incidencia de enfermedad en cada categoría al combinar dos de las características: la densidad de PSA categorizada y la puntuación PIRADS.

Tabla 25. Incidencia de CaP y CaPcs al combinar las categorías de Densidad de PSA y la puntuación PIRADS*. CaP: Cáncer de Próstata; CaPcs: Cáncer de Próstata clínicamente significativo.*

Densidad de PSA	**<0,1 ng/ml²**		**0,1-<0,2 ng/ml²**		**≥0,2 ng/ml²**	
PIRADS score	CaP (%)	CaPcs (%)	CaP (%)	CaPcs (%)	CaP (%)	CaPcs (%)
3	22.2	0	47.4	5.3	38.5	15.4
4	36	8	83	35.9	80	33.3
5	100	40	92.3	46.2	100	77.3

La combinación de ambas variables ilustra la prevalencia creciente de tumores clínicamente significativos (definidos como ISUP ≥2) conforme incrementa el riesgo en cada una de las categorías. Asimismo, el riesgo de diagnosticar una neoplasia, independientemente de la significancia clínica de la misma, incrementa en el mismo sentido salvo en tres excepciones. En el caso de los pacientes con lesiones PIRADS 5 con densidad de PSA 0.1-<0.2 ng/ml^2 tan solo uno de los 13 pacientes (7.7%) ha resultado tener una biopsia negativa. En el caso de las lesiones PIRADS 4, se ha diagnosticado de neoplasia prostática a 44 de los 53 pacientes (83%) con PSA 0.1-<0.2 ng/ml^2 y 24 de los 30 (80%) con PSA≥0,2 ng/ml^2, por lo que el tamaño muestral de la primera categoría casi dobla al de la segunda (53 frente a 30 pacientes). Por último, en el caso de aquellos con PIRADS 3, 10 de los 19 (47.4%) pacientes con densidad de PSA 0.1-<0.2 ng/ml^2 y 5 de los 13 (38.5%) con densidad de PSA≥0,2 ng/ml^2 han resultado tener una biopsia positiva. Como podemos observar, estas categorías están escasamente representadas en nuestra muestra y por tanto pequeñas variaciones en términos absolutos de pacientes generan una variación considerable de la proporción prevalencia de enfermedad.

Nuestros datos sugieren que la proporción de CaP y CaPcs incrementa progresivamente al combinar ambas variables, y las excepciones observadas pueden justificarse debido a un tamaño muestral reducido.

Este modelo es sencillo de emplear y las nuevas guías de práctica clínica de la Asociación Europea de Urología acaban de incorporarlo al considerar la indicación de una biopsia prostática. Siguiendo las recomendaciones de la guía EAU2023 podemos clasificar cada categoría según la incidencia observada de cáncer de próstata clínicamente significativo y la conveniencia de realizar una biopsia de próstata de acuerdo con las siguientes recomendaciones.(22)

Tabla 26. Categorías de riesgo de cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs) y recomendaciones de la EAU.

Categoría de riesgo	Incidencia de CaPcs	Recomendación EAU
Muy bajo riesgo	<5%	No realizar biopsia
Bajo riesgo	5-10%	
Riesgo intermedio-bajo	10-20%	Considerar la biopsia
Riesgo intermedio-alto	20-30%	Realizar biopsia
Alto riesgo	30-40%	
Muy alto riesgo	>40%	

Combinando las recomendaciones de la guía europea de urología y la prevalencia de enfermedad en nuestra muestra, la indicación de biopsia en nuestro medio queda recogida en la siguiente tabla.

*Tabla 27. Recomendaciones de indicación de biopsia prostática en función de Densidad de PSA y la puntuación PIRADS. *Categorías de riesgo bajo de CaPcs y riesgo alto de CaP.*

Densidad de PSA	<0.1 ng/ml^2		0.1-<0.2 ng/ml^2		≥0.2 ng/ml^2	
PIRADS score	CaP (%)	CaPcs (%)	CaP (%)	CaPcs (%)	CaP (%)	CaPcs (%)
3	No realizar biopsia		No realizar biopsia*		Considerar la biopsia	
4	No realizar biopsia*		Realizar biopsia		Realizar biopsia	
5	Realizar biopsia		Realizar biopsia		Realizar biopsia	

6.2.4. Modelo basado en Scores de riesgo

Desarrollo de los modelos predictivos

Se han elaborado unos modelos predictivos basados en puntuación de riesgo ("scores"). Conforme a las características individuales de cada paciente, y de acuerdo con las variables seleccionadas y la puntuación asignada a cada característica, se puede obtener una puntuación para cada paciente. Posteriormente, se ha identificado la puntuación a partir de la cual indicar la biopsia, en función de las pruebas de rendimiento diagnóstico realizadas.

En base a criterios clínicos y las asociaciones observadas tanto en los análisis univariantes como en los multivariantes, se han construido tres diferentes scores. Para la creación de la puntuación asociada a cada categoría se empleó como referencia el estimador del efecto (beta) obtenido en los modelos de regresión multivariable.

A continuación, se especifican las variables incluidas en cada modelo y la puntuación asignada a cada categoría de riesgo.

Tabla 28. Variables incluidas en cada Score de Riesgo y puntuaciones asignadas a cada categoría.

Score de Riesgo 1		**Score de Riesgo 2**		**Score de Riesgo 3**	
Variable	*Puntuación*	*Variable*	*Puntuación*	*Variable*	*Puntuación*
PIRADS score		**PIRADS score**		**PIRADS score**	
≤3	0	≤3	0	≤3	0
4-5	3	4-5	3	4-5	5
Densidad de PSA (ng/ml)²		**Densidad de PSA (ng/ml)²**		**Densidad de PSA (ng/ml)²**	
<0.15	0	<0.15	0	<0.15	0
≥0.15	2	≥0.15	2	≥0.15	2
Diámetro (mm)		**Diámetro (mm)**		**Diámetro (mm)**	
<11	0	<17	0	<17	0
≥11	1	≥17	1	≥17	1
Edad (años)		**Edad (años)**			
<70	0	<70	0		
≥70	1	≥70	1		

Para la evaluación del rendimiento de los modelos predictivos se incluyeron la totalidad de los pacientes que conforman la muestra (204 pacientes) y se excluyeron aquellos que no disponen información de todas las variables incluidas en los modelos predictivos (15 pacientes), por lo que finalmente 189 pacientes fueron empelados en la evaluación del modelo predictivo. Entre los pacientes finalmente incluidos en la evaluación de los modelos predictivos, 59 (31.2%) fueron diagnosticados de CaPcs y 132 (69.8%) de CaP. A continuación, se especifica el flujo de pacientes.

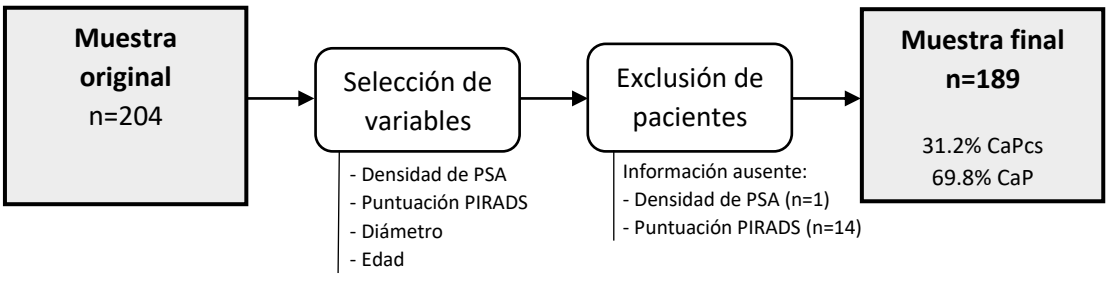

Gráfico 4. Diagrama de flujo de pacientes durante la elaboración de Scores de Riesgo.

Evaluación del rendimiento de los modelos predictivos

Con el objetivo de analizar la eficacia de estas tres herramientas, se calcularon los valores típicos de las pruebas diagnósticas con cada una de las posibles puntuaciones en cada Score, tales como la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo. Estos valores proporcionan información sobre la capacidad de los scores para identificar correctamente la presencia o ausencia del evento en estudio. Además, se construyó la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y se calculó el área bajo la curva (AUC). La curva ROC muestra la relación entre la Sensibilidad y la Especificidad a medida que se varía el umbral de clasificación, y el AUC es una medida global de la capacidad discriminativa del score.

Estos análisis permitieron evaluar la eficacia y precisión de los scores en la predicción del evento de interés. Los valores típicos de las pruebas diagnósticas y la curva ROC con su AUC ofrecen información valiosa sobre la capacidad de estos scores para discriminar correctamente los casos positivos de los negativos, proporcionando una evaluación cuantitativa de su desempeño predictivo.

A partir de los modelos descritos, se ha evaluado el desempeño de cada modelo en la población a estudio. A continuación, se muestran las curvas ROC obtenidas con cada uno de los modelos para el diagnóstico de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa, así como el punto de la curva que asocia una mayor área bajo la curva (AUC).

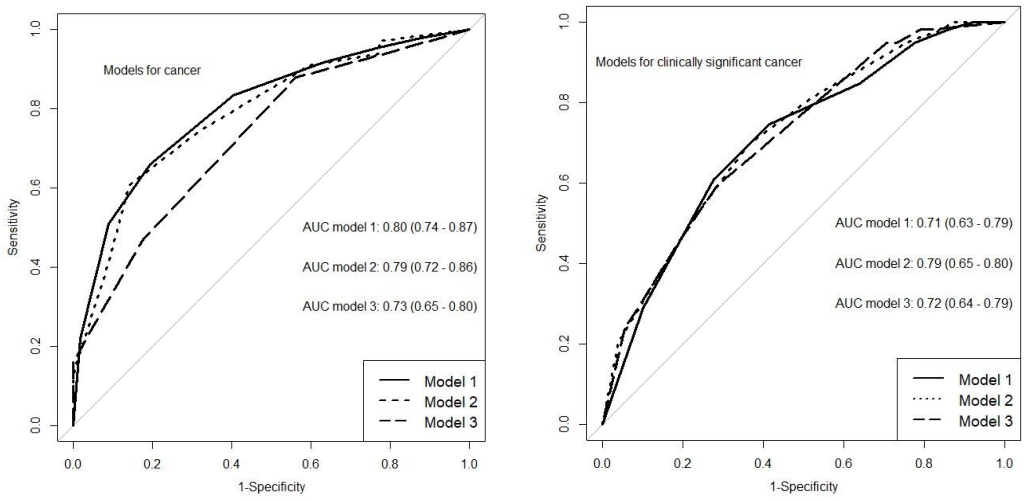

Gráfico 5. Curvas ROC de los diferentes Score de Riesgo para la detección de CaP (izquierda) y CaPcs (derecha).

A continuación, se expone el área bajo la curva (AUC) obtenido con cada una de las curvas ROC para el diagnóstico cáncer de próstata (CaP) y cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs) con el objetivo de evaluar la discriminación de cada modelo predictivo.

Tabla 29. Precisión diagnóstica de cada Score de Riesgo determinada por el área bajo la curva (AUC) para el diagnóstico de CaP y CaPcs.

	SCORE 1		**SCORE 2**		**SCORE 3**	
	CaP	*CaPcs*	*CaP*	*CaPcs*	*CaP*	*CaPcs*
AUC	0.80	0.710	0.787	0.721	0.727	0.716
IC 95%	0.735-0.865	0.632.0.787	0.72-0.855	0.646-0.796	0.654-0.80	0.643-0.789

La Tabla 30 expone la incidencia de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa (definida como ISUP≥2) observada en cada subgrupo de pacientes con una misma puntuación en cada uno de los modelos, con el objetivo de evaluar la calibración de cada modelo.

Tabla 30. Calibración de los Score de Riesgo. Incidencia acumulada de CaP y CaPcs observada con cada puntuación global.

	SCORE 1		SCORE 2		SCORE 3	
Puntuación	*% CaP*	*%CaPcs*	*% CaP*	*%CaPcs*	*% CaP*	*%CaPcs*
0	30.0	0.0	23.5	0.0	40.0	4.0
1	33.3	12.5	100.0	25.0	33.3	0.0
2	38.5	15.4	28.6	14.3	40.0	20.0
3	45.9	25.0	57.9	21.0	33.3	0.0
4	65.7	17.1	64.3	25.0	-	-
5	77.0	30.8	89.7	37.9	71.1	27.6
6	90.4	45.2	88.1	42.9	80.0	40.0
7	96.7	56.7	100.0	70.6	80.6	41.9
8	-	-	-	-	100.0	66.7

Con el objetivo de facilitar la evaluación de la calibración de los diferentes modelos, a continuación, se muestran los gráficos de calibración de cada modelo.

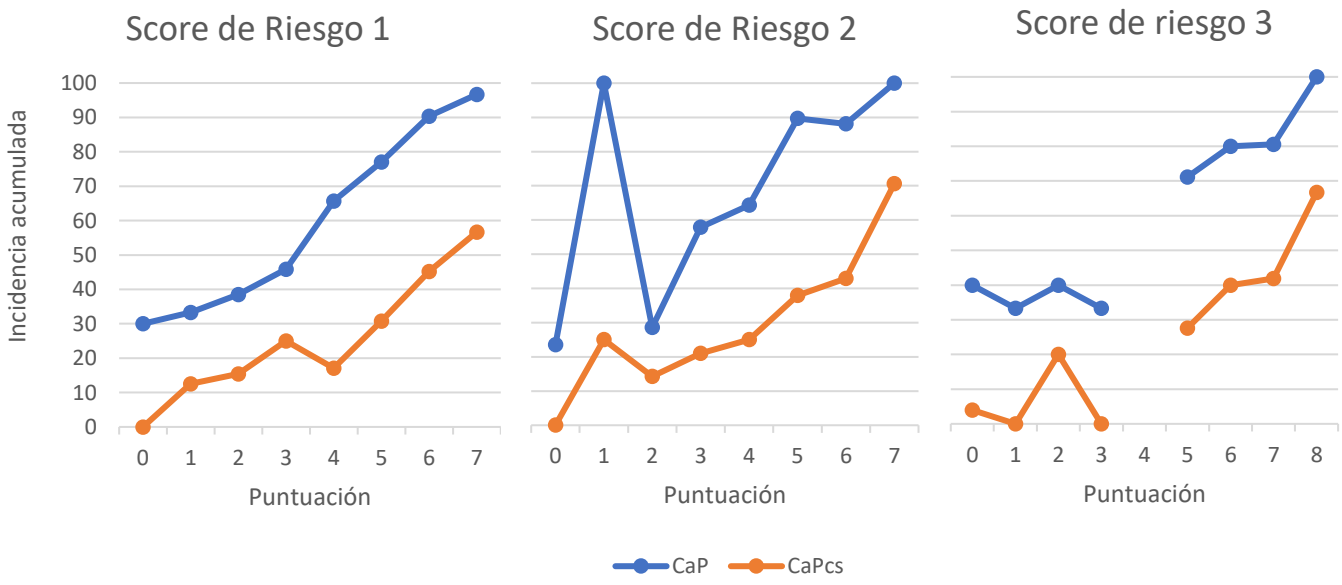

Gráfico 6. Calibración de los Score de Riesgo. Incidencia acumulada de CaP y CaPcs observada con cada puntuación global.

Considerando que el objetivo final de los modelos predictivos es facilitar la decisión de indicar una biopsia prostática resulta necesario identificar una puntuación a partir de la cual el riesgo individualizado del paciente hace recomendable su indicación.

Por ese motivo y tras el análisis de las curvas ROC, la sensibilidad y la especificidad observada con cada puntuación se ha identificado el punto de corte óptimo, definido como aquel que obtiene el mayor índice Youden y permite obtener una mayor área bajo la curva (AUC) y, por

tanto, un mejor rendimiento como punto de corte a partir del cual indicar la biopsia prostática. La dicotomización del resultado global nos permite identificar aquellos pacientes con alto riesgo de presentar un CaP y CaPcs en los que indicar la biopsia prostática, y se define por una puntuación ≥5, ≥4 y ≥5 puntos en los Score de Riesgo 1, 2 y 3, respectivamente.

La Tabla 31 describe la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (VPN) observada en el punto de corte con mejor rendimiento en cada uno de los Score.

Tabla 31. Evaluación de pruebas diagnósticas tras la dicotomización de los Score de Riesgo.

	SCORE 1		**SCORE 2**		**SCORE 3**	
	CaP	*CaPcs*	*CaP*	*CaPcs*	*CaP*	*CaPcs*
Puntuación de corte	≥5		≥4		≥5	
Indicación biopsia (%)	51.9		61.4		78.3	
Sensibilidad (%)	65.9	74.6	74.2	81.4	87.9	94.9
Especificidad (%)	80.7	41.5	68.4	52.3	43.9	29.2
VPP (%)	88.8	44.9	84.5	41.4	78.4	37.8
VPN (%)	50.6	83.5	53.4	84.9	60.9	92.7

A continuación, se ha reagrupado la población estudiada en función del punto de corte óptimo con cada modelo predictivo y evaluado la incidencia acumulada de enfermedad en cada grupo de riesgo.

Tabla 32. Incidencia acumulada de CaP y CaPcs en cada grupo de riesgo tras la aplicación de los Score de Riesgo.

SCORE 1			**SCORE 2**			**SCORE 3**		
	% CaP	*%CaPcs*		*% CaP*	*%CaPcs*		*% CaP*	*%CaPcs*
≤4	50%	16.5%	≤3	46.6	15.1	≤4	39.0	7.3
≥5	88.8%	44.9%	≥4	84.5	41.4	≥5	78.4	37.8

6.3. Evaluación del rendimiento de muestreo sistematizado

Para la evaluación del rendimiento diagnóstico del muestreo sistematizado se incluyen exclusivamente pacientes en los que se hayan realizado ambos muestreos (188 pacientes, 92%). Se excluyen 13 pacientes por no disponer de muestreo dirigido y 3 por no disponer de muestreo sistematizado.

A continuación, se expone la prevalencia global de CaP y CaPcs en función del muestreo realizado y en determinados subgrupos de pacientes, así como la significación estadística de la comparación de la incidencia tumoral en el muestreo dirigido con el sistematizado y con la combinación de ambos.

Tabla 33. Incidencia de CaP y CaPcs agrupada por modalidad muestreo y subgrupos de pacientes.

	Cáncer de próstata (%)					**Cáncer de próstata clínicamente significativo (ISUP≥2) (%)**				
Pacientes	Dirigido	Sistematizado	*p*	Ambos	*p*	Dirigido	Sistematizado	*p*	Ambos	*p*
GLOBAL	61.8	44.3	*<0.001*	67.6	*<0.001*	27.2	10	*<0.001*	29.4	*0.008*
Análisis por subgrupos según la puntuación PIRADS en RM										
PIRADS≤3	26.2	25.5	*0.774*	38.2	*0.063*	2.4	3.6	*1.0*	5.5	*0.50*
PIRADS 4-5	71.8	51.4	*<0.001*	78.5	*0.002*	34.2	12.3	*<0.001*	38.3	*0.031*
Análisis por subgrupos según el PSA densidad										
PSAd<0,15	44.8	30.5	*0.026*	52.6	*0.008*	17.2	4.2	*0.007*	17.9	*0.50*
PSAd≥0,15	75.7	57.1	*0.004*	80.6	*0.016*	35	15.2	*0.003*	38.9	*0.031*
Análisis por subgrupos según la presencia de biopsias aleatorias previas										
Primera biopsia	71.8	61.5	*0.289*	76.9	*0.50*	23.1	15.4	*0.453*	28.2	*0.50*
Biopsias previas	59.2	40.1	*<0.001*	65.5	*<0.001*	28.3	8.6	*<0.001*	29.7	*0.031*

Al considerar el global de los pacientes incluidos en el estudio observamos como existe una diferencia estadísticamente significativa entre el rendimiento diagnóstico del muestreo dirigido y el sistematizado, tanto para el diagnóstico cáncer de próstata como de cáncer de próstata clínicamente significativo (definido como ISUP≥2). En nuestra serie, asociar el muestreo sistematizado incrementa en un 5.8% y 2.2% el diagnóstico CaP y CaPcs.

El análisis por subgrupos debe ser evaluado con cautela, en tanto que se trata de una muestra reducida y no es el objetivo principal en torno al cual se ha diseñado el estudio.

En los subgrupos de pacientes con alta sospecha radiológica, definida como una puntuación PIRADS 4-5, Densidad de PSA≥0.15 ng/ml^2 y aquellos con biopsias previas, el muestreo sistematizado ofrece un rendimiento significativamente inferior de forma aislada, pero su asociación al muestreo dirigido mejora el rendimiento global de la biopsia en el diagnóstico de CaP y CaPcs.

Por el contrario, en aquellos pacientes en los que la lesión índice presenta una puntuación PIRADS≤3 y en aquellos sin biopsias previas asociar el muestreo sistematizado al dirigido no ofrece un beneficio en término de diagnóstico de nuevos focos tumorales. No obstante, la baja

incidencia de CaPcs en este subgrupo de pacientes reduce la potencia estadística de nuestro estudio. Por último, en aquellos pacientes con un PSA densidad <0.15ng/ml^2 asociar la combinación de ambos muestreos permite diagnosticar más tumores clínicamente no significativos.

En resumen, en nuestra serie el análisis por subgrupos revela que los pacientes con una puntuación PIRADS 4-5, un PSA densidad≥0.15ng/ml^2 y aquellos con biopsias previas son los que más se benefician de asociar el muestreo sistematizado.

6.4. Análisis de concordancia entre el resultado anatomopatológico de la biopsia y el espécimen de prostatectomía radical

Con el objetivo de evaluar la concordancia entre el resultado anatomopatológico de la biopsia de próstata y el espécimen de prostatectomía radical se incluyen en el análisis 78 pacientes intervenidos de prostatectomía radical en nuestro centro. Durante la biopsia, en 75 de ellos se había realizado un muestreo dirigido y sistematizado y en 3 de ellos exclusivamente dirigido.

A continuación, la Tabla 34 expone la correlación anatomopatológica en términos absolutos de pacientes entre el resultado de la biopsia y la pieza de prostatectomía radical al considerar el muestreo dirigido, sistematizado y la combinación de ambos. Se resaltan en verde las casillas correspondientes a la concordancia diagnóstica.

Tabla 34. Correlación anatomopatológica entre el resultado de la biopsia y la pieza de prostatectomía radical al considerar el muestreo dirigido, sistematizado y la combinación de ambos.

		Espécimen quirúrgico (n)					
		ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP 4	ISUP 5	Total
Muestreo dirigido (n)	Negativo	6	4	0	0	0	10
	ISUP 1	14	20	4	0	0	38
	ISUP 2	1	9	2	0	1	13
	ISUP 3	0	7	3	3	0	13
	ISUP 4	0	0	2	0	0	2
	ISUP 5	0	1	1	0	0	2
	Total	21	41	12	3	1	78
Muestreo sistematizado (n)	Negativo	9	13	4	0	0	26
	ISUP 1	10	23	1	2	1	37
	ISUP 2	2	4	2	0	0	8
	ISUP 3	0	0	3	1	0	4
	ISUP 4	0	0	0	0	0	0
	ISUP 5	0	0	0	0	0	0
	Total	21	40	10	3	1	75
Combinación de ambos muestreos (n)	Negativa	0	0	0	0	0	0
	ISUP 1	19	22	1	0	0	42
	ISUP 2	2	11	4	0	1	18
	ISUP 3	0	7	4	3	0	14
	ISUP 4	0	0	2	0	0	2
	ISUP 5	0	1	1	0	0	2
	Total	21	41	12	3	1	78

A continuación, se muestra el análisis de concordancia entre el análisis anatomopatológico de la biopsia y la pieza de prostatectomía radical al considerar el muestreo dirigido, sistematizado o la combinación de ambos. Se incluye el porcentaje de concordancia, infradiagnóstico y supradiagnóstico, así como el índice Kappa y su significancia estadística obtenidos al

considerar cada muestreo y clasificando los resultados anatomopatológicos según el grado ISUP y la presencia de CaP y CaPcs (definido como ISUP≥2).

Tabla 35. Análisis de concordancia entre el análisis anatomopatológico de la biopsia y la pieza de prostatectomía radical al considerar el muestreo dirigido, sistematizado o la combinación de ambos.

		BIOPSIA		
	Muestreo	**DIRIGIDO**	**SISTEMATIZADO**	**CONJUNTO**
Categorías ISUP	Concordancia (%)	33.3	22.7	43.6
	Infradiagnóstico (%)	51.3	74.7	39.8
	Supradiagnóstico (%)	15.4	2.6	16.6
	Índice Kappa	0.12	0.03	0.20
	Valor p	0.037	0.5	0.002
Cáncer de próstata	Concordancia (%)	87.1	65	100
	Índice Kappa	-	-	-
	Valor p	-	-	-
Cáncer de próstata clínicamente significativo (ISUP≥2)	Concordancia (%)	62.8	38.7	67.9
	Infradiagnóstico (%)	35.9	58.7	29.5
	Supradiagnóstico (%)	1.3	2.6	2.6
	Índice Kappa	0.33	0.056	0.381
	Valor p	0.000	0.34	0.000

El análisis estadístico de concordancia compara en qué medida la concordancia observada se diferencia de la esperada. La herramienta estadística empleada con este objetivo es el valor Kappa de Cohen, que mide la magnitud de la concordancia y la significancia estadística de la misma.

En el apartado correspondiente al análisis de concordancia al clasificar los hallazgos anatomopatológicos según la categoría ISUP se describe el porcentaje de pacientes que han sido caracterizados exactamente con la misma categoría en la biopsia y en el espécimen de prostatectomía radical ("concordancia)"; así como aquellos que recibieron una caracterización de menor agresividad en la biopsia ("infradiagnóstico") o de mayor agresividad ("supradiagnóstico") al compararlas con el espécimen quirúrgico.

En la Tabla 35 podemos observar cómo asociar un muestreo sistematizado al dirigido mejora la concordancia en un 10% (33.3% frente a 43.6%) y el índice Kappa en 0.08 (0.12 frente a 0.20). Al interpretar la significación estadística del índice Kappa es importante considerar que en aquellos casos en los que existe un elevado número de categorías en ambas variables el valor de casos "esperados" se reduce y la diferencia respecto a los observados tiende a incrementarse, por lo que el estimador de la significancia estadística del índice de Kappa tiende a sobreestimar el efecto. En nuestro caso, la variable que describe el diagnóstico anatomopatológico según el grado ISUP tiene 6 categorías, por lo que esta consideración afecta directamente a la interpretación de los datos. Por ese motivo, si bien es cierto que al considerar ambos muestreos el índice Kappa resulta estadísticamente significativo (valor p 0.002) no podemos obviar que la magnitud de la asociación es baja (Kappa 0.20).

En cuanto al diagnóstico de neoplasia prostática (independiente de su grado histológico) es preciso recordar que todos los pacientes que se someten a una prostatectomía radical tienen un diagnóstico previo en la biopsia de cáncer de próstata, al menos al considerar ambos muestreos. Es decir, el infradiagnóstico al considerar ambos muestreos se corresponde con una tasa de falsos negativos de 0%. Asimismo, en todos ellos se ha confirmado en la pieza de prostatectomía radical, por lo que en nuestra serie no existe sobrediagnóstico en la biopsia en ningún caso y no es posible calcular el índice Kappa ni su significancia estadística. Podemos concluir que la sensibilidad de los muestreos dirigido y sistematizado para el diagnóstico de neoplasia (ISUP≥1) es del 87.1% y 65%, respectivamente.

Por último, al agrupar las categorías ISUP según la significancia clínica, podemos evaluar en qué medida los diferentes muestreos de la biopsia por fusión son capaces de detectar los tumores clínicamente significativos, definidos como ISUP≥2, y describir el porcentaje de pacientes diagnosticados de un cáncer de próstata clínicamente no significativo en la biopsia que tras la misma presentan un upgrading a un tumor clínicamente significativo. Podemos observar cómo asociar el muestreo sistematizado al dirigido ha reducido el infradiagnóstico de CaPcs en un 6.4%, incrementado la concordancia en un 5.1% y reducido la tasa de falsos negativos en un 3.53%. Asimismo, de los 42 pacientes a los que se les realizó una prostatectomía radical con un diagnóstico en la biopsia (considerando ambos muestreos) de tumor clínicamente no significativo, el 54.8% se encontraba infradiagnosticado y ha experimentado un upgrading a un tumor clínicamente significativo.

DISCUSIÓN

7.1. Resultados descriptivos de la muestra a estudio

Nuestra muestra incluye 204 pacientes a los que se ha realizado una biopsia por fusión software de RM y ecografía transrectal por abordaje transperineal con el Sistema Koelis® Trinity. De ellos, 18 pacientes (11%) habían sido previamente diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo y se encontraban en régimen de Vigilancia Activa. No se han excluido estos pacientes de la elaboración de modelos predictivos en tanto que esa información no ha demostrado influir significativamente en el diagnóstico de cáncer de próstata en nuestra serie, de acuerdo con los modelos de regresión logística elaborados.

También se incluyen 15 pacientes (9.3%) con un diagnóstico previo de proliferación acinar atípica (ASAP), considerada una entidad premaligna. Nuestra experiencia en el manejo de esta entidad y la capacidad diagnóstica de la RM y la biopsia por fusión software en estos pacientes ha sido publicada recientemente. Nuestra serie incluía 42 pacientes con un diagnóstico de ASAP entre 2012 y 2020 con una RM prostática en los 6 meses previos o posteriores al diagnóstico. Al realizar la biopsia dirigida por fusión software en aquellos pacientes con lesiones sospechosas se observó un incremento en la tasa de detección tumoral del 50% y 77% en el diagnóstico de CaP y CaPcs, respecto a aquellos a los que se les realizó una biopsia transrectal aleatoria. Finalmente, el 77% y 23% de los pacientes con lesiones sospechosas biopsiadas de forma dirigida fueron diagnosticados de CaP y CaPcs.(28) Nuestra serie forma parte de un estudio multicéntrico que aglutina 190 pacientes y respalda nuestros resultados.(116)

Asimismo, 13 pacientes (6.4%) presentaban una RM negativa (definida como PIRADS 1-2) por lo que tan solo se les realizó un muestreo sistematizado mediante un abordaje transperineal y empleando el sistema de fusión software. No se ha excluido a estos pacientes de la elaboración de modelos predictivos en tanto que la ausencia de lesiones con puntuación PIRADS 3-5 presenta un efecto protector en nuestra serie y resulta interesante conocer el impacto de otros factores predictores en el diagnóstico de estos pacientes.

Como consecuencia de los criterios de inclusión de nuestro estudio existe cierto riesgo de sobreestimar el riesgo individual de cada paciente de presentar un cáncer de próstata. La aplicabilidad de un determinado modelo predictivo depende de la población a partir de la cual se ha desarrollado. En este sentido, la literatura recoge el sesgo generalizado de la mayor parte de estudios de desarrollo de modelos predictivos de cáncer de próstata de incluir tan solo a pacientes a los que se les ha realizado una biopsia, obviando aquellos también valorados en consulta con un riesgo inferior en los que se omite. En consecuencia, emplea una muestra con un riesgo superior al de la población global de pacientes valorados en consulta.

Respecto a la detección tumoral, podemos observar como la proporción de pacientes diagnosticados de neoplasia difiere al considerar los diferentes muestreos. La detección de CaP en el muestreo dirigido (62.0%) supera al sistematizado (44.0%) sin alcanzar el rendimiento de la combinación de ambos (68.0%). Esta tendencia se mantiene en lo referente al diagnóstico CaPcs (10.0% en el muestreo sistematizado, 27.0% en el dirigido y 29.0% con la combinación de ambos). No obstante, para evaluar el beneficio directamente relacionado con la obtención de cada muestreo se ha desarrollado el análisis descrito en el punto 6.3. En este análisis se han

incluido exclusivamente aquellos pacientes sometidos a ambos muestreos, para evitar la posible confusión derivada de las características de los pacientes en los que se ha llevado a cabo tan solo uno de los muestreos.

Respecto a la eficiencia en términos de cilindros de biopsia necesarios para alcanzar un diagnóstico (cilindros extraídos por paciente/cilindros positivos por paciente), podemos constatar como el muestreo dirigido es más eficiente y precisa de menos cilindros para alcanzar un diagnóstico (0.33 del muestreo dirigido frente a 0.075 del sistematizado). Siddiqui et al constataron la superioridad del muestreo dirigido en términos de eficiencia en una serie prospectiva de 1003 pacientes. En su caso la eficiencia en término de cilindros positivos era 2.3 veces superior con el muestreo dirigido respecto el sistematizado y en nuestra serie esta relación se duplica alcanzando la relación de 4.4. (117) En relación a los cilindros necesarios para biopsiar de forma dirigida las lesiones sospechosas, Song et al observaron como la obtención de 3 cilindros por lesión alcanza una detección de CaPcs similar a un número superior de cilindros.(118) Las guías recomiendan un mínimo de 3-5 cilindros por lesión para obtener una muestra representativa y reducir el infradiagnóstico.(22)

De los 204 pacientes incluidos en nuestro estudio, 66 (32.5%) obtuvieron un resultado negativo y 10 de ellos tenían un diagnóstico tumoral previo en Vigilancia Activa. Con el objetivo de evaluar el valor predictivo negativo de la biopsia de próstata por fusión publicamos un estudio retrospectivo a partir de los primeros 175 pacientes incluidos en el estudio a 27 meses de seguimiento tras la biopsia. El 27% había presentado una biopsia negativa y tras la biopsia el 3.4% de los pacientes había sido intervenido de una cirugía prostática y el 1.7% había recibido una segunda biopsia de próstata por fusión por persistir la sospecha tumoral. De los 48 pacientes con una biopsia negativa se habían diagnosticado 3 neoplasias prostáticas y tan solo 1 clínicamente significativa, por lo que se describió un valor predictivo negativo del 93.8% para el diagnóstico de CaP y 97.9% de CaPcs.(119,120)

En nuestra serie el 7.5 % de los pacientes ha presentado alguna complicación tras la intervención, toda ellas de gravedad leve. Nuestro protocolo incluye la profilaxis antibiótica con una dosis única de 3 gr de Fosfomicina Trometamol la noche previa al procedimiento, siguiendo las recomendaciones de la guía de empleo de antibióticos de nuestro centro.
Diferentes autores publican su experiencia sin emplear antibioterapia profiláctica con un buen perfil de seguridad. (121,122) Günzel et al observaron una incidencia de complicaciones infecciosas del 1% pese a no emplear profilaxis antibiótica y resaltan la importancia de las medidas de asepsia y desinfección cutánea previa al procedimiento.(122) Kohl et al describen un 3.6% de complicaciones infecciosas, un 2% de retención aguda de orina y un 1.5% de complicaciones hemorrágicas que han precisado irrigación vesical. (121) Nuestra experiencia recoge una incidencia de complicaciones infecciosas y obstructivas inferior, y una incidencia superior de complicaciones hemorrágicas. No obstante, nuestro registro incluye a todos aquellos pacientes que hayan visitado el Servicio de Urgencias por hematuria, independientemente de que hayan precisado o no irrigación vesical continua. Finalmente, Wegelin et al desarrollaron un estudio comparativo entre tres modalidades de biopsia con el objetivo de evaluar la incidencia de complicaciones. Pese al empleo de profilaxis antibiótica, se

observó una incidencia de complicaciones infecciosas de 2.6-6.4% y 1.3% mediante un abordaje transrectal y transperineal, respectivamente.(78)

El muestreo sistematizado tan solo se ha visto asociado al desarrollo de efectos adversos leves.(78) Nuestro registro no incluye información referente al dolor experimentado tras la biopsia prostática pero la literatura recoge resultados contradictorios al respecto en dos cohortes prospectivas que comparan pacientes sometidos a un muestreo dirigido frente a un grupo control de biopsia sistematizada. Robins et al no identificaron diferencias significativas en cuanto al dolor reportado al comparar pacientes en los que se lleva a cabo una biopsia por fusión y una biopsia aleatoria sistematizada. (123) Por el contrario, Eineluoto et al observaron una menor incidencia de hematuria macroscópica (0.44 vs 0.69; $p<0.001$) y dolor postoperatorio (0.34 vs 0.20; p 0.043) tras una biopsia por fusión.(124)

La literatura no recoge diferencias en lo referente al desarrollo de disfunción eréctil ni incontinencia urinaria tras una biopsia por fusión respecto a una biopsia tradicional, del mismo modo que el número de cilindros, técnica y abordaje empleado tampoco han demostrado su implicación. (78,125)

7.2. Diseño de modelos predictivos

Para la elaboración de modelos predictivos hemos partido de modelos sencillos hacia modelos más complejos. El modelo inicial basado en "árbol de decisión" permite facilitar una recomendación en cuanto a la indicación de biopsia prostática. Se trata de un modelo sencillo y con un claro enfoque práctico. No obstante, no permite individualizar el riesgo de cada paciente y puede dar lugar a situaciones de escasa aplicabilidad en la práctica diaria con recomendaciones contrarias a las guías práctica clínica. A modo de ejemplo, un paciente una lesión de puntuación PIRADS 5 y una lesión menor de 17mm (punto de corte obtenido a partir del análisis del subgrupo de pacientes incluidos en ese nodo de decisión) no tendría indicación de biopsia prostática independientemente otros factores clínicos y analíticos. Si bien es cierto que el modelo se elabora a partir del análisis estadístico de nuestra muestra y obtiene un rendimiento satisfactorio (precisión 79.9%, VPN 75.7%), no considera otras variables con gran relevancia clínica como el PSA densidad y podría omitir la indicación de biopsia en pacientes de riesgo clínicamente considerable.

Posteriormente, siguiendo las propuestas de Washino et al, Schoots y Padhani, replicamos la combinación de la PSA densidad y puntuación PIRADS para facilitar la indicación de biopsia prostática.(126,127) Combinando tan solo dos variables disponibles en el 99.5% de nuestros pacientes y de manejo diario en la práctica clínica podemos individualizar el riesgo de cada paciente y la indicación de biopsia. Nuestra propuesta fue presentada y galardonada durante la edición del Rising Star in Urology 2023.(128) Este modelo ha sido posteriormente adoptado por la guía de la Asociación Europea de Urología y sigue vigente hoy en día.

Nuestra serie, a diferencia de las previamente comentadas, no dispone de pacientes con lesiones PIRADS 1-2 e incluye pacientes con y sin biopsias previas. La propuesta de Schoots y Padhani aglutina la puntuación PIRADS en bajo riesgo (1-2), riesgo intermedio (PIRADS 3) y alto riesgo (PIRADS 4-5), por lo que no diferencia entre las lesiones PIRADS 4 y 5. Asimismo, clasifica el PSA densidad en 3 o 4 categorías, según el análisis. En su análisis combinan información de 5 estudios que incluyen 3004 pacientes sin biopsias previas sometidos a una biopsia dirigida y un muestreo sistematizado, y evalúan la prevalencia de CaPcs en cada categoría definido como ISUP≥2. Del mismo modo que nuestra propuesta, y siguiendo las recomendaciones de la European Association of Urology y la American Urology Association, proponen considerar la biopsia de próstata cuando la prevalencia de CaPcs se encuentra entre 10-20% e indicarla cuando supera el 20%. En consecuencia, se recomienda considerar la biopsia de próstata en pacientes con lesiones PIRADS 1-2 y PSA densidad≥0.20 ng/ml^2. Esta tendencia se confirma con los resultados de Pagniez et al que describen un incremento del VPN del 84.4% al 90.4% al combinar un resultado PIRADS 1-2 con un PSA densidad<0.15 ng/ml^2.(129) En definitiva, el PSA densidad presenta un beneficio pronóstico incluso en pacientes sin lesiones radiológicas sospechosas. (130,131)

En pacientes con lesiones indeterminadas (PIRADS 3) el PSA densidad juega un papel determinante, como ya habían demostrado Maggi et al.(132) Schoots y Padhani proponen no indicar una biopsia cuando el PSA densidad sea inferior a 0.10 ng/ml^2, considerarla cuando se encuentre en 0.10-0.20 ng/ml^2, y realizarla cuando sea superior a 0.20 ng/ml^2. (126) Maggi et al identificaron en un metaanálisis a partir de 1759 pacientes con lesiones PIRADS 3 cómo un PSA densidad<0.15 ng/ml^2 permite evitar la realización de una biopsia prostática con un elevado VPN.(132,133) Asimismo, Venderink et al describen que biopsiar tan solo aquellas lesiones PIRADS 3 que asocien un PSA densidad≥0.15 ng/ml^2 permite evitar el 42% de las biopsias al tiempo que pierden un 6% de los CaPcs.(134)

Schoots y Padhani recomiendan siempre realizar una biopsia en todos los pacientes con lesiones PIRADS 4-5, si bien la prevalencia de CaPcs varía entre el 31-80% en función del PSA densidad.(126) En nuestra serie, los resultados se exponen diferenciando la puntuación PIRADS 4 y 5. En consecuencia, al evaluar de forma independiente los resultados observamos una prevalencia de CaPcs del 8% en pacientes PIRADS 4 y PSA densidad<0.10 ng/ml^2 y del 5.3% en aquellos con lesiones PIRADS 3 y PSA densidad entre 0.10-0.20 ng/ml^2. Por lo que, aplicando las recomendaciones previamente comentadas, se considerarían pacientes de bajo riesgo de CaPcs y no se recomienda realizar una biopsia. No obstante, ambos subgrupos de pacientes presentan una prevalencia de CaP (incluyendo neoplasias clínicamente no significativas) de 36% y 47.4%, respectivamente. Es decir, presentan simultáneamente un riesgo (muy) alto de CaP y (muy) bajo de CaPcs. Si consideramos que en nuestra serie existe un 29.5% de infradiagnóstico de significancia clínica al comparar los resultados de la biopsia con la pieza de prostatectomía radical y que el 54% de los pacientes con diagnóstico de tumores ISUP 1 en la biopsia resultaron en un tumor ISUP≥2 tras la cirugía radical, parece razonable valorar la posibilidad de biopsia ambos grupos de pacientes.

Por último, con el objetivo de elaborar un modelo que considere más variables y permita individualizar de forma más precisa el riesgo de cada paciente y la indicación de biopsia de forma sencilla hemos elaborado los modelos basados en “score de riesgo”. Combinando un máximo de 4 variables categorizadas con puntos de corte reconocidos podemos tomar la decisión de indicar una biopsia de próstata y conocer el riesgo de presentar un CaP y CaPcs en cada paciente. Los 3 modelos elaborados difieren ligeramente en las variables incluidas y el punto de corte empleado para categorizar el diámetro de la lesión índice.

La elección de las variables a incluir en el modelo predictivo es una de las decisiones más determinantes en el resultado final. El número de variables, su empleo de forma cuantitativa o cualitativa y los puntos de cortes empleados son aspectos relevantes. Habitualmente, a partir de los resultados obtenidos en el modelo de regresión logística multivariable se identifican las variables predictoras de recibir un diagnóstico de CaP y CaPcs. Una de las novedades de nuestro trabajo respecto la literatura revisada reside en haber incluido un Random Forest en el proceso de selección de variables.

Los resultados del Random Forest reafirman los resultados del modelo de regresión logística, en tanto que el PSA total, volumen prostático, puntuación PIRADS y diámetro de la lesión diana obtienen las puntuaciones más elevadas, junto con el cociente de PSA libre/total. El modelo de regresión logística identifica la edad, el volumen prostático y la puntuación PIRADS como predictores de CaP; y la densidad de PSA, el diámetro de la lesión índice y el número de lesiones como predictores de CaPcs.

Una de las diferencias entre ambos resultados reside en la decisión de incluir en el modelo predictivo definitivo el volumen prostático y el PSA total de forma independiente o de forma combinada empleando la densidad de PSA. En nuestro caso, observamos como el PSA total, el volumen prostático y la densidad de PSA resultan estadísticamente significativos en los modelos de regresión univariable de CaP y CaPcs. No obstante, el PSA total de forma aislada no alcanza la significancia estadística en el análisis multivariable, a diferencia del volumen prostático (OR 0.97; IC 95% 0.96-0.99) y la densidad de PSA (OR 2.87; IC 95% 1.27-6.73) que sí predicen de forma independiente la detección de CaP y CaPcs, respectivamente. Asimismo, como se ha comentado en la introducción de este trabajo y según el principio de Ockham’s Razor, la aplicabilidad de un modelo aumenta conforme se reduce el número de factores predictores.(100) En caso de que la información de diferentes variables pueda combinarse en

una sola sin perder potencia estadística, se recomienda reducir el número de variables. Y aumentar el número de variables predictoras por encima de 5 no reduce el error aleatorio del modelo, pero sí puede incurrir en un sobreajuste.(97) Por último, el PSA total es un reconocido predictor del volumen prostático y la interpretación del PSA total y el volumen prostático debe realizarse de forma conjunta, en tanto que el PSA puede verse elevado de forma fisiológica con la hipertrofia prostática. Tanto en estudios poblacionales como metaanálisis de ensayos clínicos han confirmado la relación entre la elevación de PSA y el aumento de volumen prostático, observando una AUC de 0.76-0.78 para la detección de un volumen prostático superior a 30, 40 y 50ml.(135,136) En este sentido la densidad de PSA ofrece más información que el PSA total y las guías de práctica clínica lo consideran un factor determinante en la indicación de la biopsia prostática.(22) En consecuencia, considerando los diferentes argumentos enumerados con anterioridad y de forma consistente con la literatura reciente, hemos decidido incluir la densidad de PSA en nuestros modelos predictivos y excluir el volumen prostático y el PSA total.(137)

El elevado valor predictivo negativo de la RM ha quedado ampliamente demostrado, como se ha comentado en la Introducción de este trabajo. Y los resultados del Random Forest reafirman la relevancia de los hallazgos radiológicos en la predicción de enfermedad clínicamente significativa en nuestra muestra, definidos por la puntuación PIRADS en la RM.

Nuestros resultados arrojan una proporción de CaP del 39%, 71.6% y 97.5% entre los pacientes con lesiones índice caracterizadas con puntuación PIRADS 3, 4 y 5. Asimismo, la proporción observada de CaPcs es de 7.3%, 29.4% y 62.5%, respectivamente.

A continuación, se describe la incidencia de CaP y CaPcs observada al biopsiar de forma selectiva lesiones prostáticas clasificadas por su puntuación PIRADSv2.

Tabla 36. Incidencia de neoplasia y neoplasia clínicamente significativa en lesiones prostáticas clasificadas conforme al sistema PIRADSv2 combinando los estudio de Barkovich et al y Westphalen et al*.(62)*

Puntuación PIRADSv2	Negativa (%)	CaP(%)	CaPcs(%)
3	74.5	25.5	11.5
4	30.8	69.2	48.2
5	15.8	84.2	72.2

Durante el desarrollo del modelo predictivo hemos decidido combinar las categorías PIRADS 4 y 5, en tanto que ambas presentan una prevalencia de CaPcs superior al 20% y, por tanto, conforme las recomendaciones de la AEU, en ambas resulta conveniente la realización de una biopsia. Por el contrario, las lesiones PIRADS 3 no alcanzan un 10% de prevalencia de enfermedad clínicamente significativa por lo que reciben una consideración diferenciada. En este sentido, las lesiones con puntuación PIRADS 3 se asocian a un riesgo intermedio de CaPcs y precisan una interpretación diferenciada. Diferentes autores han publicado normogramas dirigidos exclusivamente a la consideración de estas lesiones incluyendo biomarcadores que permitan mejorar el efecto predictor de los mismos.(137–139) Asimismo, diferentes normogramas como el Stanford Prostate Cancer Calculator (SPCC) agrupan la puntuación PIRADS del mismo modo (3 vs 4-5).(140)

Considerar la puntuación PIRADS 4 y 5 de forma diferenciada permitiría aumentar el rendimiento del modelo en la fase de desarrollo, pero introduciría un elemento nuevo que en la fase de validación podría incrementar el error del modelo en fases posteriores secundario al

sobreajuste inicial. Al incluir la puntuación PIRADS dicotomizada (3 vs 4-5) observamos como resulta estadísticamente significativo de CaP y CaPcs en el análisis univariante, pero tan solo resulta predictor independiente en el modelo de regresión múltiple de CaPcs (OR 5.53; IC 95% 2.50-12.6).

Por otra parte, de los resultados del Random Forest podemos concluir la relevancia del cociente de PSA libre/total en el diagnóstico de cáncer de próstata. El cociente de PSA libre/total ha demostrado previamente su papel en el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con valores de PSA total entre 4-10 ng/ml, con una sensibilidad del 70% para la detección de cáncer de próstata.(141) Las guías recomiendan interpretarlo con cautela en tanto que puede haberse alterado por la mala conservación de la muestra o la presencia de hiperplasia prostática concomitante.(142) Por el contrario, no se recomienda su empleo cuando el valor total de PSA es superior a 10ng/ml y desde la implantación de la RM en el diagnóstico de cáncer de próstata se ha reducido su aplicabilidad e inclusión en los modelos predictivos.(22)

En el laboratorio del Hospital Universitario Araba (HUA) tan solo se analiza en aquellos con PSA entre 2-10 ng/ml, el 68.1% de nuestra muestra. Por ese motivo, incluir esta variable en el modelo predictivo basado en "Score de riesgo" induciría la perdida de potencia estadística al excluir al 31.9% de nuestra muestra durante la fase de desarrollo del modelo y posteriormente reduciría la aplicabilidad de nuestro modelo. Por todo ello, no se ha incluido en los modelos basados en score de riesgo.

En nuestra serie, el diámetro máximo de la lesión resulta estadísticamente significativo en el modelo de regresión multivariable para la predicción de CaPcs (OR 1.17; IC 95% 1.05-1.33) y de gran relevancia en el resultado final del Random Forest. No solo resulta lógica la asociación entre el diámetro máximo de la lesión y el carácter neoplásico de la misma por el crecimiento asociado a las lesiones tumorales, sino por la creciente facilidad para biopsiar de forma precisa una determinada lesión conforme se incrementa su tamaño. Es decir, un mayor tamaño lesional aumenta la probabilidad de alojar una neoplasia y de poder biopsiarla de forma precisa al mismo tiempo. En nuestro caso, con el objetivo de aumentar la empleabilidad del modelo predictivo se ha procedido a su dicotomización, del mismo modo que con las demás variables cuantitativas. En el Score 1 se ha empleado un valor estándar (superior a 1 cm) para la categorización y en los scores 2 y 3 se ha empleado el valor con mejor rendimiento en nuestra muestra(17mm), definido como aquel con un Índice de Youden superior.

En nuestra serie, no se ha realizado un estudio por subgrupos según la puntuación del PIRADS score. No obstante, algunos autores resaltan que, en lesiones de sospecha radiológica intermedia, definidas como PIRADS 3, el tamaño no se asocia con una mayor probabilidad de alojar enfermedad tumoral. Uno de los principales diagnósticos diferenciales de esas lesiones son procesos inflamatorios difusos del tejido prostático que al presentar unos límites menos definidos pueden dar lugar a interpretar áreas extensas como de sospecha intermedia.(139)

La prevalencia de cáncer de próstata se incrementa persistentemente con la edad. Bel et al describen en una revisión sistemática a partir de series de autopsias una incidencia de cáncer de próstata menor del 5% en menores de 30 años y una OR de 1.7 por cada década de envejecimiento hasta alcanzar una prevalencia del 59% (48-71%) en mayores de 79 años.(36)

En nuestra serie, la edad no destaca en el Random Forest, pero sí resulta estadísticamente significativa en el modelo de regresión logística multivariante para la detección de neoplasia prostática. Para facilitar la inclusión de esta variable en los modelos predictivos, inicialmente

registrada como cuantitativa continua, se ha dicotomizado empleando el punto de corte que ofrece un mayor índice Youden en nuestra muestra y que a su vez asocia una fácil aplicación en la práctica diaria: 70 años. Además, tanto la variable original como la edad dicotomizada son estadísticamente significativas en el modelo de regresión univariante para la detección de CaP y CaPcs, pero tan solo la variable dicotomizada resulta significativa en el modelo multivariante para el diagnóstico de CaP (OR 3.52; IC 95% 1.61-8.25). La mayor parte de modelos predictivos publicados incluyen la edad entre las variables predictoras. (19,133,140,143–149)

7.2.1. Autoevaluación de los modelos predictivos

Como se ha comentado en la Introducción, el consenso TRIPOD ("Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis") enumera una serie de recomendaciones para el desarrollo y validación de modelos predictivos y pronósticos. Asimismo, recomienda el empleo de una lista de verificación de 22 ítems basados en evidencia científica y verificados por profesionales de la salud y editores de revistas para la elaboración de estudios de desarrollo y validación de modelos predictivos. De forma anexa a este trabajo se adjunta la tabla oficial propuesta a tal fin. Su aplicación permite informar sobre el diseño, desarrollo, análisis y resultado de estudios. (112,113)

A continuación, con el objetivo de resumir y autoevaluar nuestros modelos predictivos elaborados basados en scores de riesgo se muestra una tabla resumen con la con la información recogida en este manuscrito y la puntuación total obtenida.

Como hemos informado previamente, este trabajo recoge información referente a la fase de desarrollo de modelos predictivos con intención diagnóstica. Por ese motivo, los apartados referentes a estudios de predicción pronóstica o de validación no son aplicables. Igualmente, los apartados correspondientes al Título y Resumen no se consideran aplicables, en tanto que la elaboración de un modelo predictivo es tan solo uno de los objetivos de este trabajo, y por ese motivo el título y el resumen de este trabajo presentan un carácter general.

Tabla 37. Adaptación y aplicación de la tabla resumen de la metodología TRIPOD para la evaluación de modelos predictivos.

APARTADO y OBJETIVOS		Explicación	Puntos
TÍTULO Y RESUMEN			
1	**Identificar el título como Desarrollo de un modelo predictivo multivariante, población diana y resultado a predecir.**	NA	**NA**
2	**Aportar un resumen de objetivos, diseño del estudio, contexto clínico, participantes, tamaño muestral, predictores, resultados, análisis estadístico, resultados y conclusiones**		**NA**
3a	**Explicar el contexto clínico, intención diagnóstica o pronóstica y justificación bibliográfica.**		**NA**
3b	**Especificar objetivos (estudio de desarrollo y/o validación)**		**NA**
MÉTODOS			
4a	**Describir el diseño del estudio o reclutamiento de pacientes**		**1**
4b	**Especificar las fechas relevantes del reclutamiento y seguimiento.**		**1**
i	Se informa de la fecha de inicio del reclutamiento	01/10/2018	SI
ii	Se informa de la fecha de finalización del reclutamiento	01/04/2021	SI
iii	Se informa de la duración del seguimiento y del periodo de tiempo previsto hasta el cumplimiento de pronóstico (en estudios pronósticos; si no aplicable: NA)	NA	NA
5a	**Especificar elementos clave del contexto asistencial del estudio incluyen número y localización de centros participantes.**		**1**
i	Se informa del contexto asistencial del estudio.	Pacientes atendidos en consultas de Urología	SI
ii	Se informa del número de centros participantes.	Unicéntrico. Hospital Universitario Araba.	SI
iii	Se informa de la localización de centros participantes.	Vitoria-Gasteiz. País Vasco. España.	SI
5b	**Describir los criterios de inclusión.**		**1**
i	Se establecen criterios de inclusión y exclusión.	Ver *Métodos/d*	SI
5c	**Detallar los tratamientos recibidos, en caso de ser relevantes (estudios pronósticos)**		**NA**
i	Se informa de los tratamientos recibidos en caso de ser relevantes para el modelo predictive. En caso no asociar relevancia clínica (estudios diagnósticos): NA.	NA	
6a	**Definir claramente el evento a predecir.**		**1**
i	Se define claramente el evento.	CaPcs (ISUP≥2) y CaP (ISUP≥1)	SI
ii	Se describe el método diagnóstico empleado.	Biopsia fusión software RM-ecografía transrectal con el sistema Trinity® Koelis y	SI

		considerando ambos muestreos.	
iii	Se informa del momento temporal en el que se obtiene el resultado final/evento.	Al tratarse de un estudio retrospectivo, el resultado está disponible al inicio del estudio.	SI
6b	**Informar del enmascaramiento de los datos recogidos.**		**1**
i	Se informa el enmascaramiento de los datos.	Las variables se recogen en una base de datos pseudonimizada aprobada por el comité de ética de investigación clínica.	SI
7a	**Definir claramente las variables predictoras incluidas en el modelo, incluyendo el momento de medición y el método.**		**1**
i	Se informan todas las variables predictoras evaluadas.	El apartado de Resultados correspondiente a la regresión logística especifica las variables evaluadas	SI
ii	Se definen claramente las variables predictoras.		SI
iii	Se define el método de medida de los predictores	Las unidades se describen en el apartado de Resultados	SI
iv	Se define el momento de medida de los predictores	Se emplea la última información disponible antes de la biopsia	SI
7b	**Informar del enmascaramiento de los predictores o del resultado durante el análisis.**		**1**
i	Se define claramente si existe enmascaramiento. (En el caso de variables recogidas claramente antes de desarrollar el evento: SI)	Se aplica la pseudonimización de los datos y se trata de información registrada antes del evento.	SI
ii	Se describe si el análisis de cada predictor está enmascarado ante el análisis del resto.	Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo, la información se encuentra disponible durante el proceso diagnóstico.	SI
8	**Explicar el cálculo de tamaño muestral.**		**1**
i	Se explican las razones que justifican el tamaño muestral	Se especifica en el apartado correspondiente.	SI
9	**Describir el manejo de los datos perdidos.**		**1**
i	Se menciona el manejo de datos ausentes en variables predictoras y resultado.	"Respecto al manejo de los datos perdidos, la ausencia de información referente al resultado de la biopsia implica la exclusión del estudio (como se define en el apartado correspondiente). En el resto de las variables, no se ha aplicado ningún procedimiento de imputación de datos."	SI
ii	En caso de imputación de datos, especificar el método	NA	NA
iii	En caso de imputación de datos, especificar las variables afectadas	NA	NA
iv	En caso de imputación de datos, especificar el número de imputaciones realizadas.	NA	NA
10a	**Describir el manejo de las variables predictoras durante el análisis**		**1**
i	Variables continuas: se describe el empleo en su forma continua, discrete o categorizada.	Las variables se registran de forma continua, y se categorizan durante el análisis para facilitar su aplicabilidad.	SI
ii	Variables categóricas: se describen los puntos de corte.	Se especifica en cada variable.	SI
iii	Variables categorizadas: se define el método empleado al seleccionar los puntos de corte	Durante el análisis descriptivo se categorizarán empleando puntos de corte aceptados en la literatura. Durante la elaboración de modelos predictivos, se valorará categorizarlas empleando el punto de corte con mejor rendimiento en la muestra original.	SI
10b	**Especificar el tipo de modelo y el proceso de desarrollo del modelo.**		**0**
i	Se informa el tipo de modelo estadístico.	Regresión logística	SI
ii	Se informa el proceso empleado en seleccionar predictores antes de la elaboración del modelo.	Todas las variables clínicas, analíticas y radiológicas recogidas.	SI
iii	Se informa el proceso empleado en seleccionar predictores durante la elaboración del modelo.	Método "hacia atrás" en regresión logística multivariante.	SI
iv	Se evalúa la interacción entre las variables.	NO	NO
v	Se evalúa la proporcionalidad de los modelos de supervivencia.	NO	NO
vi	Se informa del proceso empleado en la validación interna.	No se realiza validación interna del modelo (se justifica en el apartado correspondiente). Se muestra un Random Forest para validar la selección de predictores	NO

10c	**En caso de validación, describir el cálculo de las predicciones.**		**NA**
10d	**Especificar los medidores empleados en la evaluación del modelo.**		**1**
i	Se describen las medidas de discriminación	Área bajo la curva	SI
ii	Se describen las medidas de calibración	Gráfico y tabla de calibración	SI
iii	Se describen otras medidas	Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo.	SI
10e	**Describir el modelo de actualización (en modelos de validación)**		**NA**
11	**Detallar la creación de grupos de riesgo.**		**1**
i	Se especifica la selección de puntos de corte para la creación de grupos de riesgo.	La puntuación con mayor índice de Youden	SI
12	**En caso de modelos de validación identificar diferencias respecto la fase Desarrollo.**		**NA**
	RESULTADOS		
13a	**Describir el flujo de pacientes, incluyendo el número de pacientes con el evento. Un diagrama puede ser de ayuda.**		**1**
i	Se informa el flujo de pacientes.	Se incluye diagrama de flujo de pacientes	SI
ii	Se informa el número de pacientes con y sin el evento.	Se informa en el diagrama de flujo de pacientes.	SI
iii	Se presenta un resumen temporal del seguimiento. Especialmente aplicable a estudios pronósticos y diagnósticos que incluyan un seguimiento. Si no aplicable: NA.	NA	NA
13b	**Describir las características de los pacientes, incluyendo los valores perdidos en variables predictoras y resultados.**		**1**
i	Se informan las variables demográficas básicas.	Ver *Resultados/a/i*	SI
ii	Se aporta información resumida de todas las variables predictoras incluidas en el modelo final.	Ver *Resultados/a/i*	SI
iii	Se informa la cantidad de valores perdidos en variables predictoras.	Ver *Resultados/a/i*	SI
iv	Se informa la cantidad de valores perdidos en variables resultado.	Ver *Resultados/a/i*	SI
13c	**En estudios de validación, compararlo con la fase de desarrollo.**		**NA**
14a	**Especificar el número de participantes y eventos en cada análisis.**		**1**
i	Se especifica el número de participantes en cada análisis.	Se incluyen 189 pacientes	
ii	Se especifica el número de eventos en cada análisis.	- CaPcs 59 pacientes (31.2%) - CaP 132 pacientes (69.8%)	
14b	**Informar la asociación no ajustada de cada variable candidata a predictor con el evento.**		**1**
i	Se describe la asociación no ajustada de cada posible variable predictora con el evento.	Se muestran los resultados del análisis univariante (incluyendo la OR observada en cada variable).	
15a	**Presentar el modelo predictivo en su conjunto y que permita evaluar el riesgo individual.**		**1**
i	Se informa del coeficiente de regresión de cada predictor incluido en el modelo definitivo.	Se muestra la OR de cada variable predictora incluida en el modelo de regresión multivariante definitivo, y las puntuaciones de cada categoría de los Scores.	SI
ii	Se informa del riesgo acumulado basal.	La tabla de calibración muestra el riesgo asociado a la puntuación 0 de cada modelo.	1
15b	**Explicar cómo emplear del modelo predictivo.**		**1**
i	Se facilita una explicación del modelo de empleo del modelo para la individualización del modelo.	Score de riesgo individual.	SI
16	**Informar del rendimiento del modelo predictivo.**		**1**
i	Se muestra una medida de discriminación.	Se muestran la AUC.	SI
ii	Se muestra el intervalo de confianza/ error estándar de la medida de discriminación.	Tabla 29	SI
iii	Se muestra una medida de calibración.	Se muestran la tabla y gráfico de calibración.	SI
iv	Se muestran otras medidas de rendimiento del modelo.	Se muestra la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y beneficio neto del modelo.	SI
17	**Informar del resultado de cualquier actualización del modelo.**		**NA**
	DISCUSIÓN		
18	**Discutir las limitaciones del estudio.**		**1**
i	Se discuten las limitaciones del estudio.	Se discuten en el apartado de Discusión.	SI
19a	**En caso de estudio de validación, comentar el resultado mencionando la fase de desarrollo.**	NA	**NA**

19b	**Dar una interpretación global de los resultados considerando los objetivos, limitaciones, resultados de estudios similares, entre otros.**		**1**
i	Dar una interpretación global de los resultados.	Se discuten en el apartado de Discusión.	
20	**Discutir el potencial uso clínico del modelo y su implicación en futuras investigaciones.**		**1**
i	Se discute la aplicación clínica del modelo.	Se discuten en el apartado de Discusión.	SI
ii	Se discute las implicaciones en futuras investigaciones.	Se discuten en el apartado de Discusión.	SI
OTRA INFORMACIÓN			
21	**Facilitar información sobre la disponibilidad de recursos complementarios tipo el protocolo del estudio, calculadora web o bases de datos.**		**1**
i	Se facilita información sobre recursos complementarios.	Se adjunta la base de datos original.	
22	**Dar información referente a la financiación del estudio y el rol de las fuentes de financiación.**		**1**
i	Se informa de la fuente de financiación o la ausencia explícita de la misma.	*Material y método/2. Financiación*.	SI
ii	Se informa del rol de la fuente de financiación o la ausencia explícita de la misma.	*Material y método/2. Financiación*	SI
PUNTUACIÓN GLOBAL (excluyendo título y resumen)			**25/26**

Entre las debilidades de nuestro estudio se encuentra el carácter retrospectivo del mismo y su posible implicación en la disponibilidad de información por la existencia de datos perdidos. Sin embargo, de los pacientes incluidos en el estudio, tan solo uno ha sido excluido en la evaluación del modelo por no disponer del volumen prostático y no poder calcular la densidad de PSA.

Asimismo, la recogida de datos no ha sido enmascarada en tanto que los investigadores podíamos conocer el resultado de la biopsia antes de recoger la información. No obstante, la información recogida se registra de forma objetiva y no se incluyen variables sujetas a la interpretación personal, con lo que se pretende disminuir el posible sesgo derivado de la ausencia de enmascaramiento.

Tras la recogida de datos se aplica un proceso de pseudonimización de datos que preserva la identidad de los pacientes e impide que sean reconocidos a posteriori y se modifique la información inicialmente registrada.

Respecto al evento predecir, nuestro estudio evalúa tanto la detección de CaPcs como CaP en general, en tanto que ambos diagnósticos se consideran relevantes.

Respecto las variables incluidas en el estudio, el manejo de las variables cuantitativas y su categorización resulta controvertido. Como se ha detallado previamente, hemos optado por la categorización de estas para facilitar la aplicación del modelo en la práctica diaria. Por norma general, la elección del punto de corte se ha basado en criterios clínicos (por ejemplo, densidad de PSA 0.20ng/ml^2, edad 70 años, PSA 10 ng/ml…). Sin embargo, para determinar el punto de corte del diámetro de las lesiones índices se han empleado dos valores diferentes con el objetivo de evaluar el impacto de ambos sobre el rendimiento del modelo. En el caso del Score 1 se emplea un punto de corte estandarizado (10 mm) y en los Score 2 y 3 se emplea el punto de corte con mejor rendimiento en nuestra muestra (17mm). Esta disparidad de criterio puede ser interpretada como una debilidad metodológica, si bien ambas opciones presentan ventajas e inconvenientes y pueden ser justificadas.

En relación con el tamaño muestral, como hemos mencionado el objetivo de este trabajo supera la elaboración del modelo predictivo e incluye la evaluación del rendimiento del muestreo sistematizado durante la biopsia por fusión. Como se especifica en el apartado

correspondiente, el cálculo del tamaño muestral se ha realizado en base a este segundo objetivo siempre y cuando cumpliera los mínimos establecidos para la elaboración de un modelo predictivo: 10 eventos por variable predictora y evitando superar 5 variables predictoras.

El rendimiento de los modelos se ha evaluado mediante el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC de las puntuaciones obtenidas por el modelo en la población a estudio, y escogido la puntuación con mayor Índice de Youden (que considera la sensibilidad y especificidad) como puntos de corte para la elaboración de grupos de riesgo.

La aplicación de este modelo está dirigido a pacientes que sean atendidos en la consulta especializada de Urología, en tanto que la existencia de un proceso derivación desde Atención Primaria modifica la población en ambas consultas e implica que la prevalencia de enfermedad sea diferente. En consecuencia, los valores predictivos positivo y negativo varían y la interpretación de la puntuación obtenida en cada situación debe ser diferente.

La aplicación de cada uno de los modelos es sencilla y tan solo exige conocer la información referente a cada una de las 4 variables predictoras (densidad de PSA, edad, puntuación PIRADS y diámetro de lesión) en cada paciente. En función del resultado, es posible conocer si el paciente se encuentra en el grupo de alto riesgo y presenta indicación de biopsia de próstata. Para conocer el riesgo individual de presentar un CaPcs y CaP se puede emplear el valor predictivo positivo observado durante la fase desarrollo, asumiendo las diferencias que puedan existir entre la población de aplicación del modelo y la población original.

La mayor parte de modelos predictivos publicados para la predicción de CaPcs y CaP emplean nomogramas que permiten cuantificar con exactitud el riesgo individual del paciente tras la aplicación de una compleja ecuación matemática. La tabla del consenso TRIPOD propone determinar el riesgo basal de la función del nomograma (la constante, “intercept”). En nuestro estudio, es sencillo conocer el riesgo basal de cualquier paciente atendiendo al valor predictivo positivo de los pacientes con una puntuación de “0”.

Si atendemos al desempeño de nuestros modelos en lo referente a la discriminación debemos evaluar los resultados del área bajo la curva (“AUC”) o estadístico c de la curva ROC. Observamos como el AUC se encuentra entre 0.70 y 0.80 y el rango aceptado para estudios diagnósticos se define entre 0.6 y 0.85, por lo que presentan una capacidad de discriminación aceptable.(100,107) Si comparamos los tres modelos entre sí, podemos observar como el Score 1 y 2 obtienen resultados muy similares y como la discriminación de los modelos para la detección de CaP supera siempre a la detección de CaPcs.

Respecto a la calibración del modelo, no disponemos de la probabilidad esperada (“a priori”) por lo que no podemos contrastarla con la probabilidad observada con cada puntuación. No obstante, podemos confirmar la prevalencia creciente de CaPcs y CaP en cada categoría. Si revisamos el Gráfico 8 observamos como el modelo 1 presenta una progresividad mejor conservada entre las diferentes variables. Observamos una reducción de la prevalencia de CaPcs entre las puntuaciones 3 y 4 (25% y 17.1%, respectivamente), si bien se pueden explicar parcialmente por el menor número de paciente incluidos en la puntuación 3. En ambas categorías se diagnosticaron 6 pacientes de CaPcs, pero en la puntuación 3 se incluían 24 pacientes y 35 en la puntuación 4. El modelo 2 presenta un resultado discordante en lo referente a la puntuación 1 con un 25% de CaPcs y 100% de CaP. En este caso, el reducido tamaño muestral en esa categoría (4 pacientes) justifica la elevada proporción observada. Por último, el modelo 3 carece de pacientes con una puntuación 4 ya que no es posible obtener tal

puntuación al aplicar el Score 3 al no existir ninguna combinación de las categorías incluidas que derive en ese resultado. En nuestra propia serie consigue diferenciar con éxito dos subpoblaciones diferenciadas, en tanto que la proporción de CaPcs en aquellos con puntuación <4 y >4 es de 7.3% y 37.8%, respectivamente.

Por último, los 3 modelos ofrecen un resultado notablemente diferente en cuanto al efecto neto de su aplicación. Si atendemos a la proporción de pacientes que se someterían a la biopsia y las pruebas de evaluación de pruebas diagnósticas.

El Score 1 es el más restrictivo en cuanto a la indicación de la biopsia; como beneficio neto permite evitar el 48.1% de las biopsias pero tan solo alcanza un 74.6% de sensibilidad para el diagnóstico de CaPcs y un valor predictivo negativo (VPN) del 83.5% en nuestra serie. Por el contrario, el Score 3 permite evitar tan solo el 21.7% de las biopsias, pero obtiene una sensibilidad del 78.3% y un VPN del 92.7%. El Score 2 ofrece unos resultados intermedios combinando los beneficios y riesgos de los Score 1 y 3.

La decisión de aplicar uno u otro depende en parte del momento en el que se vaya a aplicar durante el proceso diagnóstico de cada paciente. Si se emplea a modo de cribado y un resultado negativo implica suspender el seguimiento de un paciente, deben priorizarse pruebas con elevada sensibilidad con el objetivo de reducir la tasa de falsos negativos. En ese caso, el Score 3 ofrecería un rendimiento adecuado. Por el contrario, si se emplea en fases más avanzadas del proceso diagnóstico, como realizar un procedimiento invasivo como una biopsia prostática o un resultado negativo no excluye un seguimiento que posteriormente pueda dar lugar a reconsiderar una posible biopsia, parece sensato aplicar una prueba menos sensible pero más específica que permita evitar un número superior de biopsias. En definitiva, cada modelo presenta un rendimiento diferente y la decisión de emplear uno u otro modelo debe adecuarse a las necesidades clínicas.

Globalmente, nuestros modelos obtienen una puntuación de 25 sobre 26 aspectos metodológicos evaluados por el consenso TRIPOD. En lo referente al rendimiento diagnóstico global, ofrecen una buena discriminación y calibración, y permiten adecuar el beneficio neto de los mismos a las circunstancias del proceso diagnóstico. Y como se discute a continuación, se trata de un modelo innovador en la creación de grupos de riesgo mediante score de riesgo.

Por último, el principal reto al que se enfrentan nuestros modelos predictivos es la necesidad de evaluar la aplicación de estos en poblaciones diferentes. La validación de modelos predictivos consiste en reproducir el modelo desarrollado en una población diferente de aquella en la cual se ha generado. Esta fase del proyecto permite evaluar el rendimiento del modelo desarrollado en una población diferente y, por tanto, en qué medida es extrapolable. Al no ser el objetivo del presente estudio, no ha sido posible llevar a cabo un proceso estricto de validación interna, temporal ni externa. La validación interna habitual se realiza mediante el muestreo de un segmento de la población a partir de la cual se ha desarrollado el modelo. Y en poblaciones de escaso tamaño muestral, como la nuestra, este proceso induce un error elevado y está desaconsejado. No obstante, se recomienda realizar una validación externa de todas las herramientas desarrolladas en este estudio con el objetivo de evaluar el rendimiento del modelo en otras poblaciones y aplicar las correcciones necesarias para mejorar su universalización.

7.2.2. Comparación con otros modelos predictivos

La elaboración de modelos predictivos para la detección de cáncer de próstata ha incrementado recientemente su relevancia en la literatura científica. Con el objetivo de evaluar nuestros modelos se ha desarrollado una revisión narrativa al respecto. A continuación, la Tabla 38 recoge la información de los principales estudios de elaboración de modelos predictivos para la indicación de biopsias prostáticas que incluyen el muestreo dirigido de las lesiones radiológicas sospechosas de malignidad. Se excluyen aquellos modelos que no definen el método de biopsia empleado para constatar el diagnóstico de sospecha o no incluyen características radiológicas a partir de hallazgos de RM. (115,148,150)

Tabla 38. Modelos predictivos para la indicación de biopsias prostáticas que incluyen el muestreo dirigido de las lesiones radiológicas sospechosas de malignidad.
** ISUP 2 asociado a: >5% patrón Gleason 4, ≥20% cilindros positivos o ≥7 mm tumorales en 1 cilindro.*
*** ISUP 2 asociado a ≥5 mm tumorales en 1 cilindro.*

Autor	Modelo	Población	Biopsia	Variables	AUC	Objetivo
Truong et al(146)	Nomograma	Biopsia sistematizada previa	Fusión software MRI/TRUS	Edad PSA Volumen prostático PIRADS	0.825	ISUP 1
Radtke et al(143)	Nomograma	1)Biopsia sistematizada previa 2)Primera biopsia	Fusión software MRI/TRUS	PSA Volumen prostático Tacto rectal Edad PIRADSv1.0	1)0.81 2)0.83	ISUP 2
Van Leeuwen et al(144)	Nomograma	Ambas	Fusión software MRI/TRUS o cognitiva asociada a saturación transperineal	PSA Volumen prostático Tacto rectal Edad PIRADSv1.0 Biopsia previa	0.88	ISUP 2*
Wang et al(140)	Nomograma	Ambas	Fusión software MRI/TRUS (TB+SB)	Raza Edad PSA densidad PIRADSv1.0 Biopsia previa	0.78	ISUP 2
Bjurlin et al(151)	Nomograma	Primera biopsia	Fusión software MRI/TRUS (TB+SB)	Edad PSA densidad Grado de sospecha RM	0.89	ISUP 2
Boesen et al(133)	Nomograma	Primera biopsia (PSA<50ng/ml y cT<3)	Fusión software MRI/TRUS (TB+SB)	Edad Grado de sospecha RM Tacto rectal PSA densidad	0.89	ISUP 2
Hiremath et al.(152)	Nomograma	-	-	PIRADS Volumen prostático Deep-learning score	0.81	ISUP 2
Palsdottir et al(153)	Nomograma	Primera biopsia	Fusión MRI/TRUS (TB+SB)	Stockholm 3 PIRADS modificado	0.88	ISUP 2
Jin et al(154)	Modelo radiómico	Ambos Exclusivamente lesiones PIRADS 3 (v2.1)	Fusión MRI/TRUS (TB+SB)	Machine learning (RMmp)	1)0.78 2)0.80	1)ISUP 1 2)ISUP 2
Al Hussein Al awamlhet al(139)	Tabla/ clasificación de riesgo	Primera biopsia Exclusivamente lesiones PIRADS 3 (v2.0)	Fusión MRI/TRUS (TB+SB)	Volumen prostático Coeficiente difusión (RM) PSA densidad Edad	-	ISUP 2
Zhou et al(138)	Nomograma	Primera biopsia Exclusivamente lesiones PIRADS 3	Fusión cognitiva o software MRI/TRUS (TB+SB)	Edad Phi score	1)0.87 2)0.90	1)ISUP 1 2)ISUP 2

		(v2.0) Tacto rectal no sospechoso				
Hu et al(137)	Nomograma	Primera biopsia	Fusión software MRI/TRUS (TB+SB)	PIRADS v2.1 RMbp: T2W y DWI	0.90	ISUP 2**
MRI-ERSPC-RC3(155)	Nomograma	Primera biopsia	Fusión MRI/TRUS (TB+SB)	PSA total Tacto rectal TRUS sospechoso Volumen prostático Edad PIRADS score	1) 0.84 2) 0.84	1)ISUP 1 2)ISUP 2
MRI-ERSPC-RC4(155)	Nomograma	Biopsias previas	Fusión MRI/TRUS (TB+SB)	PSA total Tacto rectal TRUS sospechoso Volumen prostático Edad PIRADS score	1) 0.79 2) 0.85	1)ISUP 1 2)ISUP 2
SCORE 1	Score de riesgo	Ambos	Fusión software MRI/TRUS (TB+SB)	PIRADS score PSA densidad Diámetro máximo Edad	1)0.80 2)0.71	1)ISUP 1 2)ISUP 2
SCORE 2	Score de riesgo	Ambos	Fusión software MRI/TRUS (TB+SB)	PIRADS score PSA densidad Diámetro máximo Edad	1)0.79 2)0.72	1)ISUP 1 2)ISUP 2
SCORE 3	Score de riesgo	Ambos	Fusión software MRI/TRUS (TB+SB)	PIRADS score PSA densidad Diámetro máximo	1)0.73 2)0.72	1)ISUP 1 2)ISUP 2

La mayor parte de las series emplean nomogramas como método para la individualización de la indicación de biopsia prostática. Los nomogramas son una herramienta muy precisa que implica un cálculo matemático complejo y exigen conocer datos numéricos exactos del paciente. Como podemos observar en la tabla, que también incluye nuestros tres modelos de score de riesgo, los nomogramas alcanzan una precisión ligeramente superior si atendemos al AUC. No obstante, esta mejora se alcanza en detrimento de la aplicabilidad y facilidad de empleo respecto nuestro modelo. El empleo de scores de riesgo es novedoso y tras nuestra revisión no hemos encontrado otras series que apliquen esta herramienta con este mismo objetivo.

Respecto a las variables incluidas en los modelos predictivos, la mayor parte de series incluyen la puntuación PIRADS (en diferentes versiones según el año de publicación) y la edad. Asimismo, en su mayoría incluyen la densidad de PSA o PSA total asociado o no al volumen prostático. Como hemos comentado previamente, en nuestro caso hemos optado por incluir la densidad de PSA para reducir el número de variables a estudio atendiendo a los resultados del modelo final de regresión logística multivariante. El diámetro de la lesión no forma parte de las demás series revisadas, a diferencia de nuestros modelos.

Algunos autores incluyen novedosos predictores en sus modelos predictivos. Xie et al incluyen el Índice Agregado de Inflamación Sistémica como novedoso predictor de CaPcs, definido como ISUP≥2, en pacientes sin biopsias previas. Consigue alcanzar un AUC del 0.884 empleando un nomograma que incluye el Índice Agregado de Inflamación Sistémica, la puntuación PIRADS, la edad, el PSA total, el cociente PSA libre/total y el volumen prostático. No obstante, no definen el método de biopsia empleado en el diagnóstico definitivo, por lo que se excluyen de la tabla resumen previa.(156)

La aplicación de nuevas tecnologías a los modelos predictivos ha permitido elaborar nomogramas que incluyen el aprendizaje automatizado realizado por máquinas mediante la inclusión de tecnología “Deep-learning” y “Machine learning”. Jin et al emplean tan solo el resultado derivado de la aplicación de esta nueva tecnología como predictor único en un nomograma dirigido a la interpretación de lesiones radiológicas de significado indeterminado, definidas como puntuación PIRADS 3. Describen un AUC de 0.78 y 0.80 para la detección de CaP y CaPcs, respectivamente.(154) Hiremath et al combinan el resultado de la tecnología “Deep-learning” con variables clásicas como la puntuación PIRADS y el volumen prostático alcanzando un AUC de 0.81 para la detección de CaPcs.(152)

La aplicación de marcadores como el Phi Score en el diagnóstico de cáncer de próstata no forma parte del estudio habitual en nuestro centro. No obstante, Zhou et al han demostrado su aplicación al incorporarlo a un nomograma junto la edad alcanzando un AUC del 0.90 para la detección de CaPcs.

La mayor parte de series establecen como evento a predecir el diagnóstico de CaPcs definido como ISUP 2. No obstante, hemos identificado otras series además de las nuestras que persiguen diagnosticar al mismo tiempo cualquier neoplasia prostática, independientemente de su significancia clínica.

7.3. Rendimiento del muestreo sistematizado

La evaluación del rendimiento de los diferentes muestreos resalta el incremento diagnostico observado globalmente al asociar el muestreo sistematizado al dirigido. En el subgrupo de pacientes de nuestra serie en los que se han realizado ambos muestreos se observa una detección de CaP del 61.8%, 44.3% y 67.6% con los muestreos dirigido, sistematizado y la combinación de ambos. Asimismo, observamos una detección de CaPcs (ISUP≥2) de 27.2%, 10.0% y 29.4%, respectivamente. En consecuencia, observamos un incremento de la detección de CaP y CaPcs del 5.8% y 2.2%.

La superioridad del muestreo dirigido sobre el sistematizado ha quedado ampliamente demostrada. Múltiples estudios han observado una detección superior de tumores indolentes e inferior de tumores clínicamente significativos con la biopsia sistematizada tradicional en comparación con las técnicas de biopsia fusión (cognitiva, software o in-bore).(117,157–163)

Recientemente Xie et al han publicado un metaanálisis al respecto a partir de 5831 pacientes. La biopsia dirigida ofrece una detección significativamente superior de CaP (RR 1.27; IC 95% 1.15-1.40; p <0.001) y CaP de alto riesgo (ISUP ≥3, RR 1.41; IC 95% 1.22-1.64; p <0.001), con una detección inferior de tumores indolentes (RR 0.65; IC 95% 0.55-0.77; p <0.001).(164)

Asimismo, Bass et al aglutinaron en un metaanálisis la información de 8456 pacientes a partir de 43 estudios. Observaron una tasa de detección de CaPcs superior con las técnicas de diagnóstico dirigido frente a la biopsia tradicional (RR 1.32, p 0.02) sin identificar una técnica de biopsia fusión superior a las demás.(165)

Sin embargo, el rendimiento del muestreo sistematizado durante la propia biopsia por fusión no tiene por qué ofrecer el mismo rendimiento que la biopsia tradicional. Yamada et al plantean que el orden de los muestreos durante un mismo acto quirúrgico puede tener implicaciones en la detección tumoral. Proponen que el hecho de conocer la localización de la lesión índice puede influir al realizar el muestreo sistematizado.(166)

Mariotti et al evaluaron el rendimiento de asociar el muestreo sistematizado durante una biopsia por fusión en 100 pacientes con lesiones sospechosas de malignidad (puntuación PIRADS ≥3) sin diagnóstico previo de CaP. Observaron un incremento del 6% y 10% en la detección de CaP y CaPcs (p 0.001), respectivamente. Identificaron un 5% de pacientes con un muestreo sistematizado negativo y diagnóstico de CaPcs en el muestreo dirigido.(167) En nuestra serie el rendimiento de asociar el muestreo sistematizado es inferior al descrito observando un incremento del 6.2% y 2.2% en la detección de CaP y CaPcs.

Ahdoot et al observaron cómo el muestreo exclusivamente dirigido diagnostica menos CaP indolente (ISUP 1) y más CaP de alto riesgo (ISUP≥3) (p<0.01) que el muestreo sistematizado en pacientes biopsiados mediante técnicas de fusión. Asimismo, describen una detección de CaPcs con la combinación de ambos muestreos superior a la observada con el muestreo dirigido exclusivamente (43.7% frente a 37.8%), por lo que describen un beneficio neto superior al observado en nuestra serie (5.9% frente a 2.2%). En su experiencia, el muestreo

exclusivamente dirigido hubiese infradiagnosticado el 9.9% de los tumores de alto riesgo (ISUP≥3).(168)

Yamada et al concluyen tras una exhaustiva revisión que el muestreo sistematizado genera un sobrediagnóstico de tumores clínicamente no significativos, sin embargo, una proporción baja pero no desdeñable de tumores significativos se detectan tan solo mediante el muestreo sistematizado.(166) En nuestra serie, ese porcentaje de paciente representa el 2.2% de las biopsias realizadas, que representa a su vez un 7.5% de los CaPcs diagnosticados.

Por un lado, Costa et al resaltan la prudencia necesaria al interpretar una biopsia dirigida negativa, en tanto que no obtiene un 100% de sensibilidad, y la consecuente necesidad de realizar un seguimiento cercano.(169)

Por el contrario, Miah et al concluyen que el muestreo sistematizado no aporta un incremento significativo de CaPcs (0.8% de tumores ISUP≥3 y 1.1% de tumores ISUP≥2) pero sí morbilidad asociada al procedimiento.(170)

Como alternativa al muestreo sistematizado y en base al estudio publicado Hagens et al, la última guía europea propone que el muestreo "regional" alrededor de la lesión índice permitiría conservar el incremento diagnóstico de CaPcs observado con el muestreo sistematizado sin incrementar la detección de CaP indolente.(22) El metaanálisis presentado por Hagens et al observa una diferencia no significativa al comparar la asociación al muestreo dirigido de un muestreo perilesional frente a uno sistematizado, en términos de diagnóstico de tumores de alto riesgo (RR 0.95, IC 95% 0.90–1.01; p 0.09).(171)

En lo referente al análisis por subgrupos, nuestra serie sugiere que los pacientes con alta sospecha radiológica, mayor densidad de PSA y aquellos con biopsias previas se benefician en mayor medida del muestreo sistematizado.

El efecto de las biopsias previas en el rendimiento del muestreo sistematizado no es consistente con la literatura previamente publicada. Porreca et al elaboraron un ensayo con pacientes con biopsias previas, tanto negativas como en Vigilancia Activa. No observaron diferencias al asociar el muestreo sistematizado en términos de CaP (77.6% frente a 69.6%; p=0.36) y CaPcs (48.2% frente a 60.9 respectively; p=0.12).(172)
Se ha publicado una revisión Cochrane al respecto que determina un valor añadido con la asociación del muestreo sistematizado del 4.3% y 2.3% en tasa de diagnósticos de CaPcs (ISUP≥2) en pacientes sin y con biopsias previas, respectivamente. Así como un incremento del 2.8% y 1.1% en el diagnóstico de tumores de alto riesgo (ISUP≥3). Por lo que la literatura recoge un beneficio mayor en pacientes sin biopsias previas, a diferencia de nuestra cohorte.(67)

Nuestro estudio no pretende tan solo evaluar el impacto del muestreo sistematizado mediante el análisis de los resultados de la biopsia, sino que persigue realizar un análisis más amplio considerando el impacto de este sobre la concordancia anatomopatológica con el espécimen de prostatectomía radical. La discordancia en ambos diagnósticos puede deberse a un

infradiagnóstico o supradiagnóstico en la biopsia, y los pacientes pueden llegar a sufrir un "upgrading" de tumores inicialmente indolentes a clínicamente significativos.

El infradiagnóstico en la biopsia respecto la pieza de prostatectomía radical puede deberse a un defecto de la RM en la detección de lesiones sospechosas de malignidad, un defecto en muestreo selectivo de las lesiones sospechosas o un defecto en el diagnóstico anatomopatológico.

La RM no alcanza un 100% de sensibilidad en el diagnóstico de CaP ni CaPcs. Radtke et al describen una sensibilidad del 90% en la detección mediante RM de las lesiones índice, lo cual da lugar un 10% de falsos negativos. Este porcentaje, si bien puede ser inferior en el caso de las lesiones clínicamente significativas, no permite obviar el riesgo de no asociar un muestreo sistematizado al dirigido. Por ese motivo, Radtke et al recomiendan la asociación del muestreo sistematizado pese al buen rendimiento del muestreo dirigido.(173)

7.4. Análisis de concordancia entre el resultado anatomopatológico de la biopsia y el espécimen de prostatectomía radical

El análisis de concordancia entre el resultado de la biopsia y la pieza de prostatectomía radical en nuestra serie reafirma los beneficios de la asociación del muestreo sistematizado durante la biopsia dirigida. En nuestra experiencia mejora la significación clínica y estadística de la concordancia con los resultados anatomopatológicos de la pieza quirúrgica, incrementa la sensibilidad de la biopsia en cuanto al diagnóstico de CaP y disminuye el infradiagnóstico de CaPcs. La implicación clínica de este último hallazgo reside en la diferente implicación pronóstica de las neoplasias indolentes (ISUP 1) frente a las clínicamente significativas (ISUP≥2) y las diferentes recomendaciones terapéuticas para ambos grupos de pacientes. Considerando la anterior premisa y priorizando evitar un infradiagnóstico que pueda derivar en un tratamiento subóptimo, adquiere especial interés conocer el porcentaje de infradiagnóstico en la biopsia, especialmente en lo relacionado con el diagnóstico de tumores clínicamente significativos en los que la Vigilancia Activa no es un tratamiento recomendado.

Estos resultados reafirman nuestra decisión de incluir tanto el diagnóstico de CaP como CaPcs como eventos a predecir por nuestros modelos predictivos. Parece sensato no obviar el diagnóstico de tumor clínicamente no significativo en la biopsia cuando obtenemos proporciones de infradiagnóstico no desdeñables. No obstante, los grupos de riesgo que han demostrado implicación pronóstica y que rigen las recomendaciones de las guías de práctica clínica son los elaborados a partir del resultado de la biopsia y no de la prostatectomía radical.

Algunos autores proponen que el supradiagnóstico en la biopsia puede generar un sobretratamiento al identificar áreas pequeñas de alto grado histológico y escasa repercusión clínica. Weinstein et al elaboraron un metaanálisis a partir de 6638 pacientes intervenidos de prostatectomía radical tras una biopsia por fusión (sin determinar la modalidad de fusión). En comparación con el muestreo exclusivamente sistematizado, observaron un infradiagnóstico significativamente inferior con el muestreo dirigido (OR 0.70, IC 95% 0.63–0.77, p <0.001) y con la combinación del dirigido y el sistematizado (OR 0.50, IC 95% 0.45–0.55, p <0.001). Asimismo, describen un supradiagnóstico del 12.1%, 10.7% y 18.6% con los muestreos dirigido, sistematizado y la combinación de ambos. Por lo que la combinación de ambos muestreos en la biopsia obtuvo un supradiagnóstico significativamente superior (OR 1.95, IC 95% 1.68–2.27, p < 0.01). Weintein et al resaltan la importancia de considerar el riesgo de sobretratamiento derivado de supradiagnóstico en la biopsia en base a estudios epidemiológicos que describen una reducción de la mortalidad cáncer-específica tras la introducción de las técnicas de biopsia dirigida por RM. El beneficio de reducir el impacto oncológico del infradiagnóstico en la biopsia no ha sido demostrado por el momento, pero el riesgo de supradiagnóstico puede implicar un sobretratamiento innecesario.(174)

Al interpretar el porcentaje de supradiagnóstico en la biopsia es conveniente recordar que desde el 2005 los criterios para adjudicar una puntuación Gleason en el análisis de una muestra de biopsia prostática y espécimen quirúrgico no son los mismos. Al caracterizar los cilindros de la biopsia prostática, el Grado Gleason se obtiene combinando la población más prevalente y la más agresiva. Por el contrario, en la pieza de prostatectomía se siguen empleando los grados de las dos subpoblaciones más representativas. Por ese motivo, es

comprensible que, pese un correcto diagnóstico, se pueda adjudicar un grado Gleason superior en la biopsia que en la pieza quirúrgica y, por tanto, parte del porcentaje de pacientes "sobrediagnosticados" no tienen por qué corresponderse con un defecto en la técnica diagnóstica.

Respecto a las principales series de pacientes publicadas, Ahdoot et al observan un porcentaje de infradiagnóstico en la biopsia notablemente inferior a la observada en nuestra muestra. Al contabilizar cualquier infradiagnóstico en cuanto a categoría ISUP describen un 41.6%, 30.9% y 14.4% al considerar el muestreo sistematizado, dirigido o la combinación de ambos, frente al 74.7%, 51.3% y 39.8% de nuestra serie. En cuanto al infradiagnóstico de CaPcs (ISUP≥2) describen un 30.2%, 18.3% y 14.4%, frente al 58.7%, 35.9% y 29.5% de nuestra serie.(168)

Noh et al evaluaron la concordancia en el diagnóstico de 80 pacientes intervenidos de prostatectomía radical robótica previa realización de una biopsia por fusión software con muestreos dirigido y sistematizado. Observaron una concordancia del 58.7% y un infradiagnóstico del 35%, un resultado mejor al observado en nuestra serie. Sin embargo, al evaluar la concordancia en cuanto al diagnóstico de CaPcs (ISUP≥2) observamos un infradiagnóstico del 75% en los pacientes diagnosticados de CaP (ISUP1) en la biopsia, superior al 54.8% observado en nuestra serie. El análisis por subgrupos reveló que, en pacientes con lesiones PIRADS 3, aquellos que sufren un infradiagnóstico en la biopsia presentan un PSA total y densidad de PSA significativamente superior al resto.(175)

Rührup et al evaluaron de forma retrospectiva 366 especímenes de prostatectomía radical y su concordancia con el resultado de la biopsia previa en pacientes evaluados mediante la combinación de muestreo sistematizado y dirigido por fusión software (en caso de presentar lesiones sospechosas, PIRADS ≥3). A diferencia de otras series previamente publicadas, no observaron diferencias en cuanto a la concordancia en categoría ISUP (48.9% y 51.1%, p 0.8) entre ambos muestreos. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al "upgrading" tras la cirugía en pacientes diagnosticados de CaP indolente (ISUP 1) en la biopsia (68.5 y 75%, p 0.8).(176)

Diamand et al elaboraron un análisis retrospectivo de 443 pacientes intervenidos de prostatectomía radical previamente sometidos a una biopsia de próstata por fusión software incluyendo ambos muestreos. Describen una concordancia por categorías ISUP del 49.4%, 51.2 y 63.2%, y del 41.2%, 48.3% y 56.7% en el caso del CaPcs (ISUP≥2), al considerar el muestreo sistematizado, dirigido y la combinación de ambos. En comparación con nuestra muestra, obtienen una concordancia global un 19.6% superior y una concordancia en cuanto a CaPcs un 11.2% inferior.(177)

Lanz et al revisaron de forma retrospectiva el resultado del espécimen de prostatectomía radical de 125 pacientes previamente una biopsia de próstata por fusión. De los 230 focos tumorales observados en el resultado final, 151 (65.7%) fueron diagnosticados mediante RM. De los 126 focos tumorales diagnosticados mediante biopsia por fusión, se observó una concordancia en grado de Gleason del 76%, infradiagnóstico de 29% y supradiagnóstico del 4%.(178)

Baco et al evaluaron la caracterización topográfica y patológica (definida por el patrón de Gleason primario) de 135 pacientes intervenidos de prostatectomía radical y previamente estudiados mediante una biopsia de próstata por fusión. Observaron una sorprendente concordancia del 69.5% (índice kappa = 0.56) y un infradiagnóstico del 16% mediante el muestreo dirigido. (179)

Goel et al presentaron un metaanálisis a partir de 1215 pacientes a los que se les había realizado una biopsia fusión incluyendo un muestreo dirigido y sistematizado. No describen específicamente el valor añadido del muestreo sistematizado, pero comparan la detección de enfermedad entre ambos muestreos. Describen un infradiagnóstico significativamente superior con el muestreo sistematizado (OR 1.75, IC 95% 1.03-2.07), siendo del 23.3% y 42.7% con el muestreo dirigido y sistematizado, respetivamente.(180)

Soenens presentaron los resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo que recopila información de 8021 pacientes de 25 centros belgas intervenidos de prostatectomía radical. Incluyen pacientes con todo tipo de biopsias previas, por lo que no permite evaluar el rendimiento del muestreo sistematizado. Sin embargo, identifican un PSA superior a 10 ng/ml como predictor de infradiagnóstico en la biopsia. Este resultado puede corroborar nuestros hallazgos, en tanto que en nuestra serie los pacientes con una densidad de PSA≥0.15ng/ml^2 se benefician en mayor medida del muestreo sistematizado.(181)

Preisser et al revisaron de forma retrospectiva los resultados de 184 prostatectomías radicales de rescate realizadas en el Martini-Klinik Prostate Cancer Center de Hamburgo entre 2004 y 2020. Observaron una concordancia en categoría ISUP entre la biopsia y el espécimen de prostatectomía radical del 45.1% y un infradiagnóstico en la biopsia del 35.3%. Ninguna característica preoperatoria se identificó como predictor de discordancia entre ambos diagnósticos. (182)

Respecto al impacto en la concordancia anatomopatológica del método de biopsia por fusión empleado en el diagnóstico, Costa et al compararon la concordancia en 101 pacientes evaluados mediante biopsia fusión software y 90 evaluados mediante biopsia fusión in-bore. Observaron una concordancia del 56.4% y 63%, respectivamente. La biopsia in-bore obtuvo un infradiagnóstico significativamente inferior (OR 0.34; IC 95%: 0.16-0.73; p = .012). No obstante, si atendemos específicamente el infradiagnóstico de CaPcs, la biopsia in-bore obtuvo un porcentaje superior de “upgrading” de un CaP (ISUP 1) a un CaPcs (ISUP≥2) (33% frente a 14%). No observaron diferencias significativas al considerar la presencia de biopsias previas negativas o no.(183)

Respecto al abordaje de la biopsia, Zattoni et al publicaron un estudio impulsado por la EAU-YAU Prostate Cancer Working Party que incluía 1282 pacientes intervenidos de prostatectomía radical tras ser evaluados con una biopsia por fusión software con ambos muestreos y abordaje transperineal (530 pacientes: 41%) o transrectal (752 pacientes: 51%). Observaron una concordancia del 37.9% y 51.1% con muestreo dirigido y la combinación de ambos por un abordaje transrectal, y del 61.5% y 69.1% por un abordaje transperineal. La asociación del muestreo sistematizado ofreció un benefició diagnóstico superior en el abordaje transrectal, que a su vez obtuvo una concordancia significativamente inferior. En definitiva, el abordaje transperineal demostró un rendimiento significativamente superior y se identificó como predictor independiente de concordancia (OR 1.7, IC 95% 01.2-2.5, p < 0.01) y protector frente al infradiagnóstico (OR 0.6, IC 95% 0.4-0.9, p < 0.01). Asimismo, el abordaje transperineal

previno de un “upgrading” a CaPcs en pacientes previamente diagnosticados de CaP indolente. No obstante, y como consecuencia de una concordancia subóptima mediante el abordaje tranperineal, Zattoni et al concluyen la necesidad de evaluar con cautela los resultados de la biopsia y considerar el riesgo de infradiagnóstico, en especial en pacientes con diagnóstico de CaP indolente en los que se plantee un manejo conservador.(184)

En nuestra experiencia, la combinación de los muestreos sistematizado y dirigido obtiene el mejor rendimiento durante la realización de una biopsia por fusión. Además, mejora la concordancia y reduce el infradiagnóstico durante la biopsia al considerar el resultado definitivo tras prostatectomía radical. Pese a ello, debemos interpretar con cautela el resultado de un CaP indolente en base a un porcentaje considerable de infradiagnóstico en la biopsia. Por último, la repercusión pronóstica del beneficio diagnóstico derivado de las nuevas técnicas de biopsia no ha sido constatado y sigue siendo necesario su evaluación.

CONCLUSIONES

A partir de nuestra experiencia con pacientes evaluados mediante una biopsia de próstata por fusión software podemos establecer las siguientes conclusiones:

- El diagnóstico de cáncer de próstata puede predecirse cuando coinciden:
  - Edad superior a 70 años
  - Un volumen prostático reducido
  - Presencia de lesiones radiológicas sospechosas (PIRADS 4 o 5)
- Los siguientes hallazgos predicen el diagnóstico de neoplasias clínicamente significativas (definidas como ISUP≥2)
  - Densidad de PSA igual o superior a 15 ng/ml^2
  - Un número reducido de lesiones radiológicamente sospechosas
  - Un diámetro de la lesión índice elevado
- Los modelos predictivos basados en Score de Riesgo combinan una elevada aplicabilidad con un rendimiento satisfactorio al predecir el diagnóstico de Cáncer de Próstata y Cáncer de Próstata clínicamente significativo, y permiten asistir la toma de decisiones en torno a la indicación de la biopsia al considerar las características individuales de cada paciente.
- La asociación de un muestreo sistematizado al muestreo dirigido
  - incrementa significativamente el diagnóstico de Cáncer de Próstata y Cáncer de Próstata clínicamente significativo, especialmente en pacientes con
    - lesiones radiológicas sospechosas (PIRADS 4 o 5)
    - biopsias previas
    - densidad de PSA igual o superior a 15 ng/ml^2
  - reduce el infradiagnóstico e incrementa la concordancia anatomopatológica con el estudio de la pieza de prostatectomía radical.

ANEXOS

- ANEXO 1. Tabla original de la metodología TRIPOD para la evaluación de estudios de desarrollo de modelos predictivos.

Title and abstract		
1	**Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.**	**0**
i	The words developing/development, validation/validating, incremental/added value (or synonyms) are reported in the title	
ii	The words prediction, risk prediction, prediction model, risk models, prognostic models, prognostic indices, risk scores (or synonyms) are reported in the title	
iii	The target population is reported in the title	
iv	The outcome to be predicted is reported in the title	
2	**Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.**	**0**
i	The objectives are reported in the abstract	
ii	Sources of data are reported in the abstract *E.g. Prospective cohort, registry data, RCT data.*	
iii	The setting is reported in the abstract *E.g. Primary care, secondary care, general population, adult care, or paediatric care. The setting should be reported for both the development and validation datasets, if applicable.*	
iv	A general definition of the study participants is reported in the abstract *E.g. patients with suspicion of certain disease, patients with a specific disease, or general eligibility criteria.*	
v	The overall sample size is reported in the abstract	
vi	The number of events (or % outcome together with overall sample size) is reported in the abstract *If a continuous outcome was studied, score Not applicable (NA).*	
vii	Predictors included in the final model are reported in the abstract. For validation studies of well-known models, at least the name/acronym of the validated model is reported *Broad descriptions are sufficient, e.g. 'all information from patient history and physical examination'.* *Check in the main text whether all predictors of the final model are indeed reported in the abstract.*	
viii	The outcome is reported in the abstract	
ix	Statistical methods are described in the abstract *For model development, at least the type of statistical model should be reported. For validation studies a quote like "model's discrimination and calibration was assessed" is considered adequate. If done, methods of updating should be reported.*	
x	Results for model discrimination are reported in the abstract *This should be reported separately for development and validation if a study includes both development and validation.*	
xi	Results for model calibration are reported in the abstract *This should be reported separately for development and validation if a study includes both development and validation.*	
xii	Conclusions are reported in the abstract *In publications addressing both model development and validation, there is no need for separate conclusions for both; one conclusion is sufficient.*	
3a	**Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.**	**0**
i	The background and rationale are presented	
ii	Reference to existing models is included (or stated that there are no existing models)	
3b	**Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.**	**0**
i	It is stated whether the study describes development and/or validation and/or incremental (added) value	
Methods		
4a	**Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.**	**0**
i	The study design/source of data is described *E.g. Prospectively designed, existing cohort, existing RCT, registry/medical records, case control, case series.* *This needs to be explicitly reported; reference to this information in another article alone is insufficient.*	
4b	**Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.**	**0**
i	The starting date of accrual is reported	
ii	The end date of accrual is reported	
iii	The length of follow-up and prediction horizon/time frame are reported, if applicable *E.g. "Patients were followed from baseline for 10 years" and "10-year prediction of…"; notably for prognostic studies with long term follow-up.* *If this is not applicable for an article (i.e. diagnostic study or no follow-up), then score Not applicable (NA).*	
5a	**Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.**	**0**
i	The study setting is reported (e.g. primary care, secondary care, general population) *E.g.: 'surgery for endometrial cancer patients' is considered to be enough information about the study setting.*	
ii	The number of centres involved is reported *If the number is not reported explicitly, but can be concluded from the name of the centre/centres, or if clearly a single centre study, score Yes.*	
iii	The geographical location (at least country) of centres involved is reported *If no geographical location is specified, but the location can be concluded from the name of the centre(s), score Yes.*	
5b	**Describe eligibility criteria for participants.**	**0**
i	In-/exclusion criteria are stated *These should explicitly be stated. Reasons for exclusion only described in a patient flow is not sufficient.*	
5c	**Give details of treatments received, if relevant.** *(i.e. notably for prognostic studies with long term follow-up)*	**0**
i	Details of any treatments received are described *This item is notably for prognostic modelling studies and is about treatment at baseline or during follow-up. The 'if relevant' judgment of treatment requires clinical knowledge and interpretation.*	

	If you are certain that treatment was not relevant, e.g. in some diagnostic model studies, score Not applicable.	
6a	**Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.**	**0**
i	The outcome definition is clearly presented *This should be reported separately for development and validation if a publication includes both.*	
ii	It is described how outcome was assessed (including all elements of any composite, for example CVD [e.g. MI, HF, stroke]).	
iii	It is described when the outcome was assessed (time point(s) since T0)	
6b	**Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.**	**0**
i	Actions to blind assessment of outcome to be predicted are reported *If it is clearly a non-issue (e.g. all-cause mortality or an outcome not requiring interpretation), score Yes. In all other instances, an explicit mention is expected.*	
7a	**Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.**	**0**
i	All predictors are reported *For development, "all predictors" refers to all predictors that potentially could have been included in the 'final' model (including those considered in any univariable analyses).* *For validation, "all predictors" means the predictors in the model being evaluated.*	
ii	Predictor definitions are clearly presented	
iii	It is clearly described how the predictors were measured	
iv	It is clearly described when the predictors were measured	
7b	**Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.**	**0**
i	It is clearly described whether predictor assessments were blinded for outcome *For predictors for which it is clearly a non-issue (e.g. automatic blood pressure measurement, age, sex) and for instances where the predictors were clearly assessed before outcome assessment, score Yes. For all other predictors an explicit mention is expected.*	
ii	It is clearly described whether predictor assessments were blinded for the other predictors	
8	**Explain how the study size was arrived at.**	**0**
i	It is explained how the study size was arrived at *Is there any mention of sample size, e.g. whether this was done on statistical grounds or practical/logistical grounds (e.g. an existing study cohort or data set of a RCT was used)?*	
9	**Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.**	**0**
i	The method for handling missing data (predictors and outcome) is mentioned *E.g. Complete case (explicit mention that individuals with missing values have been excluded), single imputation, multiple imputation, mean/median imputation.* *If there is no missing data, there should be an explicit mention that there is no missing data for all predictors and outcome. If so, score Yes.* *If it is unclear whether there is missing data (from e.g. the reported methods or results), score No.* *If it is clear there is missing data, but the method for handling missing data is unclear, score No.*	
ii	If missing data were imputed, details of the software used are given *When under 9i explicit mentioning of no missing data, complete case analysis or no imputation applied, score Not applicable.*	
iii	If missing data were imputed, a description of which variables were included in the imputation procedure is given *When under 9i explicit mentioning of no missing data, complete case analysis or no imputation applied, score Not applicable.*	
iv	If multiple imputation was used, the number of imputations is reported *When under 9i explicit mentioning of no missing data, complete case analysis or no imputation applied, score Not applicable.*	
10a	**Describe how predictors were handled in the analyses.**	**0**
i	For continuous predictors it is described whether they were modelled as linear, nonlinear (type of transformation specified) or categorized *A general statement is sufficient, no need to describe this for each predictor separately.* *If no continuous predictors were reported, score Not applicable.*	
ii	For categorical or categorized predictors, the cut-points were reported *If no categorical or categorized predictors were reported, score Not applicable.*	
iii	For categorized predictors the method to choose the cut-points was clearly described *If no categorized predictors, score Not applicable.*	
10b	**Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.**	**0**
i	The type of statistical model is reported *E.g. Logistic, Cox, other regression model (e.g. Weibull, ordinal), other statistical modelling (e.g. neural network)*	
ii	The approach used for predictor selection before modelling is described *'Before modelling' means before any univariable or multivariable analysis of predictor-outcome associations.* *If no predictor selection before modelling is done, score Not applicable.* *If it is unclear whether predictor selection before modelling is done, score No.* *If it is clear there was predictor selection before modelling but the method was not described, score No.*	
iii	The approach used for predictor selection during modelling is described *E.g. Univariable analysis, stepwise selection, bootstrap, Lasso.* *'During modelling' includes both univariable or multivariable analysis of predictor-outcome associations.* *If no predictor selection during modelling is done (so-called full model approach), score Not applicable.* *If it is unclear whether predictor selection during modelling is done, score No.* *If it is clear there was predictor selection during modelling but the method was not described, score No.*	
iv	Testing of interaction terms is described *If it is explicitly mentioned that interaction terms were not addressed in the prediction model, score Yes.* *If interaction terms were included in the prediction model, but the testing is not described, score No.*	
v	Testing of the proportionality of hazards in survival models is described *If no proportional hazard model is used, score Not applicable.*	
vi	Internal validation is reported *E.g. Bootstrapping, cross validation, split sample.*	

	If the use of internal validation is clearly a non-issue (e.g. in case of very large data sets), score Yes. For all other situations an explicit mention is expected.	
10c	**For validation, describe how the predictions were calculated.**	**NA**
10d	**Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.** *These should be described in methods section of the paper (item 16 addresses the reporting of the results for model performance).*	**0**
i	Measures for model discrimination are described *E.g. C-index / area under the ROC curve.*	
ii	Measures for model calibration are described *E.g. calibration plot, calibration slope or intercept, calibration table, Hosmer Lemeshow test, O/E ratio.*	
iii	Other performance measures are described *E.g. R2, Brier score, predictive values, sensitivity, specificity, AUC difference, decision curve analysis, net reclassification improvement, integrated discrimination improvement, AIC.*	
10e	**Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.**	**NA**
11	**Provide details on how risk groups were created, if done.** *If risk groups were not created, score this item as Yes.*	**0**
i	If risk groups were created, risk group boundaries (risk thresholds) are specified *Score this item separately for development and validation if a study includes both development and validation.* *If risk groups were not created, score this item as not applicable.*	
12	**For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome and predictors.**	**NA**
Results		
13a	**Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.**	**0**
i	The flow of participants is reported	
ii	The number of participants with and without the outcome are reported *If outcomes are continuous, score Not applicable.*	
iii	A summary of follow-up time is presented *This notably applies to prognosis studies and diagnostic studies with follow-up as diagnostic outcome.* *If this is not applicable for an article (i.e. diagnostic study or no follow-up), then score Not applicable.*	
13b	**Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.**	**0**
i	Basic demographics are reported	
ii	Summary information is provided for all predictors included in the final developed/validated model	
iii	The number of participants with missing data for predictors is reported	
iv	The number of participants with missing data for the outcome is reported	
13c	**For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors and outcome).**	**NA**
14a	**Specify the number of participants and outcome events in each analysis.**	**0**
i	The number of participants in each analysis (e.g. in the analysis of each model if more than one model is developed) is specified	
ii	The number of outcome events in each analysis is specified (e.g. in the analysis of each model if more than one model is developed) *If outcomes are continuous, score Not applicable.*	
14b	**If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.**	**0**
i	The unadjusted associations between each predictor and outcome are reported *If any univariable analysis is mentioned in the methods but not in the results, score No.* *If nothing on univariable analysis (in methods or results) is reported, score this item as Not applicable.*	
15a	**Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).**	**0**
i	The regression coefficient (or a derivative such as hazard ratio, odds ratio, risk ratio) for each predictor in the model is reported	
ii	The intercept or the cumulative baseline hazard (or baseline survival) for at least one time point is reported	
15b	**Explain how to use the prediction model.**	**0**
i	An explanation (e.g. a simplified scoring rule, chart, nomogram of the model, reference to online calculator, or worked example) is provided to explain how to use the model for individualised predictions.	
16	**Report performance measures (with confidence intervals) for the prediction model.** *These should be described in results section of the paper (item 10 addresses the reporting of the methods for model performance).*	**0**
i	A discrimination measure is presented *E.g. C-index / area under the ROC curve.*	
ii	The confidence interval (or standard error) of the discrimination measure is presented	
iii	Measures for model calibration are described *E.g. calibration plot, calibration slope or intercept, calibration table, Hosmer Lemeshow test, O/E ratio.*	
iv	Other model performance measures are presented *E.g. R2, Brier score, predictive values, sensitivity, specificity, AUC difference, decision curve analysis, net reclassification improvement, integrated discrimination improvement, AIC.*	
17	**If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance, recalibration).** *If updating was not done, score this TRIPOD item as 'Not applicable'.*	**NA**
Discussion		
18	**Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).**	**0**
i	Limitations of the study are discussed *Stating any limitation is sufficient.*	
19a	**For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.**	**NA**
19b	**Give an overall interpretation of the results considering objectives, limitations, results from similar studies**	**0**

	and other relevant evidence.	
i	An overall interpretation of the results is given	
20	**Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.**	**0**
i	The potential clinical use is discussed *E.g. an explicit description of the context in which the prediction model is to be used (e.g. to identify high risk groups to help direct treatment, or to triage patients for referral to subsequent care).*	
ii	Implications for future research are discussed *E.g. a description of what the next stage of investigation of the prediction model should be, such as "We suggest further external validation".*	
Other information		
21	**Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, web calculator, and data sets.**	
i	Information about supplementary resources is provided	
22	**Give the source of funding and the role of the funders for the present study.**	**0**
i	The source of funding is reported or there is explicit mention that there was no external funding involved	
ii	The role of funders is reported or there is explicit mention that there was no external funding	

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. Cancer. 2021;127(16):3029–30.

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.

3. Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. [Internet]. Geneve; 2020. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates

4. Red Española de Registros de Cáncer. Estadísticas | Redecan [Internet]. Available from: https://redecan.org/es/estadisticas-en-linea

5. Instituto Nacional De Estadística. Defunciones por causas (capítulos), sexo y grupos de edad [Internet]. Instituto Nacional De Estadística. 2020. Available from: https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2903#!tabs-tabla

6. Cooperberg M, Presti Jr JC, Shinohara K, Carroll PR. Neoplasms of the prostate gland. In: Smith and Tanagho's General Urology 18th edition. 2013. p. 250–79.

7. Higgins B, Thompson IM, Fleshner N, Pollock BH, Ford LG, Klein E, et al. The Prostate Cancer Prevention Trial: current status. J Urol [Internet]. 2004 [cited 2023 Mar 15];171(2 Pt 2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713747/

8. 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 ≤4.0 ng per Milliliter. https://doi.org/101056/NEJMoa031918 [Internet]. 2004 May 27 [cited 2023 Mar 15];350(22):2239–46. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa031918

9. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. Int J Cancer. 2016;138(6):1388–400.

10. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. 2012;61(6):1079–92.

11. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 Jul 1;76(1):43–51.

12. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson S V., Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. https://doi.org/101080/2168180520171411392 [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2023 Mar 9];52(1):27–37. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21681805.2017.1411392

13. Osses DF, Remmers S, Schröder FH, van der Kwast T, Roobol MJ. Results of Prostate Cancer Screening in a Unique Cohort at 19 yr of Follow-up. Eur Urol. 2019 Mar 1;75(3):374–7.

14. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. Cancer [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2023 Mar 9];123(4):592–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27911486/

15. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. Ann Intern Med. 2017 Oct 3;167(7):449–55.

16. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;157(2):120–34.

17. Jemal A, Culp MBB, Ma J, Islami F, Fedewa SA. Prostate Cancer Incidence 5 Years After US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2023 Mar 9];113(1):64–71. Available from: https://academic.oup.com/jnci/article/113/1/64/5837113

18. Butler SS, Muralidhar V, Zhao SG, Sanford NN, Franco I, Fullerton ZH, et al. Prostate cancer incidence across stage, NCCN risk groups, and age before and after USPSTF Grade D recommendations against prostate-specific antigen screening in 2012. Cancer [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2023 Mar 9];126(4):717–24. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32604

19. Hu JC, Nguyen P, Mao J, Halpern J, Shoag J, Wright JD, et al. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. JAMA Oncol [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Mar 9];3(5):705–7. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2594540

20. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JWF, N'Dow J, Sønksen J, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. Eur Urol. 2021 Dec 1;80(6):703–11.

21. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA [Internet]. 2018 May 8 [cited 2023 Mar 9];319(18):1901–13. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2680553

22. N. Mottet, P. Cornford, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, D. Eberli, G. De Meerleer, M. De Santis, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, G.J.L.H. van Leenders MDM, S. O'Hanlon, I.M. van Oort, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, O. Rouvière, I.G. Schoots. J. Stranne, D. Tilki, T. Wiegel, T. Van den Broeck, A. Farolfi, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, E. Linares Espinós P-PMW. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Guidelines. 2023;

23. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. J Urol [Internet]. 2013;190(2):419–26. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.119

24. American Cancer Society Recommendations for Prostate Cancer Early Detection [Internet]. [cited 2023 Mar 9]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html

25. Simons BW, Ashley Evan Ross. Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate. In: Campbell-Walsh Urology [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 15]. p. 3274-3304.e9. Available from: https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323546423001440

26. Fromont G. Anatomía patológica del cáncer de próstata. EMC - Urol. 2019 Aug 1;51(3):1–9.

27. Magi-Galluzzi C. Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. Mod Pathol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Mar 15];31:12–21. Available from: http://mp.uscap.org/article/S0893395222011206/fulltext

28. Ayerra Pérez H, Abad-López P, Garcia De Garayo Pires N, Herrera Aranda N, Arce Cuartango P, Pinto Martín R, et al. The role of MRI and MRI/TRUS fusion biopsy in the management of ASAP. Eur Urol Open Sci [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Mar 15];45:S62. Available from: http://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S266616832202465X/fulltext

29. B Y A R DP, Mostofi FK, Arduino LJ, Bailar J, Becker LE, Berman HI, et al. CARCINOMA OF T H E PROSTATE: PROGNOSTIC EVAL,UATION OF CERTAIN PATHOLOGIC FEATURES I N 208 RADICAL PROSTATECTOMIES Examined by the Step-Section Technique. [cited 2023 Mar 15]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions

30. Yoon GS, Wang W, Osunkoya AO, Lane Z, Partin AW, Epstein JI. Residual tumor potentially left behind after local ablation therapy in prostate adenocarcinoma. J Urol [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 Mar 15];179(6):2203–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423736/

31. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 15];29(9):1228–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414/

32. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. Chapter 151. In: Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition. 2021. p. 3506–16.

33. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int. 2013 May;111(5):753–60.

34. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int [Internet]. 2013 May [cited 2023 Mar 15];111(5):753–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23464824/

35. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol. 2016 Mar 1;69(3):428–35.

36. 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 Oct 1 [cited 2023 Mar 27];137(7):1749–57. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29538

37. Watson MJ, George AK, Maruf M, Frye TP, Muthigi A, Kongnyuy M, et al. Risk stratification of prostate cancer : integrating multiparametric MRI , nomograms and biomarkers. 2016;12:2417–30.

38. Anderson BB, Oberlin DT, Razmaria AA, Choy B, Zagaja GP, Shalhav AL, et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. Eur Urol. 2017 Sep 1;72(3):455–60.

39. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with gleason score (GS)≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? Am J Surg Pathol [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Mar 27];36(9):1346–52. Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2012/09000/Do_Adenocarcinomas_of_the_Prostate_With_Gleason.7.aspx

40. Alberts AR, Bokhorst LP, Kweldam CF, Schoots IG, van der Kwast TH, van Leenders GJ, et al. Biopsy undergrading in men with Gleason score 6 and fatal prostate cancer in the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam. Int J Urol [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Mar 27];24(4):281–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.13294

41. Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate cancer: Can multiparametric mr imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? Radiology [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2023 Mar 27];268(1):144–52. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13121325

42. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. [Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi [Internet]. 1968 [cited 2023 Mar 28];59(4):273–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5749269/

43. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ. CONTEMPORARY IMPACT OF TRANSRECTAL ULTRASOUND LESIONS FOR PROSTATE CANCER DETECTION. J Urol [Internet]. 2004 [cited 2023 Mar 29];172(2):512–4. Available from: https://www.auajournals.org/doi/10.1097/01.ju.0000131621.61732.6b

44. Toi A, Neill MG, Lockwood GA, Sweet JM, Tammsalu LA, Fleshner NE. The Continuing Importance of Transrectal Ultrasound Identification of Prostatic Lesions. J Urol. 2007 Feb 1;177(2):516–20.

45. Facs EJT, Msce EJH, Facs LGG. Prostate Biopsy : Techniques and Imaging [Internet]. Twelfth Ed. Campbell Walsh Wein Urology. Elsevier Inc.; 2023. 3490-3505.e4 p. Available from: https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54642-3.00151-8

46. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol [Internet]. 1989;142(1):71–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38664-0

47. Yakar D, Debats OA, Bomers JGR, Schouten MG, Vos PC, Van Lin E, et al. Predictive value of MRI in the localization, staging, volume estimation, assessment of aggressiveness, and guidance of radiotherapy and biopsies in prostate cancer. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2023 Mar 30];35(1):20–31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmri.22790

48. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions. https://doi.org/101148/rg313105139 [Internet]. 2011 May 4 [cited 2023 Mar 30];31(3):677–704. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.313105139

49. Ren J, Huan Y, Wang H, Zhao HT, Ge YL, Chang YJ, et al. Diffusion-weighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. Abdom Imaging [Internet]. 2008 Nov 25 [cited 2023 Mar 30];33(6):724–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-008-9361-2

50. 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]. 2016;69(1):16–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052

51. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Turkbey B, Villani R, Rastinehad AR. Risk stratification of prostate cancer utilizing apparent diffusion coefficient value and lesion volume on multiparametric MRI. J Magn Reson Imaging. 2017;45(2):610–6.

52. Dianat SS, Carter HB, Macura KJ. Performance of multiparametric magnetic resonance imaging in the evaluation and management of clinically low-risk prostate cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]. 2014;32(1):39.e1-39.e10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.04.002

53. Rothwax JT, George AK, Wood BJ, Pinto PA. Multiparametric MRI in biopsy guidance for prostate cancer: Fusion-guided. Biomed Res Int. 2014;2014.

54. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: Recommendations from a European consensus meeting. Eur Urol. 2011;59(4):477–94.

55. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol [Internet]. 2012 Feb 10 [cited 2023 Mar 30];22(4):746–57. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-011-2377-y

56. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. Eur Urol. 2016;69(1):41–9.

57. Sánchez-Oro R, Nuez JT, Martínez-Sanz G, Ortega QG, Bleila M. Prostate MRI: practical guidelines for interpreting and reporting according to PI-RADS version 2.1. Radiologia [Internet]. 2020;62(6):437–51. Available from: https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.09.001

58. Sosna J, Pedrosa I, Dewolf WC, Mahallati H, Lenkinski RE, Rofsky NM. MR imaging of the prostate at 3 tesla: Comparison of an external phased-array coil to imaging with an endorectal coil at 1.5 tesla. Acad Radiol. 2004 Aug 1;11(8):857–62.

59. 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 [Internet]. 2019;76(3):340–51. Available from: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033

60. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. by Gleason Scores. 2019;(April):847–54.

61. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for prostate MRI across 26 centers: Experience of the society of abdominal radiology prostate cancer disease-focused panel. Radiology [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Mar 7];296(1):76–84. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2020190646

62. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. by Gleason Scores. 2019;(April):1–8.

63. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Turkbey B, Stamatakis L, Logan J, Hoang AN, et al. Utility of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Suspicion Levels for Detecting Prostate Cancer. J Urol [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 2];190(5):1721–7. Available from: https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2013.05.052

64. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet [Internet]. 2017;389(10071):815–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1

65. Patel P, Wang S, Siddiqui MM. The Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI) in the Detection, Evaluation, and Surveillance of Clinically Significant Prostate Cancer (csPCa). Curr Urol Rep. 2019;20(10).

66. Sathianathen NJ, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Punwani S, et al. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol [Internet]. 2020;78(3):402–14. Available from: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.048

67. Drost F-JH, 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 [Internet]. 2019 Apr 25 [cited 2023 Apr 2];4(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/

68. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan F V., et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. Radiology. 2018;286(1):186–95.

69. 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 [Internet]. 2019;75(5):712–20. Available from: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.031

70. 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 [Internet]. 2018 Mar 18 [cited 2021 Feb

21];378(19):1767–77. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801993

71. 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-naive patients (MRI-FIRST): a prospective , multicentre , paired diagnostic study. 2019;20(January).

72. Overduin CG, Fütterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: A systematic review of current clinical results. Curr Urol Rep [Internet]. 2013 Jun 9 [cited 2023 May 4];14(3):209–13. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11934-013-0323-z

73. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. Radiology [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 May 4];268(2):461–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579051/

74. Td O, Wegelin IF, Melick HHE Van, Hooft L, Bosch JLHR, Catto J. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies : A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration . Is There a Preferred Technique . Eur Urol [Internet]. 2017;71(4):517–31. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.041

75. Osses DF, Van Asten JJ, Tijsterman JD. Cognitive-targeted versus magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy in prostate cancer detection. Curr Urol. 2018 Jun 1;11(4):182–8.

76. Costa DN, Goldberg K, Leon AD De, Lotan Y, Xi Y, Aziz M, et al. Magnetic Resonance Imaging – guided In-bore and Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsies : An Adjusted Comparison of Clinically Significant Prostate Cancer Detection Rate. 2018;2:3–10.

77. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch JLHR, Barentsz JO, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. Eur Urol Oncol [Internet]. 2019;2(6):617–24. Available from: https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.007

78. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. Eur Urol. 2019 Apr 1;75(4):582–90.

79. Das CJ, Razik A, Netaji A, Verma S. Prostate MRI – TRUS fusion biopsy : a review of the state of the art procedure. Abdom Radiol [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s00261-019-02391-8

80. Kaneko M, Sugano D, Lebastchi AH, Duddalwar V, Nabhani J, Abreu AL. Techniques and Outcomes of MRI-TRUS Fusion Prostate Biopsy. 2021;

81. Hale GR, Czarniecki M, Cheng A, Bloom JB, Seifabadi R, Gold SA, et al. Comparison of Elastic and Rigid Registration during Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: A Multi-Operator Phantom Study. J Urol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 May 8];200(5):1114–21. Available from: https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2018.06.028

82. Venderink W, de Rooij M, Sedelaar JPM, Huisman HJ, Fütterer JJ. Elastic Versus Rigid Image Registration in Magnetic Resonance Imaging–transrectal Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 May 8];4(2):219–27. Available from: http://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405456916301018/fulltext

83. Thomson A, Li M, Grummet J, Sengupta S. Transperineal prostate biopsy : a review of technique. 2020;9(5):3009–17.

84. Pepe P, Garufi A, Priolo GD, Pennisi M. Multiparametric MRI/TRUS Fusion Prostate Biopsy: Advantages of a Transperineal Approach. Anticancer Res [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 May 12];37(6):3291–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551679/

85. Stabile A, Dell'Oglio P, Gandaglia G, Fossati N, Brembilla G, Cristel G, et al. Not All Multiparametric Magnetic Resonance Imaging–targeted Biopsies Are Equal: The Impact of the Type of Approach and Operator Expertise on the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2018 Jun 1;1(2):120–8.

86. Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging–Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 2019 Oct 1;17(5):e860–70.

87. Ortner G. Transperineal prostate biopsy : The modern gold standard to prostate cancer diagnosis. 2020;47:19–26.

88. Prasad B, Mayerhofer C, Kumar B, Kallidonis P. Magnetic Resonance Imaging / Ultrasound Fusion-guided Transperineal Versus Magnetic Resonance Imaging / Ultrasound Fusion-guided Transrectal Prostate Biopsy — A Systematic Review. Eur Urol Oncol [Internet]. 2021; Available from: https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.012

89. Winoker JS, Wajswol E, Falagario U, Maritini A, Moshier E, Voutsinas N, et al. Transperineal Versus Transrectal Targeted Biopsy With Use of Electromagnetically-tracked MR/US Fusion Guidance Platform for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. Urology [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 May 12];146:278–86. Available from: http://www.goldjournal.net/article/S0090429520311377/fulltext

90. Loy LM, Sc M, Lim GH, Sc M, Leow JJ, H MP, et al. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging and ultrasound guided fusion biopsy of prostate for cancer detection — Comparing transrectal with transperineal approaches. Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]. 2020;38(8):650–60. Available from: https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.04.005

91. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2023 May 12];17(1):1–11. Available from: https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-019-1573-0

92. Ayerra Perez H, Barba Abad JF, Extramiana Cameno J. An Update on Focal Therapy for Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer [Internet]. 2023 Jun 11; Available from: https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.04.013

93. Mathew MS, Oto A. MR Imaging–Guided Focal Therapies of Prostate Cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am [Internet]. 2019;27(1):131–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mric.2018.08.004

94. Real Academia Nacional de Medicina: Buscador [Internet]. [cited 2023 Jun 10]. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=-%09Pronóstico

95. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Kyzas PA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research. PLoS Med [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2023 Jun 10];10(2):e1001380. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001380

96. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. BMJ Br Med J [Internet]. 2013 Feb 5;346:e5595. Available from: http://www.bmj.com/content/346/bmj.e5595.abstract

97. Isaza-Jaramillo S, Jaimes-Barragán F, Isaza-Jaramillo S, Jaimes-Barragán F. Ronda clínica y epidemiológica: aproximación a los modelos de predicción clínica. Iatreia [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 10];30(1):92–9. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932017000100092&lng=en&nrm=iso&tlng=es

98. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. Br J Cancer [Internet]. 1994;69(6):979–85. Available from: https://doi.org/10.1038/bjc.1994.192

99. Hingorani AD, Windt DA van der, Riley RD, Abrams K, Moons KGM, Steyerberg EW, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: Stratified medicine research. BMJ Br Med J [Internet]. 2013 Feb 5;346:e5793. Available from: http://www.bmj.com/content/346/bmj.e5793.abstract

100. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models. 2019 [cited 2023 Jun 10]; Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16399-0

101. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. BMJ [Internet]. 2020 Mar 18;368:m441. Available from: http://www.bmj.com/content/368/bmj.m441.abstract

102. Donders ART, van der Heijden GJMG, Stijnen T, Moons KGM. Review: A gentle introduction to imputation of missing values. J Clin Epidemiol [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2023 Jun 10];59(10):1087–91. Available from: http://www.jclinepi.com/article/S0895435606001971/fulltext

103. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a

prognostic model. BMJ [Internet]. 2009 Mar 31;338:b604. Available from: http://www.bmj.com/content/338/bmj.b604.abstract

104. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. PLoS Med [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2023 Jun 10];10(2):e1001381. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001381

105. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. PLoS Med. 2013;10(2):e1001381.

106. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression: Third Edition. Appl Logist Regres Third Ed [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2023 Jun 10];1–510. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118548387

107. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. BMJ [Internet]. 2009 Jun 4;338:b606. Available from: http://www.bmj.com/content/338/bmj.b606.abstract

108. Harrell FEJ, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med. 1996 Feb;15(4):361–87.

109. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? Stat Med. 2000 Feb;19(4):453–73.

110. Miller ME, Hui SL, Tierney WM. Validation techniques for logistic regression models. Stat Med. 1991 Aug;10(8):1213–26.

111. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. Ann Intern Med. 1999 Mar;130(6):515–24.

112. Heus P, Damen JAAG, Pajouheshnia R, Scholten RJPM, Reitsma JB, Collins GS, et al. Uniformity in measuring adherence to reporting guidelines: the example of TRIPOD for assessing completeness of reporting of prediction model studies. BMJ Open [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 10];9:25611. Available from: http://bmjopen.bmj.com/

113. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. BMJ [Internet]. 2015 Jan 7 [cited 2023 Jun 10];350. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569120/

114. Kranse R, Roobol M, Schröder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. Prostate [Internet]. 2008 Nov 1;68(15):1674–80. Available from: https://doi.org/10.1002/pros.20840

115. PCPT Risk Calculator [Internet]. [cited 2023 Jun 11]. Available from: https://riskcalc.org/PCPTRC/

116. Abad López, P.; González Padilla D.A.; Gómez Rivas, J.; Ayerra Pérez, H.; Ibáñez Vázquez L.; Yebes A.; Carrión Monsalve D.; Extramiana Cameno J.; Campà Bortolò J.M.; De La Morena Gallego J. M.; Fernández Montarroso, L.; Alonso Bartolomé, S.; Martín Monter J. Estudio multicéntrico sobre el papel de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) de próstata para predecir la necesidad de re-biopsia en pacientes con Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP). In: Libro Oficial de Resúmenes de la Asociación Española de Urología [en línea] [Internet]. 2023. Available from: https://lr.aeu.es/pagina.aspx?pagina=cnu2023C-92

117. Siddiqui MM, George AK, Rubin R, Rais-Bahrami S, Parnes HL, Merino MJ, et al. Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis by MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy vs Standard Extended-Sextant Biopsy for MR-Visible Lesions. J Natl Cancer Inst. 2016 Sep;108(9).

118. Song G, Ruan M, Wang H, Fan Y, He Q, Lin Z, et al. How Many Targeted Biopsy Cores are Needed for Clinically Significant Prostate Cancer Detection during Transperineal Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Biopsy? J Urol. 2020 Dec;204(6):1202–8.

119. Ayerra Pérez, H.; Arce Cuartango, P.; Herrera Aranda, N.; Pinto Martín, R.; García De Garayo Pires, N.; Tolosa Eizaguirre, E.; Moctezuma Velázquez, J.; Extramiana Cameno, J.; Campà Bortolo, J. M.Ayerra Pérez, H.; Arce Cuartango, P.; Herrera Aranda, N.; Pi JM. Valor predictivo negativo de la biopsia de próstata por fusión. In: Libro Oficial de Resúmenes de la Asociación Española de Urología [en línea] [Internet]. 2022. Available from: https://lr.aeu.es/pagina.aspx?pagina=cnu2022C-58

120. Ayerra Pérez, H.; García de Garayo Pirés, N.; Herrera Arand, N.; Arce Cuartango, P.; Pinto Martín, R.; Tolosa

Eizaguirre, E.; Moctzuma Velazquez, J.; Merino Narro, I.; Barba Abad, J. F.; Extramiana Cameno, J; Campá Bortolo JM. Can We Rely On a Negative MRI/TRUS fusion biopsy? SIU J. 2022;3(1):146.

121. Kohl T, Sigle A, Kuru T, Salem J, Rolfs H, Kowalke T, et al. Comprehensive analysis of complications after transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis: results of a multicenter trial with 30 days' follow-up. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022 Feb;25(2):264–8.

122. Günzel K, Magheli A, Baco E, Cash H, Heinrich S, Neubert H, et al. Infection rate and complications after 621 transperineal MRI-TRUS fusion biopsies in local anesthesia without standard antibiotic prophylaxis. World J Urol. 2021 Oct;39(10):3861–6.

123. Robins D, Lipsky M, RoyChoudry A, Wenske S. Assessment of Discomfort and Pain in Patients Undergoing Fusion Magnetic Resonance Imaging-guided vs TRUS-guided Prostate Biopsy. Urology. 2018 Jun;116:30–4.

124. Eineluoto JT, Järvinen P, Kilpeläinen T, Lahdensuo K, Kalalahti I, Sandeman K, et al. Patient Experience of Systematic Versus Fusion Prostate Biopsies. Eur Urol Oncol [Internet]. 2018;1(3):202–7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931118300105

125. García Rojo E, García Gómez B, González Padilla DA, Abad López P, García González L, Rodríguez Antolín A, et al. Assessment of the influence of transrectal and transperineal prostate biopsies on erectile function: A prospective observational single-center study. Int J Urol. 2019;26(11):1054–8.

126. 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. 2021 Feb;127(2):175–8.

127. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-speci fi c antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy na € ı ve patients.

128. Ayerra Pérez, H.; San Martín Vilariño, P.; Herrera Aranda, N.; García de Garayo Pires, N.; Arce Cuartango, P.; Pinto Martín, R.; Tolosa Eizaguirre, E.; Moctezuma Velázquez, J.; Barba Abad, Javier Fermín; Extramiana Cameno, J.; Campà Bortoló, J. M.Ayerra P JM. Predicting the risk of presenting prostate cancer. When can we avoid an MRI-TRUS fusion biopsy? In: Libro Oficial de Resúmenes de la Asociación Española de Urología [en línea] [Internet]. 2022. Available from: https://lr.aeu.es/pagina.aspx?pagina=rsu2023P-14

129. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Review Articles Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020;204(July):24–32.

130. von Landenberg N, Hanske J, Noldus J, Roghmann F, Tully KH, Wald J, et al. Probability of Prostate Cancer Diagnosis following Negative Systematic and Targeted MRI: Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy: A Real-Life Observational Study. Urol Int. 2021;105(5–6):446–52.

131. 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 M. Eur Urol. 2019 Apr;75(4):570–8.

132. 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 [Internet]. 2020;6(3):463–78. Available from: https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.06.014

133. Boesen L, Thomsen FB, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, et al. A predictive model based on biparametric magnetic resonance imaging and clinical parameters for improved risk assessment and selection of biopsy-naïve men for prostate biopsies. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019 Dec;22(4):609–16.

134. Venderink W, van Luijtelaar A, Bomers JGR, van der Leest M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO, et al. Results of Targeted Biopsy in Men with Magnetic Resonance Imaging Lesions Classified Equivocal, Likely or Highly Likely to Be Clinically Significant Prostate Cancer. Eur Urol [Internet]. 2018;73(3):353–60. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283817301100

135. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 1999 Mar;53(3):581–9.

136. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JLHR. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. Eur Urol. 2007 Jun;51(6):1643–5.

137. Hu B, Zhang H, Zhang Y, Jin Y. A nomogram based on biparametric magnetic resonance imaging for detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naïve patients. Cancer imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc. 2023 Sep;23(1):82.

138. Zhou Y, Fu Q, Shao Z, Qi W, Zhong M, Lv G, et al. The function of Prostate Health Index in detecting clinically significant prostate cancer in the PI-RADS 3 population: a multicenter prospective study. World J Urol. 2023 Feb;41(2):455–61.

139. Al Hussein Al Awamlh B, Marks LS, Sonn GA, Natarajan S, Fan RE, Gross MD, et al. Multicenter analysis of clinical and MRI characteristics associated with detecting clinically significant prostate cancer in PI-RADS (v2.0) category 3 lesions. Urol Oncol. 2020 Jul;38(7):637.e9-637.e15.

140. Wang NN, Zhou SR, Chen L, Tibshirani R, Fan RE, Ghanouni P, et al. The stanford prostate cancer calculator: Development and external validation of online nomograms incorporating PIRADS scores to predict clinically significant prostate cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]. 2021;39(12):831.e19-831.e27. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143921002635

141. Huang Y, Li Z-Z, Huang Y-L, Song H-J, Wang Y-J. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Mar;97(13):e0249.

142. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. Cancer. 1997 Jan;79(1):104–9.

143. Philipp J, Wiesenfarth M, Kesch C, Freitag MT, Alt CD, Celik K, et al. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer — Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. Eur Urol [Internet]. 2017;1–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.039

144. Leeuwen PJ Van, Hayen A, Thompson JE, Moses D, Abuodha M, Haynes A, et al. A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of signi fi cant prostate cancer prior to biopsy. 2017;774–81.

145. Mannaerts CK, Gayet M, Verbeek JF, Engelbrecht MRW, Savci-Heijink CD, Jager GJ, et al. Prostate Cancer Risk Assessment in Biopsy-naïve Patients: The Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound (TRUS) Fusion Biopsy and Systematic TRUS Biopsy. Eur Urol Oncol. 2018 Jun;1(2):109–17.

146. Truong M, Wang B, Gordetsky JB, Nix JW, Frye TP. Multi-Institutional Nomogram Predicting Benign Prostate Pathology on Magnetic Resonance / Ultrasound Fusion Biopsy in Men With a Prior Negative 12-Core Systematic Biopsy. 2018;

147. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. Int J cancer [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2023 Mar 15];138(6):1388–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26488767/

148. Nan L, Guo K, Li M, Wu Q, Huo S. Development and validation of a multi-parameter nomogram for predicting prostate cancer: a retrospective analysis from Handan Central Hospital in China. PeerJ. 2022;10:e12912.

149. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015 May;26(5):848–64.

150. Zhao J, Liu S, Gao D, Ding S, Niu Z, Zhang H, et al. Risk assessment models to evaluate the necessity of prostate biopsies in North Chinese patients with 4-50 ng/mL PSA. Oncotarget. 2017 Feb;8(6):9935–46.

151. Bjurlin MA, Rosenkrantz AB, Sarkar S, Lepor H, Huang WC, Huang R, et al. Prediction of Prostate Cancer Risk Among Men Undergoing Combined MRI-targeted and Systematic Biopsy Using Novel Pre-biopsy Nomograms That Incorporate MRI Findings. Urology. 2018 Feb;112:112–20.

152. Hiremath A, Shiradkar R, Fu P, Mahran A, Rastinehad AR, Tewari A, et al. An integrated nomogram combining deep learning, Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) scoring, and clinical variables for identification of clinically significant prostate cancer on biparametric MRI: a retrospective multicentre study. Lancet Digit Heal. 2021 Jul;3(7):e445–54.

153. Palsdottir T, Nordström T, Aly M, Jäderling F, Clements M, Grönberg H, et al. A Unified Prostate Cancer Risk Prediction Model Combining the Stockholm3 Test and Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol Oncol. 2019

Sep;2(5):490–6.

154. Jin P, Shen J, Yang L, Zhang J, Shen A, Bao J, et al. Machine learning-based radiomics model to predict benign and malignant PI-RADS v2.1 category 3 lesions: a retrospective multi-center study. BMC Med Imaging [Internet]. 2023;23(1):47. Available from: https://doi.org/10.1186/s12880-023-01002-9

155. Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM, Schoots IG, Chiu PK, Osses DF, et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. Eur Urol. 2019 Feb;75(2):310–8.

156. Xie W, Xu Z, Qiu Y, Ye W, Zhang Z, Wang C, et al. A Novel Nomogram Combined the Aggregate Index of Systemic Inflammation and PIRADS Score to Predict the Risk of Clinically Significant Prostate Cancer. Biomed Res Int. 2023;2023:9936087.

157. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, et al. Improving Detection of Clinically Significant Prostate Cancer : Magnetic Resonance Imaging / Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy. J Urol [Internet]. 2014;191(6):1749–54. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.007

158. Valerio M, Shah TT, Shah P, Mccartan N, Emberton M, Arya M, et al. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion focal cryotherapy of the prostate: A prospective development study. Urol Oncol Semin Orig Investig. 2017 Apr 1;35(4):150.e1-150.e7.

159. Deng Y, He Y, Ying W, Liu H, Li P, Ma C, et al. Value of three biopsy methods in prostate cancer detection : a meta-analysis and systematic review. 2021;2221–34.

160. Mannaerts CK. Detection of clinically signi fi cant prostate cancer in ı ve men : direct comparison of systematic biopsy , multiparametric MRI- and contrast-ultrasound- dispersion imaging-targeted biopsy. 2020;481–93.

161. Zhang J, Zhu A, Sun D, Guo S, Zhang H, Liu S, et al. Is targeted magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion prostate biopsy enough for the detection of prostate cancer in patients with PI-RADS ≥3: Results of a prospective, randomized clinical trial. J Cancer Res Ther [Internet]. 2020;16(7). Available from: https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2020/16070/is_targeted_magnetic_resonance_imaging_transrectal.22.aspx

162. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound–Fusion Biopsy Significantly Upgrades Prostate Cancer Versus Systematic 12-core Transrectal Ultrasound Biopsy. Eur Urol [Internet]. 2013;64(5):713–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283813005988

163. Gayet M, van der Aa A, Beerlage HP, Schrier BP, Mulders PFA, Wijkstra H. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. BJU Int [Internet]. 2016 Mar 1;117(3):392–400. Available from: https://doi.org/10.1111/bju.13247

164. Xie J, Jin C, Liu M, Sun K, Jin Z, Ding Z, et al. MRI/Transrectal Ultrasound Fusion-Guided Targeted Biopsy and Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Oncol [Internet]. 2022;12. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.880336

165. Bass EJ, Pantovic A, Connor MJ, Loeb S, Rastinehad AR, Winkler M, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 2022;25(2):174–9. Available from: https://doi.org/10.1038/s41391-021-00449-7

166. Yamada Y, Ukimura O, Kaneko M, Matsugasumi T, Fujihara A. Moving away from systematic biopsies : image - guided prostate biopsy (in - bore biopsy , cognitive fusion biopsy , MRUS fusion biopsy) — literature review. 2020;(0123456789).

167. Mariotti GC, Falsarella PM, Garcia RG, Queiroz MRG, Lemos GC, Baroni RH. Incremental diagnostic value of targeted biopsy using mpMRI-TRUS fusion versus 14-fragments prostatic biopsy: a prospective controlled study. Eur Radiol. 2018 Jan;28(1):11–6.

168. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 4;382(10):917–28. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910038

169. Costa DN, Kay FU, Pedrosa I, Kolski L, Lotan Y, Roehrborn CG, et al. An initial negative round of targeted

biopsies in men with highly suspicious multiparametric magnetic resonance findings does not exclude clinically significant prostate cancer-Preliminary experience. Urol Oncol. 2017 Apr;35(4):149.e15-149.e21.

170. Miah S, Hosking-jervis F, Connor MJ, Eldred-evans D, Shah TT, Arya M, et al. A Multicentre Analysis of the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Following Transperineal Image-fusion Targeted and Nontargeted Systematic Prostate Biopsy in Men at Risk. Eur Urol Oncol [Internet]. 2019;3(3):262–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.03.005

171. Hagens MJ, Fernandez Salamanca M, Padhani AR, van Leeuwen PJ, van der Poel HG, Schoots IG. Diagnostic Performance of a Magnetic Resonance Imaging-directed Targeted plus Regional Biopsy Approach in Prostate Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol open Sci. 2022 Jun;40:95–103.

172. Porreca A, Giudice F Del, Giampaoli M, Agostino DD, Romagnoli D, Corsi P, et al. Adding systematic biopsy to magnetic resonance ultrasound fusion targeted biopsy of the prostate in men with previous negative biopsy or enrolled in active surveillance programs. 2020;37(July).

173. Radtke JP, Teber D, Hohenfellner M, Hadaschik BA. The current and future role of magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management. Transl Androl Urol. 2015 Jun;4(3):326–41.

174. Weinstein IC, Wu X, Hill A, Brennan D, Omil-Lima D, Basourakos S, et al. Impact of Magnetic Resonance Imaging Targeting on Pathologic Upgrading and Downgrading at Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2023 Aug;6(4):355–65.

175. Noh T Il, Shim JS, Kang SG, Cheon J, Lee JG, Lee JH, et al. Concordance between biparametric MRI, transperineal targeted plus systematic MRI-ultrasound fusion prostate biopsy, and radical prostatectomy pathology. Sci Rep. 2022 Apr;12(1):6964.

176. Rührup J, Preisser F, Theißen L, Wenzel M, Roos FC, Becker A, et al. MRI-Fusion Targeted vs. Systematic Prostate Biopsy-How Does the Biopsy Technique Affect Gleason Grade Concordance and Upgrading After Radical Prostatectomy? Front Surg. 2019;6:55.

177. Diamand R, Oderda M, Al Hajj Obeid W, Albisinni S, Van Velthoven R, Fasolis G, et al. A multicentric study on accurate grading of prostate cancer with systematic and MRI/US fusion targeted biopsies: comparison with final histopathology after radical prostatectomy. World J Urol. 2019 Oct;37(10):2109–17.

178. Lanz C, Cornud F, Beuvon F, Lefèvre A, Legmann P, Zerbib M, et al. Gleason Score Determination with Transrectal Ultrasound-Magnetic Resonance Imaging Fusion Guided Prostate Biopsies--Are We Gaining in Accuracy? J Urol [Internet]. 2016;195 1:88–93. Available from: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:23818437

179. Baco E, Ukimura O, Rud E, Vlatkovic L, Svindland A, Aron M, et al. Magnetic resonance imaging-transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. Eur Urol. 2015 Apr;67(4):787–94.

180. Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2020 Feb;3(1):10–20.

181. Soenens C, Dekuyper P, De Coster G, Van Damme N, Van Eycken E, Quackels T, et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Scores: Evaluation of Determinants in a Large-Scale Study of Patients Undergoing RARP in Belgium. Pathol Oncol Res. 2020 Oct;26(4):2605–12.

182. Preisser F, Würnschimmel C, Pose RM, Heinze A, Steuber T, Michl U, et al. Concordance of biopsy and pathologic ISUP grading in salvage radical prostatectomy patients for recurrent prostate cancer. Prostate. 2022 Feb;82(2):254–9.

183. Costa DN, Cai Q, Xi Y, Recchimuzzi DZ, Subramanian N, Bagrodia A, et al. Gleason Grade Group Concordance between Preoperative Targeted Biopsy and Radical Prostatectomy Histopathologic Analysis: A Comparison Between In-Bore MRI-guided and MRI-Transrectal US Fusion Prostate Biopsies. Radiol Imaging cancer. 2021 Mar;3(2):e200123.

184. Zattoni F, Marra G, Martini A, Kasivisvanathan V, Grummet J, Harkin T, et al. Is There an Impact of Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy on the Risk of Upgrading in Final Pathology in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy? An European Association of Urology-Young Academic . Eur Urol Focus. 2023 Jul;9(4):621–8.