Presentación de proyecto de grado para aspirante al título de especialista en radiología e imágenes diagnósticas:

PREVALENCIA DE CARCINOMA DE PRÓSTATA EN PACIENTES A QUIENES SE LES REALIZA BIOPSIA ECODIRIGIDA POSTERIOR A REALIZACIÓN DE RESONANCIA MULTIPARAMÉTRICA DE PRÓSTATA EN EL SERVICIO DE RADIOLOGÍA FOSCAL.

PREVALENCIA DE CARCINOMA DE PRÓSTATA EN PACIENTES A QUIENES SE LES REALIZA BIOPSIA ECODIRIGIDA POSTERIOR A REALIZACIÓN DE RESONANCIA MULTIPARAMÉTRICA DE PRÓSTATA EN EL SERVICIO DE RADIOLOGÍA FOSCAL.

INVESTIGADORES:

Investigador principal:
ANA MARÍA TRUJILLO GÓMEZ
MEDICO RESIDENTE ESPECIALIZACIÓN RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS
UNAB

Directores:
DRA. DIANA MARÍA VALENZUELA
MEDICO ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS FOSCAL

DR. JUAN CARLOS MANTILLA SUÁREZ
MEDICO ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS FOSCAL

Director epidemiológico:
DR. MIGUEL ANGEL OCHOA
MEDICO MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

CATEGORÍA

Categoría del Protocolo (Seleccione una sola con una "x")	**Académica y científica**	X	**Innovación y desarrollo tecnológico**		**Desarrollo Institucional**	

ÍNDICE

Resumen
1. Pregunta de investigación y justificación
2. Marco teórico
3. Estado del arte
4. Objetivos
   4.1 General
   4.2 Específicos
5. Metodología
   5.1 Tipo de estudio
   5.2 Población y muestra
   5.3 Criterios de inclusión y exclusión
   5.4 Variables
   5.5 Procedimiento
   5.6 Depuración de datos y plan de análisis de datos
6. Disposiciones vigentes
   6.1 Impacto ambiental
   6.2 Consideraciones éticas
7. Cronograma de actividades
8. Presupuesto
9. Resultados
10. Discusión
11. Conclusiones
12. Referencias bibliográficas

RESUMEN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia no cutánea más frecuente en hombres[1], con una incidencia hacia 2012 de 1,1 mill casos nuevos/ año, ascendiendo a 1,4 millón casos nuevos/año a nivel mundial en 2020[2], con una tasa ajustada por edad de 30,7 por cada 100.000 hombres. En Colombia, se realizaron 3.708 diagnósticos nuevos entre Enero de 2019 y Enero de 2020, con 328 fallecidos[3], es la quinta causa de muerte por cáncer en la población masculina con cifras de 2400 muertes/año. El pico de incidencia es en mayores de 60 años, con riesgo acumulado de tener cáncer de próstata de 4,5%.

El diagnóstico en pacientes con sospecha clínica dada por niveles elevados de PSA y tacto rectal sospechoso, hasta el momento es realizado a través de biopsia vía transrectal guiada por ecografía, con detección entre 30-40% y tasas de falsos negativos 20-30%. Teniendo en cuenta estas limitaciones y con el advenimiento de nuevas tecnologías, como la resonancia multiparamétrica de próstata, donde su objetivo es hacer una estimación de riesgo de tener lesiones clínicamente significativas, se han creado nuevas estrategias para mejorar la tasa de detección de cancer de próstata, y es por eso que a nivel mundial se ha instaurado la biopsia transrectal de prostata con fusión de imágenes de ecografía y resonancia, con muy buenos resultados costo efectivos en los diferentes estudios poblaciones, siendo implementado como estrategia de estudio de cáncer de próstata.

SUMMARY

Prostate cancer is the second most common non-cutaneous neoplasm in men[1], with an incidence by 2012 of 1.1 million new cases / year, amounting to 1.4 million new cases / year worldwide in 2020[2], with an adjusted rate by age of 30.7 per 100,000 men. In Colombia, between January 2019 and January 2020, 3,708 new diagnoses were made and 328 deaths[3], it is the fifth cause of death from cancer in the male population with figures of 2,400 deaths / year. The peak incidence is in those over 60 years of age, with a cumulative risk of having prostate cancer of 4.5%.

The diagnosis in patients with clinical suspicion given by elevated levels of PSA and suspicious digital rectal examination, to date, has been made through ultrasound-guided transrectal biopsy, with detection between 30-40% and false negative rates 20-30%. Taking into account these limitations and with the advent of new technologies, such as multiparametric resonance imaging of the prostate, where its objective is to estimate the risk of having clinically significant lesions, new strategies have been created to improve the detection rate of prostate cancer , and that is why transrectal prostate biopsy with fusion of ultrasound and resonance images has

been established worldwide, with very good cost-effective results in different population studies, being implemented as a strategy for the study of prostate cancer.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Cuál es la prevalencia del cáncer de próstata en la población masculina llevada a biopsia de próstata posterior a la realización de resonancia multiparamétrica en el servicio de radiología FOSCAL?

A nivel mundial, el cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna no cutánea más frecuente en hombres, con un estimado de 1,1 millón casos/ nuevos hacia 2012[1] , ascendiendo a 1,4 millón casos nuevos/año a nivel mundial en 2020[2], en datos poblacionales más recientes, se documentan 6.500- 8.000 casos nuevos de cáncer de próstata cada año, con una tasa ajustada por edad de 30,7 por cada 100.000 hombres, constituyendo la segunda patología incidente en hombres y en la población general después del cáncer de pulmón (hombres) y de mama (población general), según datos de GLOBOCAN 2020, y con caída en un puesto secundario a los programas de detección temprana.[2,3].

En Colombia la tasa de incidencia es 49,8/ 100 000 habitantes (GLOBOCAN 2020[2]) constituye la quinta causa de mortalidad por cáncer en la población masculina, después del cáncer de pulmón, hígado, colorectal y estómago, registrando una tasa de 10,2/ 100 000 habitantes, mayor que la registrada en EUA de 8,2/ 100 000 hab.

En Santander, la tasa de mortalidad ajustada por cáncer de próstata es de 10 muertes por 100.000 habitantes, cuarto puesto después del tracto gastrointestinal, pulmón y estómago, según los últimos datos del Observatorio de salud pública de Santander registrados para el 2017.[4] En nuestra institución, FOSCAL, se realizó un estudio descriptivo entre Octubre de 2012 y Abril de 2013 con la finalidad de establecer la prevalencia de cáncer de próstata de población masculina que asistió a toma de biopsia transrectal guiada por ecografía en el servicio de Radiología, obteniendo una prevalencia del 32.2%[5].

El pico de incidencia es en mayores de 60 años, con un riesgo acumulado de tener cáncer de próstata a lo largo de la vida de 4,5%[2]. Actualmente los hombres tienen 16% de riesgo de ser diagnosticados con cáncer de próstata en algún momento de su vida, relacionado con la edad principalmente.

La sobrevida a 5 años en carcinoma detectado en estadios tempranos es del 100%, mientras que en estadios avanzados es de 30%, de aquí la importancia en la implementación de procedimientos y nuevas tecnologías para la promoción y prevención del cáncer de prostata, aunado a una actualización de la prevalencia de la enfermedad en la región.

La biopsia transrectal de próstata es el método más empleado al momento para la detección de cáncer a nivel mundial, con una gran limitación dada por la baja detección de cáncer, entre 30- 50%, con tasas de falsos negativos entre 20- 30%,usualmente por la dificultad para tomar muestras de zonas de dificil acceso, aunado a ser una estrategia operador dependiente. Estas limitaciones conlleva a repetir la toma de de biopsias, aumentando el riesgo de complicaciones

y disconfort del paciente, decisiones terapéuticas desacertadas y aumento en el costo, por lo tanto este estudio presenta la importancia de identificar una mayor prevalencia de cáncer de prostata significativo y menos de cáncer no signiticativo con la biopsia posterior a una resonancia multiparamétrica de próstata.

2. MARCO TEÓRICO

La próstata se ubica en el espacio retroperitoneal, constituida, aproximadamente, por 70% de elementos glandulares y un 30% de estroma fibromuscular. La clasificación anatomo morfológica de McNeal se basa en la distribución alrededor de la uretra y los canales, son las zonas transicional, periférica y central, el estroma firomuscular anterior y esfínter uretral. La zona de transición (5 -10% de tejido glandular) es donde se presenta usualmente la hiperplasia prostatica benigna (HPB) y 15% de los adenocarcinomas. La zona periférica (70% de tejido glandular), cubre las superficies posterior y lateral, 70- 80% de los adenocarcinomas se desarrollan aquí. El estroma fibromuscular no glandular rara vez es el lugar de origen de un cáncer de próstata. El 5% restante de los adenocarcinomas se presenta en la zona central.[6]

El antígeno específico de próstata (PSA, siglas en inglés), es una enzima natural producida casi exclusivamente por las células epitelales de la próstata, y se emplea como marcador serológico de carcinoma de próstata; aunque es un marcador exclusivo de la próstata, no lo es de malignidad, ya que se puede elevar en diferentes condiciones como hiperplasia prostática benigna, prostatitis y síntomas urinarios, es decir, es un marcador con alta sensibilidad pero baja especificidad, con tasa de detección de cáncer 40- 45%.[7] Múltiples estudios han mostrado que los niveles se correlacionan con el riesgo de Carcinoma (tabla 1), es por eso que se usa junto con el tacto rectal para establecer la sospecha de carcinoma de próstata, con nivel de corte en 4 ng/mL, y para el seguimiento clínico.[8, 1.]

Tabla 1. Riesgo de Cáncer de próstata en relación con bajos niveles de PSA

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

Ante la sobreestimación de riesgo con los niveles de PSA y mayor número de procedimientos invasivos para establecer la presencia de cáncer, se han buscado derivados del mismo, el más estudiado es la densidad de PSA, donde se ajusta el nivel de PSA al volumen prostático, estableciendo el punto de corte en 0.15 ng/mL, con el cual se ha evitado procedimientos innecesarios en aquellos con PSA elevados (4- 10 ng/ mL) pero apropiados para el volumen prostático. En el estudio realizado por Jue y colaboradores[9] se demostró que es una estrategia que ha mejorado la sensibilidad y la especificidad para diferenciar mejor los pacientes quienes tienen una elevación benigna del PSA de aquellos que tienen una causa maligna.

La biopsia transrectal guiada por ecografía es el método más usado, en la cual se toman 12-16 muestras (“biopsia estándar”), un sistema de doble sextante donde se toman dos muestras de la base, dos de la parte media y dos del ápex, de cada lado.[10] Las imágenes ecográficas

proveen una excelente guía en cuanto al tamaño glandular y los límites, pero es limitado en las caracterización del tejido glandular. Los estudios evidencian que la presencia de nódulos hipoecógenos con aumento de la vascularización a la valoración doppler color, especialmente en la zona periférica, la irregularidad del contorno capsular, borramiento del angulo vesicoprostático y las microcalcificaciones "en cielo estrellado", son signos ecográficos de malignidad; según algunos autores el 80% de las lesiones malignas presentan estas características en comparación con el 15.8% de las benignas[11]; sin embargo, entre el 40- 60% de los carcinomas de próstata no son visibles con la ecografía transrectal, por lo que una próstata de apariencia normal no descarta la presencia de cáncer.[5] Al tratarse de un procedimiento invasivo no está libre de riesgos, las complicaciones más frecuentes reportadas son sangrado (hematosperia, hematuria, sangrado rectal), prostatitis, fiebre.[1]

El estudio histopatológico de las muestras de la biopsia establece la presencia de malignidad y la agresividad histopatológica con la escala de Gleason. Se gradúa en una escala de 1 a 5 según la disposición y apariencia de las células cancerígenas (patrones o grados), siendo 1 el grado más bajo de agresividad y con tejido más parecido al normal, los resultados son suministrados combinando el grado "más dominante" con el "más alto". La escala esta estrechamente relacionada con la agresividad del tumor, el curso clínico y por ende es un factor pronóstico para la respuesta al tratamiento. En este contexto, según diversos estudios se estableció el criterio de "carcinoma clínicamente significativo" aquellos con Gleason mayor o igual a 7 +/- (4+3 ó 3+4) +/- extensión extra.[12] Dependiendo del reporte de la biopsia, las guías europeas de cancer de próstata[1] clasifican los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto aunado al nivel de PSA y el compromiso extraprostático (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de riesgo (Biopsia) SIOG guidelines on prostate cancer 2018. European association of Urology 2018.

Bajo Riesgo	**Riesgo Intermedio**	**Alto riesgo**	
PSA <10 ng/mL+ GS <7 + cT1-2a	PSA 10-20 mg/mL ó GS 7 ó cT2b	PSA >20 ó GS>7 ó cT2c	Cualquier PSA + cualquier GS + cT3-4/ cN+
Localizado			Localmente avanzado

Una gran limitación de la biopsia estándar guiada por ecografía es la baja detección de cáncer, entre 30- 50%, con tasas de falsos negativos entre 20- 30%,[13,14] usualmente por la dificultad para acceder a las zonas transicional, periférica anterior y ápex, aunado a ser una estrategia operador dependiente.[10,14,15]

La resonancia multiparametrica de prostata (RMmp) se implementó en 1983, integrando secuencias de imágenes que evalúan la anatomía, características tisulares, fisiológicas,

densidad celular y vascularización que orientan la posibilidad de neoplasia en el tejido glandular prostático.[16,17,18] La resonancia magnética multiparamétrica de próstata es ahora reconocida como la modalidad más útil y precisa para detectar, caracterizar y estadificar el cáncer de próstata.

Teniendo en cuenta los hallazgos imagenológicos, se clasifica la lesión según los criterios PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System)[18,19], un sistema de graduación unificado, creado en 2012 en respuesta a la gran variación en la presentación e interpretación de las imagenes, donde su intención no es establecer un diagnóstico de cáncer, sino valorar probabilidad de tener una lesión clínicamente significativa de cáncer y orientar la toma de decisiones por parte de los clínicos (urológos). Su última actualización se hizo en 2019 con la versión PIRADS v2.1[18], donde se da un puntaje a cada lesión según los hallazgos en las diferentes secuencias (tabla 3).

Tabla *3*. CATEGORIZACIÓN PIRADS v2.1. Categorías de probabilidad de presencia de cáncer de próstata	
1	Muy baja probabilidad de presencia de cancer clínicamente significativo.
2	Baja probabilidad de presencia de cancer clínicamente significativo.
3	Intermedio. La presencia de cáncer clínicamente significativo es equívoca.
4	Alta probabilidad de cáncer clínicamente significativo
5	Muy alta probabildiad de cáncer clínicamente significativo.

Con el avance en tecnología, se han creado técnicas para superar las dificultades de la biopsia ecodirigida y se implementa la biopsia por fusión de imágenes, donde se combinan imágenes de RMmp de próstata con las imágenes de ecografía transrectal, llamado “biopsia fusión de próstata” con el objetivo de mejorar la toma de muestra de áreas de la próstata de contiene sospecha de tener lesión neoplásica maligna, mostrando ser una estrategia prometedora hasta el momento.[20,21]

La biopsia fusión con RMmp mejora la detección, caracterización y estadiaje del cáncer focal.[1, 15, 21] Las técnicas de la biopsia fusión son: (a) biopsia cognitiva con RM, donde el operador realiza la biopsia guiada por US en base al conocimiento de la localización de la lesión en RM; (b) biopsia por fusión imágenes RM- US en tiempo real, fusionando las imágenes de RM con las de US por medio de software para objetivizar la lesión identificada en RM; y (c) biopsia guiada por imágenes de RM en gantry, con realización de la misma con un hardware compatible.[7] Los estudios han mostrado que todas estas técnicas han mejorado la detección de carcinoma clínicamente significativo, es decir, el que se corresponde histológicamente con un grado Gleason ≥7 o con extensión extraglandular.[15] Las complicaciones no presentan cambios.

3. ESTADO DEL ARTE

La biopsia fusión con RMmp mejora la detección, caracterización y estadiaje del cáncer focal.[1, 14,16,17,21] y los estudios han mostrado que todas estas técnicas han mejorado la detección de carcinoma clínicamente significativo, siendo la técnica de fusión cognitiva la más costoefectiva.[10,14]

Una revisión sistemática realizada por Moore CM. y colaboradores[22], evaluaron la biopsia sistemática y la guiada por fusión de imágenes, concluye que ambas técnicas detectan el carcinoma de próstata en un porcentaje similar (43%), y la eficiencia (cáncer detectados/pacientes biopsiados) fue claramente favorable para la biopsia bajo guía con RMmp (70%) respecto a la biopsia sistemática (40%), pudiendose evitar las biopsias realizadas en pacientes sin lesiones sospechosas en la RMmp (aproximadamente un tercio de los casos). Asimismo, la biopsia guiada por RMmp evitó la detección del 10% de cánceres clínicamente no significativos.

Múltiples estudios han demostrado que esta nueva técnica ha mejorado la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo, con un incremento del 10% en detección de Ca. De próstata en general, y del 15% en carcinoma clínicamente significativo al comparar las biopsias fusión con la biopsia estándar[23]. En otro estudio realizado por Siddiqui y col., reportaron que la biopsia fusión diagnósticó 30% más cáncer signigicativo que la biopsia estándar, y 17% menos cáncer de bajo riesgo.[24,26]

En el estudio PRECISION (Prostate Evaluation for Clinically Important Disease)[21] realizado por Kasivisvanathan y colaboradores, fue un estudio multicéntrico, alteatorizado de no inferiodidad donde comparan la biopsia dirigida por RMmp con la biopsia ecodrigida transrectal en 500 pacientes, encontraron que la tasa de detección de carcinoma clínicamente significativo fue 39% en el primer grupo y 27% en el segundo, asociado a una menor número de complicaciones por la menor toma de muestras, adicionalmente concluyen que la realización de RMmp evita procedimientos innecesarios en 25% de los pacientes.

En la revisión sistemática realizada por Schoots y colaboradores[7] la prevalencia de cáncer detectado por biopsia US Vs. Biopsia con RM no tuvo gran diferencia, con una sensibilidad relativa 1,05; sin embargo, si se evidenció diferencia en la detección cáncer clínicamente significativo VS no significativo, siendo cuatro veces mayor en el primero grupo (49% Vs 13%) con sensibilidad de 1,2 en el grupo de biopsia basada en RMmp, lo que significa mejoría del 20%. Adicionalmente, la sensibilidad para detección de cáncer no significativo fue de 0,56 en el grupo de biopsia con RMmp (Vs 1 en el grupo de biopsia estándar), lo que indica que evita la detección de cancer no significativo. Individualizando los grupos, los pacientes con biopsia previa negativa, la biopsia ecodirigida mostró resultados similiares en la detección de carcinoma en ambos grupos, y discreto aumento en la detección de carcinoma clínicamente significativo, con sensibilidad de 1,1 en comparación con 0,97.

Shivani y col. demostraron que la realización de RMmp de próstata antes de la biopsia en un paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata y el empleo de biopsia guiado por técnicas

de fusión es costoefectiva[10], justificado en la detección de carcinoma de "bajo riesgo" con RMmp, evitando biopsias innecesarias y sus respectivas complicaciones. Evidenciaron adicionalmente que la estrategia más costoefectiva fue la fusión cognitiva.

Boesen realizó un estudio en la población danesa[8] mostrando que la RMmp de próstata antes de una segunda biopsia puede mejorar la tasa de detección de carcinoma clínicamente significativo al combinarla con la biopsia transrectal en biopsias dirigidas por RMmp, especialmente de los tumores localizados en zona anterior que son frecuentemente perdidos por la biopsia transrectal ya que el 70% de las lesiones positivas se encontraron a esta región o en la apical. Este estudio tambien establece que tumores clínicamente no significativos son menos frecuentemente detectados en comparación con los clínicamente significativos con RMmp (menor sensibilidad), por ende, si las lesiones sospechosas identificadas por RMmp son objetivizadas en las biopsias, la posibilidad de detectar focos de cancer insignificante se reduce.

Satoshi Washino y col[23], evaluaron la combinación del PIRADS v2 y la densidad de PSA (DPSA) como predictores del restudado de biopsias en pacientes sin antecedentes de biopsia en 288 pacientes, encontrando que PIRADS v2 y la densidad de PSA son predictores independientes de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo, siendo buenos predictores del resultado histopatológico; sin embargo el primero tiene bajo valor predictivo negativo (0,82) y el segundo bajo valor predictor positivo (0,59), y los dos se complementan compensando los valores predictivos. Se encontraron dos grupos, el de alto riesgo donde hubo mayor tasa de detección de cáncer clínicamente significativo (76- 97%) que son aquellos con PIRADS v2 score ≥4 + DPSA ≥0.15 ng/mL/mL o PIRADS v2 score 3 +DPSA ≥0.30 ng/mL/ mL; y el grupo de bajo riesgo con PIRADS v2 score ≤3 + DPSA <0.15 ng/ mL/mL que no baja tasa de cancer clínicamente significativo y que por ende disminuyen la toma de biopsias innecesarias. Adicionalmente encontraron que la biopsia con fusión cognitiva presenta tasa de detección de cancer significativo en 49% y de cancer de próstata 55%, mucho mayor a la tasa registrada para la biopsia guiada por ecografía.

Hay otros estudios que proponen evaluar las biopsias dirigidas a las lesiones sospechosas[25], denominadas "targeted only", a pacientes en quien se repetirá el procedimiento en vez de realizar la biopsia estándar con la técnica fusión. Uno de estos autores comprobó que solo el 63% (de 555 pacientes) de los pacientes referidos con sospecha clínica requirieron re- biopsia obteniendo 3,8 muestras por paciente en promedio.

En los casos de carcinomas clínicamente no significativos, De Visschere y colaboradores, quienes valoraron retrospectivamente 830 pacientes con PSA elevado y evaluaron las características de los cáncer de próstata durante 2 años de seguimiento de aquellos cuya RMmp había sido negativa concluyen que, ante un PSA elevado y una RMmp negativa, podría considerarse la vigilancia en lugar de la biopsia inmediata.[27]

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

Determinar la prevalencia de carcinoma de próstata en los pacientes a quien se les realiza biopsia ecodirigida posterior a la realización de resonancia multiparamétrica de próstata en el servicio de radiología de FOSCAL entre Septiembre de 2020 y Octubre de 2021.

4.2 Objetivos específicos:

1. Establecer la prevalencia de carcinoma de próstata y el carcinoma de próstata clínicamente significativo en pacientes a quienes se les realiza biopsia ecodirigida por primera vez y aquellos con antecedente de biopsia negativa.
2. Caracterizar clínica y sociodemograficamente la población de pacientes con carcinoma de próstata.
3. Evaluar la correspondencia de los hallazgos imagenológicos de resonancia multiparametrica de próstata con los ecográficos.
4. Establecer la asociación de la prevalencia de carcinoma de prostata y hallazgos anatomopatológicos según la escala GLEASON con respecto a la categorización PIRADS v2.1.
5. Evaluar la correlación entre la densidad de PSA con el carcinoma de próstata clinicamente significativo.
6. Establecer la correlación entre la imagenología y el resultado de patología de la lesión objetivo de biopsia de la resonancia.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

El diseño es de tipo analítico de corte transversal de correlación de prueba diagnóstica.

5.2 Población y muestra

Pacientes masculinos adultos a quienes se les realizó biopsia ecodirigida que contaban con una resonancia multiparamétrica de próstata elaborada en el servicio de radiología de la clínica Fundación Oftalmológica de Santander- FOSCAL.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión
  - Sospecha clínica de carcinoma de próstata.
  - Tener una RMmp de próstata en máximo 6 meses previos al momento del examen, realizada e interpretada por el servicio de radiología de clínica FOSCAL
  - Tener la preparación completa según el protocolo institucional
- Criterios de exclusión
  - Antecedente de carcinoma de próstata en vigilancia activa.

5.4 Variables (Tabla 4)

- Edad
- PSA
- Biopsia previa y número de biopsias previas
- Antecedente familiar de carcinoma de próstata (primer grado)
- Tacto rectal (TR)
- Hallazgos RMmp:
  - Volumen prostata
  - Lesiones visualizadas en RMmp
  - PIRADS v2.1- localización- dimensiones - signos de extensión extracapsular
  - Compromiso linfático regional
  - Compromiso óseo
- Densidad de PSA (con respecto al volumen medido en RMmp)
- Correspondencia RMmp- ecografía
- Tipo de biopsia
- Resultado histopatología

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	UNIDAD	CATEGORÍA	CODIFICADO
Identificación	Número consecutivo de base de datos que sirve para identificar a la persona	Cualitativa ordinal	#	Numero de ID	ID
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa continua	años	#	Edad

Nivel de PSA	Valor serológico de PSA	Cuantitativa continua	mg/mL	#	Nivel PSA
Biopsias previas	Antecedente de realización de biopsia de próstata con resultado de histopatología negativo	Cualitativa ordinal	0 y 1	0: No 1: Si	Bx previa
Antecedente familiar	Historia familiar en primer grado de cáncer de próstata	Cualitativa ordinal	0 y 1	0: No 1: Si	Ac fliar
Tacto rectal	Datos de tacto rectal al examen físico realizado por urólogo	Cualitativa ordinal	0, 1 y 2	0: No 1: Si 2: sin datos	TR
Consistencia tacto rectal	Anormalidad en el tacto rectal realizado por urólogo	Cualitativa ordinal	0 y 1	0: Normal 1: Anormal	Consistencia TR
Volumen próstata RMmp	Volumen de la próstata medida por RMmp de próstata.	Cuantitativa continua	cc	#	Vol
Numero de lesiones	Número de lesiones descritas en RMmp próstata.	Cuantitativa continua	#	#	Nº lesiones
PIRADS v2.1	Categorización PIRADS otorgada a cada lesión por radiólogo que interpreta la RMmp de próstata	Cualitativa ordinal	2,3,4,5	Categorización de PIRADS	PIRADS
Extensión extracapsular	Compromiso de la capsula próstativa identificada por radiólogo que interpreta la RMmp de próstata.	Cualitativa ordinal	0 y 1	0: No 1: Si	Extensión extracapsular

Densidad de PSA	La relación entre el nivel del PSA y el volumen de la próstata medida en RMmp.	Cuantitativa continua	mg/mL/cc	#	D_PSA
Correspondencia US- RM	Presencia correspondencia de las lesiones identificadas por RMmp con las vistas o no por ecografía transrectal .	Cualitativa ordinal	0 y 1	0: No 1: Si	Correspondencia
Tipo de biopsia fusión	La técnica de biopsia realizada durante el procedimiento.	Cualitativa ordinal	1 y 2	1: Cognitiva 2: Tiempo real	Tipo de biopsia
Resultado de histopatología	El reporte de histopatología otorgado por el paciente o por el laboratorio de patología.	Cualitativa ordinal	0 y 1	0: Negativa 1: Positiva para cáncer	Reporte histopatología
Cáncer significativo	Resultado de histopatología con escala gleason mayor o igual a 7.	Cualitativa ordinal	0 y 1	0: No 1: Si	Ca. significativo

Tabla 4. Caracterización de variables.

5.5 Procedimiento

El paciente programado en el servicio de radiología de la clínica Fundación Oftalmologica de Santander- FOSCAL para biopsia de próstata ecodirigida con previa RMmp (TOSHIBA titan 1.5T, GE Signa Explorer) de próstata cumplió con las siguientes indicaciones:

- ✓ Preparación según el protocolo institucional: ayuno- paraclínicos (tiempos de coagulación, hemograma, urocultivo negativo, PSA)- sin anticoagulación (suspendida 8 días antes)- profiláxis antibiotica (una tableta de CIPRO XR x 1000 mg cada 24 horas - iniciando el dia anterior al exámen con una tableta al desayuno, otra el día del examen y la última el dia siguiente al examen)- preparación rectal (enema Travad 133 mL vía retal dos horas antes del examen).

- ✓ Consentimiento informado para realización del procedimiento según protocolo institucional.
- ✓ 1g de amikacina IM – posicionamiento de paciente en decúbito lateral izquierdo
- ✓ Imágenes RMmp del servidor y según sea el caso se cargaron imágenes de RMmp de próstata secuencias T2 axial, DCE, DWI b1500 y ADC en equipo de ecografía TOSHIBA Aplio i900.
- ✓ Ecografía próstata transrectal.
- ✓ Sincronización imágenes de RMmp con ecografía con software TUS-AI900 V3.0 SP0004 (Smart Fusion Kit).
- ✓ Toma de muestras (biopsia estándar: 12 muestras) y de la lesión por parte de radiólogos expertos en interpretación de RMmp de próstata y realización de biopsias transrectales de próstata, con posterior rotulación (lab histopatología).
- ✓ Recomendaciones generales y signos de alarma.
- ✓ Evaluar criterios de inclusión.
- ✓ Recolección resultados de histopatología (laboratorios MEGA S.A.S; Patología y Citología S.A.S)
- ✓ Diligenciar datos en base de datos anonimizada del investigador principal, posterior al aval recibido por la institución de salud y la institución académica.

Cumpliendo con el protocolo de preparación, se verificaron los criterios de inclusión del estudio, y recolectaron los datos de historia clínica pertinentes para el estudio en un formato, el cual contiene datos demográficos, factores de riesgo personales y familiares, historia médica, hallazgos al examen físico por parte del urólogo tratante, nivel de PSA y hallazgos de la RMmp de próstata y de la ecografía transrectal que se realizó ese mismo día.

Una vez paciente listo en la sala de procedimiento, se revisaron imágenes de RMmp en servidor y según sea el caso se cargaron imágenes de RMmp de próstata en equipo de ecografía TOSHIBA Aplio i900. Se dió inicio a realización de ecografía transrectal del próstata por medio de transductor endocavitario, se adminsitró 2,5cc de lidocaína al 1% sin epinefrina en cada ángulo vesicoprostático, se tomaron medidas de la prostata, volumen y se valoró la ecoestructura, según el caso se realizó sincronización de imágenes ecográficas con imágenes de RMmp por medio del software identificando la lesión sospechosa la cual se marcó como objetivo para toma de muestra del mismo adicionales a las muestras estándar (6 de cada lado) con aguja TRUCUT Nº 18 Ga. Las muestras se almacenaron en formol y rotuladas indicando la zona tomada adicional a los datos personales del paciente, para ser entregados al paciente quien los llevó al laboratorio de patología indicado por su servicio prestador de salud para estudio histopatológico. Se retiró transductor endocavitario, se dieron recomendaciones generales y signos de alarma para consultar por urgencias.

Los resultados de la muestra fueron enviados a los correos de los investigadores y se recolectaron directamente en los laboratorios de patología asociados a la institución (MEGA laboratorio y Patología y citología S.A.S), almacenados en una base de datos anonimizada, respetando la confidencialidad, y por último procesados para el análisis.

5.6 Depuración de datos y plan de análisis de datos

- Analisis univariado

- Se hizo una caracterización epidemiológica de las variabales clínicas y sociodemográficas de los pacientes sometidos biopsia de próstata ecodirigida que cuentan con RMmp que tienen indicación por parte de urología en el servicio de radiología de foscal.
- Las escalas ordinales se presentaron en forma de proporciones con sus respectivos intervalos de confianza 95%. Las variables numéricas se resumieron en forma de medias y desviaciones estandar o medianas y rangos intercuantiles según la desviación estándar (PIRADS v2.1, GLEASON).
- Se calculó la prevalencia de lesiones malignas y benignas según los hallazgos histopatologicos.
- Se calculó la prevalencia de signos radiológicos clínicos sugestivos de carcinoma de próstata y otras lesiones no malignas.

- Analisis bivariado

- Comparar la correlación entre los hallazgos ecográficos con la resonancia multiparamétrica de próstata.
- Evaluar la capacidad discriminatoria de la ecografía para detectar lesiones malignas a los pacientes a quienes se les realiza bíopsia ecodirigida de próstata.
- Se evaluó la validez de criterio y capacidad discriminatoria de la resonancia multiparamétrica de próstata con la biopsia ecodirigida que cuentan con resonancia multiparamétrica de próstata.
- Se comparó la correlación entre criterios de malignidad por resonancia multiparamétrica y ecográficos.
- Se comparó la prevalencia de malignidad según la técnica de biopsia ecodirigida vs la fusión ecografía- resonancia estratificadas según la escala PIRADS v2.1.
- Para la evaluación de validez de criterios y capacidad discriminatoria se calcularon valores predictivos positivos y negativos, especificidad y sensibilidad, teniendo como prueba estándar el resultado de histopatología. Para la capacidad discriminatoria se graficaron la curva resultado operador y se calculó el área bajo la curva. Todas las comparaciones se hicieron con un nivel de significancia alfa igual a 0,05.

6. DISPOSICIONES VIGENTES

6.1 Impacto Ambiental del proyecto
No aplica

6.2 Consideraciones éticas

La información personal de cada participante se guardó dentro de los márgenes de confidencialidad, haciendo uso solo de los datos clínicos relevantes para el estudio los cuales se utilizaron en publicaciones cientificas y en temas relacionados con datos epidemiológicos regionales y nacionales, no se hizo publicación de sus nombres ni identificación.
No hubo retribución económica ya que se trata de un proyecto de investigación científica con participación voluntaria por parte de los pacientes.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Objetivo	Actividad	Mes 1	Mes 12	Mes 13	Responsable
Recolección datos	Recolección de información en formato de recolección de datos de pacientes a que se les realizó biopsia de próstata	[redacted]			**Diana María Valenzuela- Ana María Trujillo Gómez**
Completar información con reporte de histopatología	Llenar base de datos anonimizada	[redacted]			**Ana María Trujillo Gómez**
Análisis de resultados	Realizar plan de análisis de datos			[redacted]	**Ana María Trujillo Gómez – Miguel Ochoa**

8. PRESUPUESTO

No aplica

9. RESULTADOS

Entre septiembre de 2020 y octubre de 2021, se encontraron 243 pacientes elegibles, de los cuales se excluyeron 22 que se encontraban en vigilancia activa y 2 con los cuales no se encontraron datos de histopatología, contando con 219 pacientes para el análisis y con un total de 325 lesiones. (gráfico 1)

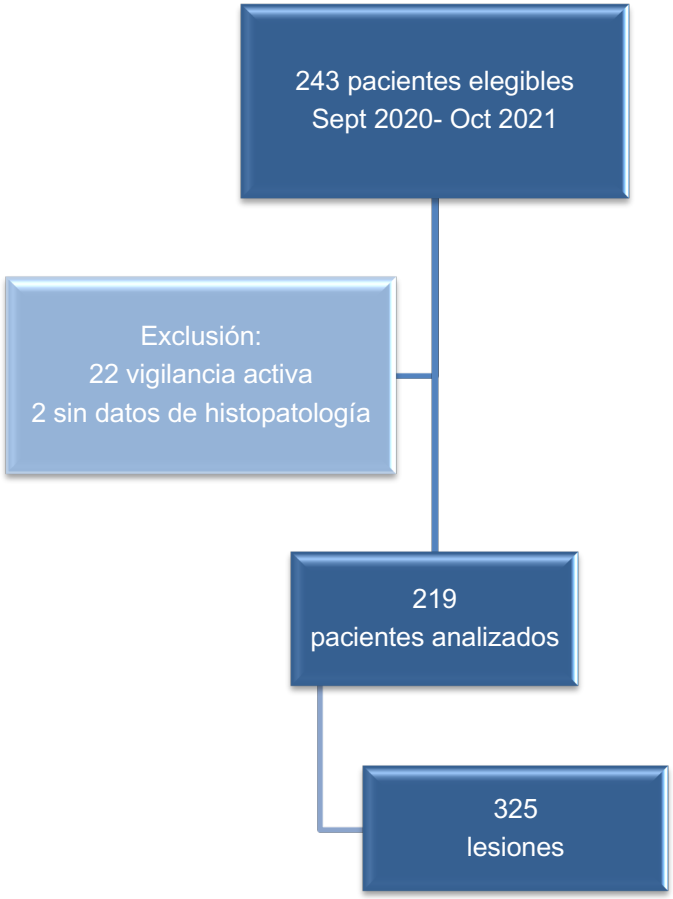

Gráfico 1. Flujograma de selección de pacientes.

Dentro de las características sociodemográficas y clínico radiológicas, se encontró que la edad promedio de la cohorte fue de 65,22 años +/- 8,16 (44- 85 años), y de los pacientes con cáncer de próstata de 66,7 +/- 8,3 años; la mayoría de pacientes no tenían historia familiar previa de cáncer de próstata (84,01%). (Tabla 5).

Hubo gran variación en el nivel de PSA tanto en la cohorte como el los pacientes con cáncer de próstata, en éste último en el que la mediana fue 8,4 RIC 6,31-11,9. El promedio de la densidad de PSA fue 0,20 SD 0,20.

No hubo criterio de exclusión con respecto al volumen de la próstata, lo que justifica la alta variabilidad de sus valores tanto de la cohorte como de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, con promedio en éste último grupo de 59,17 +/- 35,65 cc, y mediana de 50 cc RIC 35-71. Un poco más de la mitad de los pacientes analizados (59,82%) presentaron una lesión en resonancia y sólo 8,21% (18 pacientes) tenían tres lesiones con diferentes categorizaciones PIRADS. La mayoría los pacientes incluídos en el estudio tenían lesiones sospechosas en RMmp (99,5%), sólo uno de los pacientes tenía una lesión PIRADS 2, pero con sospecha clínica dada por persistencia de PSA elevado, por lo cual se le había indicado toma de biopsia.

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA (N= 219)	PROMEDIO	MEDIANA (RIC)
Edad (años) cohorte		65,22 +/- 8,16	65 (65-72)
Edad (años) **Ca. próstata**		66,7 +/- 8,3	68 (62-73)
Historia familiar			
Si	35 (15,98 %)		
No	184 (84,01 %)		
Biopsia previa	82 (37,44 %)		
PSA (ng/mL) cohorte		10,16 (0,4-100)	7,78 (5,5-11)
PSA (ng/mL) **Ca. próstata**		11,5 +/- 11,4	8,4 (6,31-11,9)
Volumen próstata (cc) cohorte		59,17 +/- 35,65	50 (35-71)
Volumen próstata (cc) **Ca. próstata**		51,3 +/- 27,5	46 (31-66)
Densidad PSA (mg/mL/cc)		0,20 +/- 0,20	0,15 (0,10 – 0,22)
Tacto rectal			
Normal	79 (36,07 %)		
Anormal	96 (43,84 %)		
Sin datos	44 (20,09 %)		
Nº lesiones RMmp			
1	131 (59,82 %)		
2	70 (31,96 %)		
3	18 (8,21 %)		
Indicaciones			
Lesión RM	218 (99,5 %)		
PSA elevado	209 (95,4 %)		
TR anormal	55 (25,11 %)		

Tabla 5. Características sociodemográficas y clínico radiológicas.

La prevalencia de cáncer de próstata encontrada en nuestra población fue de 48,86% (107 pacientes), 45,66% (100 pacientes) con cáncer significativo y 3,19% (7 pacientes) con cáncer no significativo. (Tabla 6). Dentro del análisis del total de lesiones, la prevalencia fue de 40,62% (132/325 lesiones), 40,62% de cáncer significativo y 3,69% de no significativo. (Tabla 7). Del total de pacientes, tres de ellos tuvieron resultados positivos en la biopsia diferentes a las lesiones descritas; dos de ellos en zonas anatómicas descritas en la RMmp y uno en el lóbulo contralateral; adicionalmente, veintidós pacientes presentaron detección de cáncer adicional a los sitios descritos en RMmp, los cuales 21 fueron cáncer significativo y 1 no significativo.

RESULTADO HISTOPATOLOGÍA		
HISTOPATOLOGÍA	FRECUENCIA CASOS	PREVALENCIA
Negativa	112	51,14 %
Ca. Próstata	107	48,86 %
• Ca no significativo (Gleason <7)	7	3,19%
• Ca significativo (Gleason ≥7)	100	45,66 %
Total	219	100 %

Tabla 6. Prevalencia de cáncer de próstata por pacientes.

RESULTADO HISTOPATOLOGÍA (LESIONES)		
HISTOPATOLOGÍA	FRECUENCIA LESIONES	PREVALENCIA (N: 325)
Negativa	193	59,38 %
Ca. Próstata	132	40,62 %
• Ca. no significativo (Gleason <7)	12	3,69%
• Ca. significativo (Gleason ≥7)	120	36,92 %
Total	325	100 %

Tabla 7. Prevalencia de cáncer de próstata por lesiones.

Obtuvimos datos de tacto rectal en 175 pacientes, de los cuales 96 (43,83%) estaban anormales, y de ellos 52,08% (50 pacientes) tuvieron diagnóstico de cáncer de póstata. (Tabla 8)

PACIENTES: 219			
TR ANORMAL	HISTOPATOLOGÍA		TOTAL
	NEGATIVO	CA. PRÓSTATA	
Sin datos	23 (52,27 %)	21 (47,73%)	44
No	43 (54,43%)	36 (45,56%)	79
Si	46 (47,91%)	50 (52,08%)	96
TOTAL	112	107	219

Tabla 8. Asociación entre tacto rectal anormal y cáncer de próstata

Ochenta y dos pacientes (37,44%) tenían antecedente de biopsia con reporte de benignidad, de ellos 45,12% (37 pacientes) presentaron diagnóstico de cáncer de próstata en la nueva biopsia, 40,24% con cáncer significativo. (Tabla 9)

PACIENTES: 219				
AC BIOPSIA	TOTAL	NEGATIVO	CA. PRÓSTATA	CA.P. SIGNIFICATIVO
No	137	67 (48,90 %)	70 (51,09 %)	67 (48,90%)
Si	82	45 (54,87 %)	37 (45,12 %)	33 (40,24 %)
TOTAL	219	112	107	100

Tabla 9. Antecedente de biopsia con resultados de histopatología.

Dentro de las características específicas de las lesiones, la mayoría se encontraron en la base (42,77%), pero la mayoría de las lesiones malignas estaban en el tercio medio (19,38% del total de lesiones, 45,32% de las identificadas en esta localización), siendo 41% de cáncer significativo. Hubo dos pacientes con copromiso en las tres localizaciones, uno de ellos con resultado de benignidad en la biopsia, el cual estaba categorizado como PIRADS 3. (Tabla 10). Sesenta por ciento de las lesiones se ubicaron en la zona periférica, de las cuales 52,82% (103/195) presentaron cáncer de próstata y 49,74% (97/195) con cáncer significativo. Interesantemente, obtuvimos 38,46% de lesiones identificadas en la zona transicionales, y de ellas 21,66% correspondieron con cáncer de próstata y 16,8% con cáncer significativo.

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA (N: 325)	CA. PRÓSTATA (N: 325)	CA. P SIGNIFICATIVO
Localización			
Base	101 (42,77 %)	34 (10,46 %) 33,66%	31 (9,58 %) 30,69%
Media	139 (31,08 %)	63 (19,38 %) 45,32%	57 (17,53 %) 41,00%
Ápex	78 (24,00 %)	31 (9,54 %) 39,74%	28 (3,61 %) 35,89%
Todas	2 (0,62 %)	1 (0,31 %) 50%	1 (0,31 %) 50%

Base + media	3 (0,92 %)	2 (0,62 %) 66,6%%	2 (0,62 %) 66,66%
Media + ápex	2 (0,62 %)	1 (0,31 %) 50%	1 (0,31 %) 50%
Zona			
Periférica	195 (60,00 %)	103(31,69%) 52,82%	97 (29,84 %) 49,74%
Transicional	125 (38,46 %)	27 (8,30%) 21,6%	21 (6,46 %) 16,8%
Central	3 (0,92 %)	1 (0,31 %) 33,3%	1 (0,31 %) 33,3%
Todas	2 (0,62 %)	1 (0,31 %) 50%	1 (0,31 %) 50%
Lateralidad			
Derecha	161 (49,54 %)	70 (21,53 %) 43,47%	64 (19,69 %) 39,75%
Izquierda	144 (44,31 %)	55 (16,92 %) 38,19%	49 (15,07 %) 34,02%
Bilateral	20 (6,15 %)	7 (2,15 %) 35%	7 (2,15 %) 35%

Tabla 10. Características imagenológicas de las lesiones y resultados de histopatología

De las lesiones identificadas en la zona periférica (195), 120 (61,53%) fueron categorizadas como PIRADS 4 por el radiólogo, así como 67,2% (84 de 125 lesiones) de las lesiones de la zona transicional. (Tabla 11)

ZONA LESIÓN	PIRADS v2.1				TOTAL
	2	3	4	5	
Z. Periférica	2 (10,25 %)	29 (14,87%)	120 (61,53%)	44 (22,56 %)	195
Z. Transicional	1 (0,8 %)	24 (19,2 %)	84 (67,2 %)	16 (12,8 %)	125
Z. Central	0	0	3 (100 %)	0	3
Todas	0	1 (50 %)	0	1 (50 %)	2
TOTAL	3	54	207	61	325

Tabla 11. Categorización PIRADS v2.1 por zonas de lesiones visualizadas en RMmp.

Se registró una tendencia al aumento de la prevalencia de cáncer y cáncer significativo a medida que aumentaba la categorización del PIRADS v2.1, con prevalencia de cáncer en 16,67% en las lesiones categorizadas como PIRADS 3, 38,35% en PIRADS 4 y 72,13% en PIRADS 5 (Tabla 12, gráfico 2); ésta tendencia prevalece en las lesiones identificadas en la zona periférica: 20,68% PIRADS 3, 50,85% PIRADS 4 y 81,81% PIRADS 5 (Tabla 13); y en la zona transicional: 12,5% PIRADS 3, 20,23% PIRADS 4 y 43,75% PIRADS 5. (Tabla 14)

PREVALENCIA CANCER Y CANCER SIGNIFICATIVO RESPECTO A PIRADS V2.1				
PIRADS v2.1	CA. PRÓSTATA	CA.P. SIGNIFICATIVO	NEGATIVO	TOTAL
2	0	0	3 (100%)	3
3	9 (16,67 %)	8 (14,81 %)	45 (83,33 %)	54
4	79 (38,35%)	69 (33,33 %)	128 (61,65 %)	207
5	44 (72,13%)	43 (70,49%)	17 (27,87 %)	61
Total	132 (40,74%)	120 (36,92%)	193 (59,26%)	325

Tabla 12. Prevalencia de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo con respecto a la categorización PIRADS v2.1 de las lesiones.

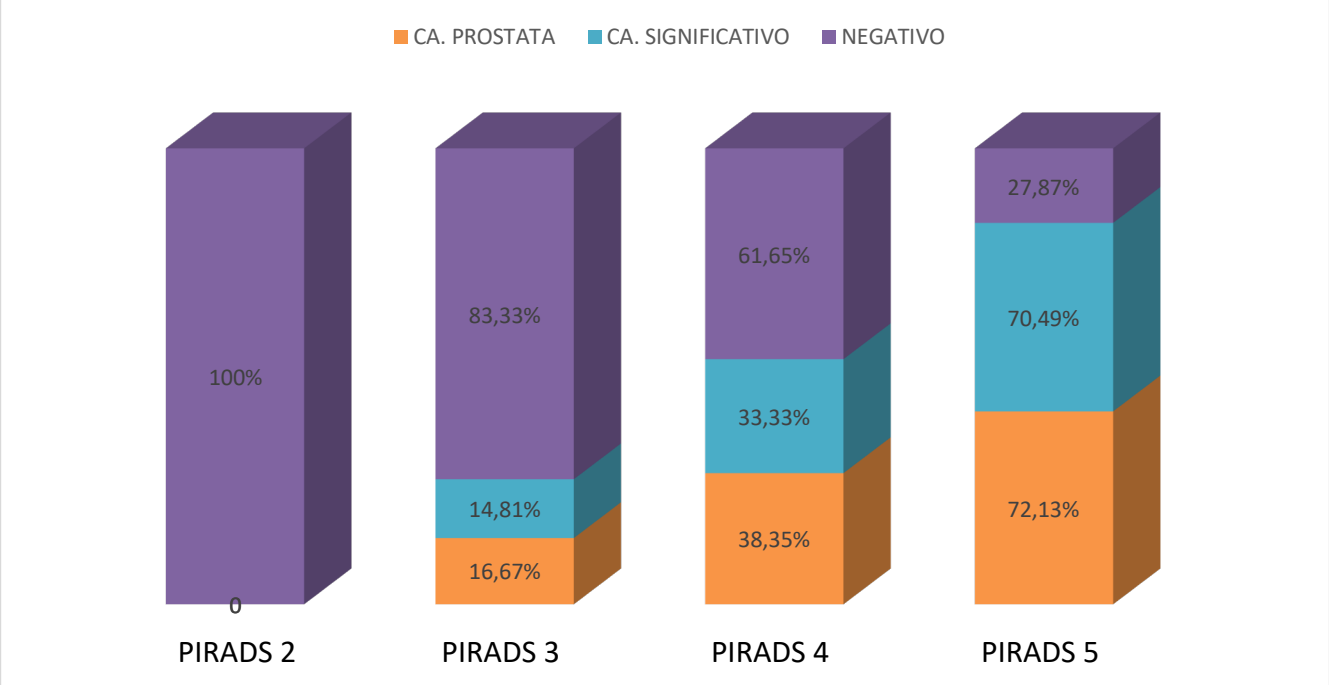

Gráfico 2. Porcentaje de pacientes con cáncer de prostata, cáncer significativo y no cáncer (negativo) segun la categorización PIRADS v2.1

ZONA PERIFERICA				
PIRADS v2.1	TOTAL	HISTOPATOLOGÍA		
		NEGATIVO	CA. PRÓSTATA	CA.P. SIGNIFICATIVO
2	2	2 (100 %)	0	0
3	29	23 (79,31 %)	6 (20,68 %)	6 (20,68 %)
4	120	59 (49,16%)	61 (50,83 %)	56 (46,66 %)

5	44	8 (18,18%)	36 (81,81 %)	35 (79,54%)
TOTAL	195	92	103	97
		195		

Tabla 13. Prevalencia de cáncer de próstata y cáncer significativo con respecto a la categorización PIRADS v2.1 en la zona periférica.

ZONA TRANSICIONAL				
PIRADS v2.1	TOTAL	HISTOPATOLOGÍA		
		NEGATIVO	CA. PRÓSTATA	CA.P. SIGNIFICATIVO
2	1	1 (100 %)	0	0
3	24	21 (87,5 %)	3 (12,5 %)	2 (8,33%)
4	84	67 (79,76 %)	17 (20,23%)	12 (14,28%)
5	16	9 (56,25 %)	7 (43,75 %)	7 (43,75 %)
TOTAL	125	98	27	21
		125		

Tabla 14. Prevalencia de cáncer de próstata y cáncer significativo con respecto a la categorización PIRADS v2.1 en la zona transicional.

En el análisis ROC del PIRADS v2.1 con respecto al resultado de histopatología (cáncer de próstata) se encontró un área bajo la curva 0,6822 (IC 95% 0,63- 0,73), con la mayor sensibilidad en el PIRADS 4 (93,3%) y la mayor especificidad en el PIRADS 5 (91,18%). (Gráfico 3)

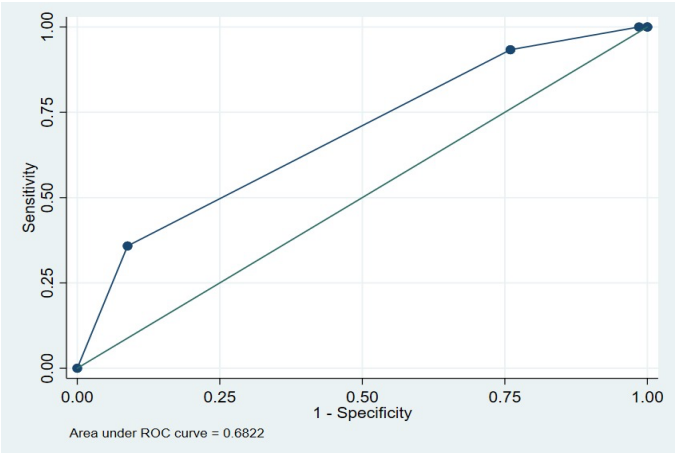

Gráfico 3. Análisis ROC PIRADS v2.1 con respecto a resultado de histopatología.

De las 325 lesiones analizadas en el presente estudio, se presentó correspondiencia entre las reportadas en resonancia con las halladas en ecografía transrectal al momento de la toma de la biopsia en 135 (41,54%), de las cuales 59,25% (80 lesiones) tuvieron diangóstico de cáncer de próstata y 55,55% (75) cáncer significativo. (Tabla 15)

CORRESPONDENCIA RMmp- US	FRECUENCIA	NEGATIVO	CA. PRÓSTATA	CA.P. SIGNIFICATIVO
No	190 (58,46%)	138 (72,6%)	52 (27,36%)	45 (23,68%)
Si	135 (41,54 %)	55 (40,74%)	80 (59,25%)	75 (55,55%)
TOTAL	325	325		120

Tabla 15. Prevalencia y correspondencia imagenológica RMmp- US transrectal.

En el análisis de la prevalencia de cáncer de próstata y cáncer significativo según el tipo de biopsia fusión realizada no hubo diferencia entre las dos técnicas realizadas, con prevalencia de 44,7% y 43,28% de cáncer significativo para las ténicas cognitiva y RM- US transrectal en timpo real. (Tabla 16)

TIPO DE BIOPSIA	TOTAL PACIENTES	NEGATIVO	CA. PRÓSTATA	CA.P. SIGNIFICATIVO
Cognitiva	85	44 (51,76%)	41 (48,23%)	38 (44,70%)
Bx RM- US	134	68 (50,74%)	66 (49,25%)	58 (43,28 %)
TOTAL	219	219		96

Tabla 16. Prevalencia cáncer de próstata según las técnicas de biopsia fusión

La densidad de PSA (DPSA) con punto de corte 0,15 ng/mL/cc tiene una sensibilidad para cáncer de próstata de 74,24%, especificidad 63,21%, con valor predictivo positivo 0,58 y valor predictivo negativo 0,78, con un área bajo la curva de 0,7258 (IC 95% 0,6693 – 0,7818, p: 0,055) (gráfico 4) y para cáncer de próstata significativo sensibilidad 75%, especificidad 61,46%, con valor predictivo positivo 53,24% y valor predictivo negativo 80,77% con un área bajo la curva de 0,722 (IC 95% 0,6641 – 0,7801, p < 0,001). (Gráfico 5)

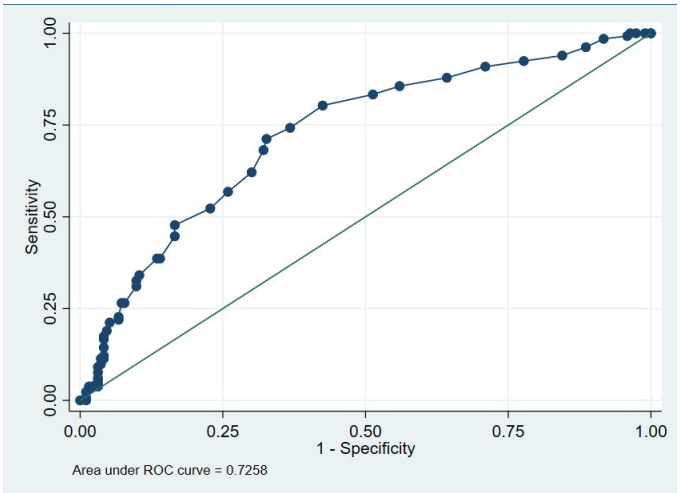

Gráfico 4. Análisis ROC DPSA- cáncer de próstata.

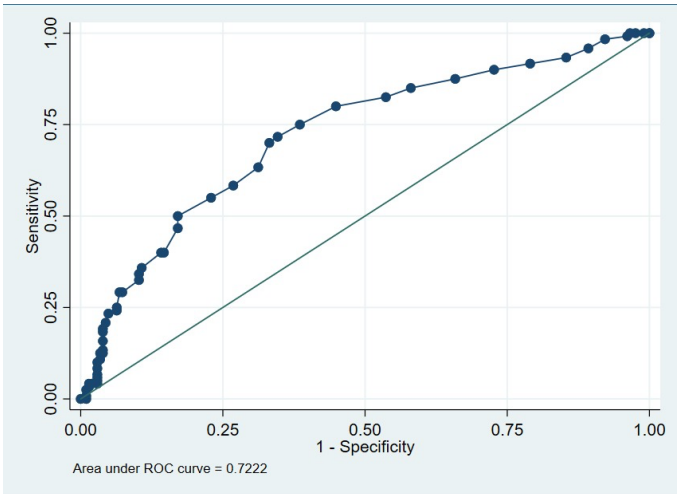

Gráfico 5. Análisis ROC DPSA- cáncer de próstata significativo.

10. DISCUSIÓN

El carcinoma de próstata es una de las patologías más prevalentes en la población mundial, con programas de promoción y prevención que han mejorado su detección temprana, se ha establecido el pico de incidencia en mayores de 60 años[1], y se ha registrado lo mismo en los diferentes estudios, entre ellos el PRECISION[21] (64,4 años +/- 7,5), datos similares se obtuvieron en nuestro estudio con mediana y promedio alrededor de los 66 años de edad, y sin diferencia significativa con respecto a lo registrado en la población colombiana para el año 2020, donde la mediana de edad en los casos nuevos fue 69 años (RIC: 63 – 75)[3] · Tampoco se denota cambio en el tiempo con los datos registrados en el estudio realizado por García y col (2013) en el que la mediana de edad fue 66 años (DE 7,6 años)[5].

El nivel de PSA de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tuvo alta variabilidad, con valores mayores a los registrados en los grandes estudios poblacionales. La mediana estuvo cercana a 8 y el promedio a 11, mientras en el estudio PRECISION (2018)[21] donde la mediana fue 6,75 ng/mL (RIC 5,16- 9,35) en el grupo de biopsia objetivizada por RM y en el estudio PROMIS (2018)[28] el promedio fue de 7.1 ng/mL (DE 2.9) [rango: 0.5–15.0], secundario al amplio rango manejado en nuestro estudio sin ser un criterio de exclusión niveles altos o bajos, adicional a que nuestra institución es un centro de remisión del oriente colombiano.

Se obtuvo una importante cantidad de datos del tacto rectal, alcanzando información de 80% de los pacientes analizados, siendo anormal en casi la mitad de ellos, mayor cantidad de datos que los reportados en los diferentes estudios. Un poco más de la mitad de la muestra de pacientes con tacto rectal anormal se les confirmó diagnóstico de cáncer de próstata; en los datos registrados por Garcia y col (2013)[5] 6,3% de los pacientes con cáncer presentaron TR anormal y ya en el estudio de Walsh y col (2014)[29] muestran que de 103 pacientes analizados, a 67% se les realizó biopsia por TR anormal, y en 35% se detectó cáncer de próstata. En el estudio PRECISION[21], 14,8% de los pacientes estudiados presentaron datos de tacto rectal anormal.

La prevalencia cáncer de próstata detectada con biopsia transrectal posterior a la realización de RM fue mayor a la registrada en estudios anteriores, con aumento en 16% en la detección de cáncer de próstata con respecto al estudio realizado por García y col (2013)[5], en la misma institución con prevalencia de 32,2%. No tenemos datos comparativos para detección de cáncer significativo dentro de la casuística local. La prevalencia del cáncer de próstata es similar a la detectada en el estudio PRECISION (2018)[21] con tasas de detección de carcinoma clínicamente significativo de 38% en el grupo de biopsia objetivada por RM- US transrectal y 26% en la box estándar. En el estudio dirigido por Cattarino y col (2019)[30] presentaron una tasa de detección de cáncer de próstata con técnica fusión RM-US fue de 53% y 49,03% de cáncer significativo, con diferencia con el reportado en el presente estudio, sin embargo es un estudio con menor cantidad de participantes y con objetivación de biopsia en lesiones categorizadas $\geqslant 4$.

El cáncer no significativo tuvo una baja prevalencia, detectado en menos del 5% de la cohorte, cumpliendo uno de los objetivos secundarios del presente estudio; en el estudio PRECISION[21]

la prevalencia de cáncer no significativo fue 9% en el grupo de biopsia RM-US Vs. 22% biopsia transrectal estándar, tasas aún mayores que las presentadas en nuestro estudio.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con antecedente de biopsia con reporte negativo para malignidad presentaron cáncer de próstata, y 40% cáncer clínicamente significativo, hallazgos similares a los reportados por Wysock y col (PROFUS trial, 2014)[31] donde la prevalencia de cáncer de próstata fue 44% en pacientes con antecedente de biopsia negativa y mayor de cáncer significativo, en donde 28,5% fueron Gleason ⩾7. En el estudio realizado por Wegelin (The FUTURE trial)[32], en los pacientes con antecedente de biopsia negativa, persistencia de sospecha de cáncer de próstata y RMmp con PIRADS ⩾3, la tasa de detección de cáncer y cáncer clínicamente significativo con las técnicas de biopsia fusión fue 49% y 33%, respectivamente, sin cambios entre las diferentes técnicas. En los hallazgos reportado por Cattarino y col[35], la prevalencia de cáncer de próstata fue mayor, con 51,8% de los pacientes con antecedente de biopsia negativa,, pero menor de cáncer significativo ya que 25,9% de los casos reportados en su estudio presentaron Gleason ⩾7.

No se presentó mayor diferencia en la ubicación de las lesiones según las zonas anatomo patológicas de McNeal, casi dos tercios de las lesiones sospechosas en resonancia se ubicaron en la zona periférica, y la mitad de las lesiones detectadas en la zona periférica presentaron cáncer de próstata y una alta proporción en el tercio medio (45,32%); Ghai y Toi (2012)[6] y el PIRADS v2.1[18] establecen que el 80% de los cáncer de próstata se ubican en la zona periférica, mientras en un estudio realizado en especímenes de próstata por Zhou y col (2020)[33] encontraron una prevalencia cáncer de próstata entre ápex y tercio medio 74% y 60% en la zona periférica, similar al presentado. Adicionalmente, hubo una alta tasa de cáncer de próstata en general (21,6%) en la zona transicional, mayor a la reportada en la literatura.[18,33]

En el presente estudio se identifica que la prevalencia del cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo presenta una tendencia al aumento a medida que incrementa el puntaje de categorización otorgado en el PIRADS v2.1. Es un comportamiento esperado según los datos reportados por Israël B y col (2019)[34] donde indican que el riesgo de cáncer y cáncer significativo según el PIRADS v2 son, respectivamente: PIRADS 3: 35-50% y 4-27% , PIRADS 4: 60-77% y 32- 60%, PIRADS 5: 91-95% y 67-83%. En el estudio PRECISION[21] encontraron que en las lesiones categorizadas como PIRADS 3 el 12% cáncer significativo, PIRADS 4: 60% y PIRADS 5: 83%, con prevalencias mayores, sin embargo, son estudios realizados con la versión previa del PIRADS (v2), con parámetros diferentes; Rudolf y col (2020)[35] realizó un estudio con la versión actual, PIRADS v2.1, donde encontró que la prevalencia de cáncer significativo para los PIRADS 3 fue 9,2%, PIRADS 4: 42% y PIRADS 5: 65%, similares a las encontradas en nuestro estudio.

No hubo una diferencia significativa en la prevalencia de cáncer y cáncer significativo detectada entre las técnicas de biopsia fusión cognitiva y con software- ecografía en tiempo real. Hay hallazgos controversiales al respecto; Wysock y col. (PROFUS trial- 2014)[31] muestra que prevalencia de cáncer de próstata con biopsia fusión objetivada con software fue de 32% Vs. 26,7% en biopsias con valoración visual de RM previa, y la prevalencia de cáncer significativo 20,3% Vs 15,1% en las dos técnicas respectivamente. Así mismo, Okishev y col

(2019)[36] encuentra que la detección de cáncer por biopsia cognitiva fue de 49,8% (20.8%-82%), y con software 52.5% (26.5%-69.7%) y concluye que la eficacia la biopsia cognitiva es comparable a la fusión con software; sin embargo, hay falta de conclusiones sólidas a favor de alguna de las técnicas por fusión.

Corroboramos en nuestra población que la densidad de PSA presenta una alta asociación con riesgo de cáncer de próstata y de cáncer clínicamente significativo, con un valor de corte de 0,15 ng/mL/cc, similar a lo reportado con la literatura actual. Satoshi y col (2017)[23] presentó que el PIRADS v2 y la densidad de PSA son predictores independientes de cáncer de próstata y cáncer significativo, densidad de PSA ≥0.15 ng/mL/mL (Sensib 99%, Especif 34%, VPP 59% y VPN 96%), la densidad PSA es un predictor independiente de cáncer próstata y cáncer clínicamente significativo. En el meta-análisis realizado por Zhi-Jun Feng y col (2017)[37] muestra que la densidad de PSA tiene sensibilidad 73%, E: 64% y puede ser apropiado en la detección de cáncer de próstata, fortaleciendo los hallazgos del presente estudio.

Se presentó cerca del 40% de correspondencia en las imágenes de US transrectal con las imágenes registradas en RMmp, de las cuales más de la mitad tuvieron diagnóstico de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo. Hay pocos estudios evaluando este parámetro, entre los cuales está van de Ven WJ y col (2016)[38], dónde 43% de las lesiones vistas en RM presentaban correspondencia con las imágenes de US, 58% de estas lesiones fueron positivas con Gleason 7 o superior. En uno de los estudios más recientes liderado por Choi y col. (2019)[39] encontró que las lesiones vistas por RMmp con correspondencia en US presentaron cáncer de próstata en 55,7% (151/271) y cáncer significativo 44,6% (121/271).

Las limitaciones de nuestro estudio se dan principalmente por la variabilidad interobservador, secundario a la curva de aprendizaje basados en la nueva estandarización dada por la nueva versión de PIRADS (v2.1) que se publicó en 2019. No excluimos volúmenes de próstata ni niveles de PSA extremos que pudo generar un sesgo de selección. Adicionalmente, El procedimiento realizado por nuestro equipo fue biopsia por sextantes (estándar) incluyendo las muestras del nódulo sospechoso identificado por RMmp por el mismo radiólogo y en el mismo momento, por lo cual limita la comparación entre las biopsias estándar y por técnicas fusión. La realización de las dos técnicas de biopsia fusión no fue un proceso aleatorizado generando un sesgo de aleatorización; sin embargo, no hubo diferencia significativa con respecto a la literatura actual. Las muestras tomadas fueron analizadas por dos laboratorios diferentes con procesamientos propios e independientes, sin relectura de los mismos. Por último, no teníamos datos de los hallazgos imagenologicos ni histopatológicos de las biopsias transrectales realizadas previamente en los pacientes que asistieron a segunda o tercera biopsia, pudiendo sesgar la interpretación de los resultados de este subgrupo, adicional a no poder realizar una comparación en la prevalencia de cáncer no significativo en la casuística local.

11. CONCLUSIONES

- La biopsia de próstata posterior a la realización de RMmp aumenta la detección de cáncer de próstata en 16% en comparación con la biopsia estándar, asociado a una alta tasa de detección de cáncer significativo.
- Con la técnica de biopsia guiada posterior a las imágenes por resonancia hay baja detección de cáncer no significativo, lo que puede generar un impacto al disminuir el sobre tratamiento de cáncer de próstata.
- El antecedente familiar y la edad de nuestra población tienen una presentación similar a la reportada a nivel mundial según los diferentes estudios poblacionales.
- La anormalidad del tacto rectal es un hallazgo clínico correlacional con patología maligna de la próstata.
- La densidad de PSA es una herramienta importante para establecer el riesgo de cáncer de próstata y puede ser útil como elemento de tamización y predictor de riesgo independiente de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo, sirviendo como ayuda a los urólogos en los pacientes con lesiones PIRADS 3.
- De los pacientes con antecedente de biopsia negativa, dos de cada 5 pacientes tienen cáncer (40% cáncer significativo; 5% no significativo), por lo cual, es importante la objetivación de la biopsia con los hallazgos de RMmp de próstata.
- Presentamos una baja sensibilidad y especificidad en la categorización del PIRADS v2.1, sin embargo, con hallazgos y comportamientos similares a los reportados en la literatura con la versión actual.
- Hay una tendencia al aumento de prevalencia de cáncer de próstata y cáncer clínicamente significativo en la categorización PIRADS v2.1, con alta predicción de riesgo en lesiones categorizadas como PIRADS 4 y 5.
- Como es conocido las lesiones malignas predominan en la zona periférica, sin embargo, encontramos mayor prevalencia de cáncer en la zona transicional.
- La correspondencia imagenológica RM- US presenta una alta asociación con riesgo de cáncer de próstata y cáncer significativo
- Con este estudio aportamos una actualización en la prevalencia de cáncer de próstata en nuestra población regional y se presenta como punto de partida, para estudios adicionales en el territorio colombiano, ya que es el primer estudio de evaluación de prueba diagnóstica del PIRADS v2.1 y de las biopsias guiadas por hallazgos en RMmp de próstata realizado en Colombia.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) N. Mottet y cols. SIOG guidelines on prostate cancer 2018. European association of Urology 2018.
(2) Global cancer observatory. International agency for research on cancer. World Health Organization. https://gco.iarc.fr/
(3) https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/una-mirada-al-cancer-de-prostata-en-colombia/
(4) Observatorio de salud pública de Santander. http://web.observatorio.co/informes-epidemiologicos/.
(5) García Viñas, Betty M., Mantilla Suárez, Juan C. Prevalencia de cáncer de próstata en la población masculina que asiste a toma de biopsia transrectal, en el servicio de radiología de la FOSCAL durante noviembre de 2012 y abril de 2013. Especialización en radiología e imágenes diagnósticas. UNAB.
(6) Ghai S, Toi A. Role of transrectal ultrasonography in prostate cancer. Radiol Clin North Am. 2012 Nov;50(6):1061-73.
(7) Ivo G. Schoots, Monique J. Roobol, Daan Nieboer, Chris H. Bangma, Ewout W. Steyerberg, M.G. Myriam Hunink. Magnetic Resonance Imaging–targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. EUROPEAN UROLOGY 68 (2015) 438–450.
(8) Lars Boesen. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. Dan Med J 2017;64(2):B5327.
(9) Joshua S. Jue., et. Al. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) Density: Defining the Optimal PSA Range and Patients for Using PSA Density to Predict Prostate Cancer Using Extended Template Biopsy. Urology. 2017 Jul;105:123-128.
(10) Shivani Pahwa, MD Nicholas K. Schiltz, PhD Lee E. Ponsky, MD Ziang Lu, BA. Mark A. Griswold, PhD Vikas Gulani, MD, PhD. Cost-effectiveness of MP imaging–guided strategies for Detection of Prostate cancer in Biopsy-naive Men.
(11) Hak Jong Lee, MD, Kwang Gi Kim, et al. Role of Transrectal Ultrasonography in the Prediction of Prostate Cancer. J Ultrasound Med 2006; 25:815–821.
(12) Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. BJU Int 2002;89:538–42.
(13) Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. Eur Urol 2013;63:214–30.
(14) Tobias Penzkofer and Clare M. Tempany-Afdhal. Prostate Cancer Detection and Diagnosis: The Role of MR and its Comparison to other Diagnostic Modalities – A Radiologist's Perspective. NMR Biomed. 2014 January; 27(1).
(15) Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. Rev Urol 2008;10:262–80.

(16) De Rooij M, Hamoen EHJ, F€utterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. Am J Roentgenol. 2014;202:343–351.
(17) Lucy A M Simmons y col. The PICTURE study: diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. British Journal of Cancer (2017), 1–7
(18) Prostate imaging reporting and data system. PIRADS® Versión 2.1. 2019. American College of radiology.
(19) Hiram Shaish, y col. Prostate MR Imaging An Update. Radiol Clin N Am. 2016.
(20) Joan C. Vilanova, Violeta Catalá, Ferran Algaba Oscar Laucirica. Atlas of Multiparametric Prostate MRI.
(21) Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. N Engl J Med 2018;378(19): 1767–1777.
(22) Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. Eur Urol. 2013;63:125-40.
(23) Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, Miyagawa T. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. BJU Int. 2017 Feb;119(2):225-233.
(24) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA 2015;313(4):390–7.
(25) Maurizio Del Monte. MRI/US fusion-guided biopsy: performing exclusively targeted biopsies for the early detection of prostate cancer. La radiologia medica (2018) 123:227–234.
(26) 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 2013;64:713–9.
(27) De Visschere PJL, Naesens L, Libbrecht L, Van Praet C, Lumen N, Fonteyne V, et al. What kind of prostate cancers do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2016;26:1098-107.
(28) Brown LC, Ahmed HU, Faria R, El-Shater Bosaily A, Gabe R, Kaplan RS, y col. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. Health Technol Assess. 2018 Jul;22(39):1-176.
(29) Walsh AL, Considine SW, Thomas AZ, Lynch TH, Manecksha RP. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study. Br J Gen Pract. 2014 Dec;64(629):e783-7.
(30) Cattarino S, Forte V, Salciccia S, Drudi FM, Cantisani V, Sciarra A, Fasulo A, Ciccariello M. MRI ultrasound fusion biopsy in prostate cancer detection: Are randomized clinical trials reproducible in everyday clinical practice? Urologia. 2019 Feb;86(1):9-16.
(31) Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, Melamed J, Taneja SS. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-

ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. Eur Urol. 2014 Aug;66(2):343-51.
(32) Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, Bosch JLHR, Barentsz JO, Somford DM, van Melick HHE. 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;75(4):582-590.
(33) Zhou Y, Mai Z, Yan W, Chen Y, Zhou Z, Xiao Y, Wang W, Shang Z, Yuan R, Ji Z, Li H. The characteristics and spatial distributions of prostate cancer in autopsy specimens. Prostate. 2021 Feb;81(2):135-141.
(34) Israël B, Leest MV, Sedelaar M, Padhani AR, Zámecnik P, Barentsz JO. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 2: Interpretation. Eur Urol. 2020 Apr;77(4):469-480.
(35) Rudolph MM, Baur ADJ, Cash H, Haas M, Mahjoub S, Hartenstein A, Hamm CA, Beetz NL, Konietschke F, Hamm B, Asbach P, Penzkofer T. Diagnostic performance of PI-RADS version 2.1 compared to version 2.0 for detection of peripheral and transition zone prostate cancer. Sci Rep. 2020 Sep 29;10(1):15982.
(36) Okishev AV, Govorov AV, Vasilyev AO, Bormotin AV, Pushkar DY. [Fusion biopsy of the prostate]. Urologiia. 2019 Jul;(3):142-148. Russian.
(37) Feng ZJ, Xue C, Wen JM, Li Y, Wang M, Zhang N. PSAD Test in the Diagnosis of Prostate Cancer: a Meta-Analysis. Clin Lab. 2017 Jan 1;63(1):147-155.
(38) van de Ven WJ, Sedelaar JP, van der Leest MM, Hulsbergen-van de Kaa CA, Barentsz JO, Fütterer JJ, Huisman HJ. Visibility of prostate cancer on transrectal ultrasound during fusion with multiparametric magnetic resonance imaging for biopsy. Clin Imaging. 2016 Jul-Aug;40(4):745-50.
(39) Choi MH, Lee YJ, Jung SE, Lee JY, Choi YJ. Prostate cancer detection rate according to lesion visibility using ultrasound and MRI. Clin Radiol. 2019 Jun;74(6):474-479.