

DIAGNÓSTICO CÁNCER DE PRÓSTATA 2021

RECOMENDACIONES
ASOCIACIÓN ANDALUZA
DE UROLOGÍA



AUTORES / REVISORES

Autores

Enrique Gómez Gómez. *Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba*

Guillermo Lendínez Cano. *Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*

Ignacio Puche Sanz. *Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada*

Miguel E. Jiménez Romero. *Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz*

Revisores

José Ignacio Abad Vivas-Pérez. *Hospital Universitario de Torrecárdenas de Almería*

José Luis Álvarez Ossorio. *Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz*

Jaime Bachiller Burgos. *Hospital San Juan de Dios de Aljarafe*

José Manuel Cózar Olmo. *Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada*

Emilio García Galisteo. *Hospital Regional Universitario de Málaga*

Bernardo Herrera Imbroda. *Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga*

Álvaro Juárez Soto. *Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.*

Rafael Medina López. *Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*

Juan Moreno Jiménez. *Hospital Universitario de Jaén*

Guillermo Pedrajas de Torres. *Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva*

PRÓLOGO

Desde la Asociación Andaluza de Urología nos gustaría presentarte este Documento de ayuda en el diagnóstico del Cáncer de Próstata. Este documento fue concebido durante la presidencia de la Dra. María José Requena y ha sido elaborado inicialmente por miembros de la Asociación Andaluza de Urología y posteriormente revisado y comentado por los autores y otros urólogos expertos en cáncer de próstata que hemos intentado sean una amplia representación de la urología andaluza, siendo el resultado final este documento que podéis consultar. En el mismo se realizan una serie de recomendaciones actualizadas sobre diagnóstico precoz, consejo genético y diversos aspectos del diagnóstico del cáncer de próstata que incluyen el valor del PSA, calculadoras de riesgo, resonancia magnética y test diagnósticos sobre diferentes marcadores. Finalmente se revisan los diferentes aspectos relativos a la biopsia de próstata.

Desde la Asociación Andaluza de Urología quiero expresar mi agradecimiento a los autores y revisores, esperando que este documento nos sirva en el día a día en beneficio de nuestros pacientes.

JUAN MORENO JIMÉNEZ

Presidente de la Asociación Andaluza de Urología.



ÍNDICE

A. EPIDEMIOLOGÍA	5
B. RECOMENDACIONES DE SCREENING O DIAGNÓSTICO PRECOZ	6
C. FOTOGRAFÍA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA DE PRÓSTATA EN NUESTRO MEDIO	8
D. CONSEJO GENÉTICO Y CÁNCER DE PRÓSTATA	13
E. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA	15
E1. Herramientas actuales para la toma de decisiones de biopsia	15
E1.1. Tacto rectal	15
E1.2. PSA	15
E1.3. Derivados del PSA	16
E1.4. Calculadoras de riesgo (ERSPC /PCPT)	16
E2. Resonancia Magnética. El papel de la RM en el diagnóstico del CaP	18
E2.1. ¿Resonancia nuclear magnética biparamétrica o multiparamétrica? ¿Existen diferencias entre ambas?	19
F. OTROS MARCADORES:	22
F1. SelectMDx	22
F2. Marcadores sanguíneos	24
F2.1. Prostate Health Index (PHI)	24
F2.2. 4Kscore	24
G. BIOPSIAS DE PRÓSTATA DE REPETICIÓN, ¿CUÁNDO?	26
G1. Indicaciones para repetir una biopsia de próstata, tras una previamente negativa	26
G2. Utilidad de los biomarcadores en la selección de pacientes para nueva biopsia prostática	26
H. MICROULTRASONIDOS	28
I. APROXIMACIÓN A LA BIOPSIA DE PRÓSTATA	29
I1. Preparación para la biopsia	31
PROPUESTA RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PROSTATA	34

A. EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad el cáncer de próstata (CaP) es el tumor más frecuente en los varones de los países desarrollados y supone una importante causa de mortalidad, pero sobre todo de morbilidad, en un segmento de la población muy amplio, con un extenso coste¹. A nivel mundial se sitúa como segundo tumor más frecuente en varones con 1,41 millones de casos estimados en 2020². Concretamente en España existe una incidencia estandarizada por edad de unos 70 casos por 100.000 habitantes año en 2010³ y algo similar 73,1 casos/100.000 habitantes/año en 2018⁴. La diferencia entre la elevada incidencia y la mortalidad radica en la existencia de cierto grupo de tumores de características más indolentes que no tendrán impacto en la supervivencia del paciente⁵, pero cuyo tratamiento si impactará en su calidad de vida.

B. RECOMENDACIONES DE SCREENING O DIAGNÓSTICO PRECOZ

A pesar del impresionante impacto que supuso en los 90 la introducción del PSA como marcador el diagnóstico de CaP, su falta de especificidad y efectos colaterales llevo a la USPSTF 2012 a realizar una recomendación en contra de su utilización como screening⁶ en base a que los grandes estudios y los meta-análisis realizados sobre los mismos no habían encontrado de forma global una reducción en la mortalidad global en la realización del screening⁷. Si bien, tras la disminución de la utilización el PSA, diversos estudios han señalado un aumento de la incidencia de enfermedad más avanzada^{8,9}.

Además, actualizaciones recientes del estudio de screening europeo muestran un beneficio en la reducción del riesgo de muerte (21% o incluso 29% si se ajusta por protocolo), con una disminución del número de pacientes que se realizan screening y número de pacientes tratados para evitar una muerte (570 y 18, respectivamente) a un seguimiento a 16 años¹⁰.

En base a estos datos, la USPSTF en 2018¹¹ cambia su recomendación a Grado C. Así hace también la asociación europea de urología (EAU), sin olvidar el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento¹². Este documento establece una recomendación y posicionamiento a favor del diagnóstico precoz y screening oportunista, siempre teniendo en cuenta una serie de factores que se desarrollaran más adelante en el documento y teniendo como base la utilización de herramientas más allá del PSA para seleccionar qué pacientes deben someterse a una biopsia de próstata.

Propuesta / síntesis evidencia:

1. En la actualidad no existen políticas poblacionales para el screening de población masivo en el CaP.
2. Recientemente, existe una promoción activa para su implantación por parte de la Asociación Europea de Urología (EAU).
3. La detección precoz (screening oportunista) debe ser informada y compartida entre médico y paciente, teniendo en cuenta las ventajas e inconvenientes, siempre que el paciente tenga al menos entre 10-15 años de expectativa de vida.

Se ofrecerá a:

- i. Varones en el intervalo de edad de 45-50 a 70 años. Entre 70-75 años solo aquellos pacientes sin ningún problema de salud y muy buena expectativa de vida.
 - ii. Varones por encima de 40 años con historia familiar de CaP o afroamericanos.
 - iii. El screening en mayores de 75 años se debe realizar únicamente en pacientes con buen estado de salud sin o con escasas comorbilidades (sobre todo en aquellos que no han realizado previamente determinación de PSA o este está en ascenso) de cara a detectar un pequeño porcentaje de cánceres agresivos. Generalizar PSA a esta edad puede conllevar riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento.
4. A la hora de solicitar el screening es importante:
 - a. Las infecciones, eyaculaciones, instrumentaciones urológicas o rectales, pueden alterar el PSA. Estas situaciones se deben avisar y/o resolver antes de realizar una confirmación con nueva determinación.
 - b. La explicación y conocimiento por parte del paciente lo que conlleva la realización de la prueba conociendo que:
 - i. Una parte de los enfermos se benefician de la realización del screening, conllevando un aumento en la supervivencia cáncer específica a partir de los 12 años. Que 1 de cada 5-7 puede presentar alteración del PSA durante el protocolo, conllevando la necesidad de proseguir estudio con posible necesidad de biopsia (prueba con un 1-5 % de complicaciones), y riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento (20-30%).

C. FOTOGRAFÍA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA DE PRÓSTATA EN NUESTRO MEDIO

El siguiente esquema (figura 1) refleja la situación de los pacientes que se someten a biopsia de próstata para detección de CaP en el año 2018 (obtenido de registros del proyecto ONCOCHECK: Córdoba-Andalucía (H2020-EU.3.1.3. N° 738707).

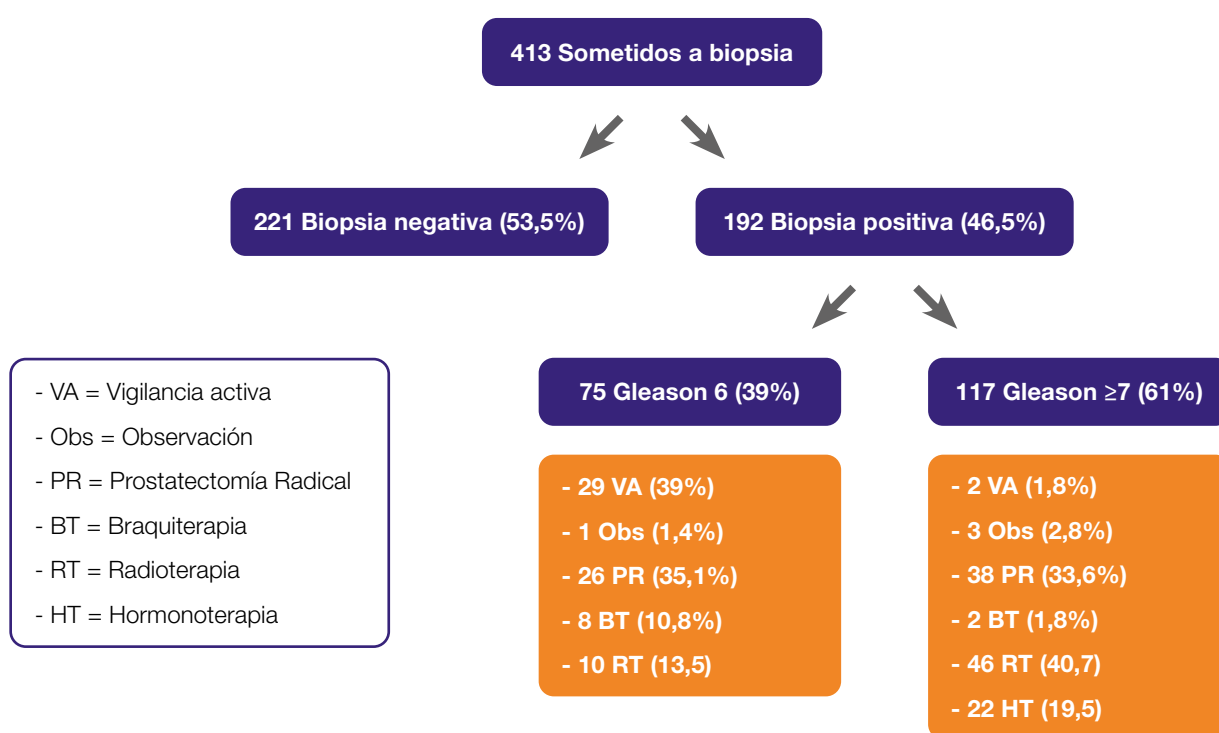


Figura 1. Fotografía de los pacientes que se someten a biopsia de próstata en nuestro medio.
 (fuente: registros del proyecto ONCOCHECK: Córdoba-Andalucía (H2020-EU.3.1.3. N° 738707)

Como se observa, existe una mayoría de pacientes cuya biopsia de próstata es negativa que corresponderían anualmente a más de 200 biopsias de próstata. Sabiendo que entre las complicaciones mayores se encuentra la posibilidad de que un 1-5 % de los pacientes puedan necesitar ingreso por infección o hematuria relevante¹³, supone que alrededor de 10 pacientes al año sufrirán una iatrogenia aparentemente innecesaria.

Es importante recalcar que esta población ya se ajustaba a las recomendaciones internacionales 2018 en las cuales todos los pacientes con biopsia previa negativa y persistencia de sospecha tumoral eran sometidos a una Resonancia Magnética (RM) previa a la selección y realización de más biopsias. Este hecho se refleja claramente en que el porcentaje de pacientes que son positivos en 2º biopsia o más es similar. De hecho, al comparar los 133 pacientes con biopsia previa negativa frente a los 280 en primera biopsia la tasa de detección fue de 47,4 y 46 % para cualquier cáncer y de 29,3 y 27 % para cáncer

considerado significativo, respectivamente. La justificación de estos resultados es la mejor selección de pacientes por RM con la biopsia dirigida gracias al estudio con ecógrafo con co-registro de imágenes para dirigir la biopsia.

Sin embargo, se observó que hasta un 19% de pacientes pueden no ser candidatos (o no se indicó en práctica clínica) a la realización de una RM, y realizando una comparación entre ellos objetivamos como la tasa de detección de cáncer significativo en aquellos que no se ha realizado RM es un 5% menor, sabiendo además que hasta en un 38% de los pacientes con RM las lesiones eran de sospecha intermedia o baja (PIRADS ≤ 3). Al evaluar específicamente los pacientes con PIRADS 2 (sospecha tumoral baja) en la práctica clínica habitual sobre los 800 pacientes del estudio ONCOCHECK se estudiaron 41 pacientes (5,1%), solo tres de los cuales presentaron tumor significativo (Gleason ≥ 7). Además, la reevaluación posterior del radiólogo con más experiencia demostró lesiones sospechosas (PIRADS 3-5) en esos mismos pacientes. A pesar de ello, entre los pacientes con PIRADS 2-3 solo 1 de cada 4 tenía tumor y solo 1 de cada 6-7 un cáncer significativo (Gleason ≥ 7) frente a 56-85% de tumores en PIRADS 4-5 y 36-64% de cáncer significativo (Gleason ≥ 7).

Explorando la población que más dudas provoca al clínico en cuanto a la indicación de biopsia como son los pacientes con PSA <10ng/ml y tacto rectal normal¹⁴ (con recomendación por parte de las guías Europeas 2020 de complementar con más información procedente de otras herramientas como marcadores en fluido o imagen) sin ingesta de inhibidores de 5 alfa-reductasa y en primera biopsia, el análisis actual nos dice lo siguiente:

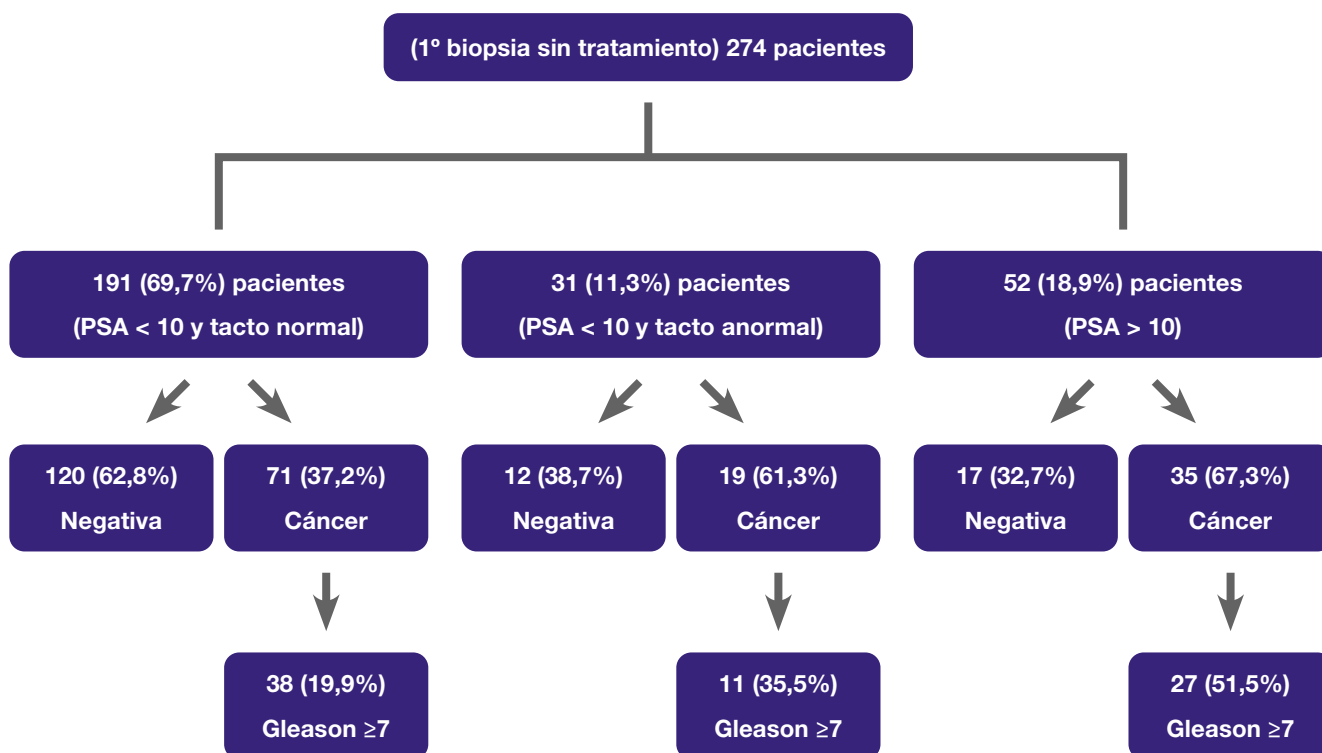


Figura 2. Fotografía de los pacientes que se someten a primera biopsia en nuestro medio.
 (fuente: registros del proyecto ONCOCHECK: Córdoba-Andalucía (H2020-EU.3.1.3. Nº 738707)

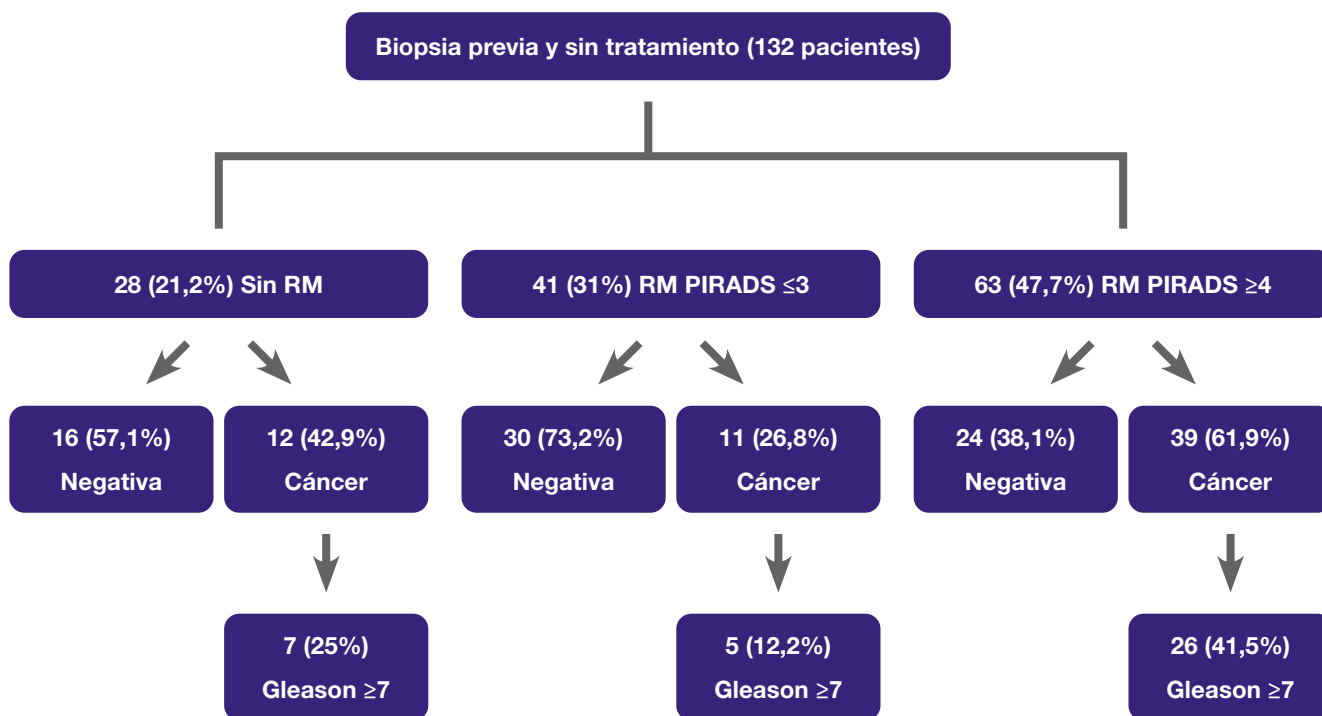


Figura 3. Fotografía de los pacientes que se someten a segunda biopsia en nuestro medio.
(fuente: registros del proyecto ONCOCHECK: Córdoba-Andalucía (H2020-EU.3.1.3. N° 738707)

Resumiendo, en pacientes sin biopsia previa parece claro que el grupo que más incertidumbre y baja rentabilidad de manejo es el grupo de pacientes con PSA menor a 10 y tacto rectal normal. Este perfil de pacientes en la serie representa un porcentaje importante, siendo el 90 % de ellos por debajo de los 75 años.

En práctica clínica se utiliza habitualmente el PSA libre como otro indicador para apoyar la decisión de biopsia siendo, aproximadamente cuando es menor de 25-30%, más probable la presencia tumoral y por tanto la indicación. Si estrictamente ponemos un punto de corte en 20%, aunque claramente se podría mejorar la rentabilidad, aún existiría un 10% de pacientes con cáncer significativo (Gleason ≥ 7) que se quedaría sin diagnosticar, que sería un 25% del total de cánceres Gleason ≥ 7 en este grupo de pacientes.

	Cáncer significativo/ PSA libre	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 20%	No cáncer significativo	14	14,3
	Cáncer significativo	27	27,6
	Total	41	41,8
	No cáncer	57	58,2
	Total	98	100,0
Mayor de 20%	No cáncer significativo	19	21,8
	Cáncer significativo	9	10,3
	Total	28	32,2
	No cáncer	59	67,8
	Total	87	100,0

En el caso que igualmente se utilizase la densidad de PSA calculada por el volumen prostático en el día de la biopsia (aproximación ideal pero no real), aún quedarían un 14% de pacientes con cáncer significativo (Gleason ≥ 7) sin diagnosticar.

	Cáncer significativo/ PSA libre	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 0,15	No cáncer significativo	21	16,2
	Cáncer significativo	19	14,6
	Total	40	30,8
	No cáncer	90	69,2
	Total	130	100,0
Mayor de 0,15	No cáncer significativo	12	22,2
	Cáncer significativo	17	31,5
	Total	29	53,7
	No cáncer	25	46,3
	Total	54	100,0

Referencias para secciones A-C:

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 Jan 12 [cited 2021 Jan 16];71(1):7–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21654>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, *et al.* Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* [Internet]. 2021 Apr 22 [cited 2021 Apr 26]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818764/>
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, *et al.* [National prostate cancer registry 2010 in Spain]. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2013;37(1):12–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102541>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Jan 12];68(6):394–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, *et al.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016;40(2):244–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179>
6. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement [Internet]. Vol. 157, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2012 [cited 2021 Apr 26]. p. 120–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801674/>
7. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: A review of current evidence [Internet]. Vol. 311, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2014 [cited 2021 Mar 18]. p. 1143–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643604/>
8. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, *et al.* Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA* [Internet]. 2015;314(19):2054–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575061>
9. 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 2021 Mar 18];3(5):705–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28033446/>
10. 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(Figure presented.). *Eur Urol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Apr 26];76(1):43–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824296/>
11. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, *et al.* Screening for prostate cancer USPpreventive servicestaskforcerecommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Apr 26];319(18):1901–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801017/>
12. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, *et al.* Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2014;65(6):1046–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439788>
13. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, *et al.* Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* [Internet]. 2013;64(6):876–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356>
14. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent [Internet]. *European Urology*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172724/>.

D. CONSEJO GENÉTICO Y CÁNCER DE PRÓSTATA

En los últimos años se ha generado gran cantidad de conocimiento acerca de la relación entre las mutaciones en los genes reparadores del ADN y el cáncer de próstata. El desarrollo en las técnicas de detección y la potencial aplicabilidad de tratamientos dirigidos sobre estas alteraciones han propiciado la promoción de distintas recomendaciones sobre su detección, las cuales deben ser conocidas por el urólogo.

Una de las guías de práctica clínica que ha revisado más en profundidad este tema es la **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. En su última versión 2020, recomienda realizar una prueba de detección de mutaciones germinales en genes reparadores de ADN en alguno de los siguientes supuestos¹:

Criterio de historia familiar:		
1. Padre o hermano o múltiples miembros de la familia diagnosticados con CaP ISUP \geq 2 antes de los 60 años o que hayan fallecido por CaP		
2. Historia familiar de mutaciones germinales en genes reparadores.		
3. \geq 3 de estos tumores diagnosticados en la misma rama familiar: vía biliar, mama, colorrectal, endometrio, gástrico, riñón, melanoma, ovario, pancreático, intestino delgado, urotelial o próstata (ISUP \geq 2).	Histología de carcinoma intraductal*	Ca próstata alto riesgo o metastásico

De acuerdo a estas guías, en cualquiera de estos tres supuestos estaría recomendado solicitar estudio de mutaciones germinales de los genes reparadores de ADN, el cual debería incluir especialmente BRCA2 y MSH2, pero también BRCA1, ATM, CHECK2, PALB2, MSH6 y MLH1.

La determinación de mutaciones germinales en genes reparadores del ADN ha demostrado su potencial utilidad en el escenario del screening oportunista del CaP. Recientemente se han publicado los resultados del estudio IMPACT², un estudio multicéntrico en el que se estudiaron 3.027 varones en edad de screening (entre 40 y 69 años) divididos en portadores de mutación (BRCA 1 y 2) y no portadores de mutación. Se siguieron ambos brazos durante 3 años y en el caso de que el PSA subiera por encima de 3 se les realizaban una biopsia. Los resultados demostraron que los portadores de mutaciones en BRCA2 tenían mayor incidencia, edad más temprana al diagnóstico e histología más agresiva de Ca próstata en comparación con los no portadores.

* A pesar de estos avances y evidencia creciente, todavía no está clara la utilidad clínica y el coste beneficio de la solicitud masiva de estas determinaciones en los pacientes con CaP. El consejo genético en cáncer de próstata constituye un área de investigación en plena efervescencia, por lo que es probable que éstas y otras recomendaciones vayan adaptándose a corto-medio plazo de acuerdo a la creciente evidencia. Por ejemplo, recientemente varios estudios han puesto de manifiesto que la histología intraductal o cribiforme, aunque inicialmente asociados a mutaciones germinales de BRCA2 en estudios retrospectivos, no parecen estar asociados entre sí en estudios controlados³.

Actualmente, en varones portadores de mutaciones en BRCA2 se recomienda comenzar un screening de PSA temprano (a los 40 años) y con mayor frecuencia (anual).

El consejo genético en CaP parece haber llegado para quedarse. Es por ello, de gran importancia que se inicie una concienciación colectiva a este respecto y se pongan en marcha protocolos y circuitos que garanticen la accesibilidad de los pacientes a estas tecnologías con la seguridad y garantías necesarias.

Referencias para sección D:

1. Carrol PR, Parsons JK, Carlsson R, Castle EP, Catalona WJ, Dahl DM, *et al.* NCCN Guidelines Version 1.2020 Prostate cancer early detection.
2. Page E, Bancroft EK, Brook M, Assel M, Al Battat *et al.* Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 2019 Dec;76(6):831-842. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.019.
3. Lozano R, Salles DC, Sandhu S, Olmos D, Lotan T, Castro E. Association between BRCA2 alterations and intraductal and cribriform histologies in prostate cancer *Eur J Cancer*. 2021 April; 147:74-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.027>

E. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

E1. Herramientas actuales para la toma de decisiones de biopsia

E1.1. Tacto rectal (TR)

El tacto rectal está recomendado como exploración complementaria en pacientes que realizan PSA, independientemente del valor de este. En solitario no se recomienda como herramienta diagnóstica de cáncer de próstata.¹

En pacientes con elevación de PSA, un TR sospechoso suele estar relacionado con mayor tasa de diagnóstico de cáncer de próstata y con mayor agresividad del mismo.²

El valor predictivo positivo del TR oscila entre 4-21% si $PSA < 3 \text{ ng/ml}^3$. La EAU lo considera sin matices un criterio de biopsia⁴, sin embargo, el grupo de trabajo de la NCCN considera que el TR sugestivo, con PSA en rango normal, puede dar lugar a muchas biopsias innecesarias y recomienda que este sea claro para indicar biopsia. En la base de datos de la SEER solo el 0,4% de los pacientes diagnosticados de CaP entre 2004 y 2007 con TR sugestivo y $PSA < 2,5 \text{ ng/ml}$ tenían CaP grado $\geq 4^5$.

E1.2. PSA

El PSA es una glicoproteína secretada por las células prostáticas y cuya función es facilitar la movilidad de los espermatozoides. Por mecanismos desconocidos entra en la circulación y es allí donde es medida mediante diferentes anticuerpos.

El PSA ha demostrado en varios ensayos clínicos, que su uso como detección precoz de cáncer de próstata, ha reducido la mortalidad por cáncer específica. Sin embargo, es también bien conocido el riesgo de sobrediagnóstico y en ocasiones sobretratamiento de tumores de características indolentes, cuyas secuelas suponen una merma en la calidad de vida del paciente⁶.

Es importante la confirmación del valor, si este está en rango patológico, ya que se puede normalizar hasta en un 25% de ocasiones⁷.

No es un marcador de cáncer específico y la mayoría de los pacientes con valores alterados no se diagnostican de CaP. El riesgo aumenta según va aumentando el valor de PSA, pero se pueden diagnosticar hasta un 15% de pacientes con menos de 4 ng/ml de PSA⁸. Con un PSA mayor de 10 ng/ml hay un 67% de detección de CaP mediante biopsia transrectal⁹.

El punto de corte en nuestro medio suele ser 3 ng/ml , este valor tiene una sensibilidad del 32% y una especificidad del 87%.¹⁰

Las infecciones, eyaculaciones, instrumentaciones urológicas o traumas pueden alterar el PSA. El uso de antibióticos tiene poco papel en pacientes asintomáticos con elevación de PSA¹¹.

Inhibidores de 5 alfa reductasa pueden reducir el PSA hasta un 50% tras 6-12 meses de uso, aunque este efecto es muy variable y puede dar lugar a confusión¹². Una elevación progresiva de PSA, tras la consecución del nadir al comienzo de tratamiento, puede ser una estrategia más fiable para el diagnóstico que la multiplicación de su valor x2 en caso de tratamiento con 5 ARI¹³.

E1.3. Derivados del PSA

Existen una serie de derivados del PSA que son utilizados para intentar aumentar los valores predictivos de este.

La velocidad de aumento de PSA mayor a 0,35 ng/ml/año se ha relacionado con mayor probabilidad de CaP (siempre tras confirmar la subida y con un mínimo de 3 determinaciones). Esto no se ha confirmado posteriormente, tras revisiones sistemáticas de la evidencia¹⁴ y parece que podría aumentar el sobrediagnóstico y sobretratamiento dentro de un programa de screening¹⁵.

Estudios apuntan a que un cociente de **PSA libre** y PSA total menor del 25% detecta el 95% de los tumores evitando un 20% de biopsias (16%), está indicado en pacientes con biopsia previa y niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml.

La densidad de PSA requiere ecografía transrectal y resulta del cociente entre el PSA y el volumen prostático en cc. A menor valor, mayor probabilidad de patología benigna. En principio se toma normalmente 0,15 como punto de corte. Ofrece similar capacidad discriminativa que el % de PSA libre y requiere ecografía por lo que no se incluye de rutina en el estudio inicial por elevación de PSA (16%).

Algunos estudios sugieren su uso en caso de RM negativa para evitar la biopsia¹⁷ y la NCCN lo recoge como posibilidad en su algoritmo diagnóstico¹.

Ninguna de estas determinaciones está recomendada por si solas para decidir la realización de biopsia. EAU plantea su dudoso valor clínico y NCCN apunta la necesidad de tomarlas como ayuda a la decisión conjunta con el paciente de indicar biopsia.

E1.4. Calculadoras de riesgo (ERSPC /PCPT)

Para reducir el número de nuevas biopsias y minimizar el sobrediagnóstico se han desarrollado las calculadoras de riesgo.

Las dos calculadoras de riesgo más usadas son:

- ✓ **PCPT-RC:** Cohorte EEUU: <https://riskcalc.org/PCPTRC/>
- ✓ **ERSPC-RC:** Cohorte Europea: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/>

Ambas están basadas en ensayos clínicos^{2,18} sobre el screening de CaP y son similares en su capacidad de predecir CP significativo¹⁹.

ERSPC en su nueva versión de 2019 que incluye edad y RM, tomando como punto de corte un riesgo de CaP significativo del 5%, perdería únicamente un 3% de tumores > ISUP 1 ahorrando un 27% de biopsias²⁰, si bien estos datos suelen empeorar algo posteriormente en las validaciones externas que se han realizado de las versiones anteriores de la calculadora²¹.

Referencias para sección E1:

1. Carrol PR, Parsons JK, Carlsson R, Castle EP, Catalona WJ, Dahl DM, *et al.* NCCN Guidelines Version 1.2020 Prostate cancer early detection.
2. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, *et al.* Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529-534.
3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, *et al.* Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol* 2017;197(2s):S200-S207.
4. Mottet N, Cornford P, Van der Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. 2020.
5. Hattangadi JA, Chen MH, D'Amico AV. Early detection of high-grade prostate cancer using digital rectal examination (DRE) in men with a prostate-specific antigen level of < 2.5 ng/mL and the risk of death. *BJU Int* 2012;110:1636-1641.
6. Loeb S, Bjurlin M, Nicholson J, Tammela TL, Penson D, Ballentine Carter H, Peter Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;65(6): 1046-1055.
7. Lavalley LT, Binette A, Witiuk K, Clossen S, Mallik R, Fergusson DA. Reducing the Harm of Prostate Cancer Screening: Repeated Prostate-Specific Antigen Testing. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(1):17-22.
8. Thomson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, *et al.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-2246.
9. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Copley DE, Yuan JJJ, *et al.* Measurement of Prostate-Specific Antigen in Serum as a Screening Test for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
10. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, *et al.* Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen in Men With an Initial PSA Level of 3.0 ng/mL or Lower. *JAMA* 2005; 294(1):66-71.
11. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int* 2013;112:925-929.
12. Brawer MK, Lin DW, Williford WO, Jones K, Lepor H. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study #359. *Prostate* 1999;39(4):234-9.
13. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, *et al.* Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int* 2012; 109(8):1162-9.
14. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic Review of Pretreatment Prostate-Specific Antigen Velocity and Doubling Time As Predictors for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.
15. Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative PSA-based prostate cancer screening strategies. *Ann Intern Med* 2013;158(3):145-153.
16. Partin AW, Brawer MK, Subong ENP, Kelley CA, Cox JL, Bruzek DJ, *et al.* Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1(4):197-203.
17. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup KC. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol* 2019;2:311-319.
18. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
19. Gomez Gomez E, Salamanca Bustos JJ, Carrasco Valiente J, Fernandez Rueda JL, Ana Blanca A, Valero Rosa J, *et al.* Observational study comparing the accuracy/variability between the ERSPC and the PCPT risk calculators for the prediction of significant prostate cancer in patients with PSA <10 ng/mL. *BMJ Open* 2019;9:e031032.
20. Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM, Schoots IG, Chiu PK, Osses DF. 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; 75:310 - 318.
21. Foley RW, Lundon DJ, Murphy K, Murphy TB, Galvin DJ, Watson RWG. Predicting prostate cancer: analysing the clinical efficacy of prostate cancer risk calculators in a referral population. *Ir J Med Sci* 2015;184:701-6.

E2. Resonancia Magnética. El papel de la RM en el diagnóstico del CaP

En el procedimiento diagnóstico del cáncer de próstata, la resonancia magnética (RM) es actualmente la prueba de referencia en la búsqueda de lesiones diana sospechosas de malignidad. Con el objetivo de introducirla en la práctica clínica, se han llevado a cabo protocolos y recomendaciones sobre la interpretación de ésta, mejorando la precisión y el rendimiento de las biopsias de próstata.

La RM debe ser multiparamétrica, es decir, incluir secuencias morfológicas T2 (plano axial y sagital), y secuencias funcionales de perfusión y difusión (alto valor de $b \geq 1.400$), o al menos secuencias morfológicas y de difusión (biparamétrica). El informe debe ser estandarizado y detallado, aportando la medición del volumen prostático y una descripción de cada una de las áreas sospechosas (o diana). La puntuación de sospecha para estas áreas debe darse de acuerdo con la última versión del sistema PI-RADS disponible. La puntuación es una escala de 5 puntos que evalúa la probabilidad de un cáncer clínicamente significativo, que va desde «muy baja» (PI-RADS 1-2) a «alta-muy alta» (PI-RADS 4-5). El PI-RADS 3 corresponde a una probabilidad intermedia. Las áreas diana, a veces múltiples, se describen en un diagrama normalizado que muestra los objetivos con su ubicación y puntuación de sospecha, y preferentemente una hoja resumen. Lo ideal es que se indique el tamaño de las áreas diana. En la actualidad la recomendación es seguir la versión PIRADS v2.1¹.

La RM va a permitir identificar zonas sospechosas, participando en la evaluación del riesgo de biopsias positivas, junto con otros datos clínicos y biológicos. El rendimiento de la RM depende tanto de la agresividad como del volumen del tumor, con una muy buena sensibilidad para los grados ISUP ≥ 2 (Gleason ≥ 7). Su valor predictivo negativo (VPN) es cercano al 90% para la detección de una lesión clínicamente significativa (Gleason ≥ 7 (3+4), longitud del tumor de 6 mm). En otras palabras, el riesgo de pasar por alto un cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs) por medio de una RM, varía del 5 al 15% dependiendo de la serie. Un reciente metaanálisis², analiza el valor predictivo positivo (VPP) de la RM multiparamétrica (RMmp), en la detección de CaP clínicamente significativo en biopsias dirigidas, de acuerdo con la versión 2 PI-RADS. Subraya que el VPP de la RMmp, depende en gran medida de la prevalencia de la enfermedad, y que los principales factores que afectan a este VPP son las puntuaciones PI-RADS y la situación previa en relación a la biopsia (negativa o no realizada). Se informa de un VPP bajo para lesiones PI-RADS 3, mientras que aún es subóptimo en lesiones PI-RADS 4-5. Por tanto, concluyen que el VPP de lesiones altamente sospechosas no es lo suficientemente alto para omitir el muestreo sistemático de la próstata.

El estudio PROMIS comparó el rendimiento diagnóstico de la RM y una serie de biopsias transrectales sistemáticas, utilizando la presencia de un cáncer significativo en biopsias de saturación transperineal de referencia como criterio de valoración. En este ensayo, el valor VPN de la RM fue significativamente mayor que el de las biopsias estándar, con un riesgo de aproximadamente el 10% de cáncer no detectado por la RM, no siendo en ningún caso un patrón de ISUP 3 o mayor. El rendimiento de la RM también depende de la prevalencia del CaP en la población estudiada y de la experiencia del radiólogo. Aquellos de un volumen inferior a 1 cm³ y bien diferenciados (Gleason ≤ 6) son más difíciles de detectar. En diferentes publicaciones, la tasa de RM negativa en una población de pacientes sometidos a una primera serie de biopsias, es globalmente del 20%. Por lo tanto, podemos decir que la realización sistemática de una RM antes de una primera serie de biopsias podría evitar un porcentaje significativo de biopsias innecesarias. Sin embargo, una RM negativa no descarta la presencia de un cáncer indolente y no significativo (20-30%)³.

Hasta 2018, la RM sólo se recomendaba antes de la segunda serie de biopsias para ayudar en la decisión de efectuar rebiopsias y orientar las biopsias hacia lesiones diana no muestreadas por las biopsias sistemáticas. Ese año, dos estudios prospectivos multicéntricos evaluaron el papel de la RM en una población sin biopsia previa y cambiaron las recomendaciones. El estudio PRECISION^{4,5} comparó un procedimiento de diagnóstico estándar, con la realización de biopsias sistemáticas con un enfoque que integraba la RM

multiparamétrica (RMmp) y las biopsias dirigidas. De una población de 500 pacientes sin biopsia previa, la mitad se sometió a biopsias transrectales sistemáticas estándar. La segunda mitad se sometió a una RM, llevándose a cabo biopsia dirigida si la RM mostraba un objetivo (PI-RADS \geq 3). La tasa de detección de CaP de grado ISUP \geq 2 fue significativamente mayor en el brazo con RM (38% frente al 26%, $p = 0,005$), lo que confirma el interés de la RM en la situación previa a la biopsia. El número de pacientes con cáncer clínicamente no significativo fue mucho menor en el grupo de RM (9% frente al 22%, $p < 0,001$).

El «MRI-FIRST» es un estudio prospectivo multicéntrico francés que incluye 275 pacientes, sin biopsia previa y candidatos a una primera serie basada en los criterios clínicos y biológicos habituales⁶. Todos los pacientes incluidos se sometieron a una RM, seguida de biopsias de próstata. Estas biopsias fueron practicadas por dos médicos, uno de ellos efectuando las biopsias sistemáticas sin conocimiento de la RM y el otro las biopsias dirigidas. La tasa de detección de CaP mayor o igual a 2 según grado ISUP, fue estadísticamente equivalente utilizando la técnica de biopsia, pero fue mayor con un enfoque combinado (biopsias sistemáticas combinadas con biopsias dirigidas). Por lo tanto, estos datos no están a favor de abandonar las biopsias sistemáticas y efectuar solo las biopsias dirigidas, si el foco es el diagnóstico del máximo número de tumores significativos.

Un análisis de la Cochrane⁷, muestra tendencia a una mejor detección mediante biopsia dirigida de CaP de grado ISUP > 3 (sin ser estadísticamente significativo). Otro reciente estudio 4M⁸ incluye 626 pacientes sin biopsia previa. Todos los pacientes se sometieron a una biopsia sistemática, y en aquellos con una RM positiva (PI-RADS 3-5 (51%)), se llevó a cabo también una biopsia dirigida. Los resultados eran muy similares a los del estudio MRI-FIRST ya comentado, con una tasa de detección para CaP ISUP > 2 del 25% para biopsia dirigida vs 23% en biopsia sistemática). Por el contrario, la tasa de detección para CaP ISUP > 3 es similar con ambos procedimientos (11% con biopsia dirigida vs 12% con biopsia sistemática). Por lo tanto, se concluye que, en pacientes sin biopsia previa, la tasa de detección de CaP clínicamente significativo es idéntica con ambos procedimientos. Señalar que se trata de un estudio de alta calidad, donde casi la mitad de los hombres presentan una RM no sospechosa, un alto porcentaje cuando lo comparamos con otros estudios.

Para finalizar y siguiendo en esta línea, recientemente se ha publicado un ensayo clínico, liderado por Klotz *et al.* objetivando no inferioridad en el abordaje de solo biopsia dirigida, con ahorro de biopsias y tumores no significativos⁹. Además, una reciente revisión sistemática que incluye 68 estudios¹⁰, respalda el uso de la biopsia dirigida en el diagnóstico del CaP. Los objetivos principales de esta revisión fueron comparar el rendimiento de la biopsia sistemática comparada con la biopsia dirigida con RM en la detección de cáncer clínicamente significativo y clínicamente no significativo. La biopsia dirigida por RM detectó más pacientes con cáncer clínicamente significativo que la biopsia sistemática, y menos con cáncer clínicamente insignificante que la biopsia sistemática. A su vez, la proporción de cilindros positivos fue mayor en las muestras obtenidas a través de biopsia dirigida.

E2.1. ¿Resonancia nuclear magnética biparamétrica o multiparamétrica? ¿Existen diferencias entre ambas?

En el contexto de un enfoque de diagnóstico (que no incluye la evaluación de la extensión ni la búsqueda de la recidiva después del tratamiento local), algunos autores sugieren que se realice una RM biparamétrica (RMbp), eliminando la inyección de gadolinio y las secuencias de perfusión. La interpretación según la puntuación PI-RADS se basa, en efecto, esencialmente en las secuencias T2 y de difusión, y la omisión de las secuencias de perfusión permitiría reducir los costes y el tiempo de uso de las máquinas, con el fin de optimizar el acceso a estas pruebas de imagen sin disminuir sus rendimientos. Se puede observar un realce intenso en las zonas de prostatitis. En la práctica, la secuencia de perfusión no contribuye a

la evaluación global de una lesión cuando la probabilidad es baja (PI-RADS 1-2) o alta (PI-RADS 4-5). Con todo, las recomendaciones actuales mantienen una exploración por RM de tres secuencias. La secuencia de perfusión sigue siendo útil para aumentar la probabilidad de detectar un cáncer significativo y, luego, reclasificar PI-RADS 4 o 5, en caso de lesión PI-RADS 3 del área periférica en las secuencias T2 y de difusión. La preparación rectal es fundamental para obtener la vacuidad rectal. También es posible la inyección de un antiespasmódico.

Tras una exhaustiva revisión de la literatura, se aportan varios artículos donde se compara la precisión y el rendimiento de ambos procedimientos. En general, el rendimiento en la detección de CaP y la identificación de CaPcs es comparable¹¹. En otro estudio¹², no se encontraron diferencias significativas entre la precisión de la RMmp y RMbp para diagnosticar CaP en pacientes sin tratamiento previo. No obstante, la heterogeneidad del estudio justifica una interpretación cautelosa de los resultados; la RMbp puede servir como una alternativa más rápida, barata y sin gadolinio a la RMmp.

Una revisión sistemática¹³, (21 estudios, 2142 pacientes) llevo a cabo una comparación directa entre ambas, mostrando que el rendimiento de RMbp fue similar al de la RMmp en el diagnóstico de CaP. Se encontraron a su vez, resultados consistentes en múltiples análisis de subgrupos. Por último, Sherrer *et al*¹⁴, demuestran que la RMbp para la evaluación del CaP y para guiar la biopsia por fusión de RM/ultrasonido tiene las ventajas de reducir el coste, el tiempo y la exposición al contraste de la RMmp, al eliminar la fase de contraste dinámico. Estos beneficios se obtienen sin perder información diagnóstica, como lo demuestran las tasas de detección de CaP similares entre RMbp y RMmp, particularmente para CaPcs.

Recientemente, Gatti *et al.*¹⁵ comparan el rendimiento de la RMbp con la RMmp en la detección de CaP entre observadores con diferente experiencia. El estudio revela la importancia de la experiencia en el uso de la RMbp. Sin medio de contraste fue una alternativa válida para observadores con amplia experiencia, mientras que aquellos con una experiencia limitada, necesitaron de medio de contraste para aumentar significativamente la sensibilidad de los resultados. A su vez indican que se necesitan 700-800 casos como umbral para una interpretación fiable con RMbp.

La RMbp (técnica más barata y más rápida) está generando progresivo interés, esta modalidad podría facilitar la generalización de la RM en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Hemos presentado los datos en la literatura que apuntan a que sus resultados pueden ser similares a los conseguidos con la RMmp. No hay que olvidar que son los estudios prospectivos de calidad usando RMmp los que han conseguido evidencia suficiente para que su uso sea recomendado actualmente antes de la realización de cualquier biopsia de próstata. Es por esto que algunos autores y grupos, han destacado la necesidad de más evidencia para hacer superponibles ambas técnicas¹⁶⁻¹⁷. A la espera de evidencia más clara, el comité PIRADS en 2021 ha expuesto los requisitos mínimos necesarios para realizar RMbp con seguridad¹⁷. Imágenes de calidad, radiólogo experto para interpretar resultados y posibilidad de recitar a pacientes con imágenes defectuosas o casos indeterminados, son considerados recomendables.

RM como mejora de las variables clínicas

Además, hay que considerar que ya existen calculadoras de riesgo que incluyen la información de la RMmp mostrando una clara mejoría en su capacidad diagnóstica para CaPcs^{18,19}.

RM en estadificación

Hay que recordar, que la RMmp no solo ayuda a la selección del riesgo y mejora en la calidad de la biopsia prostática, sino que presente un valor doble ayudando a la estadificación local y mejora en la planificación quirúrgica, al mejorar los nomogramas de predicción de afectación capsular y ganglionar²⁰⁻²².

Referencias para sección E2:

1. 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.* 2019 Sep;76(3):340-351.
2. Mazzone E, Stabile A, Pellegrino F, Basile G, Cignoli D, Cirulli GO, *et al.* Positive Predictive Value of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2020 Dec 25:S2588-9311(20)30212-1.
3. 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.* 2017 Feb 25;389(10071):815-822.
4. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, *et al.*; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1767-1777.
5. Feuer Z, Meng X, Rosenkrantz AB, Kasivisvanathan V, Moore CM, Huang R, *et al.* Application of the PRECISION Trial Biopsy Strategy to a Contemporary Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy Cohort-How Many Clinically Significant Prostate Cancers are Missed? *J Urol.* 2021 Mar;205(3):740-747.
6. 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. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):100-109.
7. Drost FH, 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.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663.
8. 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-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):570-578.
9. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, *et al.* Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Feb 4
10. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, *et al.* Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Sep;76(3):284-303.
11. Xu L, Zhang G, Shi B, Liu Y, Zou T, Yan W, *et al.* Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Imaging.* 2019 Dec 21;19(1):90.
12. Alabousi M, Salameh JP, Gusenbauer K, Samoïlov L, Jafri A, Yu H, *et al.* Biparametric vs multiparametric prostate magnetic resonance imaging for the detection of prostate cancer in treatment-naive patients: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2019 Aug;124(2):209-220.
13. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH, Moon MH. Head-to-Head Comparison Between Biparametric and Multiparametric MRI for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Nov;211(5):W226-W241.
14. Sherrer RL, Glaser ZA, Gordetsky JB, Nix JW, Porter KK, Rais-Bahrami S. Comparison of biparametric MRI to full multiparametric MRI for detection of clinically significant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 May;22(2):331-336.
15. Gatti M, Faletti R, Callaris G, Giglio J, Berzovini C, Gentile F, *et al.* Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience: performance and comparison with multiparametric (mpMRI). *Abdom Radiol (NY).* 2019 May;44(5):1883-1893.
16. Emberton M. Dropping the GAD – just a fad? The case for a simpler, quicker, safer and cheaper prostate magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2019; 124: 183–187.
17. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, Haider MA, Macura KJ, Margolis DJA, *et al.* PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy Naive Men with Suspected Prostate Cancer: A Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol* 2021 Jan;216(1):3-19.
18. Radtke JP, Giganti F, Wiesenfarth M, Stabile A, Marengo J, Orczyk C, *et al.* Prediction of significant prostate cancer in biopsy-naive men: Validation of a novel risk model combining MRI and clinical parameters and comparison to an ERSPC risk calculator and PI-RADS. *PLoS One.* 2019 Aug 26;14(8):e0221350.
19. Schoots IG, Padhani AR. Personalizing prostate cancer diagnosis with multivariate risk prediction tools: how should prostate MRI be incorporated? *World J Urol.* 2020 Mar;38(3):531-545.
20. Mignetta MJ, Catania R, Girometti R, Westphalen AC, Borhani AA, Furlan A. Prostate MRI: staging and decision-making. *Abdom Radiol (NY).* 2020 Jul;45(7):2143-2153.
21. Marengo J, Orczyk C, Collins T, Moore C, Emberton M. Role of MRI in planning radical prostatectomy: what is the added value? *World J Urol.* 2019 Jul;37(7):1289-1292.
22. Schiavina R, Chessa F, Borghesi M, Gaudiano C, Bianchi L, Corcioni B, *et al.* State-of-the-art imaging techniques in the management of preoperative staging and re-staging of prostate cancer. *Int J Urol.* 2019 Jan;26(1):18-30

F. OTROS MARCADORES

F1. SelectMDx®

SelectMDx® es un test basado en la detección de la expresión de biomarcadores urinarios (2 genes en la orina post tacto rectal) combinados con variables clínicas del paciente, que ofrece un VPN del 98% para cáncer de próstata agresivo (Gleason score ≥ 7) con una reducción potencial de biopsias cercana al 53%. El objetivo del test es descartar aquellos pacientes que determine como de bajo riesgo de cáncer de^{1,2}. El test se basa en la combinación de variables clínicas como edad, PSA, volumen prostático (por tacto rectal o ecografía abdominal), resultado del tacto rectal junto con el análisis de dos genes en orina como son HOXC6 y DLX1.

Desde un punto de vista de coste-efectividad existen dos estudios cuyos resultados son favorables al uso del test^{3,4}. El primero de *Dijkstra y col* sobre la población holandesa multicéntrica previamente descrita, evalúa el cote-utilidad de la aproximación cuando el marcador se utiliza como selección en pacientes con PSA > 3 ng/ml. Se tiene en cuenta un modelo de simulación en base a los tratamientos y sus efectos secundarios, así como la probabilidad de pérdida de diagnóstico en el seguimiento de un paciente con cáncer significativo considerándolo como ya no curable. Con esta aproximación los resultados revelan datos favorables en QALYs³. En el estudio de *Govers y col*⁴, donde se realiza una aproximación con costes y resultados incluyendo una subpoblación española, los resultados para la cohorte española con respecto a la utilización del marcador (SelectMDx®) son aún más favorables.

SelectMDx® como marcador de selección de pacientes para RM:

Uno de los principales problemas en los pacientes con biopsia previa, o incluso sin ella es la mala capacidad de predecir en base a las variables clínicas, que pacientes van a presentar una RM sospechosa. En el estudio retrospectivo de *Hendriks y col*.², se evalúa y asocia el resultado del marcador SelectMDx® con el resultado de la Resonancia Magnética. Así evaluaron la capacidad de SelectMDx® comparándola con el PSA u otro marcador como es el PCA3 para la predicción de una RM sospechosa (PIRADS 4 o mayor) objetivando un área bajo la curva de 0,83 versus 0,66 y 0,65, respectivamente. Además, se objetiva claramente una correlación entre el marcador (SelectMDx®) con el PIRADS².

Posteriormente en 2019 caben destacar dos estudios. El primero en población española sometida a primera biopsia sin resonancia magnética (cohorte retrospectiva). En este estudio, SelectMDx® en comparación con PSA, derivados de PSA, PCA3 y nomogramas, muestra una mayor capacidad de predicción de cáncer significativo ($> GG1$), si bien menor a la previamente publicada (AUC = 0,749)⁵. El segundo estudio es una nueva cohorte retrospectiva anterior a 2014 donde se redefine el marcador específicamente para pacientes con PSA inferior a 10 antes de primera biopsia con referencia a biopsia sistemática de 12 cilindros y evaluación patológica según criterios previos a 2014. En este estudio se realiza una aproximación de testeo y validación interna. En la cohorte de validación mostró una capacidad predictiva de AUC 0,82 con un VPN del 95% para GG > 1 ⁶.

Este nuevo reajuste de la herramienta ha sido utilizado en la realización de un estudio multicéntrico andaluz (DIPAGSELECT) que incluyó la RM magnética en pacientes con PSA < 10 que se iban a someter a primera biopsia⁷. En esta exigente cohorte con alto grado de incertidumbre. SelectMDX obtuvo una capacidad predictiva de CaP significativo inferior al lo publicado previamente (AUC 0,63). Los resultados parecen mejorar al combinarlo con RMmp obteniendo una AUC de 0,75⁷.

Recientemente, *Hendrik et al* evalúan el impacto de SelectMDx® en una cohorte prospectiva de casi 600 pacientes sometidos a primera biopsia con la inclusión de la RM. El estudio revela que la aproximación con mayor impacto en curvas de decisión clínica es la realización de la RM en todos los pacientes. Si bien, en aquellos casos en los que no se tenga acceso a la RM de forma generalizada, la aproximación utilizando SelectMDx® como test de selección para posterior RM muestra más efectividad clínica frente a biopsiar a todos o la utilización de ambos test juntos (biopsiando cuando alguno de los dos fuese positivo)⁸.

Referencias para sección F1:

1. Van Neste, L.; Hendriks, R.J.; Dijkstra, S.; Trooskens, G.; Cornel, E.B.; Jannink, S.A.; de Jong, H.; Hessels, D.; Smit, F.P.; Melchers, W.J.G.; *et al*. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur. Urol.* 2016, 70, 740–748.
2. Hendriks, R.J.; van der Leest, M.M.G.; Dijkstra, S.; Barentsz, J.O.; Van Criekinge, W.; Hulsbergen-van de Kaa, C.A.; Schalken, J.A.; Mulders, P.F.A.; van Oort, I.M. A urinary biomarker-based risk score correlates with multiparametric MRI for prostate cancer detection. *Prostate* 2017, 77, 1401–1407.
3. Dijkstra, S.; Govers, T.M.; Hendriks, R.J.; Schalken, J.A.; Van Criekinge, W.; Van Neste, L.; Grutters, J.P.C.; Sedelaar, J.P.M.; van Oort, I.M. Cost-effectiveness of a new urinary biomarker-based risk score compared to standard of care in prostate cancer diagnostics - a decision analytical model. *BJU Int.* 2017, 120, 659–665.
4. Govers, T.M.; Hessels, D.; Vlaeminck-Guillem, V.; Schmitz-Dräger, B.J.; Stief, C.G.; Martínez-Ballesteros, C.; Ferro, M.; Borque-Fernando, A.; Rubio-Briones, J.; Sedelaar, J.P.M.; *et al*. Cost-effectiveness of SelectMDx® for prostate cancer in four European countries: a comparative modeling study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018.
5. Rubio-Briones, J.; Borque-Fernando, A.; Esteban, L.M.; Mascarós, J.M.; Ramírez-Backhaus, M.; Casanova, J.; Collado, A.; Mir, C.; Gómez-Ferrer, A.; Wong, A.; *et al*. Validation of a 2-gene mRNA urine test for the detection of ≥GG2 prostate cancer in an opportunistic screening population. *Prostate* 2020, 80, 500–507.
6. Alexander Haese, Geert Trooskens, Sandra Steyaert, Daphne Hessels, Michael Brawer, Virginie Vlaeminck-Guillem, Alain Ruffion, Derya Tilki, *et al*. Multicenter Optimization and Validation of a 2-Gene mRNA Urine Test for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer before Initial Prostate Biopsy. *J Urol.* 2019 Aug;202(2):256-263.
7. Lendínez-Cano G, Ojeda-Claro AV, Gómez-Gómez E, Morales Jimenez P, Flores Martin J, Dominguez JF, *et al*. Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-naïve patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test. *Prostate*.
8. Hendriks RJ, G van der Leest MM, Israël B, Hannink G, YantiSetiasti A, Cornel EB, *et al*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases Clinical use of the SelectMDx® urinary-biomarker test with or without mpMRI in prostate cancer diagnosis: a prospective, multicenter study in biopsy-naïve men. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* March 2021.

F2. Marcadores sanguíneos

F2.1. Prostate Health Index (PHI):

El Prostate Health Index (PHI) es un test que combina la detección de PSA total (tPSA), PSA libre (fPSA) y una isoforma más específica de cáncer de próstata del PSA libre (p2PSA).

Se calcula utilizando la siguiente fórmula: $(2pPSA / fPSA) \times \sqrt{tPSA}$

En 2011 un gran ensayo multicéntrico validó esta prueba y la comparó con el PSA total y libre para la detección de CaP⁴. En dicho estudio, 11.892 pacientes con PSA entre 2-10 ng/ml y tacto rectal normal se sometieron a una biopsia de próstata. El PHI consiguió una sensibilidad del 80-95% y una mayor especificidad que el PSA total o el PSA libre para la detección de CaP en la biopsia. Además, PHI demostró tener mejor capacidad que el cociente PSAI/t para detectar cáncer de próstata significativo (Gleason 7 o superior).

La prueba PHI está disponible comercialmente y fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (FDA) en 2012 para su uso en el rango de PSA de 4 a 10 ng/ml.

PHI está validado clínicamente como herramienta diagnóstica antes de primera biopsia y el punto de corte óptimo se ha establecido en 24, puntuación a partir de la cual se evitarían hasta el 36% de las biopsias aceptando una omisión de hasta un 2,5% de cánceres de alto grado⁵. No obstante, este punto de corte no se ha consensado y podría depender de la procedencia geográfica de la población a estudio. En el escenario de biopsia previa negativa el uso de PHI es más controvertido y un reciente estudio demostró que PHI no era coste-efectivo para estos pacientes⁶.

Una de las limitaciones técnicas que dificulta la introducción del test en la práctica habitual es la estabilidad del p2PSA, ya que éste puede incrementarse en el tiempo una vez realizada la extracción. Se recomienda que el suero debe separarse de la muestra antes de 3 horas tras la extracción sanguínea, algo que puede ser difícil de conseguir en la rutina clínica.

F2.2. 4Kscore

El conocido como test de las 4Ks combina un panel de cuatro calicreínas (PSA total, PSA libre, PSA intacto y calicreína humana 2 o hK2) junto con información clínica (edad, tacto rectal y biopsia previa) en un algoritmo que calcula la probabilidad de detectar un CaP significativo (Gleason $\geq 3+4$ o ISUP ≥ 2) antes de la biopsia⁷.

Para validar el 4Kscore (OPKO Health, Miami, FL, EEUU), Vickers *et al.*⁸ estudiaron una gran cohorte independiente basada en la población de la sección de Rotterdam del estudio aleatorizado europeo de detección del cáncer de próstata (ERSPC). En esta cohorte de 2.186 hombres, demostraron la superioridad para detectar CaP del modelo completo (edad, TR y panel de cuatro calicreínas) frente al modelo base (edad, TR y PSA) con un área bajo la curva de 0,78 vs 0,70 respectivamente.

En cuanto a la predicción de enfermedad agresiva, un ensayo prospectivo multiinstitucional en EEUU de 1.012 pacientes mostró que los resultados de 4Kscore tienen un alto valor de discriminación de enfermedad clínicamente significativa (AUC 0,82)⁹. En este estudio se demostró una reducción del 30-58% de biopsias innecesarias, aceptando un diagnóstico tardío en el 4,7% de los casos Gleason ≥ 7 .

En un reciente metaanálisis que incluyó 12 estudios de validación clínica con un total de 11.134 pacientes, el 4Kscore demostró un área bajo la curva para detectar CaP ISUP ≥ 2 de 0,81 (IC del 95%, 0,80-0,83)¹⁰.

Es importante recalcar que tampoco se ha establecido un punto de corte óptimo para la puntuación de 4Kscore. Por ello, si se realiza esta prueba, el paciente y urólogo deben discutir los resultados para decidir la pertinencia de la biopsia. Además, solo puede solicitarse y realizarse en ciertos laboratorios de referencia.

PHI vs 4Kscore

Diversos trabajos han estudiado y comparado los resultados de Phi y de 4Kscore demostrando que ambos aumentan de manera similar la precisión predictiva para CaP de alto grado y todos los CaP. En uno de los estudios más importantes, Nordstrom *et al.*¹¹ reportaron que ambas pruebas tuvieron un área bajo la curva más alta que un modelo base con PSA y edad ($p < 0,0001$ para ambos) y las diferencias entre las dos pruebas no fueron significativas. Según los resultados de dicho estudio, estableciendo un 10% de riesgo de CaP de alto grado por el 4Kscore o una puntuación de PHI=39 como punto de corte para la biopsia, se evitarían el 29% de las biopsias realizadas, aceptando un diagnóstico tardío del 10% de CaP de alto grado.

Resumen conceptual marcadores sanguíneos:

Están validados clínicamente y han demostrado mejorar la especificidad del PSA evitando las biopsias innecesarias y el sobrediagnóstico.

La evidencia que los sustenta no permite recomendar fuertemente su uso para el diagnóstico de CaP. No obstante, determinados pacientes con indicación de biopsia por cifras de PSA podrían beneficiarse de una mayor definición del riesgo utilizando estas pruebas.

No están validados en poblaciones diversas.

No se conoce su correcto encaje junto con la RMN.

Referencias para sección F2.:

1. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R *et al.* Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 374–383.
2. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol* 2012; 187: 795–801.
3. 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 over 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–2246.
4. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH *et al.* A multi-center study of (– 2)pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185: 1650–1655.
5. de la Calle, C., *et al.* Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol*, 2015. 194: 65.
6. Nicholson, A., *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26507078>
7. Bryant, R.J., *et al.* Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107.
8. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K *et al.* Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2493–2498.
9. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS *et al.* A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4 K score accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 464–470.
10. Zappala SM, Scardino PT, Okrongly D, Linder V, Dong Y. Clinical performance of the 4Kscore Test to predict high-grade prostate cancer at biopsy: A meta-analysis of us and European clinical validation study results. *Rev Urol*. 2017;19(3):149-155. doi:10.3909/riu0776
11. Nordstrom T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Gronberg H, Eklund M. Comparison between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for predicting prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 139–146.

G. BIOPSIAS DE PRÓSTATA DE REPETICIÓN, ¿CUÁNDO?

G1. Indicaciones para repetir una biopsia de próstata, tras una previamente negativa:

- ✓ PSA en aumento y/o persistentemente elevado (consultar tabla estimación de riesgo, sección E.1.)
- ✓ Tacto rectal positivo (riesgo de cáncer de próstata del 5 – 30 %).¹
- ✓ Resultados positivos en RMmp.

Las recomendaciones para llevar a cabo una nueva biopsia tras el diagnóstico de proliferación acinar atípica y neoplasia intraepitelial prostática de alto grado extensa, se basaba en estudios antiguos sobre biopsias sistemáticas, utilizando un protocolo de 6 a 10 cilindros. En un reciente estudio, la probabilidad de padecer un cáncer de próstata clínicamente significativo después de una biopsia tras un diagnóstico de proliferación acinar atípica, fue sólo del 6%.²

Aunque el valor añadido de los biomarcadores sigue aún sin especificarse, en esta sección describimos algunas recomendaciones útiles que nos puedan ayudar en la toma de decisiones de cara a plantear una nueva biopsia en pacientes con previas negativas.

G2. Utilidad de los biomarcadores en la selección de pacientes para nueva biopsia prostática

Las tendencias actuales en Urooncología, hacen necesaria la disponibilidad de biomarcadores efectivos que nos ayuden en la toma de decisiones en entornos clínicos complejos. Por ejemplo, en pacientes con una biopsia previa negativa, pero con riesgo elevado de padecer CaP, podemos obtener una valiosa información adicional mediante la realización de pruebas de orina (*Progensis-PCA3* y *SelectMDx® DRE*), pruebas séricas (*4Kscore* y *PHI*), para de esta manera indicar o no una nueva biopsia. En este sentido, la mayor utilidad de cara a ahorro de biopsias subsiguientes sería buscar el mayor valor predictivo negativo.

La validación clínica de **SelectMDx® DRE**, fue llevada a cabo por *Nesté et al*.³ tras recoger muestras de orina de 905 pacientes a los que previamente realiza un tacto rectal. Evalúa el valor diagnóstico y la utilidad clínica de 2 genes en una muestra de biopsia de próstata. Se pudo observar una reducción total de biopsias en un 42% y una disminución de biopsias innecesarias en un 53%, con un VPN del 98% para Gleason ≥ 7 . El uso de *SelectMDx®* en pacientes con un PSA > 3 ng/ml puede conducir a una reducción del sobrediagnóstico y tratamiento, reduciendo costes y aumentando la calidad de vida de pacientes.

Progensis (PCA3), es el único test hasta la fecha aprobado por la FDA. Es un test diagnóstico en orina, no invasivo, destinado al estudio del gen PCA3. El ARN mensajero del gen PCA3 se sobre expresa en más del 95% del tejido prostático en CaP. En un estudio inicial, *Fradet et al*.⁴ encontraron una sensibilidad del 74% [especificidad 91%, valor predictivo positivo (VPP) 75%] para predecir resultados positivos de biopsia en pacientes con un nivel de PSA de menos de 4 ng/ml.

Una revisión sistemática de la literatura concluye que la sensibilidad del test oscila entre 58-82%, y la especificidad entre 66-83%. El valor predictivo positivo toma valores desde 61% hasta 75%. Los valores predictivos negativo están comprendidos entre 80% y 90%.

Utilidad: toma de decisiones respecto a nuevas biopsias en pacientes ≥ 50 años con una biopsia previa negativa y un nivel de PSA persistentemente elevado⁵.

En este ámbito la **RMmp** también se ha mostrado claramente útil con VPN de alrededor de 94% aunque sin diferencias en este valor con respecto a pacientes sin biopsia previa⁶. Si bien su capacidad de diagnóstico de CaPcs en este ámbito en concreto es aún mayor que respecto a primera biopsia⁷. La mayor incertidumbre radica en pacientes con PIRADS 3 donde se precisa de más apoyo en otras variables para mejorar la capacidad diagnóstica⁸. Es en este último supuesto lo de la adicción de la información de otras variables clínicas o biomarcadores puede ayudar a definir mejor el riesgo de los pacientes para ser sometidos a nueva biopsia prostática.

Referencias para sección G:

1. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):835-9.
2. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, Kiriluk KJ, Gerber GS, Paner GP, *et al.* Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol.* 2017.
3. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, *et al.* Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol.* 2016 Nov;70(5):740-748
4. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, *et al.* uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology.* 2004 Aug;64(2):311-5; discussion 315-6.
5. Lemos AEG, Matos ADR, Ferreira LB, Gimba ERP. The long non-coding RNA PCA3: an update of its functions and clinical applications as a biomarker in prostate cancer. *Oncotarget.* 2019 Nov 12;10(61):6589-6603
6. Sathianathan 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.* 2020 Sep;78(3):402-414.
7. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, *et al.* Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Sep;76(3):284-303
8. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, Saliccia 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.* 2020 May 15;6(3):463-478.

H. MICROULTRASONIDOS

Los microultrasonidos surgen tras evidenciar la imposibilidad de la ecografía convencional y de las diferentes mejoras posteriores (ECODoppler, ECO con contraste, Elastografía) de localizar el cáncer de próstata y, por tanto, de dirigir la toma de biopsias. Usando altas frecuencias, de hasta 29 MHz (la ecografía convencional usa frecuencias entre 9 y 12 MHz) se consigue la visualización de alteraciones en la anatomía ductal e incluso densidad celular de la glándula prostática. Esta mejora en la resolución de hasta un 300% tiene como objetivo final la precisión diagnóstica del cáncer de próstata.

Se ha descrito un sistema de gradación de lesiones sospechosas similar al PI-RADS, denominado PRI-MUS¹.

En nuestro país esta técnica ha sido evaluada con 194 pacientes, publicando resultados muy prometedores y alcanzando una tasa de detección del 56% para cualquier CaP y del 42% para CaP significativo en pacientes con sospecha de CaP con o sin biopsia previa (IQR PSA 4,7-9,2ng/ml)².

Un estudio prospectivo multicéntrico apoya estos resultados comparándolos con RM. La biopsia dirigida con microultrasonido consigue una sensibilidad del 94% en el diagnóstico de CaP >ISUP 1 con una especificidad del 22%³.

Una reciente revisión sistemática no observa diferencias en la tasa de detección entre biopsias dirigidas con microultrasonidos y las dirigidas con RM que es el abordaje recomendado en la actualidad⁴.

Estos resultados prometedores los hacen posicionarse como una alternativa atractiva a la biopsia dirigida con RM aunque son necesarios estudios aleatorizados que confirmen estos resultados antes de poder generalizar la técnica y saber si los microultrasonidos pueden sustituir o complementar a la RM.

La precisa visualización de la glándula que proporciona esta tecnología se ve dificultada en próstatas grandes y con abundantes calcificaciones, además presenta mayores dificultades para detectar tumores localizados en la zona transicional. Finalmente, hay que interpretar los resultados con cautela al ser procedentes los centros con mayor experiencia y no conocer bien la homogeneidad y variabilidad en la interpretación y categorización según PRI-MUS.

Bibliografía sección H:

1. Ghai S, Eure G, Fradet V, Hyndman ME, McGrath T, Wodlinger B, *et al*: Assessing cáncer risk on novel 29 MHz micro-ultrasound images of the prostate: creation of the micro-ultrasound protocol for prostate risk identification. J Urol 2016; 196: 562
2. Rodríguez Socarras ME, Gomez Rivas J, Cuadros Rivera V, Reinoso Elbers J, Luis Llanes Gonzalez L, Ivan Michel Mercado I, *et al*: Prostate mapping for cáncer diagnosis: the Madrid protocol. Transperineal prostate biopsies using mpMRI fusion and microultrasound guided biopsies. J Urol 2020; 204: 726.
3. Klotz L, Lughezzani G, Maffei D, Sanchez A, Pereira JG, Staerman F, *et al*: Comparison of micro-ultrasound and multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: a multicenter, prospective analysis. Can Urol Assoc J 2021; 15: E11.
4. Sountoulides P, Pyrgidis N, Polyzos SA, Mykoniatis I, Asouhidou E, Papatsoris A, *et al*. Micro-Ultrasound Guided vs Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2021;205(5):1254-1262.

I. APROXIMACIÓN A LA BIOPSIA DE PRÓSTATA

La biopsia transrectal prostática, por su accesibilidad y facilidad técnica, sigue siendo la técnica más utilizada para la realización de la biopsia prostática, si bien cada día más la biopsia vía perineal con anestesia local se está popularizando. En la actualidad la biopsia de 12 cilindros sobre la zona periférica sigue siendo lo recomendado en caso de no haber RM¹. Los cilindros deben ser enviados por separados, para facilitar localización tumoral y análisis de los mismos².

En caso de RM el abordaje combinado con biopsia dirigida y biopsia sistemática es el abordaje que mayor número de cáncer significativo (5-13%) detecta con la detección a su vez de un porcentaje mayor de cáncer no significativo (7% más) frente a solo la biopsia dirigida³. La situación en estos casos de añadir la biopsia sistemática es diferente al hecho de realizar biopsia sistemática cuando no existe una RM con sospecha, ya que en estos casos el paciente se va a someter a biopsia igualmente, es conocido la multifocalidad de este tumor y la menor infra gradación del abordaje combinado^{3,4}. En el caso de segunda biopsia la aportación de la sistemática se diluye cobrando menos relevancia al tener ya una biopsia previa negativa. Este hecho no solo depende del escenario de biopsia previa o no, sino que también se pueden tener en cuenta en la actualidad datos sobre la localización de la lesión, clasificación PIRADS o riesgo con otros parámetros clínicos.

En la actualidad no existe evidencia de que un abordaje específico sea mejor que otros a la hora de realizar la biopsia dirigida (cognitiva, software o "in bore")^{5,8-9}. Si bien, ya existen datos que demuestran que teniendo en cuenta la experiencia del que realiza la biopsia, el abordaje con software facilitará y mejorará el abordaje y porcentaje de diagnóstico de tumores significativos. En lo que sí parece existir acuerdo es en que la aproximación más recomendada es la realización de una saturación sobre la lesión, fruto de la evidencia de estudios comparativos sobre el mismo paciente observando como el porcentaje de positividad aumentaba con el número de cilindros (de 1 a 3) y aún más en la realización de cilindros a la lesión y perilesional ("saturación") (de 3 a 6 cilindros)⁵⁻⁷.

En caso de pacientes que precisen rebiopsia sin lesión sospechosa en RM, la aproximación más recomendada es la biopsia por saturación > 20 cilindros, cobrando el abordaje perineal más relevancia por la posibilidad de abordar sistemáticamente mejores sectores como el ápex y la cara anterior, y por disminuir la probabilidad de infecciones¹⁰.

Referencias sección I:

1. Eichler, K.; Hempel, S.; Wilby, J.; Myers, L.; Bachmann, L.M.; Kleijnen, J. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *J. Urol.* 2006, 175, 1605–1612.
2. Epstein, J.I.; Egevad, L.; Amin, M.B.; Delahunt, B.; Srigley, J.R.; Humphrey, P.A.; Committee, G. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016, 40, 244–252.
3. Schoots, I.G.; Padhani, A.R.; Rouvière, O.; Barentsz, J.O.; Richenberg, J. Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis. *Eur. Urol. Oncol.* 2020, 3, 32–41.
4. Kasivisvanathan, V.; Stabile, A.; Neves, J.B.; Giganti, F.; Valerio, M.; Shanmugabavan, Y.; Clement, K.D.; Sarkar, D.; Philippou, Y.; Thurtle, D.; *et al.* Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis (Figure presented.). *Eur. Urol.* 2019, 76, 284–303.
5. Hamid, S.; Donaldson, I.A.; Hu, Y.; Rodell, R.; Villarini, B.; Bonmati, E.; Tranter, P.; Punwani, S.; Sidhu, H.S.; Willis, S.; *et al.* The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. *Eur. Urol.* 2019, 75, 733–740.
6. Cash H, Günzel K, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, *et al.* Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure. *BJU Int [Internet]*. 2015/10/20. 2016;118(1):35–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384851>
7. Hansen NL, Barrett T, Lloyd T, Warren A, Samel C, Bratt O, *et al.* Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy. *BJU Int [Internet]*. 2020 Feb 1 [cited 2020 Sep 18];125(2):260–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306539/>
8. Wegelin, O.; Exterkate, L.; van der Leest, M.; Kummer, J.A.; Vreuls, W.; de Bruin, P.C.; Bosch, J.L.H.R.; Barentsz, J.O.; Somford, D.M.; van Melick, H.H.E. 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, 75, 582–590.
9. Wegelin, O.; van Melick, H.H.E.; Hooft, L.; Bosch, J.L.H.R.; Reitsma, H.B.; Barentsz, J.O.; Somford, D.M. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017, 71, 517–531.
10. Grummet, J. How to Biopsy: Transperineal Versus Transrectal, Saturation Versus Targeted, What's the Evidence? *Urol. Clin. North Am.* 2017, 44, 525–534

11. Preparación para la biopsia

Una vez que el paciente, tras comentar y aceptar los posibles riesgos y beneficios, ha decidido someterse a una biopsia de próstata y ha firmado un consentimiento informado, existen una serie de recomendaciones generales que debemos conocer:

Contraindicaciones:

Actualmente la **prostatitis aguda** sea quizá la única contraindicación para la realización de esta prueba. En caso de inmunosupresión grave habría que valorar la opción de un abordaje transperineal en caso de que exista un claro beneficio para la realización de la prueba. Esta vía ha demostrado un menor porcentaje de complicaciones infecciosas (0,1% de riesgo de sepsis frente a un 0,9% en caso de biopsia transrectal)¹. Cuando detectemos en consulta tras la realización del tacto rectal la presencia de trastornos anorectales dolorosos y en caso de optar por biopsia transrectal, esta debería realizarse bajo sedación o anestesia locoregional.

Antiagregación y anticoagulación:

La biopsia de próstata transrectal es un procedimiento de moderado riesgo hemorrágico, con una frecuencia de sangrado rectal de aproximadamente un 3% (0,7% mayor a 2 días). EL 14,5% presentarán hematuria de más de 24h de duración y hasta un 37,4% hemospermia².

Actualmente no está recomendado la suspensión de AAS a baja dosis, en pacientes con moderado-alto riesgo trombótico al no haberse demostrado el beneficio de esta suspensión. No se encontraron diferencias en sangrado rectal ni hemospermia y únicamente se detectaron más casos de hematuria leve autolimitada³.

No existen pautas claras de manejo de anticoagulación y antiagregación antes de biopsia de próstata, contamos con escasos estudios y por tanto mayor necesidad de evidencia⁴. En cuanto a la anticoagulación, la práctica habitual es suspenderla días antes del procedimiento usando heparina como terapia puente en caso del uso de warfarina con reintroducción posterior pasadas 6 horas del procedimiento. Cada vez está más debatido el uso de la terapia puente tras suspensión de warfaina antes del procedimiento y existen algunos supuestos en los que su uso no aporta ningún beneficio y si ha demostrado aumentar la tasa de sangrado⁵.

Los nuevos anticoagulantes más utilizados en la actualidad son: apixaban, rivaroxabán, dabigatrán y edoxaban. La mayoría de las sociedades científicas no recomiendan la suspensión de estos fármacos en procedimientos con bajo riesgo hemorrágico. Estos fármacos tienen un pico de concentración plasmática muy precoz, en torno a 2 horas, de forma que es suficiente con tomar la dosis con al menos 24 horas de diferencia de la biopsia prostática⁶.

Son múltiples las variables a tener en cuenta en el manejo de la antiagregación y la anticoagulación antes y después de realizar una biopsia de próstata. Además, es cada vez más amplia las posibilidades de tratamiento con diferentes fármacos. Es por esto, por lo que recomendamos el uso de alguna aplicación como "QxAAP", auspiciada por la sociedad española de cardiología, que permite hacer una evaluación personalizada del riesgo hemorrágico y cardioembólico del paciente e indicarnos la pauta a seguir en cada uno de ellos.

Profilaxis antibiótica

Se han descrito multitud de esquemas para la profilaxis antibiótica previa a biopsia de próstata en un intento de reducir la incidencia de complicaciones infecciosas que hasta en un 1% de casos puede llevar a una sepsis.

El antibiótico más extendido y recomendado hasta la actualidad para este procedimiento ha sido el Ciprofloxacino por su conocida capacidad para difundir en el tejido prostático. En marzo de 2019 la EMA (European Medicines Agency) tras realizar una revisión de efectos adversos graves, incapacitantes y potencialmente permanentes de los antibióticos quinolónicos y fluoroquinolónicos administrados por vía oral, inyectable o inhalatoria recomendó la restricción de su uso. Los efectos secundarios graves son: tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor de extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, cansancio, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y alteración del oído, la vista, el gusto y el olfato⁷.

En la última actualización de las guías europeas de urología se recomiendan diferentes alternativas para la realización de profilaxis⁸:

Abordaje transperineal

- ✓ Dosis única de Cefuroxima (2^a gen) o Cefalexima (1^a gen).

* En caso de pacientes alérgicos recomienda el uso de Sulfametoxazol.

Abordaje transrectal

- ✓ Antibioterapia dirigida a cultivo de flora rectal con hisopo o coprocultivo (alternativa poco extendida en nuestro medio).
- ✓ Antibioterapia aumentada: 2 o más clases de antibiótico (esta opción podría entrar en conflicto con una política de manejo antibiótico para el control de resistencias).
- Alternativas:
 - Fosfomicina 3gr antes y 24-48h después.
 - Cefixima 400mg 3 días comenzando 24 horas antes.
 - Gentamicina 3mg/kg i.v. o Amikacina 15mg/Kg i.m.

Enema de limpieza

El uso de un enema de limpieza previa a la exploración facilitará la visión ecográfica al disminuir la cantidad de heces en el recto. Es discutido su efecto sobre la reducción de la tasa de infección⁹ si bien este es recomendado fuertemente por la guía clínica europea debido a su alto beneficio clínico y su fácil aplicación a la práctica clínica.

Desinfección rectal

El uso de Povidona Yodada para la desinfección rectal previa a la biopsia de próstata, acompañada de una adecuada pauta de profilaxis antibiótica ha demostrado reducir las complicaciones infecciosas (RR = 0,55, 95% CI: 0,41–0,72, $p = 0,0001$)⁹.

Analgesia

La infiltración de haces nerviosos con 5 cc de lidocaína 2% ya sea en base o en el ángulo prostato-seminal, permite un buen control del dolor¹⁰ sin aumento de complicaciones en el caso de biopsias transrectales⁹. En biopsias transperineales normalmente se usa la sedación o anestesia locoregional (raquídea) sin bien, hay grupos que la realizan con anestesia local infiltrando la piel y el subcutáneo junto con el trayecto anticipado de punción.

Referencias para sección I1.:

1. Bennett, H.Y., *et al.* The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*, 2016. 144: 1784.
2. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology.: Prostate Cancer Early Detection, Version 1. 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf.
3. Carmignani L, Picozzi S, Bozzini G, *et al.* Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking aspirin for cardiovascular disease: A meta-analysis. *Transfus Apher Sci* 2011;45:275-80.
4. Quinlan MR, Bolton D, Casey RG. The management of rectal bleeding following transrectal prostate biopsy: A review of the current literatura. *Can Urol Assoc J.* 2018 Mar;12(3):E146-E153.
5. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, *et al.* Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 823–833.
6. Ellis G, Camm AJ, Datta SN. Novel anticoagulants and antiplatelet agents; a guide for the urologist. *BJU Int.* 2015;116(5):687-96.
7. European Medicine Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2019 [access date March 2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf
8. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, *et al.* EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG. Guidelines on Prostate Cancer. European association of urology 2021.
9. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuang Y, Omar MY, McLennan S, *et al.* Non-antibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020:101097ju0000000000001399.
10. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heindenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 2002. 41: 508.

PROPUESTA RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PROSTATA

1. En la actualidad no existen políticas poblacionales para el screening de población masivo en el CaP.
2. Existe promoción para su implantación por parte de la Asociación Europea de Urología.
3. La detección precoz (screening oportunista) debe ser informada y compartida entre médico y paciente con las ventajas e inconvenientes del screening siempre que al menos tenga entre 10-15 años de expectativa de vida. Se ofrecerá a:
 - Varones en el intervalo de edad de 45-50 a 70 años. Entre 70-75 años solo aquellos pacientes sin ningún problema de salud y muy buena expectativa de vida.
 - Varones por encima de 40 años con historia familiar de CaP o Afroamericanos
 - No en varones por encima de 75 años
 - Es importante que:

Las infecciones, eyaculaciones, instrumentaciones urológicas o rectales, pueden alterar el PSA. Estas situaciones se deben de avisar y/o resolver antes de realizar una confirmación con nueva determinación. CONFIRMACIÓN ANALITICA – REPETIR PSA no antes de 2-4 semanas.
 - La explicación y conocimiento por parte del paciente lo que conlleva la realización de la prueba conociendo que:

Una parte de los enfermos se benefician de la realización del screening, conllevando un aumento en la supervivencia cáncer específica a partir de los 12 años. Que 1 de cada 5-7 puede presentar alteración del psa durante el protocolo, conllevando la necesidad de proseguir estudio con posible necesidad de biopsia (prueba con un 1-5 % de complicaciones), y riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento (20-30%).

Recomendaciones para derivar a estudio genético (considerar impacto familiar y clínico):

- Criterio de historia familiar:
 - ✓ Padre o hermano o múltiples miembros de la familia diagnosticados con CaP ISUP \geq 2 antes de los 60 años o que hayan fallecido por CaP.
 - ✓ Historia familiar de mutaciones germinales en genes reparadores.
 - ✓ \geq 3 de estos tumores diagnosticados en la misma rama familiar: vía biliar, mama, colorectal, endometrio, gástrico, riñón, melanoma, ovario, pancreático, intestino delgado, urotelial o próstata (ISUP \geq 2).
- Ca Próstata metastásico.

Una vez se va a realizar diagnóstico precoz como proceder:

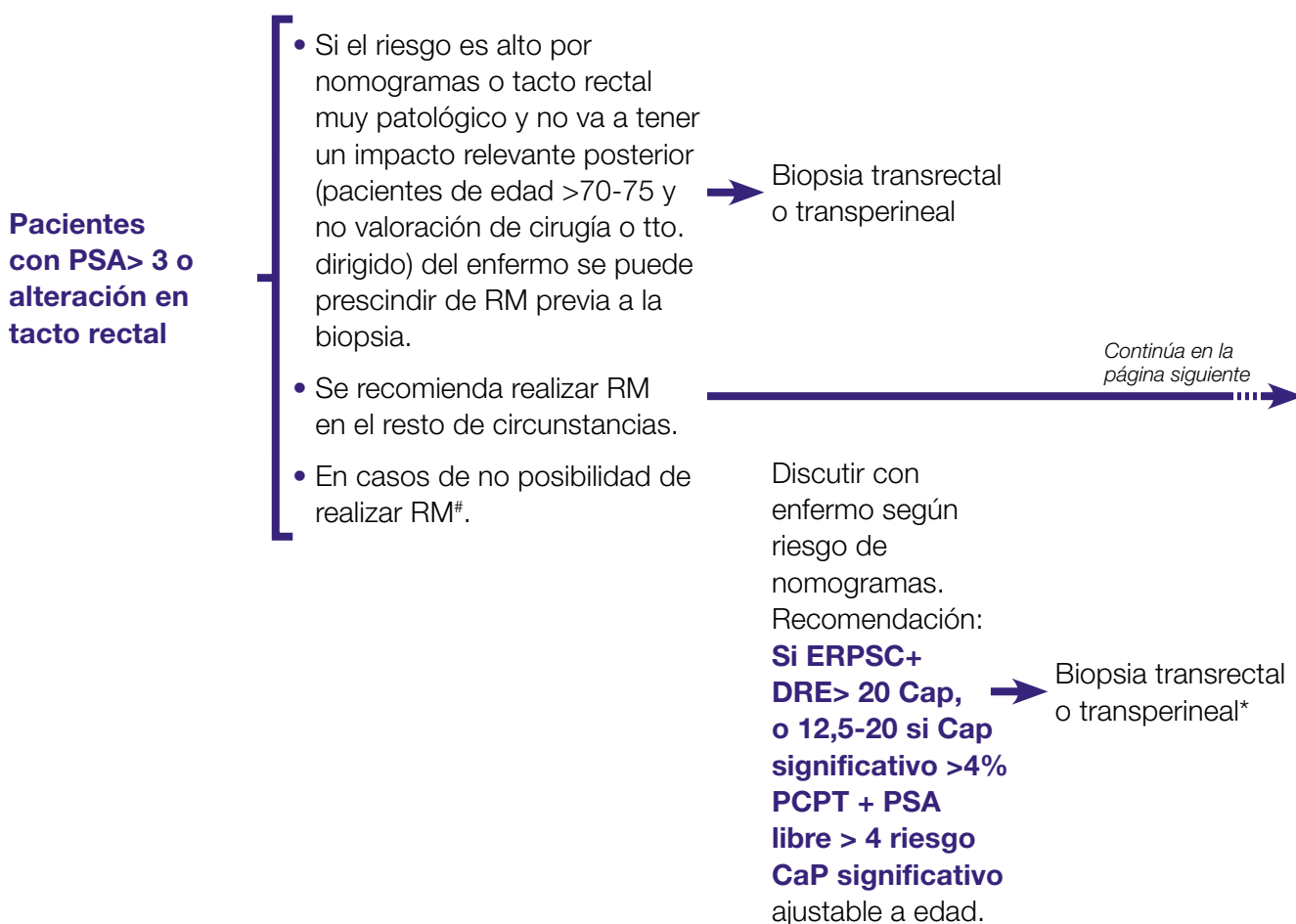
- 45-50 años primer PSA en población común.
- Pacientes de alto riesgo (historia familiar, mutación germinal o afroamericano) 40 años.
- Si paciente de alto riesgo seguimiento con PSA anual.
- En paciente normal seguimiento cada 3-5 años salvo que PSA basal:
 - Si PSA >1ng/ml con 40 años (**seguimiento anual**).
 - Si PSA >2ng/ml con 50 años (**seguimiento anual**).

Recomendaciones para indicar una Biopsia de próstata

- No usar un único valor de PSA, y/o solo la información del PSA.
- Se recomienda la utilización de nomogramas accesibles ERSPC + DRE, y/o PCPTv2 + PSA libre para ajustar mejor el riesgo clínico del paciente.
- En relación al diagnóstico se considera igual de válido la realización de RM multiparamétrica o biparamétrica (se ajustará localmente en función de la experiencia y la capacidad de cada centro).
- Variables clínicas: Edad, tacto rectal, PSA, PSA libre, DPSA, Antecedentes personales, raza.

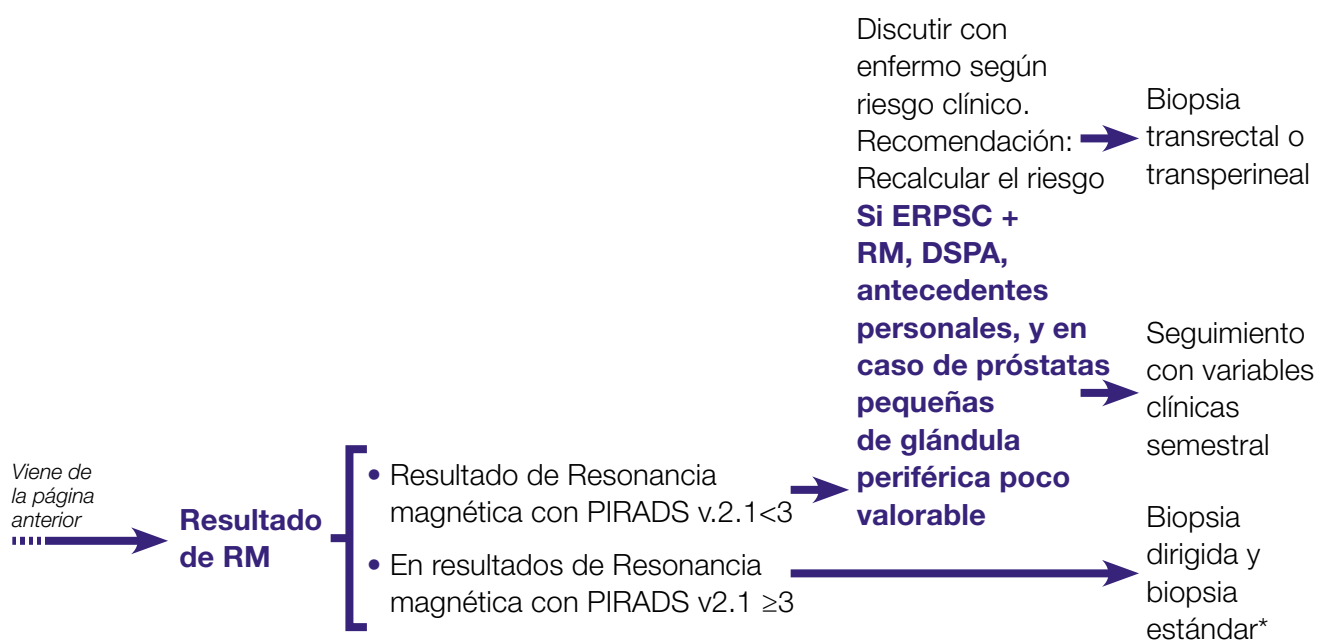
Otras pruebas previo a la realización de Biopsia

Algoritmo de decisión: Pacientes con PSA > 3 o alteración en tacto rectal.

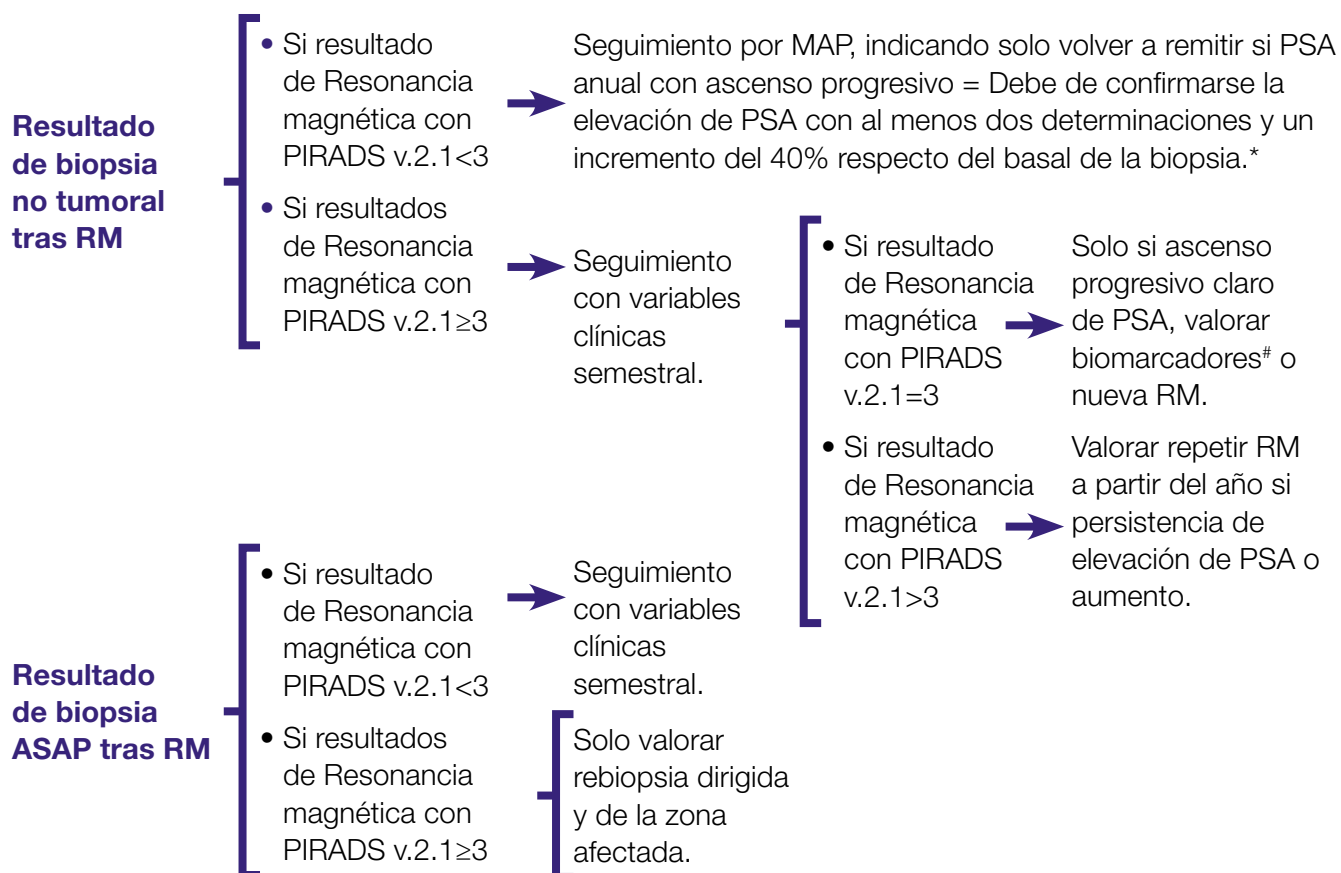


Considerar como alternativa la utilización de Microultrasonidos ajustado a la guía PRIMUS si disponibilidad.

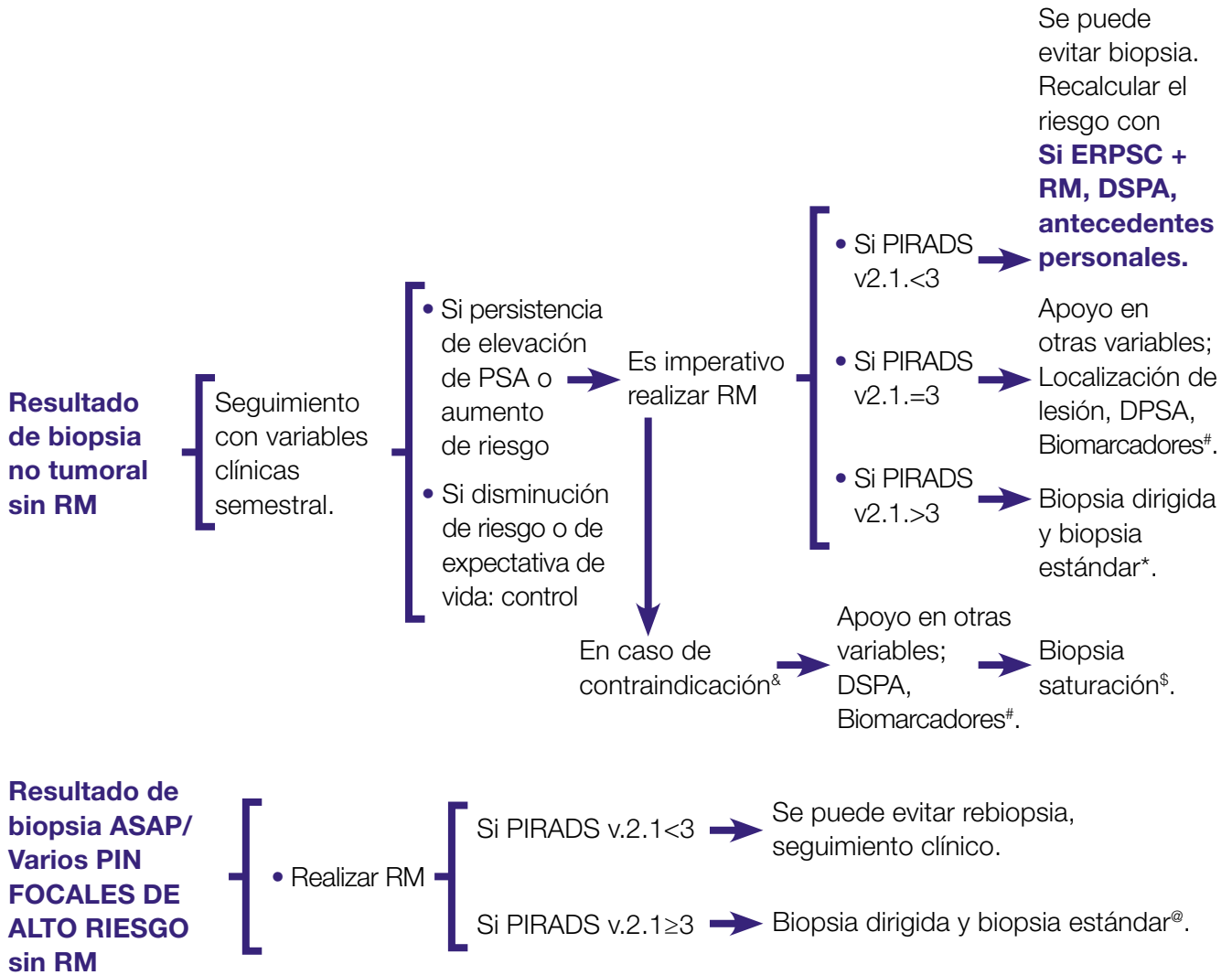
* El envío de muestra a anatomía patológica se recomienda cada cilindro por separado. Si no es posible como mínimo debe de realizarse individualizando los sectores biopsiados (al menos por sextantes).



* Tomar al menos 4 cilindros de la biopsia dirigida y realizar una estándar de 10-12 cilindros. Si no se dispone de software de fusión de imagen, se acepta la aproximación cognitiva.



* La evidencia demuestra una posible variabilidad natural (biológica y técnica) del PSA de hasta el 20%.



[&] Considerar como alternativa la utilización de Microultrasonidos ajustado a la guía PRIMUS si disponibilidad.
[§] Tomar al menos 20 cilindros, con atención a zona apical y anterior. Se recomienda perineal de al menos 20 sectores, con más fuerza en casos de infección previa.
[@] Tomar al menos 5 cilindros de la biopsia dirigida. Se puede limitar la rebiopsia estándar al sector afectado.
[#] En la actualidad dada la plausible accesibilidad y mayor VPN en estudios amplios se recomienda SelectMDx[®].
^{*} Tomar al menos 5 cilindros de la biopsia dirigida (lesión-perilesional). En estos casos se puede evitar la biopsia estándar.



ISBN: 978-84-09-32699-0