

CAPÍTULO 5.

Epidemiología, Etiología y Diagnóstico del Cáncer de Próstata.

Dr. Luis Guaiquirían, Dr. Leonardo D. Borregales M., Dr. Rafael Sánchez Salas, Dr. Víctor Gómez, M. Dr. Simón Paz Ivanov.

5 Epidemiología del Cáncer de Próstata:

De acuerdo a Cifras de la Organización Mundial de la Salud el Cáncer es la primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años en 112 de 183 países y ocupa la tercera o 4 causa de muerte en otros 25 países. (1)

El cáncer de próstata representa el segundo cáncer más común a nivel mundial, solo detrás del cáncer de piel no melanoma. La incidencia del cáncer de próstata varía geográficamente, siendo más alta en Norteamérica, Europa, Australia, Suramérica y el Caribe. (2)

Un ejemplo claro de un grupo afectado por la enfermedad son los Afroamericanos, quienes tienen una incidencia más alta y una mortalidad mayor, presentando diagnósticos a edades más tempranas, en comparación a hombres Caucásicos americanos. (3) En EE.UU., los Afroamericanos tienen una mortalidad dos veces mayor y una incidencia 60% mayor que el resto de la población. (4)

Globalmente, se estima que en el 2020 hubo aproximadamente 1.414.259 nuevos casos de cáncer de próstata y 375.304 muertes relacionadas con la enfermedad; siendo la principal causa de muerte por cáncer en un cuarto de los países de la población mundial. (2)

Dada la introducción y amplia adopción del antígeno prostático específico (PSA) la mortalidad asociada al cáncer de próstata se redujo a la mitad entre 1993 y 2013, sin embargo, entre el 2016 a 2020, la disminución se redujo a poco más de medio punto porcentual al año, probablemente debido a diagnósticos en etapas avanzadas. En Venezuela, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la tasa de incidencia estandarizada por edad de cáncer de próstata para el 2020 fue entre 45 a 68.5 casos por 100,000 hombres, solo sobrepasados por Brasil y comparables

por países del caribe como Barbados, Haití , Jamaica y partes del sur de África. (5)

Por otro lado, para la sociedad Anticancerosa de Venezuela, el cáncer de próstata representa la principal causa de muerte por cáncer en hombres en nuestro país, por encima del cáncer de pulmón y cáncer Colo-rectal con un total de 3.792 fallecidos para el 2022. (6)

Es de hacer notar que no disponemos de acceso a las estadísticas en fechas recientes sobre incidencia y mortalidad por cáncer por parte del MPPS (Ministerio del Poder Popular para la Salud) ni del INE (Instituto Nacional de estadísticas); sin embargo, según proyecciones de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela, la tasa de incidencia aumentaría de 46.01 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en 2019, a 52.79 casos por cada 100.000 habitantes en 2023, y la tasa cruda de mortalidad para este mismo año, se ubicaría en 23.64 por cada 100.000 habitantes.(7)

Los estados con mayor incidencia a nivel nacional en esta proyección serían Sucre, La Guaira y Nueva Esparta, seguidos de Aragua y Mérida y la mortalidad estimada por estado sería mayor en los estados: Distrito Capital, La Guaira y Sucre. (7)

Entidad federal	2023	
	Incidencia	Tasa cruda de incidencia
La Guaira	147	79,06
Sucre	457	77,28
Nueva Esparta	195	74,83
Aragua	629	64,33
Mérida	329	61,55

Tabla 1. Entidades Federales con mayor incidencia de Cap proyectada 2023 según SAV.

Entidad federal	2023	
	Mortalidad	Tasa cruda de mortalidad
La Guaira	60	32,27
Sucre	189	31,96
Distrito Capital	305	29,16
Aragua	276	28,23
Apure	83	24,96

Tabla 2. Entidades Federales con mayor Mortalidad de Cap proyectada 2023 según SAV.

5.1. Factores de riesgo:

1. **Edad:** La edad constituye un factor de riesgo predominante y no modificable. A medida que los hombres envejecen, su riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta notablemente. Según fuentes del registro central de cáncer del MPPS la mayoría de los casos de Cáncer de próstata diagnosticados en Venezuela ocurren a partir de los 60 años; lo cual es consistente con data presentada en los registros anuales de la incidencia de cáncer en otras latitudes, como Estados Unidos, por ejemplo. (8)

5.1.2. Antecedentes Familiares:

La predisposición genética juega un papel crucial en el desarrollo del Cáncer de próstata. Los hombres con familiares de primer grado (padre o hermano) que han sido diagnosticados con cáncer de próstata tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar la enfermedad.

Cabe destacar que no solo debe interrogarse la línea masculina en cuanto a antecedentes familiares, sino también antecedentes en la línea femenina de casos como cáncer de mamá, ovario, páncreas y melanoma los cuales han sido asociados en mutaciones de pacientes con BRCA1 y 2. La literatura sugiere que solo aproximadamente el 12% de los cánceres de próstata son atribuibles a causas de mutaciones de la línea germinal. Estas mutaciones de la línea germinal en genes de reparación del ADN fluctúan entre 4.6% en pacientes con cáncer de próstata localizado hasta 12-16% en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Actualmente los genes establecidos con mayor prevalencia en

pacientes con mutaciones de la línea germinal son el BRCA2, ATM, BRCA1, CHEK2 .(9)

5.1.3 Raza y Etnia:

La raza también influye en el riesgo de cáncer de próstata. Los hombres afroamericanos tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de próstata en comparación con otros grupos raciales o étnicos. Además, presentan tasas de mortalidad más altas en comparación con hombres de raza caucásica. (10) La razón exacta de esta disparidad racial aún está siendo investigada, y puede estar relacionada con factores genéticos y socioeconómicos. La Literatura actual argumenta que en pacientes afroamericanos cuyo diagnóstico y tratamiento es similar al ofrecido a pacientes de otras razas la sobrevida libre de enfermedad es similar. (11)

5.1.4 Dieta y Obesidad:

La dieta y la obesidad se han vinculado con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de próstata. (9) El consumo de carnes procesadas ha sido vinculado con el desarrollo de cáncer de próstata. (12)

Igualmente, un metaanálisis de 280.199 pacientes demostró que el riesgo de muerte por cáncer de próstata se eleva 9% por cada incremento de 5 kg/m² en el índice de masa corporal. Se cree que los ácidos grasos saturados y la inflamación crónica asociada con la obesidad pueden desempeñar un papel en el crecimiento de las células cancerosas en la próstata. Otras teorías sugieren que en pacientes obesos en cuyo caso existe un volumen total plasmático elevado el PSA está “diluido” y por ende de menor utilidad. (13)

5.1.5 Exposición a Agentes Ambientales:

Aunque la relación entre la exposición a agentes ambientales y el cáncer de próstata no está completamente establecida, algunos estudios sugieren que la exposición a ciertos productos químicos y toxinas ambientales podría aumentar el riesgo. Por ejemplo, la exposición ocupacional a cadmio o hidrocarburos aromáticos policíclicos ha sido objeto de investigación en relación con el cáncer de próstata. (14)

5.2 Diagnóstico del Cáncer de Próstata:

En la actualidad el algoritmo clínico seguido para la detección temprana del cáncer de próstata se basa en la medición en sangre del antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en Inglés), en conjunto con el examen digital rectal, generalmente seguido de la obtención de una resonancia magnética multiparamétrica de próstata y biopsia prostática, generalmente guiada por fusión de imágenes.

5.2.1 Evaluación inicial con Antígeno Prostático Específico (PSA):

El antígeno prostático específico (PSA) es una proteína encargada de la licuefacción del líquido seminal en la próstata. Se ha convertido en el biomarcador más fidedigno para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. A partir de los años 1990 su utilización como examen médico de base para la detección temprana del cáncer de próstata en pacientes asintomáticos, causó una significativa disminución de la incidencia de cáncer de próstata metastásico, así como una reducción de aproximadamente 30% de la mortalidad de este. (15)

Es importante destacar que el PSA es una molécula estrictamente sintetizada por la glándula prostática en un 97% pero existen otras estructuras adyacentes responsables de producir el 3% restante, entre ellas: las glándulas periuretrales de Cowper. (16)

El PSA en su totalidad está conformado por dos elementos: una fracción libre y otra unida a proteínas plasmáticas. (16)

El valor del antígeno prostático total normal dependerá de múltiples factores entre ellos el rango etario en que se encuentre el individuo y en consecuencia el volumen glandular que incrementará de forma progresiva a partir de la cuarta década de la vida.

Se considera un valor normal de PSAt un rango comprendido entre 0.0 a 2.5 ng/mL; toda cifra ubicada en un rango entre 2.5ng/mL y 10 ng/mL será considerada como zona gris y se deberán utilizar otros recursos para determinar si esta elevación se le atribuye a la presencia de un CAp incipiente o a otras causas que justifiquen la misma. Un antígeno prostático total mayor de 10 ng/ml tendrá un elevado nivel de sospecha, existiendo una probabilidad de hasta 50% de presentar Cap. (17)

En la tabla anexa se correlacionan los distintos rangos de PSAt con el riesgo de presentar CAP y riesgo de CAP clínicamente significativo.(18)

Nivel de PSA (ng/ml)	Riesgo de Cap (%)	Riesgo de Cap $\geq$ ISUP 2 (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tabla 3. Riesgo de CAP en pacientes con cifras de PSAt bajas

Como se mencionó anteriormente, En aquellos pacientes que se encuentren en la denominada zona gris, se deberá determinar si la elevación del antígeno prostático total es atribuida a un Cap u otra condición, por lo que debemos valernos de las cifras de psa libre para establecer la relación PSA libre/total.

5.2.2 Relación PSA LIBRE /TOTAL

Este indicador implica el cociente entre las cifras de antígeno prostático libre, dividido entre el total y multiplicado por 100 para ser expresado en porcentaje. Existen discrepancias sobre el valor normal de esta relación, considerándose como normal a toda cifra ubicada entre 18%-20%. Porcentajes inferiores, sugieren la investigación para determinar la presencia de Cap.(19)

5.2.3 Factores que modifican las cifras de PSA total.

Los valores de antígeno prostático total pueden modificarse hacia el alza o hacia la baja dependiendo de múltiples factores entre los que se encuentran: toma de medicamentos como inhibidores de la 5 alfa reductasa que disminuirán su valor en un 50%; y factores que elevarán sus valores como lo es la presencia de prostatitis crónica, actividad sexual reciente, largos periodos de tiempo en posición sentada sobre el periné, instrumentación reciente de la vía urológica, y examen digital rectal reciente. Es de importancia conocer que, a mayor grado de

anaplasia del adenocarcinoma prostático, menor será la capacidad de elevar las cifras de PSAt debido a su indiferenciación, como también neoplasias malignas de próstata distintas al adenocarcinoma pueden cursar con cifras de PSA bajas. (17)

5.2.4 Cinética del antígeno prostático.

El comportamiento del antígeno prostático total a lo largo del tiempo puede ser evaluado a través de dos herramientas para poder determinar la causa de fluctuación del mismo sobre todo en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata ya establecido que estén o hayan sido sometidos a algún tipo de tratamiento activo y también como diagnóstico en aquellos pacientes con incremento súbito del PSAt con respecto a valores anteriores. Entre ellos se encuentran: Velocidad del PSA y tiempo de duplicación del PSA.

5.2.5 Velocidad del PSA.

Requiere de la medición de múltiples cifras de antígeno prostático total a través del tiempo. Un aumento rápido puede indicar la presencia de una forma agresiva de CAP. (20)

5.2.6 Tiempo de duplicación del PSA.

Representa el tiempo que transcurre para que el antígeno prostático específico duplique su valor. Habitualmente se determina mediante una ecuación resultante de dividir el logaritmo de 2 (0.693) por la pendiente de la regresión lineal del logaritmo del APE en el tiempo. (21)

5.2.7 Examen digital rectal:

Aun y cuando el examen digital rectal (EDR) se ha utilizado extensamente para el diagnóstico y pesquisa del cáncer de próstata, su utilidad clínica se ha debatido en relación con las pruebas más modernas.

Aunque el EDR y el PSA son en cierta medida complementarios y su uso combinado puede aumentar la tasa general de detección de cáncer, estudios demuestran que el EDR tiene utilidad limitada como prueba complementaria. En un estudio de detección multicéntrico de 6630 hombres, la tasa de detección de cáncer de próstata fue del 3.2% para el EDR, 4.6% para el PSA y 5.8% para ambos métodos combinados. Solo el 18% de los cánceres fueron detectados únicamente por el EDR.

En otro estudio, el valor predictivo positivo (VPP) de un EDR sospechoso con un nivel de PSA normal fue del 10%, mientras que el VPP de un EDR normal con un nivel de PSA elevado fue del 24%. (22) Por otro lado, un grupo significativo apoya la continuidad de este examen físico dado el fácil uso, información clínica y valor predictivo. Okotie y colaboradores demostraron, que una proporción sustancial de los cánceres detectados solo mediante el EDR presentaban características clínicamente agresivas: el 20% no estaba confinado a un órgano en la prostatectomía radical y casi el 20% tenía un puntaje de Gleason de 7 o más. Además, Gosselaar *et al.* confirmó que el VPP de un EDR anormal en hombres con un nivel de PSA ≤ 3 ng/mL es del 48%, aproximadamente el doble que el VPP para un PSA de 4-10 ng/mL. (22)

Aun así, el EDR forma parte de la evaluación integral del paciente urológico, ya que se puede evaluar otras condiciones como crecimiento prostático y prostatitis.

5.2.8 Marcadores biológicos.

El uso del PSA para la detección temprana del cáncer de próstata reduce la mortalidad específica por cáncer. Sin embargo, debido a la limitada especificidad del PSA para el cáncer clínicamente significativo (Grupo de Grado [GG] ≥ 2), la detección conlleva riesgos sustanciales, incluyendo frecuentes biopsias de próstata innecesarias y la detección excesiva de cánceres no agresivos. Con ese fin, se han propuesto biomarcadores en suero y orina con una especificidad mejorada para el cáncer de GG ≥ 2 para su uso clínico después del PSA. Entre ellos los más comúnmente utilizados son:

i. Índice de Salud Prostática (PHI).

PHI combina tres marcadores: PSA total, PSA libre y [-2]proPSA, en una fórmula matemática que mejora significativamente la especificidad en la detección del cáncer de próstata en comparación con el PSA solo⁴. Estudios han demostrado que la prueba PHI tiene un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.76, que es más alta que la AUC para PSA total (0.63) y PSA libre (0.57), lo que indica un mejor rendimiento diagnóstico general. (23)

- Composición: Combina PSA total, PSA libre y [-2]proPSA (una isoforma del PSA).
- Tipo de Prueba: Análisis de sangre.
- Requiere DRE: No.
- Costo Aproximado: \$150-\$350.

Sensibilidad: Mayor que el PSA total, con mejor discriminación para csPCa.

PPV: 31-50%, dependiendo del valor de corte utilizado.

ii. 4Kscore Test.

El 4Kscore proporciona una evaluación cuantitativa del riesgo individual de cáncer de próstata de alto grado. Dicho examen, ha demostrado la posibilidad de reducir el número de biopsias innecesarias al proporcionar una puntuación de riesgo para el cáncer de alto grado.

Estudios han demostrado que El 4Kscore posee una mayor discriminación (AUC 0.82) y beneficio neto en comparación con un modelo modificado de la Calculadora de Riesgo de Prevención de Cáncer de Próstata 2.0. También se ha identificado una posible reducción del 30-58% en el número de biopsias con un diagnóstico tardío en solo el 1.3-4.7% de los casos de PCa Gleason ≥ 7 , dependiendo del umbral utilizado para la biopsia. (24)

- Composición: Mide cuatro niveles de proteínas calicreínas (PSA total, PSA libre, PSA intacto y calicreína humana 2) combinados con información clínica.
- Tipo de Prueba: Análisis de sangre.
- Requiere DRE: No.
- Costo Aproximado: \$400-\$700.
- Sensibilidad: Hasta 90% para la detección de cáncer de próstata de alto grado.
- PPV: Alrededor de 20-40%, dependiendo del umbral de riesgo.

iii. Antígeno del Cáncer de Próstata 3 (PCA3).

El gen PCA3 es un ARN no codificante mapeado en el cromosoma 9q21-22 que originalmente se descubrió que era altamente específico para el tejido del cáncer de próstata en comparación con el tejido prostático normal. (25) Estudios han demostrado que la prueba PCA3 ofrece una especificidad mejorada en comparación con las pruebas tradicionales de antígeno específico de próstata (PSA), igualmente han demostrado que dicho examen puede reducir las biopsias innecesarias hasta en un 40% en comparación con la prueba de PSA sola. (26)

- Composición: Un ARN no codificante sobre expresado en células de cáncer de próstata, detectado en la orina después de un examen rectal digital.

- Tipo de Prueba: Análisis de orina.
- Requiere DRE: Sí, se realiza un DRE para liberar el ARN PCA3 en la orina antes de la recolección.
- Costo Aproximado: \$300-\$450.
- Sensibilidad: 66-69% para csPCa.
- PPV: Aproximadamente 33-40%.

iv. *SelectMDx.*

La prueba SelectMDx, se implementó con la finalidad, de predecir la presencia de PCa de alto grado (puntuación de Gleason ≥ 7 (GS7)) en la biopsia. El modelo de predicción utilizado incluye un puntaje de riesgo molecular basado en los niveles de ARNm urinario obtenido después del examen rectal digital (ERD) del gen homeobox C6 (HOXC6) y del gen homeobox 1-distal menos (DLX1) combinado con variables clínicas como el resultado del ERD, la edad y la densidad del PSA. La prueba está destinada a ser utilizada en pacientes con un nivel de PSA anormal para ayudar en la estratificación de pacientes para la biopsia, evitando así las biopsias.

Además, utilizar la prueba SelectMDx para seleccionar pacientes para la resonancia magnética multiparamétrica (RMMp) es otra estrategia sólida, especialmente en situaciones con acceso limitado a la RMMp. Haese *et al.* validaron la prueba SelectMDx en una cohorte multicéntrica de hombres en espera de la biopsia inicial. De todos los pacientes, el 35% tuvo un resultado negativo en la prueba SelectMDx, de los cuales el 95% de las biopsias no mostraron PCa o PCa GG1 (Grado grupo 1).

En el subgrupo que incluía pacientes con niveles de PSA <10 ng/mL, el 44% de todos los casos mostraron un resultado negativo en la prueba SelectMDx. De estos pacientes, nuevamente, el 95% de las biopsias no mostraron PCa o PCa GG1. Por lo tanto, el 53% de las biopsias innecesarias (biopsias que indican PCa no existente o GG1) podrían haberse evitado al utilizar la prueba SelectMDx como una herramienta de decisión para realizar una biopsia. (27)

- Composición: Mide la expresión de ARNm de los genes HOXC6 y DLX1 en la orina.
- Tipo de Prueba: Análisis de orina.

- Requiere DRE: Sí, se realiza un DRE para liberar células en la orina.
- Costo Aproximado: \$300-\$500.
- Sensibilidad: Aproximadamente 91% para la detección de cáncer de alto grado.
- PPV: 20-27% para csPCa.

v. *ExoDx Prostate (IntelliScore) - EPI Test.*

El EPI test utiliza una combinación de factores clínicos y niveles de expresión génica en muestras de orina obtenidas después del examen rectal digital (ERD) para calcular un puntaje de riesgo. En un estudio prospectivo, aleatorizado, ciego, de dos brazos que incluyó 1094 pacientes con 72 urólogos de 24 consultas de urología. La obtención del EPI test, llevó a la detección de un 30% más de CsPCa en comparación PSA o DRE positivo solo. En general, el 68% de los urólogos informaron que la prueba EPI influyó en su decisión de biopsia. La principal razón para no cumplir con los resultados de EPI fue el aumento del PSA.(28)

- Composición: Mide tres biomarcadores de ARN exosomal (ERG, PCA3, SPDEF) en la orina.
- Tipo de Prueba: Análisis de orina.
- Requiere DRE: No.
- Costo Aproximado: \$500-\$900.
- Sensibilidad: 92% para cáncer de próstata de alto grado.
- PPV: 27-36%.

Notas: Prueba no invasiva que proporciona información adicional para decidir sobre la necesidad de una biopsia. Costosa y variable en la cobertura del seguro.

vi. *MiPS (Michigan Prostate Score).*

- El Michigan Prostate Score (MIPS) es una herramienta de evaluación de riesgos desarrollada para ayudar en la decisión de realizar una biopsia de próstata. Estudios han demostrado que el MIPS puede ayudar a reducir el número de biopsias innecesarias al identificar de manera más precisa a los pacientes con bajo riesgo de cáncer de próstata agresivo. Por ejemplo, un estudio encontró que el MIPS tenía una sensibilidad del 98% y una especificidad del 33%

- para detectar cáncer de próstata de alto grado, lo que condujo a una reducción significativa en biopsias innecesarias.
(29) Composición: Combina PSA sérico, PCA3 urinario y fusión génica TMPRSS2:ERG.
- Tipo de Prueba: Análisis de orina.
- Requiere DRE: Sí, se realiza un DRE antes de la recolección de orina.
- Costo Aproximado: \$300-\$600.
- Sensibilidad: Aproximadamente 80% para cáncer de alto grado.
- PPV: 20-30%.

Notas: Integra marcadores genéticos con pruebas tradicionales de PSA para mejorar la precisión. Requiere DRE antes de la recolección de la muestra.

vii. ConfirmMDx.

ConfirmMDx es un ensayo epigenético utilizado en la detección y manejo del cáncer de próstata, especialmente en hombres que han tenido una biopsia de próstata negativa pero que aún están en riesgo de tener la enfermedad. Esta prueba analiza patrones de metilación del ADN en el tejido de la biopsia de próstata para detectar cáncer oculto que podría haber sido pasado por alto durante el examen histopatológico inicial.

Es particularmente útil para identificar casos donde el cáncer de próstata podría haber sido pasado por alto en la biopsia inicial. Esto se logra detectando cambios en la metilación del ADN en genes como GSTP1, APC y RASSF1, que están asociados con el cáncer de próstata. Estos cambios en la metilación pueden indicar la presencia de cáncer incluso en muestras de biopsia histológicamente negativas. (30)

Después de la validación en cohortes europeas y estadounidenses, en las que todos los pacientes tuvieron dos biopsias consecutivas dentro de un período de 24-30 meses, ConfirmMDx alcanzó un valor predictivo negativo (VPN) de 88-90% en comparación con el 70% de la histopatología sola. (31)

- Composición: Prueba epigenética que detecta la metilación del ADN de los genes GSTP1, APC y RASSF1 en el tejido de biopsia prostática.
- Tipo de Prueba: Análisis de tejido (biopsia).
- Requiere DRE: No aplica.
- Costo Aproximado: \$2,000-\$3,500.

- Sensibilidad: Alta, hasta 70% para biopsias repetidas.
- PPV: Mejora la detección en biopsias previamente negativas.

5.2.1 Test de alteraciones genéticas.

El cáncer corresponde a una serie de enfermedades heterogéneas, producto de alteraciones en la cadena de ADN que conllevan a la división celular incontrolada, la capacidad de invasión local, generar la formación de nuevos vasos (angiogénesis) y por último viajar e invadir locaciones a distancia (metástasis).

Existen genes que codifican proteínas que reconocen y reparan el daño de la cadena de ADN, capaz de producir y desarrollar una neoplasia maligna, participando en una vía conocida como vía de la reparación por combinación homóloga, de los cuales destacan BRCA1/2, ATM, CHEK2 y NBN. Su alteración predispone al individuo a desarrollar formas de cáncer más agresiva.

Más del 20% de los hombres diagnosticados con Cáncer de Próstata tienen antecedentes paternos o de hermanos con el mismo diagnóstico.(32) La presencia de algún familiar directo afectado aumenta el riesgo de Cáncer de Próstata hasta 2 veces. (33)

La edad de diagnóstico del Cáncer de Próstata es un factor de riesgo importante, tener un Familiar menor de 60 años, en el momento del diagnóstico, aumenta el riesgo de Cáncer de Próstata 2,5 veces. El riesgo relativo es de 5,7 cuando si se tienen dos o más familiares menores de 60 años, con diagnóstico de Cáncer de Próstata y de 3,7 cuando hay dos o más familiares pero el momento de diagnóstico fue por encima de los 60 años. (34)

La Genética detrás de la predisposición familiar y los síndromes hereditarios de Cáncer de Próstata es compleja. (35) Se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar Cáncer de Próstata, o desarrollar Cáncer de Próstata avanzado/metastásico con o sin historia familiar, variantes de genes implicados en la reparación de las discordancias del ADN, en particular BRCA1/2, ATM, CHEK2 y NBN.

Una revisión de Pritchard et al. de 692 hombres con Cáncer de Próstata metastásico, reveló una variante del gen de reparación del ADN de la línea germinal en el 11,8% de todos los hombres, incluidos BRCA1/2, ATM, CHEK2,

PALB2 y RAD51D. (36) Estos hombres no fueron seleccionados por su edad en el momento del diagnóstico o su estado de Historia Familiar.

En hombres con Cáncer de Próstata localizado, se encontró una frecuencia más baja de variante del gen de reparación del ADN de la línea germinal del 4,6 %; (sin embargo, cuando se agruparon específicamente los hombres según los criterios de riesgo de la NCCN, el 2 % de los hombres con riesgo intermedio bajo tenían variantes de la línea germinal en los genes de reparación del ADN). Se ha demostrado que los hombres que portan variantes de la línea germinal en BRCA2 con enfermedad metastásica tienen respuestas superiores a la quimioterapia con platino, lo que indica la importancia emergente de conocer el estado de la variante de un paciente, especialmente si presenta enfermedad avanzada o metastásica.

Nicolosi et al. realizaron un estudio transversal de 3607 hombres con Cáncer de Próstata no seleccionados por Historia Familiar, edad o estadio de la enfermedad referidos a genética clínica para pruebas de línea germinal entre 2013 y 2018. Encontraron que el 17,2% de los hombres portaban variantes patógenas de la línea germinal, de los cuales el 30,7% eran de las variantes BRCA1/2, el 4,5% se debió a HOXB13, el 14,1% a CHEK2 y el 9,6% a ATM . (37)

En un análisis de una cohorte europea de hombres con una Historia Familiar de Cáncer de Próstata en el Estudio Genético del Cáncer de Próstata del Reino Unido (UKGPCS), se encontró que el 7,3% de los pacientes con Cáncer de Próstata, con una Historia Familiar positiva (de tres casos de Cáncer de Próstata) tenían una enfermedad patógena variante de línea germinal. La variante más frecuente fue la BRCA2 (28,57% de todas las variantes) y, lo que es más importante, hubo una asociación significativa entre el estado de portador de la variante genética y la enfermedad ganglionar y metastásica. (38)

El Estudio IMPACT (Identificación de Hombres con Predisposición Genética al Cáncer de Próstata: detección dirigida a hombres con mayor riesgo genético y controles; <http://impact.icr.ac.uk/>) es un estudio multicéntrico internacional que evalúa la detección selectiva de Cáncer de Próstata en Hombres con mutaciones BRCA1/2 y tiene como objetivo fundamental evaluar la utilidad del cribado de PSA para detectar Cáncer de Próstata clínicamente significativo (definido como enfermedad de riesgo intermedio o alto (39), la incidencia de Cáncer de Próstata, el VPP de la biopsia utilizando un valor inferior de PSA total de 3 ng/dl y las características del tumor para establecer si la

detección temprana de PSA detecta una enfermedad clínicamente significativa en hombres que expresan el gen BRCA 1/2 en comparación con aquellos que no la expresan. Demostraron luego de 3 años de seguimiento que el PSA detecto más cánceres de Próstata clínicamente significativo y de evolución más grave en los hombres con mutaciones BRCA2 en comparación con aquellos hombres que no la presentaban, por lo tanto, recomiendan prueba sistemática de PSA en aquellos hombres que expresen el BRCA 2 en estudios genéticos. (40)

Las pautas actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en Inglés) para las pruebas genéticas de la línea germinal en hombres con Cáncer de Próstata recomiendan que los médicos consideren las pruebas genéticas en enfermedades de alto riesgo, independientemente de los antecedentes familiares o de enfermedades de menor riesgo cuando hay una fuerte historia familiar de CaP, que es definido como un hermano o padre o varios miembros de la familia diagnosticados menores de 60 años, o para aquellos con ≥ 3 cánceres en la misma familia.(39)

Dentro de las indicaciones para la realización del estudio de las alteraciones genéticas se encuentran (41)

- Cap de alto riesgo, muy alto riesgo, localmente avanzado o metastásico, indistintamente de la presencia de antecedentes familiares.
- Ancestros judíos Ashkenazis.
- Antecedente personal de cáncer de mama.
- Cap de riesgo intermedio con patrón histológico cribiforme.
- Antecedente personal de cáncer pancreático exocrino, colorrectal, gástrico, melanoma, tracto urinario superior, glioblastoma, colangiocarcinoma e intestino delgado.

5.2.9 Resonancia Magnética.

Antecedentes.

El problema del uso de la RM durante su etapa inicial se debió a sus altos costos y tiempos prolongados para su realización, además de que sólo permitía utilizar secuencias morfológicas con resonadores con potencia muy baja por lo que la resolución de las imágenes no era óptima.

Por esta razón, durante la década de los 90, surgieron otros métodos que permitieron complementar los hallazgos obtenidos por las secuencias

morfológicas: entre los que se encuentran el realce por contraste dinámico, la difusión y la espectroscopia, aumentando la precisión diagnóstica de este estudio.

Sin embargo, en el año 2007 la fundación Ad Me Tech, identificó impedimentos críticos para la amplia aceptación y uso de la RM tales como: la excesiva variación entre las técnicas de obtención de imágenes, en la interpretación y reportes de los estudios, creándose el International Prostate MRI working group, en donde se establecerían los primeros lineamientos para estandarizar la técnica y su interpretación. (42)

La primera versión de lo que hoy conocemos como Prostate Imaging Report and Data System (PIRADS V1) fue publicada el año 2012, en un esfuerzo en conjunto entre el Colegio Americano de Radiólogos (ACR) y la Asociación Europea de Radiología Urogenital (ESUR) estableciendo 3 protocolos para la detección, estadificación inicial y evaluación del compromiso ganglionar y óseo. Se creó un puntaje del 1 al 5 que relacionó la probabilidad que tiene un paciente de presentar un Cap clínicamente significativo en cada secuencia obtenida por RM, con la posterior sumatoria y calificación final para la conclusión del estudio. (43)

Posteriormente una versión mejorada: el (PIRADS V2) salió a la luz pública, simplificando la interpretación de cada secuencia y estableciéndose una secuencia dominante para la evaluación de cada zona de la próstata. Ambas versiones fueron evaluadas entre sí en un metaanálisis en donde PIRADS V2 presentó una sensibilidad y especificidad de 0,95 y 0,73 en comparación con PIRADS V1 0,88 y 0,75 respectivamente. (44)

Por último, la versión actual: el PIRADS V2.1 se publicó en 2019, teniendo como objetivos principales: establecer los parámetros mínimos aceptables para la realización de la Resonancia magnética multiparamétrica de próstata (RMmp); para simplificar y estandarizar la terminología y contenido de los reportes radiológicos; facilitar la data de la RMmp para realizar una biopsia dirigida y desarrollar categorías que agrupen grupos de sospecha o riesgo de Cap que permitan seleccionar pacientes para biopsia y manejo (por ejemplo observación vs intervención inmediata). El uso de la espectroscopia en esta versión dejó de ser recomendada de manera rutinaria. (45)

Definición.

La resonancia magnética multiparamétrica de próstata (RMmp) es un estudio que permite evaluar a la glándula prostática, las vesículas seminales y sus tejidos adyacentes utilizando distintas secuencias o parámetros que incluyen: La anatómica con las imágenes ponderadas en T2 (T2W); la evaluación fisiológica y funcional que reúne las secuencias de difusión (DWI) y sus derivados coeficientes de difusión aparente (mapas de ADC) y el realce por contraste dinámico (DCI) (45)

Parámetros empleados.

Como su nombre lo indica, La RMmp utiliza múltiples parámetros que permiten evaluar los aspectos anatómicos y fisiológicos de la glándula prostática. A continuación, se expondrá una breve reseña de cada uno de ellos, con sus fundamentos físico-químicos y cuál es el objetivo de cada uno de ellos.

Secuencia ponderada en T2 (T2W).

Esta secuencia es fundamental en la RMmp, ya que permite definir la anatomía zonal de la próstata. Las imágenes en T2 reflejan el contenido de agua que tienen los distintos tejidos, hecho que está estrechamente relacionado con la celularidad. Cada zona de la próstata tendrá una señal que la caracteriza, según su conformación histológica: Por ejemplo, la zona periférica (ZP) rica en conductos glandulares, adopta un aspecto hiperintenso en T2W. Por otro lado, la zona transicional (ZT), que se va desarrollando después de la pubertad a través de los procesos de hiperplasia estromal y epitelial, presenta una alta densidad celular, observándose heterogéneamente hipointensa. En último lugar, el estroma fibromuscular anterior (EFA), rico en tejido conectivo y pobre en celularidad, adopta un aspecto hipointenso homogéneo.(46)

En el cáncer de próstata, esta disposición cambia ya que este presenta alta celularidad y bajo contenido de agua, de esta forma, en la ZP los focos de Cap podrán observarse hipointensos, rodeados de la ZP no comprometida de aspecto hiperintensa. La evaluación de la ZT es más compleja ya que esta es variable entre cada próstata, además de adoptar una señal heterogénea en T2W, teniendo que identificar la presencia nódulos que tengan alteraciones en la disposición de un halo hipointenso que los rodea: si el halo no es continuo o existen disrupciones en su morfología, es sospechoso de estar comprometido por CAP. La secuencia T2W demanda en la evaluación morfológica de los nódulos

de la ZT, conformando la primera secuencia en dar puntaje para la clasificación PIRADS de la ZT (46).

Difusión y mapa de ADC (DWI/ADC).

Las imágenes ponderadas en difusión (DWI) evalúan el movimiento de las moléculas de agua dentro de los tejidos (no evalúan anatomía). En una glándula normal, esto ocurre sin restricción relativa; sin embargo, en presencia de Cap, al existir mayor volumen en el epitelio glandular debido a la proliferación celular, las moléculas de agua presentan impedimento para desplazarse dentro de los tejidos. (47)

El mapa de ADC (coeficiente de difusión aparente) complementa a las imágenes en difusión, midiendo de manera objetiva el movimiento del agua, siendo este menor, al ubicar un área de celularidad concentrada como en el caso del Cap.(47)

Su interpretación visual es similar a una fotografía y su respectivo negativo: en DWI una imagen de Cap se presentará como un punto hiperintenso, brillante, rodeado de tejido hipointenso, generador de baja señal. En contraparte la misma imagen en el mapa de ADC se observará como un punto hipointenso. El ADC representa el valor cuantitativo de la difusión, valores menores a 1000, se consideran como lesiones de sospecha. Es de destacar que el nivel de detrimento de la señal en el mapa de ADC se encuentra asociado positivamente con el incremento del puntaje de Gleason. (48)

La difusión es la secuencia basal de evaluación de la ZP, proporcionando el primer puntaje en la escala PIRADS.

Realce por contraste dinámico (DCI).

La administración de Gadolinio endovenoso permite estudiar la angiogénesis producida por el Cap. Para ello las imágenes se obtienen en la secuencia T1 en distintos momentos del estudio, existiendo una fase previa, una fase de captación (*wash-in*) y una fase de eliminación (*wash-out*) por parte del tejido prostático. Se registran las velocidades e intensidades que genera el contraste a nivel tisular, siendo el realce temprano, la característica principal del Cap. En segundo lugar, mientras más tarde en lavarse (*Wash-out*) el contraste en un área de la próstata, también aumentara la sospecha. (46)

Se ha sugerido la eliminación del uso de la administración de contraste endovenoso de forma rutinaria dentro del protocolo de la RM, convirtiendo el estudio en una resonancia Bi paramétrica, lo que reduciría costos y tiempos de su realización; sin embargo el DCI es de utilidad cuando surgen dudas diagnosticas observadas en T2W Y DWI, sobre todo en aquellos casos donde la anatomía se altera por un artefacto: cirugías previas, áreas de prostatitis, o hemorragias intraprostáticas, por lo que aún se mantiene presente en las guías de trabajo. (47)

Sistema PI-RADS.

La guía actualizada PI-RADS 2.1 es la recomendación para la estandarización en la adquisición, interpretación e informe de la RM de próstata para detectar el cáncer de próstata clínicamente significativo (CPCS). Se define como cáncer de próstata clínicamente significativo al que corresponde histológicamente con un grado Gleason mayor o igual a 7 y/o volumen mayor o igual a 0.5 cc y/o extensión extraglandular. (49).

Es aconsejable el vaciamiento de la ampolla rectal antes del estudio de RM. La abstención de eyaculación tres días antes del estudio, permite una adecuada planificación y visualización de las vesículas seminales, sin embargo, esto no tiene un impacto en la detección del Cap. (45)

Es importante ofrecer al equipo de médicos radiólogos que realizarán la interpretación del estudio, los siguientes datos del paciente:

- Resultado del antígeno prostático total y específico, y su cinética a través del tiempo.
- Resultados de posibles biopsias previas, que incluya: fecha de la biopsia, numero de cores, localización y puntuación Gleason.
- Información relevante de la historia clínica, como: hallazgos del tacto rectal, medicación actual del paciente, infecciones prostáticas previas, cirugías pélvicas, radioterapia y antecedentes familiares pertinentes.

Las consideraciones técnicas establecidas en el PI-RADS V2.1, corresponden a:

- Resonadores de 3T ofrecen una calidad de imagen óptima para la interpretación y hallazgos significativos del cáncer de próstata en imágenes. Resonadores de 1.5 T con tecnología moderna de gradientes y

- El uso de bobinas intrarrectales, queda como opcional. No es necesaria en equipos con bobinas externas modernas de 16 o más canales.
- Los parámetros técnicos, pueden resumirse en la siguiente tabla:

Zona periférica: DWI		Valor b alto		Mapa ADC				
1	Sin anomalías							
2	Lineal / en cuña	y/o	Lineal / en cuña					
3	Focal	y/o	Focal					
4	Focal marcada	y	Focal marcada					
5	Ídem $\geq 1,5$ cm o con EEP definida							

● DWI
 ● DCE
 ● T2

PI-RADS	1	2	3	4	5
Señal intermedia uniforme normal (raro)					
Nódulo típico: completamente encapsulado					
Nódulos atípicos:					
- mayormente encapsulado					
- no encapsulado circunscrito homogéneo					
Hipointensidad ligera homogénea entre nódulos					
Señal heterogénea con límites imprecisos o no clasificable (no 2 ni 4-5)					
Hipointensidad moderada homogénea lenticular o no circunscrita (erased charcoal)					
Ídem $\geq 1,5$ cm o con EEP definida					

Las secuencias no dominantes decantan la puntuación final de un hallazgo, por lo general manteniendo o bien elevando un punto su categoría definitiva en casos de probabilidad baja o indeterminada en la secuencia dominante. Por ejemplo, los nódulos de HBP se consideran típicos y reciben en

PI-RADS v2.1 una puntuación definitiva de 1 cuando son completamente encapsulados. En cambio, los nódulos parcialmente encapsulados, incluso circunscritos, se consideran atípicos y se les asigna una puntuación provisional de 2, que aumenta a 3 si, como ocurre con frecuencia, muestran una marcada restricción de difusión. (45)

Este resultado indeterminado, observado con frecuencia en la ZT, es una de las limitaciones inherentes del PI-RADS actual para la detección del CPCS en esta zona, más compleja que en la ZP y basada en la disrupción del “caos organizado” de la HBP por lesiones mal definidas o con forma no nodular.

El papel del DCE se limita a la valoración de lesiones de la ZP con puntuación 3 en difusión, secuencia dominante en la zona. Se utiliza para ello un criterio binario (positivo o negativo), considerando positivo un realce focal respecto al tejido adyacente, ya sea precoz o simultáneo, que se corresponde con el hallazgo sospechoso en difusión y/o T2. El resultado negativo incluye la ausencia de este realce, la falta de correlación con una lesión focal visible en otra secuencia o su correlación con un nódulo típico de HBP posiblemente herniado a la ZP, en estos casos la puntuación se rige por ZT y la secuencia T2W. La secuencia de contraste DCE también tiene utilidad en casos de deficiencia técnica de la secuencia de DWI o por artefactos, como puede ser en pacientes con prótesis de cadera.

La exploración de resonancia magnética (RM) sin el uso de contraste (RM biparamétrica) puede realizarse sola si se cumplen ciertos requisitos previos como técnica de alta calidad, experiencia en interpretación y posibilidad de monitorizar la exploración mientras se está realizando. (51)

Las lesiones deben medirse en la secuencia dominante (T2W para ZT y DWI para ZP) y plano axial salvo que se encuentren mucho mejor delimitadas en otra secuencia o plano, en cuyo caso hay que especificarlo. Se recomienda también registrar los valores numéricos mínimos del ADC en los focos de sospecha. (45)

Se emplea un mapa esquemático con la distribución zonal de la próstata, para la ubicación específica de las lesiones y su posible planimetría al momento de ser necesarias biopsias prostáticas. Ver figura 2.

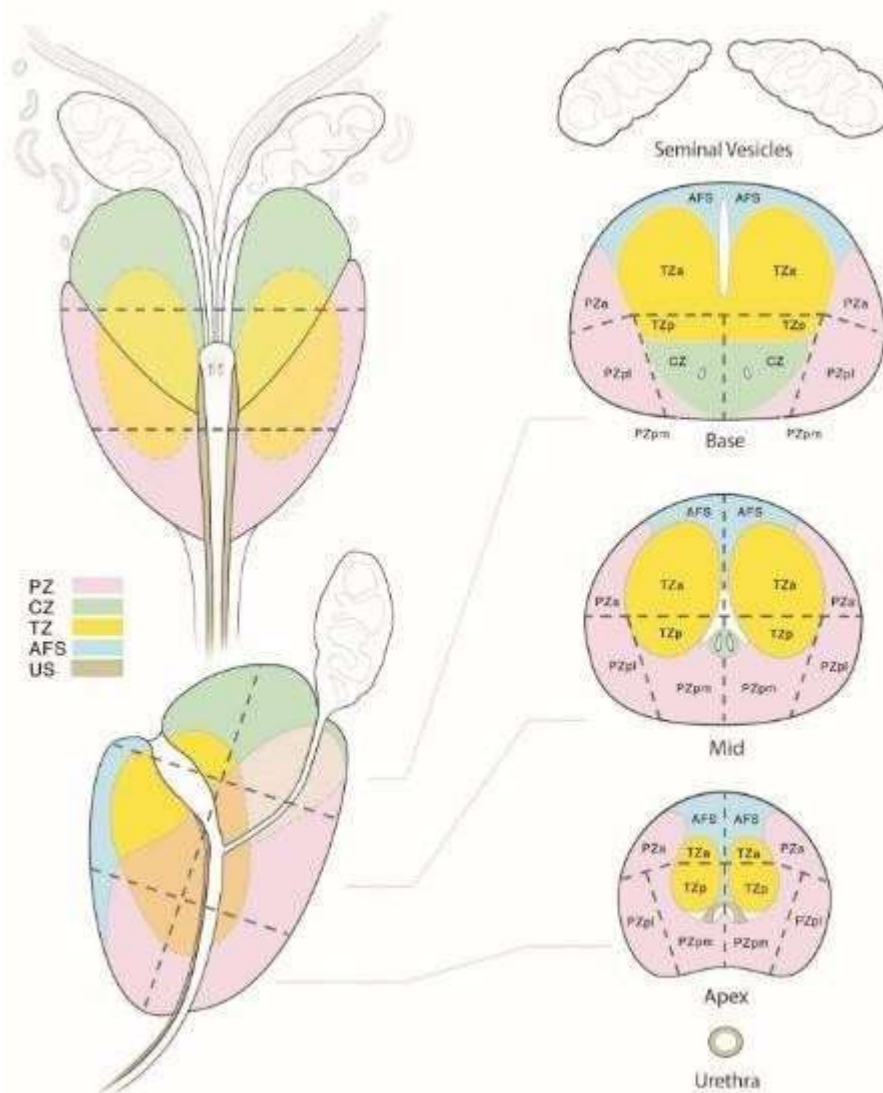


Figura 2.

Fuente: ACR PI-RADSTM Prostate Imaging-Reporting and Data System, version 2.1 [Internet]; 2019. [citado 17 de Abr de 2020]. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS>.

Finalmente, el sistema PI-RADS incluye un modelo esquemático de informe final, para estandarizar el sistema de presentación de la información, mostrado a continuación:

Recientemente se ha elaborado un sistema de puntuación para valorar la calidad de la imagen de próstata en el estudio RM (Prostate Imaging Quality [PI-QUAL]) (50). El sistema PI-QUAL valora la calidad diagnóstica de las 3

secuencias: T2, DWI (difusión) y DCE (contraste dinámico) de acuerdo con los parámetros técnicos definidos en la guía PI-RADS.

La puntuación PI-QUAL es de 1 a 5, siendo 1 indicativo de que las 3 secuencias no cumplen los requerimientos mínimos de calidad diagnóstica; la puntuación 2 indica que solamente una secuencia es de calidad diagnóstica; con una puntuación de 3 el estudio tiene al menos 2 secuencias de suficiente calidad diagnóstica de forma combinada; con una puntuación de 4 al menos 2 o más secuencias tienen suficiente calidad diagnóstica de forma independiente; y una puntuación de 5 implica que las 3 secuencias son de óptima calidad diagnóstica de forma independiente. La puntuación mínima para excluir o detectar lesiones significativas es PI-QUAL 3.

Utilidades de la RMmp.

La RMmp, no solo permite tomar la decisión de someter a biopsia o no a aquellos pacientes con elevación del antígeno prostático y sospecha de CaP, sino que también permite:

- Dirigir una biopsia hacia un área de interés (ROI) o zona sospechosa.
- Determinar la presencia de planos de clivaje con los tejidos adyacentes a la próstata y presencia de enfermedad extracapsular.
- Evaluar el estatus ganglionar regional y de las estructuras óseas que conforman la pelvis.
- Seguimiento de los pacientes bajo protocolo de vigilancia activa.
- Estudio de las recurrencias locales post prostatectomía radical y radioterapia externa.

Otras clasificaciones en el uso de la RMmp.

PRECISE.

En el caso de pacientes con cáncer de próstata clínicamente no significativo o de bajo riesgo, pueden no requerir de tratamientos activos como prostatectomía, radioterapia o terapia focal. Este grupo de pacientes puede optar a protocolos de Vigilancia Activa (VA), el cual implica monitorización de la enfermedad en aras de ofrecer un tratamiento con intención curativa y cuando se identifique progresión del cáncer de próstata, de esta manera disminuir los potenciales riesgos adversos o secundarios del tratamiento.

El protocolo de VA incluye varios aspectos entre los que se encuentran la monitorización del antígeno prostático específico (PSA), tacto rectal periódico, biopsia prostática transrectal o transperineal y la RMmp de próstata. No existe un consenso globalmente aceptado sobre la periodicidad de algunas de las pruebas o el momento del seguimiento en el que se deban realizar otras, como la RM (52).

El papel de la RMmp en la VA es fundamental, incluso desde la selección de los pacientes que pueden ser candidatos para entrar en el protocolo, ya que se ha visto que la RM prostática con biopsia dirigida puede detectar un carcinoma prostático con puntuaciones de Gleason iguales o superiores a 7 en hasta un 40% de pacientes inicialmente catalogados como aptos para entrar a VA basándose en parámetros clínicos (53).

Los parámetros técnicos y preparación son similares a los expuestos en la guía PI-RADS. El uso de contraste (DCE), no es obligatorio, pero si recomendable, en caso de establecer diagnósticos diferenciales. Es importante incluir una secuencia T1 desde las crestas iliacas hasta la sínfisis del pubis (aumento del FOV de la RM empleada en PI-RADS), con el fin de someter a evaluación los ganglios linfáticos y el esqueleto regional.

En el año 2016 *la European School of Oncology* reunió a un grupo de expertos en distintas especialidades para establecer un consenso sobre la lectura e informe de las resonancias magnéticas en pacientes en VA, a partir del cual se originaron las guías PRECISE (*Prostate cancer radiological estimation of change in sequential evaluation*). Estimación radiológica de cambio en la evaluación secuencial del cáncer de próstata, en su traducción al Español. (54)

Para la lectura e informe de las resonancias se establecieron una serie de parámetros básicos que debería incluir todo informe de RMmp en VA, bien sea el estudio inicial o los estudios de seguimiento:

- Volumen prostático.
- Densidad de PSA.
- Probabilidad de enfermedad clínicamente significativa en una escala de 1 a 5 (PI-RADS v2.1 o Likert). PI-RADS es la más empleada.

- Determinación de lesión índice (no todos los pacientes tendrán una lesión visible en la RMmp): mayor tamaño, mayor Gleason o mayor sospecha por RMmp.
- Medición de la lesión índice: volumen o diámetro mayor.

La escala PRECISE ofrece una valoración de la probabilidad de progresión radiológica con respecto a la RMmp inicial en una escala de 1 a 5, junto con una descripción del cambio que ha dado lugar a esta valoración, donde una puntuación de 1 o 2 indica regresión radiológica, una puntuación de 3 traduce estabilidad radiológica y una puntuación de 4 o 5 implica progresión radiológica y la posible necesidad de realizar una nueva biopsia dirigida para valorar si la histología obtenida permite que el paciente pueda continuar en el protocolo o derive en la necesidad de ofrecer un tratamiento activo. Ver figura 3.

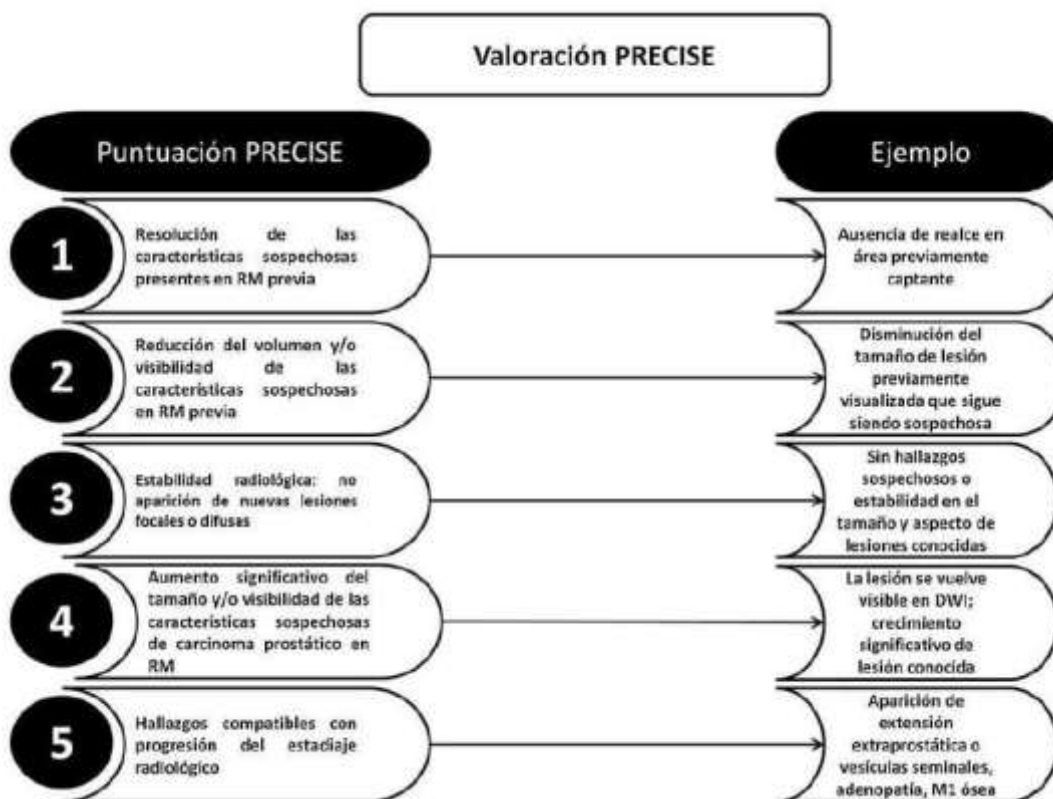


Figura 3. Esquema de los criterios de puntuación del sistema PRECISE (*Prostate cancer radiological estimation of change in sequential evaluation*).

PI-RR.

En pacientes tratados por cáncer de próstata con recidiva bioquímica, es de vital importancia la valoración de recidiva local y/o sistémica para poder decidir la conducta terapéutica. (55).

El PI-RR fue elaborado por un consenso de expertos con el objetivo de estandarizar la adquisición de imágenes, interpretación e informe de la RM en la recurrencia local del CaP después de la radioterapia (RT) y prostatectomía radical (RP), para reducir la variabilidad Inter observador.

Este sistema no toma en cuenta pacientes posterior a terapias focales, en estos casos no existe, hasta la fecha, un sistema de clasificación estandarizado; sin embargo, una de las propuestas más difundidas es el PI-FAB. (56)

Los parámetros técnicos son similares a los descritos en el PI-RADS; sin embargo, el uso de contraste (DCE), es de carácter obligatorio para poder establecer la puntuación. No existe la posibilidad de emplear RM biparamétrica.

Al igual que en la escala PRECISE, debe incluirse una secuencia T1 desde las crestas iliacas hasta la sínfisis del pubis, para la evaluación de ganglios linfáticos y del esqueleto regional. La secuencia T2 no contribuye a la puntuación PI-RR, y su rol se limita principalmente a aportar información anatómica respecto al área de sospecha.

El sistema PI-RR utiliza una escala de puntuación de 5 puntos que indica el nivel de sospecha de recurrencia local según la RMmp. Las puntuaciones 1 y 2 se asignan a lesiones con muy baja y baja probabilidad de recurrencia, respectivamente. Se asigna una puntuación 3 si la presencia de recurrencia es incierta. Las puntuaciones 4 y 5 se asignan cuando existe una probabilidad alta y muy alta de recurrencia, respectivamente.

La diferencia en la elaboración de la puntuación final post-PR y post-RT reside en que la secuencia dominante post-PR es el contraste y la difusión contribuye al incrementar la puntuación en algunos casos. Por el contrario, en la evaluación post-RT tanto el contraste como la difusión son secuencias dominantes, y ambas pueden contribuir a incrementar la puntuación de manera indistinta. Ver figuras 4, 5 y 6.

PI-RR

Puntuación DWI/ADC	Puntuación contraste
1 Sin anomalías en el mapa ADC y DWI con valor b alto.	1 SIN realce
2 Hiperintensidad <u>moderada y difusa</u> en DWI de alto valor b y/o hipointensidad moderada difusa en el mapa ADC	2 Realce <u>DIFUSO O HETEROGÉNEO</u>
3 Hiperintensidad <u>marcada y focal</u> en DWI de alto valor b o hipointensidad marcada focal en el mapa ADC, pero <u>no en ambos</u> .	3 Realce focal TARDÍO.
4 Hiperintensidad <u>marcada focal en DWI</u> de alto valor b e hipointensidad marcada en el mapa <u>ADC en el mismo sitio</u> que el tumor primario, o <u>sitio desconocido</u> del tumor primario	4 Realce PRECOZ focal NO EN EL MISMO SITIO que el tumor primario, o sitio del tumor NO CONOCIDO I tumor primario
5 Hiperintensidad marcada focal en DWI de alto valor b e hipointensidad marcada en el mapa ADC <u>en el mismo sitio</u> que el tumor primario.	5 Realce PRECOZ focal EN EL MISMO SITIO.

Figura 4. Esquema de los criterios de puntuación en el sistema *Prostate magnetic resonance imaging for local recurrence reporting* (PI-RR), en secuencias de DWI y DCE.

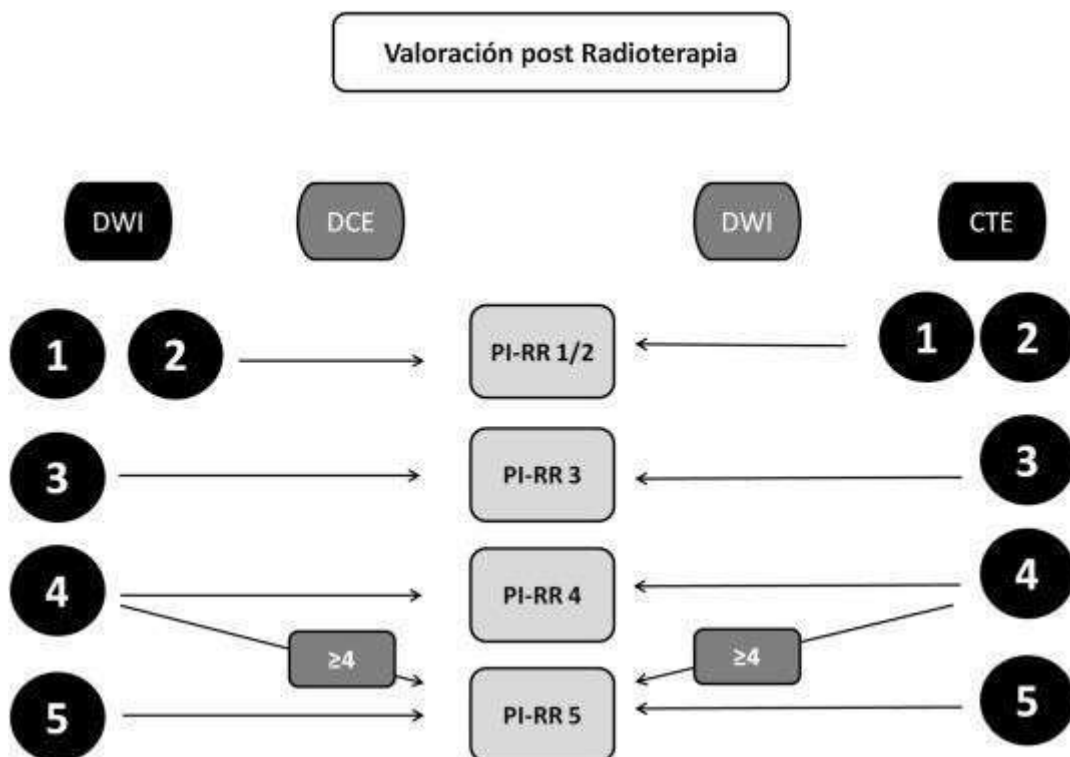


Figura 5. Esquema de puntuación del PI-RR, para pacientes posterior a tratamiento con radioterapia.

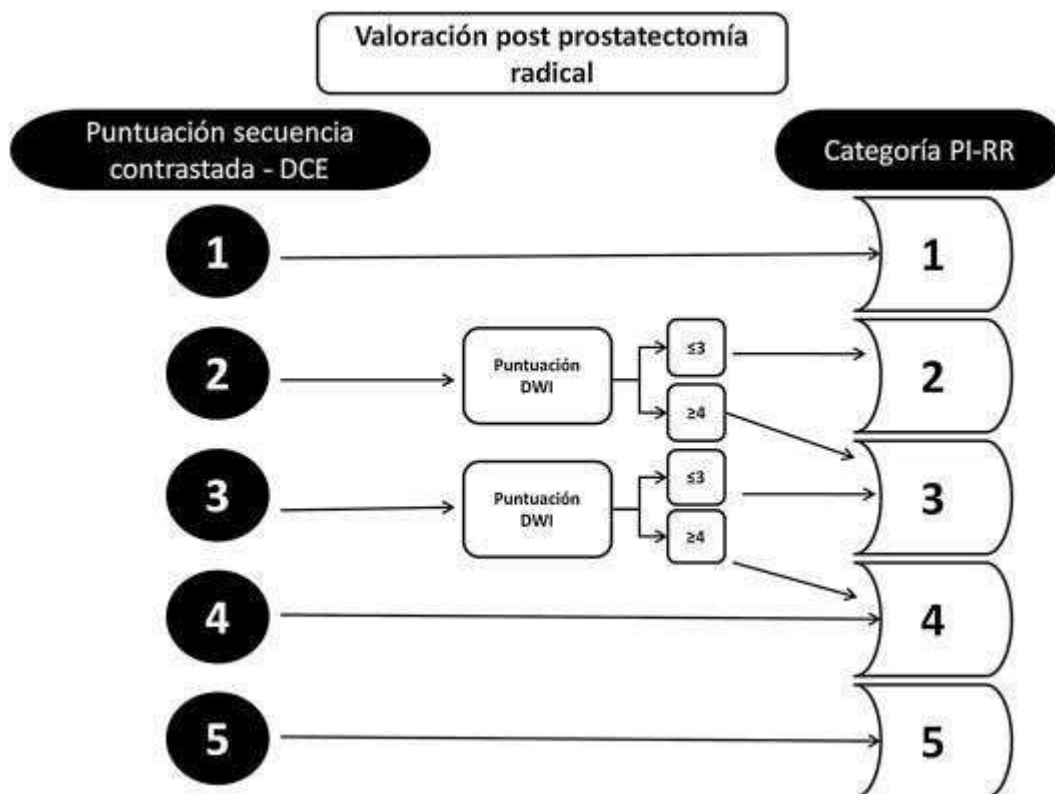


Figura 6. Esquema de puntuación del PI-RR, para pacientes posterior a tratamiento con prostatectomía radical.

5.2.12 Tomografía Axial Computarizada.

Debe realizarse con protocolo de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso. Su objetivo principal es determinar el estatus ganglionar y visceral, como también evaluar la presencia de lesiones blásticas o líticas en el esqueleto axial. Tiene la desventaja de solo poder evaluar alteraciones grandes a nivel loco-regional.

Es de destacar que se considerará como sospechoso todo ganglio linfático mayor de 8 mm en su diámetro menor ubicado en la pelvis real o con un diámetro mayor de 10 mm, fuera de esta; sin embargo, su sensibilidad para tal fin es baja, rondando el 40%. (57)

Está indicada en la estadificación de pacientes que presenten un PSAt mayor o igual a 20 ng/ml.

5.2.13 Gammagrama Óseo.

Se trata de una técnica de medicina nuclear ya conocida que permite la evaluación del compromiso óseo por lesiones infiltrativas secundarias (metástasis) mediante la utilización de un radioisótopo: El Tecnecio-99m (^{99m}Tc). Su positividad corresponde a una mayor captación del radiotrazador en lugares donde esté ocurriendo un recambio óseo incrementado , característico de las metástasis, pero también presente en procesos inflamatorios o eventos post traumáticos.

Su sensibilidad y especificidad se encuentra en 79% y 82% respectivamente y aumentaran de manera proporcional con valor del antígeno prostático total. (57)

Está indicado en la estadificación inicial de aquellos pacientes de riesgo intermedio, avanzado o con algún tipo de sintomatología ósea. También puede ser empleado en el contexto de una recidiva bioquímica.

5.2.14 PET/CT-PSMA.

PSMA (Antígeno Prostático Específico de Membrana, por sus siglas en ingles), es una glicoproteína transmembrana de tipo II. (58) Hay una expresión de este antígeno detectable en el tejido prostático normal, colon y duodeno, ganglios

simpáticos y túbulos proximales de los riñones. (59) Sin embargo, existe una sobreexpresión patológica del PSMA en el Cáncer de Próstata, metástasis ganglionar, de tejidos blandos y óseo.

La marcación de este antígeno ha tenido implicaciones importantes en la obtención de estudios de imágenes para la estadificación del Cáncer de Próstata. Varios radiotrazadores han sido utilizados (^{18}F -DCFPyL, ^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -rhPSMA-7,3); sin embargo, no hay evidencia que uno sea mejor que otro. (60)

Las imágenes PET con PSMA tienen una mayor precisión en la evaluación de estadificación inicial de hombres con Cáncer de Próstata recién diagnosticado que las imágenes convencionales (Gammagrafía ósea y tomografía computarizada). (60)

Existen muchos escenarios de aplicación clínica para el PET-PSMA, principalmente, estadificación inicial en pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo, recurrencia bioquímica, PSA elevado después de cirugía radical de próstata, elevación de PSA posterior a Radioterapia, evaluación de respuesta al tratamiento, y estadificación en Cáncer de Próstata, resistente a la Castración. (60)

5.2.15 PET-Óseo.

Utiliza la tomografía por emisión de positrones con Fluoruro de Sodio como radiotrazador (^{18}F -NaF), para evaluar la presencia de metástasis óseas en el esqueleto. Es de fácil acceso y costos equiparables al Gammagrama Óseo. Tiene una sensibilidad y especificidad mayor al Centellograma de 98% y 90% respectivamente, por lo que se recomienda su indicación siempre que este disponible. (61)

5.2.16 Resonancia Magnética con difusión de cuerpo entero.

Evalúa todo el esqueleto axial, vísceras y estatus ganglionar utilizando el principio de la difusión como secuencia principal. Se ha demostrado que presenta una mayor sensibilidad y especificidad incluso que la combinación de Gammagrama Óseo y Tomografía con contraste juntos, inclusive comparable con el Pet óseo para la evaluación del compromiso óseo. Sin embargo, para la evaluación del compromiso ganglionar, este método presenta una baja sensibilidad: 36% y una especificidad de 83%. (62)

5.2.17 Biopsia Prostática.

La biopsia prostática es el método definitivo para confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata (CAP), mediante la evaluación anatomopatológica de muestras de tejido glandular obtenidas con aguja gruesa.

Antecedentes.

La evolución en el abordaje y la técnica de la obtención de las muestras de tejido prostático para su posterior evaluación es amplia. Barringer, uno de los primeros en realizar este procedimiento describió una técnica en 1922 utilizando una aguja espiral por vía transperineal con anestesia local, logrando obtener tejido prostático en 16 de 33 pacientes. (63)

En 1926, Young desarrolló una técnica más invasiva: El abordaje transperineal a cielo abierto con la realización de una biopsia incisional bajo visión directa. Logró una efectividad de 95% en el diagnóstico, pero el procedimiento debía realizarse en quirófano, bajo anestesia general, 7 días de estancia hospitalaria y con la posterior aparición de disfunción eréctil. (64)

El primer abordaje transrectal fue planteado por Astraldi en 1936 empleando el dedo índice a través del recto para guiar una aguja encargada de tomar las muestras de tejido. Se empleó un dilatador transuretral para movilizar la próstata. (65)

Grabstald en 1965 empleó una incisión en la pared anterior del recto para exponer a la glándula prostática y de esta manera tomar una muestra por sacabocados o punch a través de la misma. (66)

El desarrollo del ultrasonido transrectal no solo permitió la evaluación anatómica de la próstata por este método, sino que también logró observar y dirigir una aguja gruesa para la toma de biopsias prostáticas. El primer ultrasonido transrectal fue presentado por Watanabe y colaboradores en 1967. (67)

Finalmente, en el año 1989, Hodge diseñó la técnica de biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal, utilizada hasta nuestra fecha. (68)

Indicaciones de Biopsia.

El desarrollo de nuevas estrategias tanto diagnósticas, como terapéuticas, han permitido ampliar las indicaciones para la realización de una biopsia prostática, más allá de la reconocida presencia de un nódulo palpable durante el

examen digital rectal, como también una elevación del antígeno prostático total. A continuación, se presentan las indicaciones de este procedimiento: (69)

- Nódulo prostático palpable durante el examen digital rectal.
- Cifras de antígeno prostático específico total mayor de 2.5 ng/ml con una relación Libre/total menor del 20%.
- Presencia de una imagen catalogada como PIRADS 3, 4 o 5 en la Rmmp.
- Pacientes en protocolo de vigilancia activa.
- Falla bioquímica en el paciente que haya recibido Radioterapia Externa como tratamiento inicial.
- Seguimiento de los pacientes tratados con las distintas técnicas de terapia focal.

Evaluación de la necesidad de una biopsia.

En la actualidad contamos con herramientas como la RMMp, los calculadores de riesgo, la densidad del Antígeno prostático específico (PSAD) e inclusive el PET/CT-PSMA que permiten medir de forma objetiva la posibilidad que tiene un paciente de presentar Cáncer de próstata clínicamente significativo ($\geq$ Gleason 7 (3+4) o $\geq$ ISUP 2), lo que establecerá la necesidad de realizar una biopsia prostática o no, disminuyendo el sobrediagnóstico de la enfermedad clínicamente insignificante (Gleason 6 (3+3) o ISUP 1). (69)

Estas herramientas pueden utilizarse de manera individual o combinada, siendo esta última estrategia de mayor precisión a la hora de tomar una decisión, sobre todo en aquellos casos en donde existan dudas.

Calculadoras de riesgo.

Las calculadoras de riesgo permiten establecer la posibilidad en porcentaje que tiene un paciente de tener un Cap clínicamente significativo y por ende, la necesidad de someterse a una biopsia prostática. Sus resultados se basan en nomogramas generados a partir de estudios poblacionales en donde se deberán ingresar variables como la edad, la raza, antecedentes familiares de Cap, la presencia de síntomas del tracto urinario inferior y las cifras del Antígeno prostático específico total, los hallazgos del examen digital rectal e inclusive si se realizó algún estudio previo con un biomarcador. Son de fácil acceso y gratuitas. Entre ellas tenemos: la calculadora de la cohorte ERSP: (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>) y de la cohorte del Prostate Cancer Prevention Trial: <http://riskcalc.org/PCPTRC>.

Es importante destacar que estos resultados pueden variar dependiendo de la prevalencia de Cap en donde sean empleados, por lo que su precisión puede ser diferente según la epidemiología en donde se utilicen. (70)

Resonancia Magnética multiparamétrica de próstata (RMMp).

Como se mencionó en un apartado anterior, la RMMp no solo permite determinar que paciente puede o no ser sometido a una biopsia prostática según la correlación entre cada score de PIRADS y la presencia de Cap clínicamente significativo. El alto valor predictivo negativo (NPV) en casos de PIRADS I y II de 90% permite diferir la biopsia en estos casos. Además, la resonancia permite dirigir la biopsia hacia lesiones índice y realizar la evaluación local de la enfermedad en caso de estar presente: Invasión extracapsular, compromiso de las vesículas seminales, adherencias a estructuras vecinas, presencia de adenopatías regionales y metástasis del esqueleto óseo de la pelvis. (71)

Densidad del Antígeno prostático Específico (PSAD).

La densidad del antígeno prostático específico (PSAD), representa la relación entre los valores del antígeno prostático total y el volumen glandular total expresado en cc, logrando orientar el estudio de la causa de la elevación del antígeno: por crecimiento prostático benigno o por un adenocarcinoma en desarrollo. Un valor de PSAD < 0.15 ng/mL/cc corresponderá a una elevación benigna del PSAt, mientras que valores > 0.15 ng/ml/cc aumentan la sospecha de la presencia de un Cap.

En la actualidad contamos con aplicaciones disponibles en nuestros teléfonos móviles como PSAPP ®Que permiten calcular la PSAD con solo ingresar los valores de PSAT y Volumen prostático. (20)

PET/CT-PSMA.

A pesar de sus altos costos y que el uso del PET/CT-PSMA esta mayormente destinado a la estadificación inicial de los pacientes con reciente diagnóstico de Cap o en el estudio de una falla bioquímica, también este método permite la evaluación de la lesión primaria. Uno de los objetivos del estudio PRIMARY fue evaluar el valor predictivo positivo (VPP) cuando existió un PET/CT-PSMA con aumento de captación de trazador en lesión primaria con SUV > 12 , siendo este del 100% y si además previamente se realizó una RMMp con PIRADS ≥ 4 y un PET/CT-PSMA con SUV > 9 también se obtiene un VPP de 100%. (72)

Combinación de Estrategias.

Se ha evaluado la efectividad que tiene combinar dos métodos diagnósticos para mejorar la efectividad a la hora de decidir a quién biopsiar y a quien no. Es de destacar una tabla útil establecida por Thompson y colaboradores, sobre todo a la hora de persistir la sospecha clínica de Cap en presencia de una imagen PIRADS 3. En el estudio se comparó la PSAD por rangos: < 0.10; de 0.10-0.15; de 0.15-0.20 y > de 0.20 con los PIRADS y la necesidad de realizar una biopsia. A continuación, se expresan estos resultados. (73)

Tabla para toma de decisiones riesgo-adaptada				
PSAD	< 0.10	0.10-0.15	0.15-0.20	> 0.20
PIRADS 1-2	No Biopsiar	No Biopsiar	No biopsiar	Considerar Biopsia
PIRADS 3	No Biopsiar	Considerar Biopsia	Altamente considerar Biopsia	Biopsiar
PIRADS 4-5	Biopsiar	Biopsiar	Biopsiar	Biopsiar

Técnicas.

Existen diversas técnicas, estrategias, abordajes y métodos de preparación de los pacientes para la realización de una biopsia prostática.

Para la fecha, disponemos de las siguientes técnicas:

- Biopsia por doble sextante, sin fusión.
- Biopsia por fusión Cognitiva.
- Biopsia por fusión asistida por Software.

Biopsia por doble sextante, sin fusión.

En un paciente sin RMMp previa, se procederá a realizar una técnica de biopsia por doble sextante por abordaje transrectal convencional, en donde se procederán a obtener 12 fragmentos (6 en cada lóbulo) con la siguiente

disposición: Dos fragmentos en base: uno medial y uno lateral; dos fragmentos en el cuerpo medio: lateral y medial y por último dos fragmentos en el ápex.

Biopsia por fusión Cognitiva.

Para la realización de esta técnica se emplea la información proporcionada por el medico radiólogo en la planimetría sobre la ubicación del área sospechosa. El operador el día del procedimiento, al estar en conocimiento de los hallazgos radiológicos, procede a ubicar con el ultrasonido la zona señalada previamente para obtener las muestras del área afectada.

Biopsia por fusión asistida por software.

Esta técnica permite al operador emplear un software para fusionar en tiempo real las imágenes del ultrasonido prostático transrectal con la RMMp que incluye: el contorno de la próstata, las vesículas seminales y la uretra, las distintas áreas afectadas estratificadas en la clasificación PIRADS e incluso la ubicación donde deberá introducirse la aguja gruesa para obtener tejido glandular.

En 2024, las guías sobre cáncer de próstata de La asociación europea de Urología (EAU) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan realizar una biopsia prostática por fusión de imágenes con RM siempre que esta esté disponible. (41,69)

En caso de no contar con una RMMp previa ya sea por no tener acceso a la misma o porque las condiciones del paciente lo impidan. P. ej: la presencia de material de osteosíntesis en la pelvis o en la cadera, se deberán obtener muestras de la glándula prostática en ambos lóbulos con un mínimo de 12 cilindros en total que incluyan base, cuerpo medio y ápex por vía transrectal o transperineal. (69)

Estrategias.

De poseer una RMMp previa, los hallazgos de la misma pueden ser expresados bajo el concepto de "Lesión índice" (el foco o área con la lesión que podría presentar la mayor relevancia clínica, capaz de progresar, invadir localmente y producir metástasis); "ROI" por sus siglas en ingles de "*Region of interest*" o región de interés o simplemente como "IMAGEN PIRADS" acompañada de su respectivo puntaje.

La presencia de una lesión índice, ROI o Imagen PIRADS con su ubicación específica dentro de la glándula prostática, permitirá dirigir la toma de biopsias

directamente hacia estas áreas en particular, en una estrategia conocida como "Biopsias Target". Se recomienda obtener un promedio entre 3 a 5 muestras de esta zona. (69)

Por otro lado, la estrategia que permite obtener muestras de tejido del resto de la glándula que se encuentran fuera de la lesión índice, ROI e imagen PIRADS, de manera universal y cubriendo todas las áreas de la próstata se conoce como "Biopsias sistemáticas", las cuales pueden guardar el patrón conocido como "Doble sextante" o una distribución que permita cubrir la totalidad del resto de la glándula. (69)

En última instancia se ha estudiado la posibilidad de realizar "Biopsias regionales", una técnica que busca la disminución del número de muestras obtenidas. Se basa en los hallazgos de dos estudios retrospectivos en donde se demostró que el asertividad diagnóstica de la biopsia va en detrimento a medida que se aleja de la lesión índice. Ambos demostraron que en un radio entre 10mm a 15 mm de la lesión detectada por la RMMp, se diagnosticó Cap clínicamente significativo en un rango de 90-92% y 94-97% respectivamente. (74)

El radio perilesional en el cual se detectó el 90% de del Cap clínicamente significativo también vario según el puntaje de PIRADS obtenido, siendo 5.5mm, 12mm y 16 mm para PIRADS 5, 4 y 3 respectivamente. (74)

Abordajes.

La vía de acceso para la obtención de las muestras de la glándula prostática para biopsia con aguja gruesa puede ser: A través del recto (Transrectal) o a través del periné (Transperineal). A continuación, se describirá con más detalles cada una de ellas. (69)

Vía Transrectal.

Por su estrecha relación con la cara posterior de la próstata, que corresponde mayormente a la zona periférica glandular (ZP), el recto es una de las vías de acceso más comunes para la Biopsia.

Se trata de un procedimiento ambulatorio que puede ser realizado en el consultorio bajo anestesia local e inclusive sedación.

Con el paciente en decúbito lateral izquierdo, las piernas flexionadas sobre el tronco y el operador ubicado hacia la espalda del paciente, se procede a introducir a través del recto una sonda de ultrasonido cubierta con un protector

de látex a la cual se le adapta una guía de aguja que permite dirigir su dirección. Se evalúa la anatomía de la glándula y sus estructuras vecinas, se registra su volumen y se procede a obtener las distintas muestras utilizando vistas en el plano axial o sagital según sea la decisión del operador. Una vez obtenidas las muestras se comprime la pared anterior del recto para generar hemostasia y disminuir la posibilidad de sangrado.

Vía Transperineal.

La vía transperineal permite acceder a la glándula prostática a través del periné, hecho que evita la comunicación entre un área contaminada como es el recto, con la glándula prostática y el tracto urinario. El sentido de ingreso de la aguja hacia la próstata es caudal-cefálico por lo que se puede acceder a la ZP; pero, además, se puede alcanzar la zona transicional de ubicación más céntrica y el estroma fibromuscular anterior, de muy difícil acceso por vía transrectal.

De igual manera, es un procedimiento ambulatorio que puede realizarse en el consultorio con anestesia local y el uso o no de sedación.

Se lleva a cabo con el paciente en posición de litotomía y el operador de frente al periné de este. Se deberá suspender el escroto dentro de campos estériles, previa asepsia y antisepsia del área perineal. Una vez administrada anestesia local infiltrativa en el periné, se procederá a introducir una sonda de ultrasonido protegida con un cobertor de látex .

Existen diversas formas de manipular el transductor: este puede manejarse con la mano no hábil o con la asistencia de un ayudante; como también colocarse sobre un dispositivo denominado “*Stepper*” que permite reposar el transductor en una ubicación determinada, con la posibilidad de ejercer movimientos en sentido cefalo-caudal y lateral.

La toma de las muestras se realiza a través de una incisión única en el periné o de manera percutánea. Esta última puede llevarse a cabo “a mano alzada” o utilizando un guiador lineal adaptado en la sonda de ultrasonido y en contacto con el periné del paciente o con una “Gradilla”, un dispositivo cuadrado con múltiples orificios, cada uno con una coordenada, fijado al *Stepper* y apoyado sobre el periné del paciente.

Para concluir, se deberá ejercer compresión sobre el periné para garantizar la hemostasia, se retirará la sonda de ultrasonido y por último se coloca un apósito estéril en el área de acceso.

Métodos de preparación.

La preparación de los pacientes dependerá del abordaje seleccionado. En ambos casos se recomienda la colocación previa de enemas rectales para garantizar que la ampolla rectal se encuentre vacía, mejorando la ventana acústica a través del ultrasonido. Es de destacar que en un Meta análisis con 671 hombres evaluados, se demostró que el uso de enemas no representa una ventaja en la prevención de complicaciones infecciosas. A continuación, se desarrollará un apartado referente a la profilaxis antimicrobiana en ambas técnicas. (75)

Profilaxis antimicrobiana en Biopsias Transrectales.

Un metaanálisis con 1753 pacientes sometidos a biopsias transrectales demostró que existe una reducción significativa de infecciones cuando se administra profilaxis antibiótica. (76)

En áreas con alta prevalencia en resistencia bacteriana, se recomienda la realización de un hisopado rectal, días anteriores al procedimiento con el objetivo de realizar un cultivo y antibiograma y establecer una profilaxis antimicrobiana dirigida. (69)

Como alternativa se recomienda la profilaxis antibiótica con la combinación de dos o más antibióticos según los niveles de resistencia de la población como mínimo por durante un día. (69)

Es recomendable realizar un buen lavado de la ampolla rectal con una solución de yodo-povidona previo a la realización la biopsia transrectal. La combinación de esta conducta, junto con la profilaxis antimicrobiana resultan en una disminución significativa de las complicaciones infecciosas. (75)

Profilaxis antimicrobiana en Biopsias Transperineales.

El abordaje transperineal representa una ventaja significativa en evitar complicaciones infecciosas en comparación con el abordaje transrectal como se puede observar en un estudio en donde 48 de 789 pacientes sometidos a biopsias transrectales presentaron complicaciones infecciosas de algún tipo, mientras que 22 de 807 pacientes lo reportaron en el grupo sometido a biopsias trasperineales. (77)

La posibilidad de sepsis es incluso menor con una tasa de 0,1% para las biopsias transperineales.(78)

Sin embargo, existen dos tendencias: inicialmente realizar una profilaxis dirigida a gérmenes de piel presentes en el periné del paciente durante un periodo de 3 a 5 días post biopsia, o en segunda instancia el no utilizar ningún tipo de antibioticoterapia, hecho evidenciado en un meta análisis donde no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre indicar o no profilaxis posterior al procedimiento.

En otra publicación se demostró que existe una mínima posibilidad de sepsis al no indicar antibiótico 0.08% vs profilaxis 0.05% con una $p=0.8$ por lo que la evidencia sugiere que podría no emplearse esta conducta en los pacientes sometidos a biopsias transperineales. (79)

BIBLIOGRAFÍA.

1. Hyuna Sung, PhD, et al Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2021; 71:209–249
2. Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, et al: Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol 77:38-52, 2020
3. Nobuyuki Hinata Racial Differences in Prostate Cancer Characteristics and Cancer-Specific Mortality: An Overview World J Mens Health 2022 Apr 40(2): 217-227
4. Ilkania M. Chowdhury-Paulino Racial Disparities in Prostate Cancer Among Black Men: Epidemiology and Outcomes Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022 September; 25(3): 397–402.
5. Cancer WHO-IAfRo, 2020. <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-venezuela>
6. Villalta. D, Sajo-Castelli. A.M, Araya. L.E, Ovalles. P. J. (2023). Boletín Mes Azul. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Caracas. Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org>

7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68:7-30, 2018
8. Rivera-Izquierdo M, Pérez de Rojas J, Martínez-Ruiz V, et al: Obesity as a Risk Factor for Prostate Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 280,199 Patients. *Cancers (Basel)* 13, 2021
9. Karami S, Young HA, Henson DE: Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev* 31:29-34, 2007
10. Psutka SP, Singer EA, Gore J: A 25-year perspective on advances in the study of the epidemiology, disparities, and outcomes of urologic cancers. *Urol Oncol* 39:595-601, 2021
11. Bylsma LC, Alexander DD: A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J* 14:125, 2015
12. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al: Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *Jama* 298:2275-80, 2007
13. Chen C, Xun P, Nishijo M, et al: Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations. *Sci Rep* 6:25814, 2016
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320-8, 2009
15. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate specific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3.
www.cancer.org/Cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-detection
16. Thompson, I.M., 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: 2239.

17. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M et al. Guia de la EAU sobre el cancer de prostate. Parte I: cribado, diafnostico y tratamiento del cancer clínicamente localizado. Actas Urol Esp. 2011;35:501-14 www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/antigeno-prostatico-especifico www.mynoteit.com/notes/41777-psa
18. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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 151:1283-90, 1994
19. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, et al. Use of the Prostate Health Index for detection of prostate cancer: results from a large academic practice. Prostate Cancer Prostatic Dis. Jun 2017;20(2):228-233. doi:10.1038/pcan.2016.72
20. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. Eur Urol. Sep 2015;68(3):464-70.
21. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate- specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res. Dec 1 1999;59(23):5975-9.
22. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. Urology. Mar 2007;69(3):532-5. doi:10.1016/j.urology.2006.12.014
23. Haese A, Trooskens G, Steyaert S, 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. Aug 2019;202(2):256-263. doi:10.1097/ju.000000000000293
24. Tutrone R, Donovan MJ, Torkler P, et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate(IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2-10 ng/mL. Prostate Cancer Prostatic Dis. Dec 2020;23(4):607-614. doi:10.1038/s41391-020-0237-z

25. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol.* Jul 2016;70(1):45-53. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.039
26. Cucchiara V, Cooperberg MR, Dall'Era M, et al. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. *Eur Urol.* Apr 2018;73(4):572-582. doi:10.1016/j.eururo.2017.10.036
27. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol.* Mar 2013;189(3):1110-6. doi:10.1016/j.juro.2012.08.219
28. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012; 30:143–8.
29. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta- analysis. *Int J Cancer* 2003; 107:797–803.
30. Grill S, Fallah M, Leach RJ, et al. Incorporation of detailed family history from the Swedish family cancer database into the PCPT risk calculator. *J Urol* 2015; 193:460–5.
31. Giorgio Gandaglia, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer *EUROPEAN UROLOGY ONCOLOGY* 4 (2021) 877–892
32. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, Garofalo A et al (2016) Inherited DNA-repair gene variants in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 375:443–453
33. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, Esplin ED et al (2019) Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 54:523–528
34. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, Kozarewa I et al (2014) Frequent germline deleterious variants in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer* 110:1663–

35. NCCN Network. NCCN guidelines version 2.2020 prostate cancer. 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
36. Elizabeth Page et al. Interim Result from the IMPAC study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 76 82019) 831-842
37. NCCN Network. NCCN guidelines version 4.2024 prostate cancer. 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
38. Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Panebianco V, Stabile A, Emberton M, et al. The evolution of MRI of the prostate: The past, the present, and the future. Vol. 213, *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2019. p. 384–96.
39. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746–57.
40. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. Vol. 72, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2017. p. 177–88.
41. PI-RADS ® v2.1 PI-RADS ® Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1 PI-RADS ® Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1.
42. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Villeirs G, Gill IS, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. Vol. 17, *Nature Reviews Urology*. Nature Research; 2020. p. 41–61.
43. Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and Perfusion MR Imaging of the Prostate. Vol. 16, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2008. p. 685–95.
44. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, Van Oort IM, Witjes JA,

- Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T mr imaging and gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology*. 2011 May;259(2):453–61.
45. J.C. Vilanova, V. Catala-Sventetzky and J. Hernandez – Mancera, Resonancia Magnética en la detección, estadificación y seguimiento del cancer de próstata: síntesis de guías PI-RADS, MET – RADS, PRECISE y PI-RR, Radiología, <http://doi.org/10.1016/j.rx.2022.12.005>.
 46. Giganti F, Kirkham A, Kasivisvanathan V, Papoutsaki MV, Punwani S, Emberton M, et al. Understanding PI-QUAL for prostate MRI quality: A practical primer for radiologists. *Insights Imaging*. 2021.
 47. 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: Narrative review. *AJR Am J Roentgenol*. 2021; 216:3---19.
 48. Sosnowski R, Kamecki H, Daneshmand S, Rudzinski JK, Bjurlin MA, Giganti F, et al. Active surveillance for low-risk prostate
 49. cancer - in pursuit of a standardized protocol. *Cent European J Urol*. 2020; 73:123---6.
 50. Lee CH, Tan TW, Tan CH. Multiparametric MRI in active surveillance of prostate cancer: An Overview and a practical approach. *Korean J Radiol*. 2021; 22:1087---99.
 51. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: The PRECISE recommendations-A report of a European School of Oncology task force. *Eur Urol*. 2017;71:648---55.
 52. Ciccarese F, Corcioni B, Bianchi L, de Cinque A, Paccapelo A, Galletta GL, et al. Clinical application of the new Prostate Imaging for Recurrence Reporting (PI- RR) score proposed to evaluate the local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Cancers (Basel)*. 2022; 14:4725.
 53. Giganti F, Dickinson L, Orczyk C, Haider A, Freeman A, Emberton M,

- Allen C, Moore CM. Prostate Imaging after Focal Ablation (PI-FAB): A Proposal for a Scoring System for Multiparametric MRI of the Prostate After Focal Therapy. *Eur Urol Oncol*. 2023 Dec;6(6):629-634. doi: 10.1016/j.euo.2023.04.007. Epub 2023 May 18. PMID: 37210343.
54. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 2122.
 55. Kopka K., Benešová M., Bařinka C., Haberkorn U., Babich J. Glu-Ureido-Based Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen: Lessons Learned During the Development of a Novel Class of Low-Molecular-Weight Theranostic Radiotracers. *J. Nucl. Med*. 2017; 58:17S–26S.
 56. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate- specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin. Cancer Res*. 1997; 3:81–85
 57. Rebecca A, et al. The Role of PSMA PET/CT in the Primary Diagnosis and Follow up of Prostate Cancer-A Practical Clinical Review. *Cancers (Basel)* 2022 Aug; 14(15): 3638
 58. Tateishi, U., et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med*, 2010. 24: 523.
 59. Van Nieuwenhove, S., et al. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*, 2022. 55: 653.
 60. Barringer BS. Carcinoma of the prostate. *Surg Gynecol Obstet*. 1922;34:168- 76.
 61. Lehana Yeo, Dharmesh Patel, Christian Bach, Athanasios Papatsoris, Noor Buchholz, Islam Junaid and Junaid Masood (2011). *The Development of the Modern Prostate Biopsy, Prostate Biopsy*, Dr. Nabil K. Bissada (Ed.), ISBN: 978- 953-307-702-4, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/prostate-biopsy/the-development-of-the-modern-prostate-biopsy>

62. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutan Rev.* 1937;41:421-427.
63. Grabstald h, Elliott JL. Transrectal biopsy of the prostate. *J Am Med Assoc.* 1953 Oct 10;153(6):563-5.
64. Applewhite J, Matлага B, McCullough D, Craig Hall M. Transrectal ultrasound in the early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control.* April 2001 (8);2; 141-150.
65. Hodge K, McNeal J, Terris M, Stamey T. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989;142(1):71-74.
66. Philip Cornford, Roderick C.N. van den Bergh, Erik Briers, Thomas Van den Broeck, Oliver Brunckhorst, Julie Darraugh, Daniel Eberli, Gert De Meerleer, Maria De Santis, Andrea Farolfi, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent, *European Urology*, 2024,
67. Louie, K.S., et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol*, 2015. 26: 848
68. Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate- Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1767.
69. Buteau, J. P., Moon, D., Fahey, M. T., Roberts, M. J., Thompson, J., Murphy, D. G., Papa, N., Mitchell, C., De Abreu Lourenco, R., Dhillon, H. M., Kasivisvanathan, V., Francis, R. J., Stricker, P., Agrawal, S., O'Brien, J., McVey, A., Sharma, G., Levy, S., Ayati, N., Nguyen, A., Emmett, L. (2024). Clinical Trial Protocol for PRIMARY2: A Multicentre, Phase 3, Randomised Controlled Trial Investigating the Additive Diagnostic Value of [68Ga] Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Men with Negative or Equivocal Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *European urology oncology*, 7(3), 544–552.
70. Schoots, I.G., et al. Risk-adapted biopsy decision based on prostate

magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*, 2021. 127: 175.

71. Brisbane, W.G., et al. Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling. *Eur Urol*, 2022. 82: 303.
72. Pradere, B., et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta- Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 653.
73. Pilatz, A., et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta- Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 224.
74. Lam, W., Wong, A., Chun, S., Wong, T., et al. Prostate cancer detection, tolerability and safety of transperineal prostate biopsy under local-anaesthesia vs standard transrectal
75. biopsy in biopsy-naïve men: a pragmatic, parallel group, randomized controlled study. *BJU Int*, 2022. 129: 9.
76. Berry, B., et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int*, 2020. 126: 97.
77. Jacewicz, M., et al. Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2022. 22: 1465.