

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA



TESIS DOCTORAL

**“UTILIDAD DEL COLOR DOPPLER, POWER
DOPPLER Y EL CONTRASTE SONOGRÁFICO EN
EL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DEL CÁNCER DE
PRÓSTATA LOCALIZADO”**

PRESENTADA POR
D. Francisco José Delgado Oliva

Directores:
D. J.F. Jiménez Cruz
D. S. Arlandis Guzmán
D^a. C. Domenech Pérez

Valencia, 2012



Juan Fernando JIMÉNEZ CRUZ, Jefe de Servicio de Urología del Hospital
Universitari i Politècnic La Fe de Valencia,

CERTIFICA:

Que, la presente tesis doctoral que lleva por título “**Utilidad del color doppler, power doppler y el contraste sonográfico en el diagnóstico por imagen del cáncer de próstata localizado**”, presentada por D. **Francisco José Delgado Oliva** para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido elaborada bajo mi dirección y cumple los requisitos necesarios para su tramitación y posterior defensa pública delante del tribunal correspondiente, en la Universidad de Valencia.

Por tanto, para que así conste y para los efectos oportunos, firmo este certificado en Valencia, el 2 de Abril de 2012.

Fdo. Juan Fernando Jiménez Cruz
Director tesis doctoral



Salvador ARLANDIS GUZMÁN, Médico Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia,

CERTIFICA:

Que, la presente tesis doctoral que lleva por título “**Utilidad del color doppler, power doppler y el contraste sonográfico en el diagnóstico por imagen del cáncer de próstata localizado**”, presentada por D. **Francisco José Delgado Oliva** para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido elaborada bajo mi dirección y cumple los requisitos necesarios para su tramitación y posterior defensa pública delante del tribunal correspondiente, en la Universidad de Valencia.

Por tanto, para que así conste y para los efectos oportunos, firmo este certificado en Valencia, el 2 de Abril de 2012.

Fdo. Salvador Arlandis Guzmán
Director tesis doctoral



Cristina DOMENECH PÉREZ, Profesora Contratada y Doctora del Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que, la presente tesis doctoral que lleva por título “**Utilidad del color doppler, power doppler y el contraste sonográfico en el diagnóstico por imagen del cáncer de próstata localizado**”, presentada por D. **Francisco José Delgado Oliva** para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido elaborada bajo mi dirección y cumple los requisitos necesarios para su tramitación y posterior defensa pública delante del tribunal correspondiente, en la Universidad de Valencia.

Por tanto, para que así conste y para los efectos oportunos, firmo este certificado en Valencia, el 2 de Abril de 2012.

Fdo. Cristina Domenech Pérez
Directora tesis doctoral

*A Mariam,
por darle luz a mi vida*

*A mis padres,
por su cariño y sacrificio*

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias al apoyo y trabajo de un gran número de personas a las que me gustaría expresar mi agradecimiento.

A mis directores de tesis. Salva Arlandis, cuyo apoyo y tiempo dedicados a este proyecto han hecho posible su finalización. Mil gracias por estar siempre dispuesto a trabajar conmigo y por creer que esta tesis tenía sentido. Al Dr Jiménez Cruz, por su estímulo científico constante desde la residencia hasta la actualidad y que hizo posible comenzar y ahora, ver finalizado este proyecto.

A mis compañeros de residencia, que participaron activamente en el trabajo de campo. Marta Trassierra, Vicente Gimeno, Manuel Bosquet, Miguel Ramírez y Satur Luján. Gracias por hacer de ese periodo de mi vida uno de los que siempre recordaré con más cariño y nostalgia. Especialmente a Miguel Ángel Bonillo y Luis Gómez, por demostrarme que hay pocos amigos en la vida que merece la pena mantener.

A mis padres y hermanos. Nunca podré agradecerles lo suficiente con palabras el que si he llegado hasta aquí, fue gracias a ellos y a sus sacrificios.

Finalmente, a Mariam. Por tu apoyo y cariño diarios. Gracias por darle un sentido a mi vida que nunca pensé que encontraría, por completarla y por hacerme sentir inmensamente afortunado. Un buen trocito de esta tesis también te pertenece..

A todos ellos, de corazón, mi más sincero agradecimiento.

ABREVIATURAS

ADF:	Advanced Dynamic Flow
AUA:	American Urology Association
CaP:	Cáncer de Próstata
BA:	Biopsia Prostática Aleatoria
BS C-C:	Biopsia Prostática Selectiva Cilindro a Cilindro
BS:	Biopsia Prostática Selectiva
BS-CS:	Biopsia Prostática Selectiva con Contraste Sonográfico
BS-EG:	Biopsia Prostática Selectiva con Escala de Grises
BS-PD:	Biopsia Prostática Selectiva con Power Doppler
CD:	Color Doppler
CPN:	Coefficiente de Probabilidad Negativo
CPP:	Coefficiente de Probabilidad Positivo
CPS:	Cadence Pulse Sequence
CS:	Contraste Sonográfico
EG:	Escala de Grises
ETR:	Ecografia Transrectal
ETR 3D:	Ecografia Transrectal en Tres dimensiones
E:	Especificidad
EUA:	European Urology Association
Ex:	Exactitud
HBP:	Hiperplasia Benigna Prostática
IAC:	Imagen Armónica Continua
IAI:	Imagen Armónica Intermitente
IM:	Índice Mecánico
IP:	Invasión Perineural
IR:	Índice de Resistencia vascular
LHR	Likelihood Ratio
MFI:	Microflow Imaging
NNT:	Número Necesario para Tratar
ORD:	Odds Ratio Diagnóstica

PD:	Power Doppler
PIN:	Neoplasia Intraepitelial Prostática
PSA:	Antígeno Específico Prostático
PSAd:	Antígeno Específico Prostático Densidad
RM:	Resonancia Magnética
RTU:	Resección transuretral
S:	Sensibilidad
TR:	Tacto Rectal
UCSI	Unidad de Cirugía sin Ingreso
VolP:	Volumen Prostático
VolZT:	Volumen Zona transicional
VPN:	Valor Predictivo Negativo
VPP:	Valor Predictivo Positivo
ZC:	Zona Central de la Próstata
ZP:	Zona Periférica de la Próstata
ZT:	Zona Transicional de la Próstata

<u>ÍNDICE</u>	<u>Página</u>
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	3
1.1.1. INCIDENCIA.....	4
1.1.2. PREVALENCIA.....	5
1.2. ANATOMÍA ZONAL DE LA PRÓSTATA.....	7
1.2.1. MODELO DE GIL VERNET.....	7
1.2.2. MODELO DE MCNEAL.....	8
1.3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	9
1.3.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER PROSTÁTICO....	11
1.3.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	12
1.3.2.1. Diagnóstico biológico.....	12
PSA y sus formas moleculares.....	12
Otros marcadores tumorales.....	15
1.3.2.2. Diagnóstico por imagen.....	16
Ecografía Transrectal convencional.....	16
Color Doppler y Power Doppler.....	26
Contraste sonográfico.....	35
Otras técnicas de diagnóstico por imagen.....	43
1.3.2.3. Diagnóstico histológico.....	47
Diagnóstico histológico tras adenomectomía o tras RTU.....	47

Diagnóstico histológico tras biopsia prostática.....	48
1.3.3. INDICACIÓN DE BIOPSIA PROSTÁTICA Y ESQUEMAS DE BIOPSIA.....	49
1.3.3.1. Indicaciones de la biopsia prostática.....	49
1.3.3.2. Preparación para la biopsia.....	49
1.3.3.3. Esquemas de biopsia.....	51
1.3.3.4. Complicaciones de la biopsia.....	54
1.3.4. LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	54
1.3.4.1. Historia natural del cáncer de próstata.....	55
Prevalencia del cáncer prostático. Cáncer de próstata subclínico.....	55
Progresión del cáncer de próstata.....	56
1.3.4.2. Limitaciones en los elementos diagnósticos.....	58
Manifestaciones clínicas y tacto rectal.....	58
Marcadores tumorales (PSA)	59
Técnicas de imagen.....	60
Biopsia prostática.....	62
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	65
2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	67
2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	70
2.3. OBJETIVOS.....	72
3. SUJETOS Y MÉTODO.....	73

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	75
3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO	77
3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.....	77
3.2.2. VARIABLES DE ESTUDIO.....	78
3.3. PREPARACIÓN DEL PACIENTE Y RECOMENDACIONES	83
3.3.1. EN LA CONSULTA EXTERNA.....	83
3.3.2. EN EL DÍA DE LA EXPLORACIÓN.....	84
En domicilio y UCSI	84
En sala de exploración	85
3.3.3. DESPUÉS DE LA EXPLORACIÓN.....	85
3.4. MATERIAL NECESARIO	86
3.4.1. ECÓGRAFO.....	86
3.4.2. SONDA TRANSRECTAL.....	88
3.4.3. SISTEMA DE PUNCIÓN.....	89
3.4.4. CONTRASTE SONOGRÁFICO.....	90
3.5. PLAN DE TRABAJO	91
3.5.1. ESTUDIO ECOGRÁFICO TRANSRECTAL.....	92
3.5.2. ESTUDIO CON COLOR DOPPLER Y POWER DOPPLER.....	93
3.5.3. ANÁLISIS CON EL CONTRASTE SONOGRÁFICO.....	94
3.5.4. ESQUEMA DE BIOPSIA PROSTÁTICA.....	95
3.5.5. ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO.....	98
3.5.6. REGISTRO DE LOS DATOS.....	98

4. RESULTADOS	101
4.1. FASE ANALÍTICA	103
4.1.1. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EG, PD Y CS EN POBLACIÓN GENERAL.....	106
4.1.2. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EG, PD Y CS POR ESTADIOS CLÍNICOS.....	108
Estadio cT1.....	108
Estadio cT2.....	110
4.2. FASE DESCRIPTIVA	113
4.2.1. TASAS DE DETECCIÓN/PREVALENCIA.....	114
4.2.1.1. Tasas de detección/prevalencia cáncer de próstata en la población global	114
4.2.1.2. Tasas de detección/prevalencia cáncer de próstata por estadios	115
Estadio cT1.....	115
Estadio cT2.....	116
4.2.2. TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA.....	117
4.2.2.1. Tasas de detección de la biopsia selectiva del cáncer de próstata en la población global	117
4.2.2.2. Tasas de detección de la biopsia selectiva del cáncer de próstata por estadios	118
Estadio cT1.....	118
Estadio cT2.....	119

4.2.3. TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA ALEATORIA....	120
4.2.3.1. Tasas de detección de la biopsia aleatoria del cáncer de próstata en la población global.....	120
4.2.3.2. Tasas de detección de la biopsia aleatoria del cáncer de próstata por estadios.....	121
Estadio cT1.....	121
Estadio cT2.....	121
4.2.4. COMPARACIÓN ENTRE LAS TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA Y DE LA BIOPSIA ALEATORIA EN EL GRUPO CON CONTRASTE SONOGRÁFICO, EN LA POBLACIÓN GLOBAL Y POR ESTADIOS CLÍNICOS.....	124
4.2.4.1. Población global.....	124
4.2.4.2. Por estadios clínicos.....	124
Estadio cT1.....	124
Estadio cT2.....	125
4.2.5. TASA DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA CON CS TRAS EL ANÁLISIS CILINDRO A CILINDRO (“PER CORE”): ANÁLISIS POST HOC.....	126
4.2.4.1. Población global.....	126
4.2.4.2. Por estadios clínicos.....	126
Estadio cT1.....	126
Estadio cT2.....	127

5. DISCUSIÓN	129
5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	132
5.1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	132
5.1.2. VARIABLES DEL ESTUDIO: EG, PD Y CS.....	134
5.2. ANÁLISIS Y DESARROLLO DE LOS OBJETIVOS	139
5.2.1. ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA IMAGEN ECOGRÁFICA: ESTUDIO CON EG, PD Y CS.....	139
Estudio de la imagen con EG y PD	139
Estudio de la imagen con CS	146
5.2.2. ANÁLISIS DE LA ESTRATEGIA DE BIOPSIA: ¿BIOPSIA ALEATORIA O BIOPSIA DIRIGIDA?	152
6. CONCLUSIONES	169
7. BIBLIOGRAFIA	173
8. ANEXOS	195
8.1. TABLAS DE CONTINGENCIA.....	197
8.2. CONSENTIMIENTO DE BIOPSIA PROSTÁTICA.....	202

<u>INDICE DE TABLAS</u>	<u>Página</u>
1. Desarrollo histórico de los elementos en diagnóstico por imagen del cáncer de próstata.....	17
2. Comparación técnica de la ETR, CD/PD y contraste sonográfico.....	37
3. Series publicadas de biopsia contraste dirigida frente a la biopsia aleatoria analizando cilindro a cilindro.....	40
4. Resultados del Estudio Europeo Multicéntrico con power doppler y contraste.....	137
5. Características clínicas de los pacientes, según hallazgos histológicos (Cáncer SI / NO).....	105
6. Rendimiento diagnóstico del TR en la población general.....	106
7. Rendimiento diagnóstico de la EG en la población general.....	107
8. Rendimiento diagnóstico del PD en la población general.....	107
9. Rendimiento diagnóstico del CS en la población general.....	108
10. Rendimiento diagnóstico de la EG en el estadio cT1.....	109
11. Rendimiento diagnóstico del PD en el estadio cT1.....	109
12. Rendimiento diagnóstico del CS en el estadio cT1.....	110
13. Rendimiento diagnóstico de la EG en el estadio cT2.....	111
14. Rendimiento diagnóstico del PD en el estadio cT2.....	111

15. Rendimiento diagnóstico del CS en el estadio cT2.....	112
16. Rendimiento diagnóstico EG, PD y CS, en la población global y por estadios clínicos.....	113
17. Tasas de Detección/Prevalencia de CaP para EG, PD y CS, en la población global y por estadios clínicos.....	117
18. Tasas de detección de la Biopsia Selectiva tras EG, PD y CS, en la población global y por estadios.....	120
19. Tasas de detección de la Biopsia Aleatoria tras EG/PD y CS, en la población global y por estadios clínicos.....	122
20. Tasas de detección de CaP (detección global, biopsia selectiva y biopsia aleatoria) para EG, PD y CS, en la población global y por estadios clínicos.....	123
21. Comparación entre las tasas de detección de la biopsia selectiva con CS y la biopsia aleatoria, en la población global y por estadios clínicos.....	125
22. Tasas de detección de la Biopsia CS-dirigida y de la biopsia aleatoria tras el análisis C-C en el grupo de CS, en la población global y por estadios clínicos.....	127
23. Rendimiento diagnóstico del CD/PD en el cáncer de próstata.....	142
24. Rendimiento diagnóstico de la combinación CD/PD-CS vs CD/PD aislado.....	149
25. Tabla contingencia tacto rectal en la Población Global.....	197

26. Tabla contingencia Escala grises (EG) en la Población Global.....	197
27. Tabla contingencia Power doppler (PD) en la Población Global.....	197
28. Tabla contingencia contraste sonográfico (CS) en la Población Global.....	198
29. Tabla contingencia escala grises (EG) en estadio cT1.....	198
30. Tabla contingencia Power doppler (PD) en el estadio cT1.....	198
31. Tabla contingencia contraste sonográfico (CS) en el estadio cT1.....	199
32. Tabla contingencia escala grises (EG) en estadio cT2.....	199
33. Tabla contingencia Power doppler (PD) en el estadio cT2.....	199
34. Tabla contingencia contraste sonográfico (CS) en el estadio cT2.....	200
35. Tabla contingencia de la comparación entre la biopsia selectiva con CS y la biopsia aleatoria, en la población global.....	200
36. Tabla contingencia de la comparación entre la biopsia selectiva con CS y la biopsia aleatoria, en el estadio cT1.....	201
37. Tabla contingencia de la comparación entre la biopsia selectiva con CS y la biopsia aleatoria, en el estadio cT2.....	201

INDICE DE FIGURAS**Página**

1. “EG positiva”: Presencia de un nódulo hipoecoico en la ZP de la próstata.....	81
2. “PD positivo”: Presencia de un realce circunscrito de la señal en el PD en la ZP de la próstata.....	81
3. “Contraste positivo”: Realce vascular selectivo en ZP con el PD intensificado tras la administración del contraste.....	82
4. Recogida de los datos en Base de datos FileMaker® 5.0, para Macintosh.....	82
5. Ecógrafo Siemens® Sonoline Antares.....	86
6. Sonda transrectal y canal de trabajo para la punción transrectal.....	89
7. Aguja de punción-biopsia: Microvasive® de Boston Scientific®	89
8. Doppler pulsado.....	94
9. Esquema de biopsia prostática 10C (Primeras biopsias)	96

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CaP) representa en el mundo la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre, siendo probablemente la enfermedad oncológica más prevalente. En la actualidad, es la neoplasia visceral más frecuente en el varón y en Estados Unidos, es la segunda con mayor mortalidad por detrás del cáncer de pulmón y por delante del cáncer colorrectal. (PARKIN 1993, LANDS 1999)

Si consideramos que en el año 2030 el 19,6% de la población mundial será mayor de 65 años y que la probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata para los varones de 60 años es del 15%, es fácil comprender la dimensión de esta enfermedad en un futuro próximo. (HSING 2001)

En España se diagnostican unos 13.300 casos anuales de cáncer de próstata, lo que representa el 13,6% de los tumores entre los hombres. Aunque la incidencia en España, comparada con el resto de países desarrollados, se puede considerar baja, la tendencia es a aumentar rápidamente desde principios de los años 90. En Europa el cáncer de próstata tiene una incidencia en autopsias del 30%, una incidencia de detección casual o incidental del 12%, una incidencia clínica del 4% y una mortalidad específica del 2%. (BERENGUER 2003, JENSEN 1990)

A pesar de la importante morbilidad y mortalidad del cáncer de próstata, su etiología es en gran medida desconocida. Es una enfermedad heterogénea, con una historia natural difícil de predecir. Conocer ciertos aspectos de su epidemiología, como la acusada disociación entre incidencia y prevalencia, las grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a incidencia y mortalidad, y la influencia ambiental, se consideran fundamentales para identificar agentes inductores, promotores o protectores de este tipo de neoplasia, así como para definir estrategias preventivas y plantear opciones terapéuticas. (PARNES 2004)

1.1.1. INCIDENCIA

La incidencia del cáncer de próstata ha cambiado de forma significativa en las últimas décadas. Entre los posibles factores que han provocado un aumento de la incidencia del cáncer de próstata destacan:

- Envejecimiento de la población y aumento de la esperanza de vida.
- Disminución de otras causas de mortalidad.
- Mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen, fundamentalmente la Ecografía Transrectal (ETR), con la aparición de nuevos elementos diagnósticos como el doppler o el contraste sonográfico, así como de los esquemas de biopsia prostática ecodirigida y la determinación precoz de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) con el desarrollo de nuevas formas moleculares del mismo.
- Puesta en marcha de programas de detección precoz de la neoplasia y la existencia de una mayor información a las personas y/o familiares con mayor riesgo.
- Gran incremento de intervenciones quirúrgicas realizadas sobre enfermedades benignas de la próstata, como la hiperplasia prostática benigna, (Resección transuretral y/o adenomectomía) con un aumento significativo del diagnóstico incidental de cáncer en estadio precoz.

La incidencia de este tipo de tumor es muy variable entre distintos países y entre distintas poblaciones étnicas, siendo mayor en regiones occidentales desarrolladas con respecto a otras en vías de desarrollo. Este fenómeno plantearía la hipótesis de la existencia de factores ambientales implicados directamente en la etiología de la enfermedad. Existen un gran número de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, como el programa SEER, que confirman el hecho de que la incidencia del cáncer de próstata es mayor en varones afro-americanos que en varones de raza blanca. En la población menor de 65 años la incidencia de la enfermedad en varones blancos americanos se sitúa en 45/100000, siendo de 81/100000 nuevos casos en los afro-americanos. (RIES 1998)

En Europa, no se han realizado registros tan uniformes y mantenidos como en Estados Unidos, aunque el comportamiento de la enfermedad es similar: crecimiento moderado de la incidencia desde 1975 hasta 1986 y aumento significativo desde entonces hasta convertirse en uno de los cánceres más frecuentes en el varón europeo. (QUINN 2003)

Sin embargo el constante aumento de las tasas de mortalidad indica que el incremento de la incidencia no es solamente atribuible al diagnóstico casual o diagnóstico precoz, sino al cambio en los patrones de riesgo de desarrollar esta enfermedad. Dado que la causa exacta del cáncer de próstata es desconocida, no sabemos si es posible prevenir muchos casos de esta enfermedad, y varios factores de riesgo como la edad, la raza o la historia familiar están fuera de este posible control preventivo.

Las estrategias para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata son la prevención primaria, el diagnóstico precoz y los avances y mejoras en las diferentes alternativas de tratamiento con intención curativa en estadios precoces. De esta manera, se ha conseguido disminuir el índice de mortalidad ajustado por edad en Estados Unidos en un 15%. (WILT 2003)

1.1.2. PREVALENCIA

La prevalencia de cáncer de próstata, definida como la proporción de hombres asintomáticos con cáncer clínicamente detectable, incluye todos los cánceres que son detectables con los métodos de cribado actualmente disponibles, pero no incluye los cánceres histológicos clínicamente indetectables. Así pues, la verdadera prevalencia del cáncer de próstata se desconoce, aunque la *American Cancer Society* estima en el 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en la población asintomática.

Estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a

lo largo de su vida del 9,5% y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% (SCARDINO 1992, MC NEAL 1986). Ahora bien, la demostración histológica del cáncer de próstata no implica la presencia de manifestaciones clínicas ni de progresión de la enfermedad, cuestión que se discutirá más adelante.

Una de las particularidades del cáncer de próstata es la disociación existente entre su prevalencia y su incidencia. Hasta hace unos años, se tenía la creencia de que aunque existían diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre las diferentes zonas geográficas y razas, las tasas de prevalencia permanecían similares. Estudios autopsicos de prevalencia realizados en los últimos años, con igual metodología en razas y latitudes, aportan resultados de prevalencia muy diferentes. Sakr y cols demuestran en su estudio que la prevalencia de cáncer histológico en varones afro-americanos con independencia del grupo de edad, siempre fue más elevada en los primeros con respecto a aquellos de raza blanca. De la misma manera, otros estudios realizados en China ponen de manifiesto un aumento del cáncer histológico con la edad, pero su frecuencia es significativamente menor que la mostrada en el varón caucásico mediterráneo y en el caucásico americano y afro-americano. (SAKR 1996, SANCHEZ-CHAPADO 2003)

1.2. ANATOMÍA ZONAL DE LA PRÓSTATA

La próstata y las vesículas seminales son los órganos sexuales secundarios más importantes en el varón. Su función principal es la secreción del líquido seminal, que es muy útil para el transporte de los espermatozoides y la mejora de su supervivencia, facilitando la fertilidad. El crecimiento y desarrollo de la próstata es dependiente del estímulo androgénico, fundamentalmente de la testosterona producida en los testículos.

Embriológicamente, la próstata se origina del segmento pelviano del seno urogenital, por debajo de la desembocadura de los conductos de Wolff, en su cara posterior. A partir del tercer mes y bajo el estímulo hormonal androgénico,

las yemas epiteliales comienzan a separarse de la cara posterior del seno urogenital a un lado y a otro del *veru montanum* y se unen al mesénquima adyacente para formar la próstata, bien individualizada ya a partir del cuarto mes. (DANA 1995)

La primera descripción de la anatomía lobar de la próstata fue publicada por Lowsley en 1912, basándose en el estudio de glándulas embrionarias y fetales (LOWSLEY 1912). Otra aproximación al estudio anatómico de la próstata fue la realizada por Huggins y Webster en 1948, que proponían la presencia de un lóbulo posterior como el lugar de origen más frecuente del cáncer prostático. (HUGGINS 1948)

1.2.1. MODELO DE GIL VERNET

En 1953, basándose en cortes histológicos de próstatas fetales, infantiles y adultas, Gil Vernet propone su modelo de la anatomía prostática. Propone una división de la próstata en tres zonas, en función del nivel de los ductos glandulares abiertos a la uretra: próstata craneal (subdividida a su vez en dos lóbulos), próstata caudal y el área intermedia. Las glándulas intraesfintéricas de Albarrán están contenidas en el esfínter interno a lo largo de la porción superior de la uretra. Las glándulas extraesfintéricas se dividen en dos lóbulos laterales infraesfintéricos y en un lóbulo medio. (GIL VERNET 1953)

1.2.2.- MODELO DE MCNEAL

Posteriormente al trabajo de Gil Vernet, McNeal propone su modelo de anatomía zonal de la próstata, el cual se ha aceptado internacionalmente como el esquema anatómico estándar. Según McNeal, la próstata se divide en cinco zonas: Zona Periférica, Zona Transicional, Zona Central, estroma fibromuscular anterior y la zona de las glándulas periuretrales. Este modelo se apoya en la apariencia citológica e histoquímica característica de las diferentes zonas glandulares. (MCNEAL 1968, MCNEAL 1980)

Es importante comentar que algunas zonas del modelo de Gil Vernet se corresponden con diferentes aspectos del modelo de McNeal. Las glándulas intraesfintéricas de Albarrán se corresponden con las glándulas periuretrales presentes sobre el *veru montanum*. Los dos lóbulos laterales infraesfintéricos (próstata craneal) del modelo de Gil Vernet se corresponden con los dos lóbulos de la Zona Transicional de McNeal. El lóbulo medio que se podía apreciar ocasionalmente en el modelo de Gil Vernet, no existe en el modelo de McNeal. La zona de las glándulas intermedias de Gil Vernet se corresponde con la Zona Central de McNeal y la próstata caudal de Gil Vernet se corresponde con la Zona Periférica de McNeal. (HALPERN 2002)

Sea cual fuere el modelo anatómico utilizado, el *veru montanum* se puede considerar como un especie de centro de gravedad de la próstata, representando el vértice del ángulo que forman la uretra proximal ligeramente oblicua hacia arriba y adelante, y la uretra distal más verticalizada. Este ángulo es del orden de 145 grados. (DANA 1995)

El modelo de McNeal subdivide la próstata en una parte *NO glandular* y en otra glandular. La parte glandular representa un tercio del total de la glándula y se compone por el estroma fibromuscular anterior. El estroma fibromuscular anterior está localizado en el plano anterior a la uretra prostática y se corresponde con la inserción de las fibras musculares del esfínter estriado en esa zona. Los dos tercios restantes del volumen prostático representan la parte *glandular* que se localiza posterior y lateral a la uretra.

En condiciones normales, la Zona Periférica (ZP) representa el 70% de la glándula y se corresponde con el conjunto del parénquima prostático. La Zona Transicional (ZT) se sitúa de forma simétrica a un lado y otro de la uretra y representa el 5% de la glándula. En casos de HBP la ZT puede llegar a representar hasta el 90% de la próstata. La Zona Central (ZC) es única, media y se encuentra enclavada entre la ZP y la cara posterior de la uretra. Se encuentra atravesada por los conductos eyaculadores que van a desembocar al *veru montanum*. La ZC constituye el 25% del total del parénquima prostático. (DANA 1995)

Lo que se ha convenido en llamar *cápsula prostática* está representada por un tejido fibromuscular muy fino, de 0,5 mm, continuación de los elementos fibromusculares del tejido glandular y que no representa una verdadera cápsula epitelial, aunque puede servir como barrera para evitar la extensión extraprostática de procesos malignos. Esta cápsula se invagina alrededor de los conductos eyaculadores y está prácticamente ausente en la zona del ángulo prostatoseminal y del ápex prostático, siendo estos los dos puntos principales de desarrollo extraprostático de las neoplasias de próstata. (HALPERN 2002)

1.3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el tipo de neoplasia más frecuente en varones y la segunda causa de muerte por cáncer en este grupo de población. Su detección se basa, hoy día, en tres pilares diagnósticos: tacto rectal sospechoso, nivel elevado de PSA y biopsia transrectal ecodirigida. Diversos estudios demuestran que el uso combinado de las tres exploraciones mejora la detección del tumor, ya que la utilización aislada de cada uno de ellos no ofrece suficiente rentabilidad diagnóstica (ALEXANDER 1995, FRAUSCHER 2001, MOSKALIK 2001). En los últimos años la gran mayoría de los autores se muestran muy críticos en el hecho de que un excesivo énfasis en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata genera tratamientos en muchos casos innecesarios. (RIFKIN 1993)

En esta línea se han dirigido muchos de los grupos de trabajo intentando mejorar el rendimiento diagnóstico de los elementos “clásicos” (PSA y ecografía transrectal) e introduciendo otros “nuevos” (ecografía transrectal en 3D, color doppler, power doppler y contraste ultrasonográfico) que complementen a los primeros y permitan un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata.

Así pues, en la pasada década han sido diversas las estrategias diagnósticas empleadas en mejorar las tasas de detección del cáncer de próstata como incluir en los protocolos de biopsia cilindros aislados de las zonas sospechosas en la escala de grises, determinación del PSA densidad y del cociente PSAlibre/PSAtotal, velocidad de PSA, PSA densidad de la Zona Transicional,

aumentar el número de biopsias de zonas concretas de la próstata (más tomas en zona periférica, cuernos laterales o zona transicional), biopsias de saturación con 20-45 cilindros e incluso redes neuronales artificiales. (UNAL 2000, SEDELAAR 2001, MOSKALIK 2001, CHANG 1998, LOCH 2000)

El tacto rectal goza de un alto índice de subjetividad, así como, de una baja sensibilidad (57%). (ALEXANDER 1995)

El PSA, que aún ofreciendo claramente mejor rendimiento diagnóstico que el tacto rectal, presenta también limitaciones, debido al alto índice de *falsos positivos* (HBP, prostatitis agudas y crónicas, infartos glandulares, manipulaciones urológicas, etc.) y *falsos negativos* (tumores pequeños o mal diferenciados), que podemos encontrar en su determinación (UNAL 2000). Está ampliamente demostrado en diversos estudios que el porcentaje de biopsias cancerosas positivas aumenta cuando las cifras de PSA son más elevadas. Catalana afirma que con un PSA 4-10 ng/mL el porcentaje de biopsias positivas es del 27%, frente al 60% obtenido si el PSA es > de 10 ng/mL (HALPERN 2001). Sin embargo la utilización del PSA en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata ha incrementado el número de biopsias realizadas, en muchos casos innecesarias, con el aumento en costes económicos y morbilidad asociada derivados de esta exploración. (FRAUSCHER 2001)

De esta manera, el diagnóstico inicial de sospecha de cáncer de próstata se establece basándose fundamentalmente, en un tacto rectal sugestivo de malignidad y/o un valor de PSA > de 4 ng/mL, precisando de la confirmación histológica mediante la realización de la biopsia prostática.

En su comienzo la biopsia de próstata se realizaba a ciegas sobre las zonas sospechosas según el tacto rectal (TR). Autores como Rikkin, introducen en 1983 la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata (RIFKIN 1983). Otros autores como Torp-Pedersen continuaron con el desarrollo de la biopsia ecodirigida, convirtiéndose, hoy en día, en elemento diagnóstico fundamental en la detección del cáncer de próstata. (TORP-PEDERSEN 1989)

Aparecen los primeros estudios que demostraban la superioridad de la biopsia ecodirigida frente a la digitodirigida, ya que aumentaba la sensibilidad y facilitaba la punción de las zonas sospechosas. Más tarde y con el fin de encontrar aquellos tumores clínicamente silentes nace el método de la biopsia sextante, punto de origen de casi todas las modalidades actuales de muestreo prostático. (TORP-PEDERSEN 1989, HODGE 1989)

El número y distribución de los cilindros es difícil de determinar. No es factible una comparación rigurosa entre los distintos estudios pues las características de los pacientes no son equiparables. La tasa de detección variará dependiendo del número de biopsias, del número de cilindros, de la localización de las mismas, del PSA, del tacto rectal y/o de pacientes incluidos en un programa de screening. Deducimos por tanto que no existe por el momento una estrategia ideal de biopsia prostática, tema que se discutirá más adelante.

1.3.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER PROSTÁTICO

Como estamos comentando, ante la sospecha clínica de cáncer de próstata basada en el tacto rectal y/o el nivel de PSA, se hace necesaria una confirmación histológica mediante la realización de la biopsia prostática. Es importante tener en cuenta que la biopsia es una técnica invasiva, que no está exenta de complicaciones y que no siempre nos va a permitir descartar la presencia de un cáncer. Por tanto, se hace imprescindible tener un nivel de sospecha elevado que justifique su realización.

Por ello para ser capaces de detectar precozmente un mayor número de cánceres prostáticos es imprescindible tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

- Necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática:

Aumentando fundamentalmente la rentabilidad diagnóstica del PSA. Para ello se han desarrollado diversas formas moleculares del PSA en función de distintos parámetros como la edad, el volumen prostático y de la Zona

Transicional (ZT), velocidad de PSA, etc, con el objetivo de aumentar su especificidad sin provocar una pérdida importante en su sensibilidad.

- Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante:

- El desarrollo de los elementos de diagnóstico por imagen, que nos permitan un mejor análisis morfológico de la glándula prostática y aumentar nuestra capacidad diagnóstica para discriminar lesiones benignas y malignas, realizando biopsias prostáticas dirigidas.

- La mejora de nuestro esquema de biopsia prostática para conseguir una mayor tasa de detección, realizando biopsias selectivas sobre zonas sospechosas e intentando disminuir el número de cilindros aleatorios innecesarios.

El desarrollo de los diferentes elementos de diagnóstico por imagen y de los esquemas de biopsia prostática se estudiará más adelante en otros apartados.

1.3.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1.3.2.1. Diagnóstico biológico

PSA y sus formas moleculares

Descubierto por Wang y cols (WANG 1989), el PSA es una glucoproteína segregada por el epitelio de los acinis prostáticos con actividad proteolítica, semejante a la tripsina y quimotripsina y que forma parte del grupo de las kalikreínas humanas (DIAMANDIS 2000). El papel del PSA es la licuefacción del semen tras la eyaculación y así liberar los espermatozoides para que migren en el tracto genital femenino.

Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y sólo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea, donde está principalmente ligado a la antitripsina y a la alfa 2-macroglobulina.

Una parte del PSA permanece libre o “no fijado”. Es precisamente el PSA que pasa a la sangre el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata, en el que el nivel de PSA suele ser elevado como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas. (KIRBY 1994)

El PSA tiene valor específico de tejido, no de patología. Debemos señalar que el uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, pero el beneficio de este marcador no está claro y existe controversia al respecto en el momento actual (EGAWA 2001). Su uso generalizado ha provocado una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático. (GREENLEE 2000)

Es necesario, no obstante, ser cautos en la interpretación de los valores de PSA, ya que existen numerosos factores que pueden modificarlo: como cualquier manipulación prostática (tacto rectal, sondaje, etc), prostatitis, etc. (OSTERLING 1993)

En un intento de mejorar el rendimiento diagnóstico del PSA, la especificidad de éste y con el objetivo de disminuir el número de biopsias de próstata innecesarias, se han introducido nuevos aspectos más “refinados” en la evaluación del PSA, incluyendo relación entre PSA total y PSA libre, densidad de PSA, densidad de PSA en la Zona Transicional, velocidad de PSA, PSA según la edad, y/o las isoformas del PSA. (NASH 2000)

a) Porcentaje del PSA libre

La prueba del porcentaje de PSA libre, indica qué cantidad de PSA circula libre comparado con el que está unido a proteínas. Existen estudios que afirman que el % de PSA libre es menor en pacientes con cáncer de próstata frente a aquellos con HBP (CHRISTENSSON 1993). Varios estudios han demostrado que un beneficio potencial del PSA libre es reducir el número de biopsias innecesarias, hasta en un 20% con un punto de corte de PSA libre del 25%, según autores como Catalona (CATALONA 1998). Según la FDA, se

puede considerar que el PSA libre es un arma útil en el diagnóstico y screening del CaP en pacientes con PSA de 4-10 ng/mL. (TOSOIAN 2010)

b) Velocidad del PSA

La velocidad del PSA es el cambio de valor del PSA conforme avanza el tiempo, y fue descrita por primera vez por Carter en 1992 (CARTER 1992). Es un parámetro muy utilizado en el seguimiento en Consulta de los pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata más que como propio indicador para solicitar la biopsia. Usando un punto de corte de 0.75 ng/mL/año, la velocidad de PSA es capaz de distinguir entre aquellos pacientes con CaP de pacientes sanos o con HBP con una especificidad del 90-100% (TOSOIAN 2010). Un concepto parecido sería el *PSA doble time* (PSADT), es decir, el tiempo que tarda el PSA en doblar su valor y es útil para valorar la recurrencia de la enfermedad después del tratamiento. Se considera que un PSADT < 10 meses predice una supervivencia libre de metástasis más baja. (POUND 1999)

c) PSA Densidad

Concepto definido por Benson en 1992, el PSA densidad se determina calculando el tamaño de la glándula con ecografía transrectal y dividiendo el valor del PSA entre el volumen prostático (BENSON 1992). El estudio de Benson demostró que había una diferencia estadísticamente significativa en el PSAD en hombres con CaP frente aquellos con HBP (0,581 vs 0,044, $p < 0,002$), cuestión que no se ha visto confirmada en otros estudios posteriores (OHORI 1995). En la actualidad, el PSAD es una determinación poco empleada en la práctica clínica diaria debido a la gran variabilidad interobservador en el cálculo de los volúmenes prostáticos, quedando reducido, junto con otros factores clínicos (TR, Gleason, etc), para estratificar el riesgo y decidir la mejor opción de tratamiento en el CaP. (TOSOIAN 2010)

d) PSA específico por edad

El PSA relacionado con la edad fue uno de las primeras modificaciones que se pusieron en marcha con la intención de reducir el número de biopsias prostáticas realizadas. Los límites de referencia recomendados son: *40-49 años*:

0 a 2,5 ng/mL; 50-59 años: 0 a 3,5; 60-69 años: 0 a 4,5; 70-79 años: 0 a 6,5 ng/mL (OSTERLING 1993). Hoy día se piensa que este parámetro guarda más relación con el aumento del volumen prostático a expensas de la HBP que se produce con los años más que con el propio cáncer de próstata.

e) Isoformas del PSA

El PSA existe en múltiples isoformas moleculares, como el BPSA (PSA relacionado con HBP), el PSA inactivo (iPSA) y el proPSA, los cuales han sido relacionados con el CaP (MIKOLAJCZYK 2000). En 2003, un estudio en hombres con PSA de 2-10 ng/mL demostró que el % de proPSA calculado como el proPSA dividido por el PSA libre, fue más específico en detectar CaP que el PSA complejo o el PSA libre en solitario (CATALONA 2003). Autores como Sokoll confirman este hecho, y demuestran que en pacientes con PSA 2,5-4 ng/mL, el %proPSA mejora al % de PSA libre en la detección del CaP y evita biopsias innecesarias (SOKOLL 2003). Otros estudios demuestran el valor del % del proPSA en el diagnóstico de enfermedad de alto grado (y con peor pronóstico) y extensión extracapsular (CATALONA 2004), y en el seguimiento de pacientes con CaP en “vigilancia activa” para ayudar a predecir qué pacientes van a necesitar o no una nueva biopsia prostática o algún tratamiento activo. (TOSOLIAN 2010)

Otros marcadores tumorales

A pesar de los notables avances en el conocimiento de la estructura molecular del PSA y sus diferentes isoformas, hoy día no existe consenso sobre cual es la mejor manera de conseguir resultados clínicos óptimos. Mientras que con un punto de corte de 4 ng/mL se pierden un número significativo de casos, bajar este nivel de PSA implica disminuir la especificidad y posiblemente sobretratar a nuestros pacientes.

Esto supone la urgente necesidad de descubrir nuevos biomarcadores que nos permitan mejorar la especificidad para conseguir una detección temprana de la neoplasia e identificar y diferenciar los cánceres “subclínicos” o

“insignificantes de aquellos con capacidad biológica de progresión y secundariamente provocar la aparición de síntomas en el paciente.

Algunos de estos nuevos biomarcadores son la Kalicreína Humana glandular 2 (hK2), la Interleukina-6, el TGF- β 1 o el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), con un valor relativo en el diagnóstico clínico del cáncer de próstata, y utilizados fundamentalmente en estudios experimentales. Uno de estos nuevos biomarcadores es el PCA3, de reciente utilización en los últimos años en el diagnóstico en el CaP por su sencilla determinación en orina.

1.3.2.2. Diagnóstico por imagen

Ecografía Transrectal Convencional (ETR)

Watanabe describe por primera vez la utilización de la ETR en el estudio de la próstata a principios de los años setenta (WATANABE 1975). Con el creciente interés por el cáncer de próstata y la determinación del antígeno prostático específico (PSA) como marcador tumoral, la ecografía transrectal se convierte en una técnica imprescindible para la biopsia de próstata.

Se desarrollan rápidamente los transductores de alta frecuencia que permiten identificar determinadas características del cáncer de próstata y los dispositivos automáticos de biopsia que facilitan la obtención del tejido prostático. (RADGE 1988, LEE 1985)

Pero a pesar de las grandes expectativas creadas en su “nacimiento” en cuanto a su gran potencial diagnóstico y a los avances técnicos que ha experimentado en los últimos años, la ETR presenta hoy día importantes limitaciones, lo cual supuso el desarrollo de otros elementos de diagnóstico por imagen con la finalidad de aumentar el rendimiento diagnóstico en el CaP. (Tabla 1)

Tabla 1. Desarrollo histórico de los elementos en diagnóstico por imagen del cáncer próstata. (SEDELAAR 2001)

Año	Acontecimiento
1968	Primer desarrollo de la Ecografía Transrectal
1988	Biopsia prostática Ecodirigida
1989	Introducción del Doppler Color
1993	Procesado digital de la señal ecográfica
1995	Introducción del Power Doppler
1996	Ecografía Transrectal en 3D
1997	Contraste sonográfico

Adaptada de Sedelaar y cols. Eur Urol 2001 40(3):275-284.

La ETR está reconocida actualmente como una técnica sensible para el diagnóstico de tumores no palpables (cT1) y es el método de elección para realizar la biopsia de las áreas intraprostáticas sospechosas. Pero a pesar la capacidad diagnóstica de la ETR para detectar nódulos hipoecoicos, existen estudios publicados que comparaban su rentabilidad diagnóstica en los esquemas de biopsia sobre la biopsia prostática dedo-dirigida. Weaver realizó biopsia prostática dedo y ETR dirigidas sobre un grupo de pacientes con lesiones palpables afirmando que la tasa de detección fue mayor en el esquema con ETR (23/51) frente al esquema "digital" (9/51) y que todos aquellos pacientes que se diagnosticaron con el esquema dedo-dirigido fueron también diagnosticados con el esquema ETR-dirigido convencional. (WEAVER 1991)

Nos permite el estudio morfológico de la anatomía prostática, dirigir la biopsia prostática sobre aquellas zonas sospechosas de neoplasia y es capaz de estadiar localmente la enfermedad mediante el análisis de la integridad capsular y del ángulo prostatoseminal. El papel estadificador actual de la ETR, se limita a la topografía glandular y periglandular, orientada esencialmente a discriminar

aquellos pacientes con enfermedad organoconfinada de aquellos que tienen extensión local macroscópica, objetivada por la afectación de la cápsula, grasa peri-prostática, conductos y vesículas seminales, plexos neuro-vasculares, ganglios linfáticos peri-prostáticos y/o del cuello de la vejiga. Un signo de gran fiabilidad de la invasión de las vesículas seminales por el tumor es el borramiento del ángulo prostato-seminal, el cual aparecería con la misma ecoestructura que el parénquima prostático y en continuidad con él, a diferencia del aspecto hipoecogénico que suele tener esta zona en condiciones normales. Este signo ecográfico es más útil como indicador y estadificador local de la enfermedad prostática incluso que la Resonancia Magnética, en la que la invasión de las vesículas seminales aparece como una hipointensidad en T2 en una o en las dos vesículas muy inespecífica y sin carácter patognomónico. (DANA 1995)

La ETR es una herramienta diagnóstica que ha contribuido a cambiar y mejorar la historia natural del cáncer de próstata, facilitando el diagnóstico de cánceres prostáticos organoconfinados y su tratamiento curativo posterior. Antes del desarrollo de la ETR y del PSA en sus diferentes isoformas, el 80% de los pacientes presentaban cánceres de próstata en estadios avanzados (cT3) y sólo eran susceptibles de tratamientos paliativos (KELLY 1993). Sin embargo, no existen hallazgos ecográficos patognomónicos del cáncer de próstata, siendo difícil su detección sin medios diagnósticos auxiliares, sobretodo en tumores intraprostáticos de pequeño tamaño y/o no palpables en el tacto rectal.

Además la ETR es barata (en comparación con otros elementos de diagnóstico por imagen como la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica), bien tolerada e inocua para el paciente y se encuentra disponible en todos los Hospitales y Servicios de Urología, estando los Urólogos familiarizados con ella por su uso prácticamente diario. La ETR no exige una curva de aprendizaje larga ni costosa y permite la realización de la biopsia prostática ecodirigida sobre las zonas sospechosas de malignidad.

a) Patrones ultrasonográficos del CaP

En los primeros estudios realizados, el cáncer prostático se caracterizó ecográficamente como una imagen hiperecogénica, heterogénea, asimétrica, ocupante de espacio y que desestructuraba los tejidos de la glándula. Más recientemente, se descubrió que este tipo de patrón ecográfico correspondía a tumores localmente avanzados y, por tanto, fácilmente diagnosticables al tacto y con el PSA. Es a partir de 1985 cuando tras el estudio comparativo de la ecografía con los hallazgos anatomopatológicos de la pieza de prostatectomía radical, se descubre que el cáncer de próstata organoconfinado se manifiesta frecuentemente como un nódulo hipoecoico en la zona periférica de la próstata. Hoy en día se asume por parte de todos los autores que no existe un único patrón claramente definido y que sea común en todas las neoplasias prostáticas confirmando la gran variabilidad y heterogenicidad anatómico-ecográfica que presenta este tipo de tumor. Por tanto se puede afirmar sin ningún género de duda que no todos los tumores intraprostáticos se aprecian en la ETR y que no todas las lesiones objetivadas en la ETR se corresponden con zonas neoplásicas. (SHINOHARA 1989, CLEMENTS 2002, DURKAN 2000, SEDELAAR 1999)

Teniendo en cuenta que el 70% de los cánceres de próstata asientan en la zona periférica de la glándula y el 20-25% sobre la zona transicional, es importante conocer que esta neoplasia puede presentarse ecográficamente como un nódulo hipoecoico en el 70% de los casos, nódulo isoecoico en el 29% y como un nódulo hiperecoico en el restante 1%. (UNAL 2000)

Muchos de los estudios consultados enfatizan en el hecho de que el *nódulo hipoecoico* como forma de manifestación ecográfica más frecuente del cáncer de próstata no siempre esconde una neoplasia subyacente (UNAL 2000). Ante esta situación, nos encontramos ante una cuestión importante:

¿El hallazgo de un *nódulo hipoecoico* en la zona periférica de la próstata siempre se corresponde con cáncer intraprostático?

El aspecto hipoecoico del cáncer de próstata se explica por la propia arquitectura celular de las células neoplásicas, que se disponen formando masas celulares densas con escasas interfases entre ellas que hacen muy difícil la reflexión de los ultrasonidos. De forma inversa, el tejido benigno es más laxo con más interfases distinguibles por ecografía. Además, cuanto más indiferenciado es el tumor existe un mayor número de grupos celulares que aparecen estrechados y sin espacio intercelular, siendo las interfases ecográficas cada vez menos numerosas y adquiriendo un aspecto intensamente hipoecogénico. (DANA 1995)

La probabilidad de que estos nódulos hipoecoicos se correspondan con focos cancerosos es muy variable según los distintos autores, pero se estima en un 17-57%, según Giesen (GIESEN 1995). Son varios los estudios publicados en la literatura que analizan la relación entre los nódulos hipoecoicos intraprostáticos y el cáncer de próstata. Autores como Shinohara o Danhert, del grupo de P. Walsh, demuestran en sus series sobre el estudio de piezas de prostatectomía radical que hasta un 60% y un 75% de los cánceres diagnosticados son hipoecoicos (SHINOHARA 1989, DAHNERT 1986).

Rifkin establece una relación entre el grado de diferenciación tumoral y la fibrosis estromal de las neoplasias halladas en piezas de prostatectomía. Afirma que aquellos tumores mejor diferenciados presentan menor fibrosis estromal y se comportan como hipoecoicos, mientras que los tumores muy indiferenciados son más "fibrosos" y refringentes ecográficamente siendo menos probable que aparezcan como hipoecoicos. (DAHNERT 1986, RIFKIN 1989)

Además las lesiones hipoecoicas en la ETR pueden también corresponder a procesos histopatológicos benignos como focos de prostatitis agudas o crónicas, HBP, atrofia y/o infartos glandulares, que son indistinguibles de las lesiones malignas. Hoy día se asume que el valor predictivo positivo de la ETR se incrementa cuando el nivel de PSA asciende y cuando el tacto rectal es sugestivo de neoplasia (nódulo pétreo) (RIFKIN 1993, LEE 1989). También es posible aumentar el rendimiento diagnóstico de las lesiones hipoecoicas en la escala de grises añadiendo al estudio herramientas como el color/power doppler,

que nos ayudan a caracterizarlas de manera mucho más precisa de acuerdo al incremento de su vascularización si son malignas con respecto al resto del parénquima prostático.

De hecho, hay autores que afirman que la probabilidad de que estos nódulos hipoecoicos sin incremento de su vascularización en el doppler sean malignos es escasa (CHO 2000), cuestión que se discutirá más adelante al contrastar nuestros resultados con la literatura.

b) Nódulos hipoecoicos en la Zona Transicional (ZT)

El hallazgo de un nódulo hipoecoico en el análisis de la próstata con ETR no indica necesariamente la presencia de un cáncer en la glándula. Es muy frecuente encontrar estos nódulos en la Zona Transicional y se suelen corresponder con *quistes de retención*, que son hallazgos benignos. Suelen ser estructuras quísticas, numerosas y de tamaño variable y si las biopsiamos selectivamente el resultado anatomopatológico del material remitido nos informará que se componen de epitelio glandular benigno o de focos de hiperplasia prostática. A pesar de que en la ZT también es posible que se desarrolle un cáncer prostático (20-25%), no es preciso biopsiar estos quistes de retención en busca de focos neoplásicos, tomando muestras de tejido de la zona parenquimatosa de la ZT únicamente en segundas o terceras biopsias.

Otros factores a tener en cuenta a la hora de valorar el rendimiento diagnóstico de la ETR es que el cáncer de próstata no siempre modifica la estructura glandular del órgano. Existen casos en los que una escala de grises “no patológica” puede esconder un foco neoplásico que se diagnostica tras la biopsia aleatoria. Hodge encuentra en su estudio hasta un 52% de cánceres isoecoicos y afirma que la biopsia aleatoria es capaz de detectar por sí sola hasta 80/83 pacientes con cáncer prostático. (HODGE 2001)

Uno de los principales dilemas actuales del diagnóstico por imagen del cáncer de próstata utilizando la ETR, es intentar aumentar nuestra capacidad diagnóstica en la detección de los *cánceres isoecoicos*. En general se asume

que los tumores de pequeño tamaño, no palpables y de precoz inicio se comportan ecográficamente como isoecoicos, precisando para su diagnóstico de un mayor número de cilindros en la biopsia prostática o la utilización de otros elementos diagnósticos que nos permitan detectar las anormalidades tisulares que provocan en la glándula, como el aumento focal de la vascularización que puede objetivarse con el doppler.

Para evitar estos problemas en la precisión del diagnóstico de aquellos cánceres iso e hipoecoicos, algunos autores defienden la necesidad de biopsiar gran parte de la zona periférica (ZP) aumentando el número de muestras de tejido a pesar del alto coste en términos económicos y de morbilidad secundaria, con mayor riesgo de infección o hemorragia. (KELLY 1993, CHANG 1998)

Los estudios iniciales como los de Hodge en 1989 no eran partidarios de añadir más cilindros al esquema clásico de biopsia sextante aleatoria afirmando que la biopsia ETR-dirigida sobre zonas sospechosas sólo incrementaba la tasa de detección en un 5% (HODGE 1989). Pero aunque la biopsia sextante aleatoria ha mejorado de forma significativa la detección del cáncer de próstata, el porcentaje de falsos negativos sigue siendo muy elevado situándose en 30-45%, según algunos autores como Levine y Svctec (LEVINE 1998, SVCTEC 1998). Estudios posteriores a los de Hodge y la tendencia actual en la gran mayoría de grupos de trabajo es añadir más cilindros en los esquemas de biopsia e intentar realizar la toma de tejido prostático sobre zonas sospechosas de malignidad mediante una mejor caracterización ecográfica. Además, teniendo en cuenta que entre el 20 y el 35% de los cánceres de próstata se detectan en la segunda o tercera biopsia, el esquema ampliamente extendido de biopsia sextante se presentaría como insuficiente, siendo necesaria la toma de un mayor número de cilindros para aumentar nuestra tasa de detección diagnóstica (KRAVCHICK 2004, EPSTEIN 1997, NORBERG 1997). Por ello, de la clásica biopsia sextante se ha pasado a realizar primeras biopsias con ocho, diez o doce tomas, y hasta dieciocho, veinte o veintidós en caso de segundas o terceras biopsias, con diferentes tasas de detección según los grupos de trabajo (ISHIMURA 2004, NAUGHTON 2000). Incluso hay autores que se cuestionan si es necesario o no biopsiar la zona transicional de la glándula. (PELZER 2005)

Ahora bien, mejorar el valor predictivo positivo (VPP) de la ETR tiene importantes implicaciones, ya que el tamaño y el grado de diferenciación tumorales, el lugar de la lesión, el tacto rectal y el PSA, son factores que influyen en este parámetro, como veremos más adelante. (KELLY 1993)

c) Limitaciones de la ETR

Como cualquier elemento de diagnóstico por imagen, la ETR tiene también sus limitaciones en términos de una baja sensibilidad, especificidad y VPP, como se discutirá más adelante. (ALEXANDER 1995)

Se trata de una técnica dependiente del examinador, y por tanto, con un alto índice de subjetividad y exige relativa experiencia para conseguir un óptimo rendimiento diagnóstico. El tamaño, localización y la ecoestructura de la lesión son parámetros que también influyen en la detección de los focos cancerosos. El nódulo hipoecoico como forma de manifestación ecográfica más frecuente del cáncer de próstata no siempre esconde una neoplasia subyacente (UNAL 2000).

Solo un tercio de las lesiones hipoecoicas en la ETR acaban resultando cancerosas (SEDELAAR 1999). Los dos tercios restantes pueden corresponder a focos de prostatitis agudas o crónicas, HBP, atrofia, infartos glandulares, etc.

Teniendo en cuenta que el 70% de los cánceres de próstata asientan en la zona periférica de la glándula y el 20-25% sobre la zona transicional, es importante conocer que ecográficamente esta neoplasia no tiene una apariencia exacta y uniforme y que puede manifestarse como un nódulo hipoecoico (70%), nódulo isoecoico (29%) y nódulo hiperecoico (< 1%), según varios autores (NEWMAN 1995, SEDELAAR 1999). Por esto último, es importante tener en cuenta que el cáncer de próstata no siempre modificará la estructura ecográfica de la glándula, y que encontraremos casos en los que una escala de grises "no patológica" puede esconder un foco neoplásico que se diagnostica tras la biopsia aleatoria (cánceres isoecoicos), siendo esto un gran reto diagnóstico para el Urólogo. Autores como Garber afirman que el cáncer de próstata se puede comportar como un nódulo isoecoico hasta en el 56% de las ocasiones, siendo

realmente complicado diagnosticarlo únicamente con la ETR. De la misma manera, hay tumores que en la ETR se comportan como hiperecoicos, aunque esto es mucho menos frecuente. (GARBER 1994)

Por otro lado, el rendimiento diagnóstico en cuanto a sensibilidad y especificidad de la ETR es limitado, sobretudo en términos de un bajo valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad (KELLY 1993, KRAVCHICK 2003). Los porcentajes de falsos positivos y falsos negativos de la ETR son muy variables según el estudio consultado. Según Cornud y Bogers para este método de diagnóstico por imagen, el porcentaje de falsos positivos es del 40-94% y el de falsos negativos del 7-23%. (CORNUD 1997, BOGERS 1999)

Hoy en día se acepta que el rendimiento diagnóstico en general y la sensibilidad en particular de la ETR están vinculadas al tamaño de la lesión, a la topografía en la glándula, al patrón de presentación del cáncer, a la ecogenicidad del mismo y a los cambios vasculares que genera su presencia.

Por tanto la escala de grises tendría un pobre papel en la detección y localización de las lesiones cancerosas, siendo mucho más práctica en el estudio morfológico de la próstata y, sobretudo, en la realización de la biopsia prostática y para dirigir la misma hacia las zonas sospechosas encontradas con otras técnicas de imagen más resolutivas (Doppler y contrastes sonográficos) (AIGNER 2010). Para evitar estos problemas en la precisión del diagnóstico del nódulo hipoeicoico y teniendo en cuenta que entre el 20-35% de los cánceres de próstata se detectan en la segunda o tercera biopsia (KRAVCHICK 2004, HEIDENREICH 2009), algunos autores defienden la necesidad de biopsiar gran parte de la zona periférica (ZP) aumentando el número de muestras de tejido, a pesar del alto coste en términos económicos y de morbilidad secundaria (mayor riesgo de infección o hemorragia). (KELLY 1993, CHANG 1998)

Algunos autores como Eskew y Hammerer publican la necesidad de recoger más de 6 cilindros en la biopsia, ya que el 20-35% de los cánceres encontrados se localizaron en regiones con biopsias sextantes previas negativas de la zona periférica de la glándula y con una apariencia ecográfica normal

(ESKEW 1997, HAMMERER 1994). Otros autores como Pallwein y Norberg van en la misma línea y afirman que la biopsia sextante se muestra claramente insuficiente debido a la naturaleza ecográfica del cáncer de próstata, ya que con este esquema “en sextante” escapan al diagnóstico hasta el 15% de los carcinomas (PALWEIN 2008, NORBERG 1997). Así, de la clásica biopsia sextante se ha pasado a realizar primeras biopsias con ocho, diez o doce tomas, y hasta dieciocho, veinte o veintidós en caso de segundas o terceras biopsias, con diferentes tasas de detección diagnóstica según los diferentes grupos de trabajo (NAUGHTON 2000, ISHIMURA 2004), cuestión que también se tratará posteriormente.

Parece bien establecido en la literatura que debe realizarse una biopsia aleatoria con el mayor número de cilindros y tomar 2-3 cilindros de las zonas sospechosas encontradas en la escala de grises. Nosotros realizamos un esquema con 10 cilindros aleatorios y 2 tomas de las zonas sugestivas de malignidad. Así, definimos “EG positiva” como la presencia de un “nódulo hipoecoico en la ZP de la próstata”, al igual que la gran mayoría de los trabajos publicados (SAUVAIN 2006, TAYMOORIAN 2007, YANG 2008), y utilizamos este hallazgo para realizar la biopsia prostática escala de grises dirigida. De esta manera, se observó que nuestra tasa de detección de cáncer de próstata en la población global de estudio con la EG fue del 38%, frente a una tasa de detección de la biopsia selectiva tras escala de grises del 10,6%, en la población global, y de 32,4% en el estadio cT2.

Este análisis cilindro a cilindro fue posible gracias a que cada zona sospechosa de malignidad en la escala de grises, power doppler y contraste sonográfico, se biopsió selectivamente y se etiquetó y envió por separado para su análisis patológico. De esta manera, se hizo un análisis *post hoc* del rendimiento diagnóstico de la biopsia selectiva de las zonas sospechosas con contraste sonográfico (n: 179), en la población general y en función de su estadio clínico, cuestión que se discutirá más adelante.

Color doppler y Power doppler

En los últimos años se han introducido nuevas armas diagnósticas complementarias a la ETR que contribuyen a aumentar la detección, precisión, discriminación y diferenciación de los hallazgos ultrasonográficos, ofreciendo incluso importantes implicaciones pronósticas. Hablamos de la aplicación del Color Doppler (CD) y del Power Doppler (PD) al estudio ecográfico de la próstata.

El color/power doppler son dos elementos de diagnóstico por imagen ultrasónica que permite estudiar el flujo de los distintos vasos mediante el registro de la onda del pulso y la determinación de su presión. Los ultrasonidos emitidos por el transductor se reflejan en los hematíes del vaso, para dirigirse de nuevo al transductor con una desviación del haz directamente proporcional a la velocidad de los hematíes (el flujo) del vaso explorado. Es un método incruento, rápido, que puede practicarse cuantas veces se precise sin suponer ningún riesgo para el paciente y que tiene un gran número de aplicaciones biomédicas.

Con estas técnicas es posible realizar un análisis combinado por imagen de la anatomía prostática, en busca de nódulos hipoecoicos y zonas hipervascularizadas sospechosas (RIFKIN 1993, ALEXANDER 1995). En términos teóricos, aquellas zonas sospechosas de albergar un foco neoplásico presentarán un incremento de su vascularización -debido a la producción de Factores de Crecimiento Vascular por parte de las células tumorales-, que puede detectarse y caracterizarse en el estudio con CD/PD, facilitando la biopsia doppler-dirigida del área en cuestión. La intensidad de la señal del doppler es directamente proporcional al número de partículas en movimiento, de manera que aquellos vasos de bajo flujo y pequeño tamaño (< 50 micras) serán difícilmente detectados, quedando limitada su capacidad diagnóstica para tumores con estas características vasculares. La utilización de contrastes sonográficos resolvería este problema, como se verá más adelante (SEDELAAR 1999).

a) Patrones de flujo en CD/PD

Para realizar correctamente y con garantías el estudio ecográfico de la próstata con CD/PD, es importante conocer la diferente disposición vascular en patología benigna y maligna de la próstata.

El flujo vascular existente en la zona periférica suele ser bastante homogéneo, donde los vasos se presentan extensos, regulares y con ejes principales que acompañan paralelamente a la superficie capsular. Habitualmente la vascularización que se observa en la región periférica es simétrica y con una señal de menor intensidad a la que se expresa en la glándula central, siendo estos signos de alto valor en la búsqueda de cambios volumétricos o topográficos que provoca el cáncer. Un cambio en esta simetría vascular periférica indica una mayor densidad vascular focal e implica un exámen ecográfico de esa zona, y tal vez la toma de una muestra selectiva de tejido en la biopsia. En las lesiones malignas los vasos son irregulares, de corto trayecto, erráticos y perpendiculares al eje capsular, traduciendo la presencia de shunts arteriovenosos que podemos detectar con la utilización del doppler pulsado. Además, cuando la infiltración tumoral es importante, un engrosamiento asimétrico del plexo-neurovascular y la presencia focal de importantes vasos trans-capsulares nos deben advertir acerca del compromiso extra-glandular de la enfermedad.

Se han descrito varios patrones de flujo en el estudio ecográfico con color doppler de la próstata, en función de la naturaleza del tejido estudiado. En términos teóricos, aquellas zonas sospechosas de neoplasia presentarán un incremento de la vascularización (debido a la producción de Factores de Crecimiento Vascular por parte de las células tumorales), que puede detectarse en el CD/PD y facilitar la biopsia ecodirigida del área en cuestión (BRAWER 1994). El empleo del doppler permite detectar este incremento de la vascularización de las zonas sospechosas, así como el tamaño y el carácter irregular y/o patológico de estos vasos cancerosos.

Los patrones de flujo vascular en el cáncer de próstata son tres: “flujo difuso”, “flujo focal” y “flujo circundante”. El patrón que más frecuentemente define las zonas sospechosas de neoplasia es el “difuso” dentro de la lesión. Hay autores como Rifkin que sugieren que el 85% de los pacientes con cánceres prostáticos mayores de 0,5 cc presentan un flujo aumentado y visible con el CD en el área tumoral y en su zona circundante. (RIFKIN 1993, FRAUSCHER 2005)

b) Índices hemodinámicos. Doppler pulsado

Los Índices de resistencia vascular se recogieron a modo de información complementaria en el análisis con el power doppler. Se obtuvieron los Índices de resistencia intralesional, intraprostático y periprostático, así como las velocidades sistólica y diastólica del principal vaso realzado en el power doppler en la zona sospechosa de malignidad. En términos teóricos, la exploración de los vasos tumorales con el Doppler pulsado demuestra un mayor Índice de Resistencia vascular y velocidades de pico sistólico mayores que zonas titulares benignas y/o afectas de prostatitis.

Autores como Zhu establecen una relación directa entre aquellas zonas con un realce vascular precoz y rápido (con altas velocidades de flujo) y zonas con focos tumorales más agresivos (alto grado), en comparación con lesiones de bajo grado y/o zonas benignas (ZHU 2010). En su caso utilizan un software que les permite realizar curvas intensidad de flujo (en dB) en función del tiempo, caracterizando de manera clara y objetiva el realce vascular con el power doppler y el contraste.

c) Microdensidad vascular tumoral. Invasión perineural

Hay estudios que demuestran que los focos neoplásicos intraprostáticos tienen mayor densidad vascular (número de vasos/mm³) que muestras tisulares benignas, incluso mayor que zonas de prostatitis aguda con llamativos focos inflamatorios. (LOUVAR 1998)

Varios autores postulan que el aumento de la vascularización de la zona tumoral se correlaciona con un alto índice de crecimiento neoplásico y de potencial diseminación metastásica (ALEXANDER 1995, SEDELAAR 2001, BRAWER 1994). De hecho defienden que estas zonas hipervascularizadas son altamente específicas de contener focos cancerosos (más del 95%) y que existe una correlación significativa entre el aumento de la densidad microvascular en la zona periférica de la glándula y el cáncer prostático.

Algunos investigadores van más allá afirmando que la *densidad vascular tumoral* es uno de los indicadores pronósticos más importantes de crecimiento biológico y eventual progresión de la enfermedad. En este sentido hay trabajos descritos en la literatura que afirman que los focos cancerosos hallados en las zonas hipervascularizadas de la próstata con el color/power doppler presentan un riesgo mayor de tener un Gleason > 7 que los cánceres hallados en áreas con flujo vascular normal en el CD/PD (LOUVAR 1998, KRAVCHICK 2003, CORNUD 1997). Por tanto, en caso de encontrarnos un foco canceroso avascular en el análisis con el CD/PD la probabilidad de que este tumor se comporte de forma más agresiva es baja (BRAWER 1994, CORNUD 1997). Este aumento en la densidad vascular de focos tumorales intraprostáticos también puede correlacionarse con el estadio de la enfermedad, como medida para estratificar a los pacientes en diferentes opciones terapéuticas o como elemento para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. (LOUVAR 1998, SEDELAAR 2001, STROHMEYER 2001)

Además el color/power doppler tiene también otras aplicaciones clínicas y pronósticas en la evaluación por imagen del cáncer próstata, como definir la *afectación extracapsular* de la enfermedad mediante diferentes parámetros como la presencia de vasos que perforan la cápsula prostática o la valoración de la invasión perineural. (KRAVCHICK 2003, DE LA TAILLE 1999, SAUVAIN 2003)

Se pueden encontrar diversas publicaciones en las que la escala de grises, power doppler y/o el contraste sonográfico se emplean como elementos de estadiaje local para definir el estadio clínico y plantear tratamientos con intención curativa como la prostatectomía radical y/o la radioterapia externa.

Según estos estudios, con la ayuda de estos elementos de diagnóstico por imagen, es posible conocer parámetros como la afectación extracapsular de la enfermedad y la invasión perineural (IP), que pueden condicionar la elección de una modalidad terapéutica u otra. (HRICAK 2007, HOU 2009, AIGNER 2010)

La invasión perineural está considerada como un importante indicador de extensión extraprostática y recidiva bioquímica, y puede predecir el estadio patológico final de la enfermedad (DE LA TAILLE 1999). Kravchick demostró en su estudio que la biopsia prostática dirigida con color doppler predecía la presencia de invasión perineural en piezas de prostatectomía con una sensibilidad del 89%, especificidad y VPP cercanos al 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 96%, aunque en el análisis multivariante el PSA se mostró como el principal factor predictor de enfermedad pT3. (KRAVCHICK 2003)

De esta manera pacientes sometidos a biopsia prostática “doppler dirigida” con ausencia de invasión perineural en la anatomía patológica y vasos “no perforantes”, se podrían beneficiar de la realización de una prostatectomía radical con conservación de bandeletas neurovasculares con buenos resultados oncológicos. La invasión perineural y del haz neuro-vascular suele acompañar a estos hallazgos, vinculados particularmente por la distribución regional del tejido nervioso. Cuando se realiza la biopsia sextante, es posible demostrar invasión en el 25% de casos, pero cuando además se efectúa una biopsia buscando directamente el plexo, es posible detectar invasión en el 52% de casos. Como el tejido nervioso es considerado intra-glandular, se le dio poca importancia a su verdadero valor para definir la extensión fuera de la glándula, pero Lee ha encontrado que del total de pacientes con invasión perineural, el 38% tenían extensión extra-glandular de la enfermedad, generando cambios en la estadificación clínica y en la elección terapéutica.

Como se acaba de comentar, el color doppler y el power doppler tienen también otras aplicaciones clínicas y pronósticas en la evaluación por imagen del cáncer próstata, como definir la afectación extracapsular de la enfermedad. Según estos estudios, el color/power doppler facilitan la detección de aquellos vasos prostáticos que perforan la cápsula prostática y que ayudarían a definir el

carácter extraprostático de la enfermedad. (KRAVCHICK 2003, DE LA TAILLE 1999, SAUVAIN 2003)

Destacar en este sentido, que en nuestro estudio, no se realizó una correlación clínico-histológica entre los hallazgos sugestivos de malignidad en las variables de imagen (nódulos hipoecoicos o zonas hipervascularizadas en ZP), con piezas de prostatectomía, cuestión que no fue objetivo inicial de este proyecto. Aunque puede considerarse una limitación en nuestro trabajo, este enfoque supone una nueva línea de investigación en futuras publicaciones.

Existen estudios que defienden la utilización combinada de Dutasterida (inhibidor de la 5 alfa-reductasa prostática) y del power doppler. Su uso se debe a la teórica reducción global de la vascularización intraprostática (incluida la ZP) que produce este fármaco, de forma que aquellas zonas que permanecen hipervasculares tras el tratamiento podrían corresponder a focos neoplásicos, facilitando la biopsia selectiva de los mismos. La administración de 50 mgr de Dutasterida durante 2-3 semanas puede conseguir este efecto. (CIVANTOS 1997, IVES 2005)

c) Limitaciones del Color/Power doppler

Es importante mencionar que, pesar de fundamentarse en el mismo principio físico original, el color doppler y el power doppler tienen también sus diferencias. El color doppler ofrece una información más cualitativa en cuanto a la dirección de flujo vascular y presenta más dificultades en identificar tumores poco vascularizados (KRAVCHICK 2003). El power doppler permite un análisis más cuantitativo independientemente de la dirección del flujo de los vasos a estudiar y se muestra más sensible que el color doppler en la detección de vasos con baja velocidad de flujo; además el power doppler es menos dependiente que el color doppler del ángulo y posición en el se coloque el transductor. (LOUVAR 1998, SEDELAAR 1999, RUBIN 1994)

Pero al igual que tiene ventajas, el color/power doppler también tienen sus limitaciones:

- Observador dependientes: se trata de una aplicación no exenta de un alto índice de subjetividad en la que es muy importante la experiencia del ecografista (KELLY 1993, ALEXANDER 1995). Autores como Frauscher y Aigner también defienden la necesidad de ecografistas expertos para una mejor interpretación de las lesiones sospechosas. Con el objetivo de disminuir esta subjetividad observador-dependiente, se han desarrollado nuevos elementos (softwares) informáticos que ayudan a cuantificar la señal doppler-ecográfica, estableciendo una relación directa entre el número de pixels de la imagen en el doppler (también en su estudio con contraste sonográfico) y la lesión sugestiva de malignidad. De esta manera, es posible realizar un estudio dinámico de la lesión en función del tiempo, es decir, el programa informático realiza una correlación entre grado de realce de la señal y la velocidad con que esta se realza y/o se contrasta. Así, las lesiones sospechosas de cáncer de próstata se realzarían en el doppler de manera muy intensa y muy rápida, en comparación con las lesiones benignas (PALWEIN 2008). Autores como Cosgrove también han utilizado esta tecnología en el estudio de tumores pulmonares. (COSGROVE 1990)

- “Técnica” dependientes: el uso de material ecográfico más o menos desarrollado técnicamente puede influir en el estudio de las lesiones prostáticas. La utilización de valores de ganancia determinados o la visualización de la imagen con armónicos pueden también definir una mayor o menor calidad de la misma y ayudar a caracterizar de manera más adecuada aquellas lesiones sospechosas de malignidad. Según Newman y cols, el aumento de la ganancia ecográfica por encima del 80-90% aumenta la especificidad de la imagen en zonas sospechosas escasamente vascularizadas localizadas en la zona periférica (NEWMAN 1995). El tratamiento de la imagen doppler con armónicos permite disminuir el ruido ecográfico periprostático y perilesional, mejorando la resolución espacio-temporal de la imagen. Facilita la detección de vasos más pequeños que en el estudio con doppler convencional (< 40 micras) y ayuda a discriminar las lesiones malignas de las benignas, sobretodo tras la utilización de contrastes sonográficos, ya que impide la rotura temprana de las microburbujas de contraste, consiguiendo un óptimo realce de la señal y una visión de la lesión más duradera en el tiempo. (FRAUSCHER 2005, PALWEIN 2008)

- Tumor dependientes: factores como el tamaño, volumen o grado de diferenciación tumorales, pueden condicionar diferencias en los hallazgos del CD/PD, ya que no todos los cánceres muestran suficiente densidad vascular como para ser detectados por el doppler (ALEXANDER 1995). Así, tumores de pequeño tamaño, poco vascularizados y bien diferenciados (Gleason < 6) estarían por debajo del límite de resolución y detección del doppler y serían difícilmente localizables con esta técnica diagnóstica. (LOUVAR 1998, FRAUSCHER 2002, PELZER 2005)

- Bajo rendimiento diagnóstico: se trata de una prueba poco sensible y con bajo VPP, ya que el aumento de flujo de la Zona Periférica en el CD/PD puede corresponderse con otras patologías benignas, como focos de *prostatitis*, que constituyen la principal causa de falsos positivos (UNAL 2000, FRAUSCHER 2002, PELZER 2005). Además, las áreas cancerosas pueden presentarse como “avasculares” o “hipovascuales”, con respecto al resto del parénquima glandular. Otro factor de confusión en el uso del CD/PD es la presencia de litiasis intraprostáticas. Estos cálculos suelen localizarse entre las zonas transicional y periférica de la glándula y como consecuencia de la sombra ultrasonográfica que producen, dificultan el estudio ecográfico de esta zona ocultando posibles lesiones cancerosas en la Zona Transicional. Por ello las litiasis intraprostáticas constituyen la causa más frecuente de *falsos negativos* en el estudio ecográfico de la próstata. (TAKAHASHI 2002)

- CD vs PD: El color doppler ofrece una información más cualitativa en cuanto a la dirección de flujo vascular y presenta más dificultades en identificar tumores poco vascularizados (KRAVCHICK 2003). En general, el color doppler es capaz de detectar un incremento del flujo vascular en la zona sospechosa, pero con vasos > de 50 micras de diámetro (HALPERN 2006). Se han descrito varios patrones de flujo vascular en el estudio con color doppler: patrón difuso, patrón focal y patrón con flujo perilesional, siendo el más frecuentemente encontrado en el cáncer de próstata el patrón vascular difuso (FRAUSCHER 2005). Autores como Rifkin afirman que el 85% de los pacientes con focos

cancerosos > de 5 mm presentan un incremento de flujo intralesional que puede detectarse con el CD. (RIFKIN 1993)

Por otro lado, el power doppler permite un análisis más cuantitativo independientemente de la dirección del flujo de los vasos a estudiar y se muestra más sensible que el color doppler en la detección de vasos con baja velocidad de flujo. Además, el power doppler es menos dependiente que el color doppler del ángulo y posición en el se coloque el transductor (RUBIN 1994, LOUVAR 1998, SEDELAAR 2001). El PD también permite un análisis más detallado de los vasos periuretrales y capsulares, facilitando el estudio de la integridad y/o rotura capsular en el estadiaje de las lesiones neoplásicas (SEDELAAR 1999). Varios estudios afirman que el power doppler presenta un mejor rendimiento diagnóstico que el color doppler en la detección del cáncer de próstata (KELLY 1993, HALPERN 2002)

Los estudios iniciales con el doppler prostático se centraron en el color doppler, pero en los últimos años y debido a los grandes avances técnicos en el tratamiento de la imagen doppler-ecográfica, la gran mayoría de grupos de trabajo se decantan por realizar estudios vasculares con power doppler combinados con contraste sonográfico. Nosotros también decidimos utilizar este abordaje cuando diseñamos el estudio y establecimos los objetivos del mismo.

Como ya se ha comentado aunque la biopsia prostática debe seguir siendo el método diagnóstico de elección del cáncer de próstata, el rendimiento diagnóstico que se está consiguiendo con estos nuevos elementos es cada vez mayor, sobretodo en cuanto a especificidad y valor predictivo negativo en la valoración con el color/power doppler de las *áreas hipoecoicas* en la Zona Periférica (ZP) de la próstata.

Varias investigaciones sostienen que el color/power doppler es capaz de caracterizar de forma exacta los nódulos hipoecoicos en la zona periférica y ayudar a identificar el lugar más apropiado para dirigir la biopsia sobre estas zonas sospechosas, en comparación con la escala de grises convencional. De esta manera, ante el hallazgo de un nódulo hipoecoico en ZP sin flujo vascular

en su interior la probabilidad de que éste sea neoplásico es considerablemente baja. (TAKAHASHI 2002, SAUVAIN 1997, CHO 2000)

Contraste sonográfico

El contraste sonográfico se introduce por primera vez como arma de diagnóstico por imagen en el cáncer de próstata en 1997. Los agentes de contraste están constituidos por pequeñas burbujas de gas que les permiten viajar por el torrente sanguíneo y por aquellos capilares de menor grosor. Sus propiedades acústicas favorecen la reflexión de las ondas acústicas del power doppler con mucha más facilidad que los propios componentes de la sangre, mejorando la detección del flujo vascular en la zona a estudiar. Por otro lado, sus vibraciones al circular por estos capilares, generan imágenes armónicas con mucha mejor definición ecográfica permitiendo la discriminación de estas lesiones sospechosas del tejido circundante “no contrastado”. La vida media de los agentes de contraste es variable y depende de la constitución de la burbuja, ya que éstas pueden estar libres o encapsuladas en diferentes materiales “transportadores”, como por ejemplo, determinados liposomas o fosfolípidos. Cuanto más estable sea la burbuja y más tiempo pueda permanecer en el torrente sanguíneo, más duración tendrá el realce vascular de la zona, permitiendo su mejor estudio y la realización de biopsias contraste-dirigidas. (GOLDBERG 1994)

La utilización de estos agentes en el diagnóstico por imagen del cáncer de próstata se fundamenta en el teórico aumento de la vascularización producida por los focos cancerosos intraparenquimatosos, favoreciendo su detección incluso en un órgano teóricamente poco vascularizado como es la próstata (BOGERS 1999, SEDELAAR 2001). De esta manera, lesiones “sospechosas” en la escala de grises o con power doppler “positivo” presentarían un realce manifiesto de su señal ecográfica favoreciendo su detección y la posterior toma selectiva de tejido de esa zona en la biopsia, reduciendo el número de muestras aleatorias realizadas, los costes económicos y la morbilidad. (HALPERN 2001, FRAUSCHER 2001, RIFKIN 1997)

Es una técnica sencilla, sin efectos secundarios descritos en la bibliografía y sin un aumento significativo del tiempo de exploración, por lo que se muestra como una alternativa coste-efectiva razonable (ROY 2003). Hay autores que afirman que debería existir correlación entre el grado de realce sonográfico tras administrar el contraste y el grado de neovascularización y diferenciación tumorales (Gleason). También es posible que en la escala de grises y el power doppler realizados no se observen áreas hipoecoicas “patológicas” o zonas hipervascularizadas y al administrar el medio de contraste se intensifiquen focos intraprostáticos sugestivos de malignidad. (HALPERN 2001, BOGERS 1999)

a) Parámetros técnicos de la imagen

Ahora bien, el que se realcen determinadas áreas de la anatomía prostática, en teoría “hipervasculares” no significa que éstas sean focos cancerosos. Estas zonas pueden corresponder a focos inflamatorios o a zonas de HBP, sobretudo en la Zona Transicional de la glándula en la que en condiciones normales ya existe un realce heterogéneo de la señal del doppler y del contraste sonográfico debido al adenoma prostático. (ROY 2003)

A pesar de esto, la ETR “realzada” mejora la sensibilidad en la detección de focos malignos intraprostáticos sin pérdida substancial de especificidad, aunque tumores de pequeño tamaño o poco diferenciados (Gleason < 6) son difíciles de detectar con esta técnica, tal vez por su escasa vascularización. (HALPERN 2001, FRAUSCHER 2001). Autores como Sedelaar en 2001 establecen una comparación entre la escala de grises, color/power doppler y contraste sonográfico, con las ventajas e inconvenientes de cada exploración y el rendimiento diagnóstico en el cáncer de próstata. (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación técnica de la ETR, CD/PD y contraste sonográfico. (SEDELAAR 2001)

Técnica	S	E	Ventajas	Desventajas	Tiempo
ETR	17-57%	40-63%	- Fácil. - Rápida. - Barata.	- Baja S y muy baja E (56% de los CaP tienen EG normal)	5 Min
CD/PD	75-78%	80-87%	- Valora flujo sanguíneo. - Fácil. -Tiempo real	- Falsos + - Artefactos con el movimiento. - Baja E	15 Min
CS	85-87%	79-90%	- Excelente medida flujo. -Tiempo real. - Mejora el CD/PD	- Caro. -Tiempo de interpretación. - Invasivo. - Baja E.	25 Min

*ETR: Ecografía transrectal; CD/PD: Color Doppler/Power doppler; CS: Contraste sonográfico; Tiempo: Tiempo de la exploración. Adaptada de Sedelaar y cols. Eur Urol 2001 40(3):275-284.

Existen artículos publicados que defienden el uso combinado de la escala de grises, el color/power doppler y el contraste sonográfico para mejorar la detección y precisión en el diagnóstico del cáncer de próstata (RADGE 1997, PEPE 2003, KARAMAN 2005). Varios trabajos concluyen que la combinación de estas tres técnicas con el nivel de PSA ofrece una especificidad óptima del 100% (UNAL 2000). Alguno de ellos incluso defiende que cuando se encuentre más desarrollada, la ETR realizada con contraste podría llegar a ser un arma útil en el screening de esta neoplasia. (HALPERN 2001)

Hoy en día son varios los grupos de trabajo que incluyen de rutina en sus protocolos de diagnóstico del cáncer de próstata la combinación del power doppler y el contraste sonográfico para mejorar la tasa de detección diagnóstica, sobretodo cuando la primera biopsia es negativa. (ROY 2003)

b) Tipos de contraste sonográfico

La utilización de un tipo de contraste sonográfico u otro, también puede influir en los resultados finales. Existen dos tipos de contrastes, líquidos o gaseosos. Los contrastes líquidos, como el perfluorocarbono, están formados por compuestos orgánicos en los que los átomos de hidrógeno son reemplazados por fluorina, que es una sustancia muy ecogénica y permite el realce de las lesiones sospechosas. Se utilizan fundamentalmente en patología hepática. El inconveniente, es que tardan en ser eliminados del organismo 24-48 h, y no suelen usarse en el estudio de la próstata. (SEDELAAR 1999)

Los contrastes gaseosos son los que más se utilizan en el estudio de la próstata. Existen varios tipos en función de su composición, como el Levograf[®] (Laboratorios Juste S.A.[®]) o el Levovist[®] (Laboratorios Schering[®]), compuestos por una suspensión de micropartículas de galactosa estabilizada con ácido palmítico. Otros como el SonoVue[®] (Laboratorios Rovi[®]) y el Definity[®] (Laboratorios Dupont[®]) - llamados también contrastes de segunda generación- están formados por burbujas de hexafluoruro de azufre y de perfluoropropano, respectivamente.

El empleo de estos contrastes está ampliamente difundido en el estudio de lesiones hepáticas y/o pulmonares, dónde se comenzaron a desarrollar mucho antes que en la próstata. De esta manera, las condiciones técnicas (IM, ganancia en dB, etc) necesarias para su correcta utilización, están muy bien definidas en estudios como el de Leen en 2001, dónde se determinan una ganancia de 20-25 dB y un IM<1, para el contraste SonoVue[®]. Estas “condiciones” se han extrapolado al estudio en próstata. (LEEN 2001)

Existen diversas publicaciones en la literatura que utilizan varios tipos de contraste, con diferentes tasas de detección de cáncer prostático cuando se realiza la biopsia contraste dirigida. Autores como Linden y cols, sobre un total de 60 pacientes y utilizando el contraste Definity[®], obtienen una tasa de detección del 12,3% en la biopsia contraste-dirigida frente a un 8,3% de la biopsia aleatoria (p: 0,034) (LINDEN 2007). Mitterberger publica 2 series con

SonoVue[®], una de 690 pacientes en 2007 con una tasa de detección contraste dirigida de 26% vs 24% de la biopsia aleatoria y otra en 2010 sobre 1176 pacientes con resultados similares (27% vs 23%) (MITTERBERGER 2007, MITTERBERGER 2010). Otros autores como Frauscher realizan un estudio de 230 pacientes con Levovist[®] y tasas de detección parecidas a las anteriores, 24% vs 23% (FRAUSCHER 2002). Pelzer también utiliza Levovist[®] en su estudio sobre 380 voluntarios con PSA 4-10 ng/mL con tasas de detección del 27% vs 28% en la biopsia aleatoria, pero cuando realizan un análisis cilindro a cilindro obtenidos tras biopsia contraste dirigida y tras la aleatoria, los resultados son mucho más favorables a favor de la primera (33% vs 18%). Esto último ocurre por igual en las otras publicaciones. (PELZER 2005)

Frauscher publica en 2002 una tasa de detección en la biopsia contraste dirigida tras el análisis cilindro a cilindro del 10,4% vs 5,3% (FRAUSCHER 2002). Halpern en 2005 sobre 301 pacientes y utilizando la imagen contrastada con armónicos obtiene 15,5% vs 10,4%, de la biopsia aleatoria (HALPERN 2005). Mitterberger va en la misma línea en sus dos series, 11% vs 5,7% (en la población de 690 pacientes) y 10,8% vs 5,1% (1176 pacientes) (MITTERBERGER 2007 y 2010). Evidentemente, en todos estos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas. Otros autores como Aigner, publican aún mejores resultados en este análisis cilindro a cilindro con la técnica de análisis de contraste CPS (Cadence-contrast Pulse Sequencing), con una tasa de detección del 47,7% vs 9,3%, de la biopsia aleatoria, con una sensibilidad del 100%. En su defecto comentar que se trata de una serie corta de 44 pacientes. (AIGNER 2009)

Las series de Mitterberger en 2007 y 2010 son las más numerosas que se han publicado hasta la fecha con 690 y 1176 pacientes, respectivamente, pero realizan la biopsia a pacientes con un PSA medio de 4,2 ng/mL, muy por debajo del PSA de las otras series, con el consiguiente sobrediagnóstico y sobretratamiento posterior.

Como se ha comprobado, el realizar un análisis cilindro a cilindro de las muestras obtenidas tras la biopsia dirigida con contraste nos parece

fundamental, ya que las tasas de detección de cáncer prostático que se consiguen de esta manera son muy diferentes a las obtenidas en un análisis global y las diferencias estadísticas son mucho más relevantes a favor de la biopsia contraste dirigida frente a la biopsia aleatoria. Estos resultados de las diferentes series con las tasas de detección de la biopsia contraste dirigida y tras la biopsia aleatoria, pueden observarse en la tabla 3.

Tabla 3. Series publicadas de biopsia contraste dirigida frente a la biopsia aleatoria analizando cilindro a cilindro.

Autor / Año	Nº Pacientes	Téc Contraste	Biopsia CS	BA*
Frauscher 2002	230	PD	10,4%	5,3%
Pelzer 2005	380	PD	33%	8%
Halpern 2005	310	IAI	15,5%	10,4%
Linden 2007	60	MFI*	13%	8,3%
Mitterberger 2007	690	PD	11%	5,7%
Aigner 2009	44	CPS*	47,7%	9,3%
Mitterberger 2010	1176	PD	10,8%	5,1%
Delgado 2012	179	IAC	16%	13,1%

*Biopsia CS: Tasas de detección de CaP con la biopsia contraste-dirigida analizando cilindro a cilindro; BA: Tasas de detección de CaP con la biopsia aleatoria analizando cilindro a cilindro; PD: Power doppler; MFI: Microflow Imaging; CPS: Cadence-contrast Pulse Sequencing; IAC: Imagen armónica continua; IAI: Imagen armónica intermitente.

c) Limitaciones del CS

Como cualquier fármaco o sustancia química empleada en estudios y/o ensayos clínicos, se han descrito reacciones alérgicas a la administración del contraste sonográfico, como la disgeusia, rash, eritema, prurito y dolor en el lugar de administración, la gran mayoría locales, no sistémicos. Todos estos efectos pueden considerarse menores y pasajeros, como se publica en el *Estudio Multicéntrico Europeo sobre Cáncer de Próstata y Contraste sonográfico*

del 2008 sobre más de 3500 pacientes y no suelen provocar la suspensión de la exploración, pudiendo considerarse como una técnica segura. Algunas técnicas, como emplear un Índice Mecánico lo más bajo posible que impida la destrucción temprana de las burbujas del contraste, han sido descritas para evitar estos efectos secundarios locales. (WINK 2008)

Otras limitaciones del contraste sonográfico son el aumento del coste económico del procedimiento y un mayor tiempo de exploración. Taverna y cols no encuentran una mejora en el rendimiento diagnóstico del contraste sonográfico (en cuanto a Sensibilidad, Especificidad y Exactitud) frente a la escala de grises o al power doppler, y sí afirman que su empleo aumenta considerablemente el coste y el tiempo de la exploración. (TAVERNA 2011)

La utilización del contraste sonográfico es una técnica subjetiva y, por tanto, examinador dependiente y condicionada por la experiencia del mismo. Por esto último, también requiere de una curva de aprendizaje. Muchos estudios se han realizado para intentar obviar esta subjetividad de la exploración con contraste sonográfico, desarrollando softwares informáticos que son capaces de objetivar el mayor o menor grado de realce vascular en función del número de pixels de la imagen (COSGROVE 1990) o relacionando el grado de realce vascular de la zona sospechosa en función del tiempo, como describen Palwein y cols en 2008, Zhu y cols 2010 o como la técnica ADF (advanced dynamic flow) descrita por Taymoorian en 2007. (TAYMOORIAN 2007, PALWEIN 2008, ZHU 2010)

Otro factor a tener en cuenta es si el contraste sonográfico aumenta realmente el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática frente a la escala de grises y al power doppler. Al igual que en otras series (FRAUSCHER 2002, PELZER 2005, MITTERBERGER 2007), Wink y cols apoyan la afirmación de que la sensibilidad y especificidad de la biopsia contraste dirigida no es lo suficientemente adecuada para obviar la biopsia sistemática o aleatoria, aunque defienden un abordaje combinado de biopsia contraste-dirigida de las zonas sospechosas y biopsia aleatoria (8, 10 o 12 cilindros, en primeras biopsias,

según el esquema de cada centro), en cuyo caso se conseguiría un aumento significativo de la tasa de detección de cáncer de próstata. (WINK 2008)

d) Aplicaciones alternativas del contraste sonográfico

Mehta publicó que la ETR en 3D es otro elemento diagnóstico que puede mejorar las tasas de detección de lesiones tumorales con una precisión de hasta el 94% y elevada sensibilidad, sobretodo al añadir al estudio ecográfico en 3D la utilización del power doppler y los contrastes sonográficos; la ETR en 3D permite también otras aplicaciones clínicas como facilitar la colocación de las agujas de braquiterapia y técnicas crioablativas. (MEHTA 2004)

Otra aplicación clínica del contraste sonográfico es su utilización para monitorizar la respuesta precoz al tratamiento hormonal con antiandrógenos en pacientes con cáncer de próstata, cuantificando los cambios que se producen en la vascularización de la glándula con la combinación power doppler y contraste sonográfico; de esta manera se demuestra un descenso progresivo del realce vascular de la glándula de forma similar al descenso de las cifras de PSA. (ECKERSLEY 2002)

Gravas y cols consideran muy útil el empleo del contraste sonográfico, además de en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, en la implementación de técnicas terapéuticas ablativas (tras HIFU o crioterapia) sobre la glándula y/o en la monitorización y respuesta al tratamiento hormonal administrado. (GRAVAS 2009)

Drudi y cols defienden que el contraste sonográfico también puede usarse en la valoración de la recurrencia local tras prostatectomía radical, con una seguridad diagnóstica muy parecida a la RM endorrectal. Según su estudio la utilización del contraste en estos casos tiene una especificidad y un VPP del 100%, con una sensibilidad del 83,3% y una precisión diagnóstica del 62,5%. (DRUDI 2006)

Otras técnicas de diagnóstico por imagen

a) RM endorectal. RM espectroscópica. RM dinámica

La RM endorectal es una técnica de diagnóstico por imagen del cáncer de próstata que se ha empleado fundamentalmente para la estadificación local del tumor y su afectación sobre los tejidos vecinos. Generalmente las lesiones malignas se suelen apreciar como hipointensas en T2 (TANEJA 2004). Su utilización permite una mejor visualización de la anatomía zonal de la próstata y valorar el comportamiento funcional de las lesiones encontradas mediante la *evaluación espectroscópica* de determinados metabolitos en ese tejido. Un metanálisis publicado por Kirkham, correlaciona los hallazgos en la imagen por RM con los hallazgos histopatológicos, encontrando una sensibilidad muy variable del 37-96% y una especificidad del 21-67%, en el diagnóstico del cáncer de próstata. (KIRKHAM 2006). Existe controversia sobre si la RM es capaz de diagnosticar los tumores localizados en la zona transicional. Hay autores como Ellis que afirman que la RM es poco fiable en la detección del cáncer de próstata en la zona transicional de la próstata. Otros autores como Akin, publican buenos resultados en el diagnóstico con RM de este tipo de cánceres, con una S: 75% y una E del 87%. (ELLIS 1994, AKIN 2006)

Una de las ventajas de la RM espectroscópica, es precisamente que aumenta la capacidad diagnóstica de la RM convencional en el diagnóstico de tumores en la ZT, hasta en el 80% de los casos (AKIN 2006). Otras ventajas de la RM espectroscópica es que permite una mejor caracterización del volumen tumoral, facilita el diagnóstico de tumores más agresivos (Gleason > 7), y disminuye la variabilidad interobservador. (HOU 2009, ZAKIAN 2005)

El patrón metabólico en la RM espectroscópica de una lesión cancerosa sería aquel con un alto contenido en colina y bajo en citrato y creatina. Según varios estudios la suma del análisis espectroscópico a la RM endorectal convencional aumenta la especificidad en el diagnóstico del cáncer de próstata a pesar de reducir la sensibilidad (SCHEIDLER 1999). Algunos autores afirman que el análisis de las lesiones intraprostáticas sospechosas mediante RM

endorectal con estudio espectroscópico puede facilitar la biopsia prostática selectiva sobre estas zonas. (TANEJA 2004)

También es posible combinar la utilización de la RM y el contraste sonográfico en el diagnóstico de cáncer de próstata. Para Ito y cols, 2/3 de las lesiones cancerosas presentan un realce del contraste en la RM más intenso y temprano que las zonas benignas y un mejor rendimiento diagnóstico que el estudio con PD aislado (sensibilidad del 87% vs 69% y especificidad del 74% vs 61%) (ITO 2003). Su utilización quedaría limitada a aquellos casos de biopsias seriadas negativas y para el seguimiento de los pacientes ya diagnosticados. A pesar de tratarse de técnicas que reducen la subjetividad del examinador, son elementos diagnósticos muy caros como para su utilización rutinaria.

La RM dinámica consiste en la utilización de un contraste intravenoso de bajo peso molecular, que permite el realce de la vascularización intraprostática y diferenciar aquellas zonas benignas de las tumorales. Tanto las zonas de HBP, PIN y sugestivas de cáncer de próstata, se manifiestan en la RM dinámica como zonas con un aumento considerable de su vascularización con respecto al resto de la próstata. Estas zonas sospechosas de malignidad se caracterizan por presentar una vascularización heterogénea, con vasos muy tortuosos y frágiles, con shunts arterio-venosos, alta permeabilidad y flujo intermitente (ALONZI 2007). Autores como Brown consideran que estos hallazgos son fácilmente visibles en secuencias T1. (BROWN 1995)

Algunos grupos han publicado resultados prometedores de la RM dinámica en la detección primaria, localización y estadificación del cáncer de próstata, con un incremento de Sensibilidad del 57% en T2 al 73% en T1, sin cambios significativos en la especificidad (JAGER 1997). Otros autores como Fütterer confirman este hecho, incluso cuando comparan la RM dinámica con el power doppler, ésta aparece como significativamente más sensible en el diagnóstico de tumores de la zona periférica. (FÜTTERER 2006)

b) ETR en Tres Dimensiones (ETR 3D)

Esta técnica permite el estudio de la próstata desde cualquier plano (transversal, longitudinal y coronal) que nos interese facilitando la detección de las lesiones en la Zona Periférica y permite la reconstrucción de la vasculatura prostática y la realización de curvas dinámicas de realce tras la administración de un contraste sonográfico caracterizando de forma más exacta los focos inflamatorios de aquellos sugestivos de malignidad. Según Mehta la precisión de la ETR en 3D puede llegar hasta el 94% y tiene una elevada sensibilidad, sobretodo al añadir al estudio ecográfico en 3D la utilización del power doppler y los contrastes sonográficos, facilitando la biopsia prostática selectiva sobre las zonas sospechosas. (MEHTA 2004)

La ETR en 3D también nos facilita el estudio volumétrico de la glándula, estratificar localmente con más exactitud el cáncer de próstata (ELLIOT 1996) y facilitar la colocación de las agujas de braquiterapia y de técnicas crioablativas. (KINI 1999, CHIN 1998)

c) "Prostate HistoScanning"

Es una nueva tecnología ecográfica asistida por ordenador y basada en algoritmos de caracterización tisular. Estos algoritmos se calculan en base a los cambios físicos de las ondas sonoras cuando éstas interactúan con el tejido neoplásico. El tejido tumoral se caracterizaría por presentar una pérdida de energía, distribución errática de la misma y un aumento de la entropía. Aplicando estos algoritmos a la zona de la próstata que deseamos, es posible detectar la presencia y localización de tumores de pequeño volumen (< 0,5 cc) y realizar biopsias prostáticas dirigidas a las zonas sospechosas. (BRAECKMAN 2008)

d) Elastografía ecográfica transrectal

Es una técnica experimental que nos permite estudiar en "tiempo real" el desplazamiento relativo de los ecos del tejido prostático tras la aplicación de una presión externa y constante en función de su elasticidad. De esta forma se

pueden objetivar en la escala de grises convencional dos patrones de comportamiento elastográfico: los tejidos “duros”, es decir, poco elásticos y más compactos, que corresponderían a focos neoplásicos, y aquellos tejidos “suaves” o más elásticos que se corresponderían con zonas benignas.

(RUBENS 1995)

Aunque los resultados “in vitro” son alentadores su aplicación a la práctica clínica diaria es complicada por la gran variabilidad existente en el tamaño y textura de la próstata y por la gran dificultad en la administración de una presión constante, calibrada y por igual en todas las partes de la glándula.

(HALPERN 2002)

Incluso permite la biopsia prostática dirigida. Según Konig la elastografía fue capaz de diagnosticar el cáncer prostático en un 84% (127/151 casos), utilizada como un elemento diagnóstico adicional a la biopsia escala de grises dirigida convencional. (KONIG 2005)

Otros autores como Kamoi defienden que la elastografía “en tiempo real” mejora la sensibilidad de la ecografía transrectal aislada y que combinada con el power doppler permite la realización de biopsias selectivas sobre zonas sospechosas incrementando el índice de detección de cáncer prostático sobre la biopsia prostática sistemática. (KAMOI 2008, FRAUSCHER 2005)

A pesar de estos resultados, hay autores como Loch que afirman que la elastografía también tiene sus limitaciones, ya que no es capaz de diagnosticar tumores multifocales y aquellos de pequeño tamaño. (LOCH 2007)

e) Endotomografía de Impedancia

Estudia la impedancia eléctrica de los tejidos. Aplicada al estudio de la próstata permite caracterizar aquellas zonas sugestivas de albergar un foco neoplásico como zonas de impedancia eléctrica incrementada con respecto a zonas benignas. (PATEL 2004)

f) Redes neuronales / Análisis informatizado de la imagen ETR

El objetivo principal de la implantación de sistemas informáticos para el análisis de la imagen ecográfica transrectal, es evitar el sesgo examinador-dependiente, es decir, intentar conseguir un análisis de la imagen más objetivo y detallado. Autores como Loch consideran fundamental este tipo de estudio de la imagen, aunque evidentemente el software informático necesario no está al alcance de cualquier centro médico por el alto coste económico. Según estos autores, la implantación de redes neuronales artificiales supondría una mejor caracterización de las lesiones sugestivas de malignidad, facilitando la biopsia selectiva de las mismas y consiguiendo un aumento en las tasas de detección de CaP y reduciéndose el número de cilindros en el esquema de biopsia. (LOCH 2000)

1.3.2.3. Diagnóstico histológico del cáncer prostático

El diagnóstico definitivo del cáncer de próstata exige la extracción de tejido prostático y su posterior análisis anatomopatológico. Estas muestras de la glándula prostática se pueden conseguir fundamentalmente de dos formas:

- Tras adenomectomía prostática y/o resección transuretral de próstata (RTU).
- Tras biopsia prostática.

a) Diagnóstico histológico tras adenomectomía o RTU

El diagnóstico de cáncer de próstata tras la realización de una adenomectomía o tras una RTU, motivada por un síndrome prostático que no responde al tratamiento médico pautado, es poco frecuente y supone un hallazgo incidental de la neoplasia. Teniendo en cuenta que el tejido glandular que se extrae en estas intervenciones vendrá de la Zona Transicional de la próstata y que la probabilidad de diagnosticar un cáncer prostático en esta localización no asciende al 25%, el porcentaje de pacientes que se beneficiarán de un diagnóstico histológico mediante este método será escaso. Se estima que

el porcentaje de detección de un cáncer de próstata tras RTU no supera el 8% (ZIGEUNER 2003). Además mediante este procedimiento no es posible obtener tejido de la Zona periférica de la próstata, que es dónde con más frecuencia se originan las neoplasias.

b) Diagnóstico histológico tras biopsia prostática

El diagnóstico histológico del cáncer de próstata mediante biopsia prostática supone el método más frecuente y extendido para obtener muestras anatomopatológicas de la glándula prostática.

En 1983 Rikkin y cols introducen la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata, inicialmente, en un abordaje transperineal para la toma de los cilindros (RIFKIN 1983). En estos años comienzan a desarrollarse los primeros estudios que demuestran la superioridad de la *biopsia ecodirigida* frente a la *digitodirigida*. La biopsia prostática digitodirigida sólo permitía el diagnóstico de tumores palpables y tenía un gran número de limitaciones, quedando desestimada tras el desarrollo de la biopsia ecodirigida. Ésta última supone un aumento en el rendimiento diagnóstico de la biopsia, permite un muestreo amplio y detallado de la misma y facilita la punción de zonas intraprostáticas sospechosas. En años posteriores y con el fin de aumentar el diagnóstico de aquellos tumores subclínicos y/o no palpables surge el método de la biopsia en sextante, sobre el que se fundamentan todas las nuevas modalidades de muestreo prostático. (TORP-PEDERSEN 1989, HODGE 1989)

Es importante tener en cuenta que la biopsia prostática ecodirigida es una técnica invasiva y que no está exenta de complicaciones. Además, realizar la biopsia prostática mediante ecografía transrectal (ETR) supone asumir las limitaciones diagnósticas de ésta en el cáncer de próstata. Estas limitaciones de la ETR pasan fundamentalmente por la dificultad en el diagnóstico de tumores isoecoicos y de pequeño tamaño, como ya se ha comentado previamente.

1.3.3. INDICACIÓN DE BIOPSIA PROSTÁTICA Y ESQUEMAS DE BIOPSIA

1.3.3.1. Indicaciones de la biopsia prostática

Las indicaciones de la biopsia prostática están bien fundamentadas y definidas en las guías de práctica clínica urológica. Según las Guidelines de la European Urology Association del 2010 (EUA), se hace necesaria una biopsia prostática en los siguientes supuestos:

- *Tacto rectal sospechoso de malignidad*, definido como la palpación de un nódulo pétreo durante la exploración. Es indicación absoluta de biopsia prostática.

- *Elevación de PSA*. Se indica una biopsia prostática cuando el PSA > 4 ng/mL y/o cuando el PSA: 4-10 ng/mL y Cociente PSAlibre/PSAtotal < 0,20.

La elevación del PSA debe confirmarse en 2 determinaciones seriadas y separadas 2-3 meses, realizándose por el mismo laboratorio y utilizando el mismo método técnico para su procesamiento. También debe determinarse la muestra en condiciones adecuadas (ausencia de eyaculación reciente, sondaje y/o cistoscopia, RTU o infección urinaria), puesto que en estas circunstancias el nivel de PSA puede modificarse.

1.3.3.2. Preparación para la biopsia

La preparación de los pacientes a los que se va a realizar una biopsia de próstata transrectal consta de tres partes fundamentales: Preparación del recto, profilaxis antibiótica y analgesia.

- *Preparación rectal*. A pesar de lo que se pueda pensar, no existe consenso sobre si limpiar o no el recto previamente a la realización de la biopsia prostática. Hay autores que piensan que si se prepara con un enema de limpieza previo a la exploración las probabilidades de infección urinaria y/o bacteriemia, se reducen

significativamente. Lindert y cols describen una mayor proporción de bacteriemias en pacientes sin limpieza del recto, si bien éstos no llevaban profilaxis antibiótica y las bacteriemias fueron asintomáticas. Otros autores como Vallancien encuentran un aumento de las complicaciones infecciosas en los pacientes sometidos a enemas de limpieza y proponen que la irritación rectal producida por el lavado facilitaría la bacteriemia. (VALLANCIEN 1991, LINDERT 2000)

Por tanto no existe consenso sobre si preparar el recto con enemas de limpieza previamente a la realización de la biopsia prostática. En nuestro estudio, pautamos la administración de un enema la noche previa y otro en la mañana de la exploración, cuestión que se comentará en el apartado “sujetos y método”.

- *Profilaxis antibiótica*. Es también un tema controvertido. Muchos esquemas se han desarrollado en los diferentes centros motivados fundamentalmente, por el índice de resistencias bacterianas a los diferentes antibióticos. Según la EUA y la AUA las quinolonas (ciprofloxacino) son el tratamiento de elección. Según Davis y cols el 81% de los facultativos encuestados sólo administra una fluorquinolona oral antes del procedimiento, mientras que la pauta de fluorquinolona más aminoglucósido es la posología elegida por el 17%. El 56% comenzaban el tratamiento el día previo a la biopsia y un 16% continuaban con el tratamiento oral 24-48 horas post biopsia; el 4% de los urólogos encuestados utilizaba el régimen de aminoglucósido parenteral pre-biopsia y una quinolona tres días después del procedimiento. (DAVIS 2002)

En nuestro medio la tasa de resistencia a quinolonas es elevada y sería necesario complementar el tratamiento con otro antibiótico, como por ejemplo los aminoglucósidos.

- *Analgesia durante la biopsia*. La biopsia prostática es una técnica incómoda y molesta, que exige un buen tratamiento analgésico durante el procedimiento. De esta manera, el paciente estará más relajado y podremos obtener las muestras que sean necesarias para un mejor diagnóstico. Hay varias técnicas descritas en

la literatura para el adecuado control del dolor durante la biopsia. Por un lado está la infiltración periprostática con anestesia local (lidocaína al 1-2% o bupivacaína al 0,25%) (NASH 1996). También puede realizarse una sedación con fármacos con periodo de inducción corto y rápida eliminación como el fentanilo, propofol o midazolam, con excelentes resultados (sobretudo en casos de estenosis de conducto anal que dificultan la introducción del transductor ecográfico, en pacientes jóvenes y muy ansiosos o en biopsias ampliadas y/o de saturación), aunque su manejo precisa la presencia de un Anestesiólogo. Otras formas descritas en la literatura para reducir el dolor durante la biopsia prostática son la administración local de supositorios de diclofenaco o la administración intravenosa de petidina (1 mgr/kg diluida en 100 cc de suero fisiológico) unos minutos previos al procedimiento. (HAQ 2004)

1.3.3.3. Esquemas de biopsia

a) ¿Dónde biopsiar?

Cuando vamos a realizar una biopsia prostática es necesario tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

- Biopsiar aquellas zonas sospechosas en la ETR y/o en el estudio con doppler.
- Biopsiar las regiones de la glándula donde con más probabilidad se desarrollarán las neoplasias.

A este respecto y según la Asociación Europea de Urología, es imprescindible obtener cilindros de las zonas más posteriores y laterales de la zona periférica glandular y del ápex prostático, lugares donde con más frecuencia asienta el cáncer de próstata (HEIDENREICH 2009). También es necesario obtener cilindros de las zonas sospechosas en el estudio ecográfico, como la presencia de nódulos hipoecoicos en la zona periférica o el hallazgo de zonas hipervascularizadas en el doppler y de aquellas zonas de la zona periférica realizadas con contraste sonográfico.

Siguiendo estas recomendaciones se aconseja iniciar la biopsia en la zona más lateral, craneal y posterior de la zona periférica (cuernos laterales) y desde aquí realizar un barrido de la próstata “en abanico” obteniendo sucesivas muestras craneales, mediales y apicales, de cada lóbulo prostático.

b) ¿Cuántos cilindros?

Son muchos los esquemas de biopsia prostática que se han descrito en los últimos años. La *biopsia sextante* descrita por Hodge en 1989 fue el esquema patrón sobre el que se desarrollaron los demás esquemas y estaba considerada como la técnica “gold standard” en la toma de muestras prostáticas. En este caso, se obtienen cilindros de las zonas craneal, medial y apical parauretrales (en un punto intermedio entre la línea media y el borde lateral de la próstata, en un corte transversal) de ambos lóbulos (HODGE 1989). Para disminuir el número de falsos negativos dicha técnica se ha modificado desplazando las punciones más lateralmente, sin aumentar el número de cilindros (STAMEY 1993). Rodríguez-Patrón publica en 2005 su serie utilizando esta técnica en 7127 biopsias con una tasa diagnóstica de cáncer de 42,6% cuando se trataba de primera indicación, si bien la tasa se reduce al 29,6% cuando se trata de pacientes con un PSA entre 4 y 10 ng/mL. (RODRÍGUEZ-PATRÓN 2005)

En años sucesivos este esquema de biopsia sextante ha ido modificándose aumentando el número de cilindros con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico de la biopsia. Se han propuesto esquemas de biopsia con 8, 10 o 12 cilindros, con diferentes tasas de detección diagnóstica. También se han propuesto esquemas de biopsia en función de la edad del paciente y del volumen prostático, como el *nomograma de Viena*, validado por Remzi en 2005. Este esquema se fundamenta en el hecho de que en pacientes mayores (con menor esperanza de vida) solo será rentable detectar los tumores más grandes y por tanto será necesario un menor número de cilindros. Así, se desarrollan unas tablas en las que los pacientes más jóvenes (con mayor esperanza de vida) requerirán un mayor número de cilindros con respecto a aquellos de más edad, oscilando el número definitivo en función del volumen prostático. Según sus

autores, con este sistema de biopsia el porcentaje de tumores diagnosticados es significativamente mayor que el de los pacientes a los que realizan biopsia octante (36,7% vs 20%). (REMZI 2004)

Según las Guidelines del 2010, la biopsia sextante se muestra claramente insuficiente y son necesarios como mínimo de 8 a 12 cilindros en una primera biopsia prostática. Más de 12 cilindros no aumentan de manera significativa la tasa de detección diagnóstica. El *British Prostate for Cancer and Treatment Study* recomienda un esquema con 10 cilindros. (DONOVAN 2003)

c) ¿Es necesario biopsiar la Zona Transicional?

El cáncer de próstata asienta en la Zona Transicional (ZT) en un 20%. Según varios autores, incluir cilindros de esta localización en primeras biopsias no incrementa de manera significativa el diagnóstico (1,8%-4,3%) (BAZINET 1996). Sin embargo en las segundas biopsias la rentabilidad aumenta hasta un 10%-13%. Hay series que publican un diagnóstico del 53% de tumores en la zona transicional en segundas biopsias de pacientes con un PSA de 32 ng/mL y tacto rectal normal (LUI 1995). La EUA sólo recomienda la biopsia de la ZT en biopsias de repetición.

d) ¿Rebiopsia: número de biopsias?

El número de biopsias que se deben realizar a un paciente con biopsias previas negativas, también es motivo de controversia. Se trata de diagnosticar aquellos cánceres clínicamente significativos que se nos han escapado en anteriores procedimientos, ya que no es posible mapear toda la glándula en la exploración. El *European Prostate Cancer Detection Study* demuestra la necesidad de la realización sistemática de una segunda biopsia en pacientes con una primera biopsia negativa. La realización de una tercera y cuarta biopsia aumentan escasamente la tasa de detección e incrementan significativamente la morbilidad del procedimiento. Según este estudio la tasa de detección del cáncer prostático en la segunda biopsia fue del 10%, frente al 5% en terceros y cuartos procedimientos (DJAVAN 2001). Otros autores también defienden esta postura y

consideran que los tumores clínicamente significativos se diagnostican en las dos primeras biopsias. (BORBOROGLU 2000)

1.3.3.4. Complicaciones de la biopsia

La biopsia prostática es una técnica invasiva y no está exenta de complicaciones. Las complicaciones suelen ser menores y se resuelven de forma sencilla. Según las Guidelines la complicación más frecuente es el sangrado en forma de hemospermia, hematuria y rectorragia. El grado y la frecuencia del sangrado es muy variable según los diferentes estudios y generalmente se correlaciona con aquellos esquemas que obtienen más cilindros. Por lo general, son sangrados autolimitados y que se resuelven a los pocos días del procedimiento, con ingesta abundante de líquidos en el caso de la hematuria o con taponamiento rectal con compresa en caso de rectorragia. Podemos encontrar series en las que el porcentaje de hematuria oscila del 12,5-80%, la hemospermia del 5,1-78,3% y la rectorragia del 1,3%-58,6%. (TORP-PEDERSEN 1989, PEYROMAURE 2002, MKINEN 2002)

Otras complicaciones posibles son las infecciones urinarias, como prostatitis o epididimitis, que ocurren en menos del 1% gracias a la profilaxis antibiótica previa y que se resuelven con la administración ambulatoria de antibióticos. También se han descrito casos de retención aguda de orina o reacciones vasovagales. (HEIDENREICH 2009)

1.3.4. LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata supone varias dificultades, motivadas fundamentalmente por la particular historia natural de este tipo de neoplasia, y por las limitaciones en los elementos diagnósticos disponibles para su detección.

1.3.4.1. Historia natural del cáncer de próstata

Actualmente, sigue siendo un punto de especial controversia el conocimiento de la historia natural del cáncer de próstata. Este desconocimiento se debe fundamentalmente a dos factores como la prevalencia de la enfermedad y la heterogeneidad en la progresión tras el diagnóstico. Los estudios que han llegado a conclusiones más contundentes a este respecto, han sido los realizados sobre líneas de tratamiento conservador-observacional o estudios de “vigilancia activa” y los estudios realizados en piezas quirúrgicas y de autopsia.

a) Prevalencia del CaP. Cáncer de próstata subclínico

Como ya se ha comentado con anterioridad, los estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida del 9,5% y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% (SCARDINO 1992, MC NEAL 1986). Se han encontrado signos histológicos de cáncer de próstata en el 42% de pacientes fallecidos por otras causas, demostrando la conducta clínica variable de la enfermedad. Estos datos sugieren que un escaso porcentaje de pacientes con células cancerosas en la glándula presentarán manifestaciones clínicas.

El cáncer de próstata tiene un crecimiento relativamente lento, con un tiempo de duplicación de 2 a 4 años en tumores organoconfinados. Existen tumores de bajo grado, con pequeño volumen neoplásico y no invasores, que presentarán un riesgo escaso para la salud y para la vida del huésped. Además, la prevalencia del cáncer de próstata clínicamente detectable no ha aumentado en los últimos años, lo que refuerza el supuesto de que la mayoría de los cánceres histológicos y/o latentes no desarrollarán enfermedad clínicamente evidente.

En este sentido, se define el *cáncer de próstata insignificante o indolente* como aquel tumor limitado al órgano, con un volumen tumoral inferior a 0,5 cc y

signos favorables en la biopsia (Gleason < de 6 y sin Gleason 4-5, menos de 3 cilindros afectados y ningún cilindro con más del 50% de afectación) (SAUVAIN 2006). Sin embargo es difícil caracterizar con certeza el potencial biológico del cáncer histológicamente detectable y la biopsia prostática, con sus limitaciones, puede subestimarlos. La dificultad estriba en ser capaces de detectar los tumores con bajo riesgo de progresión de aquellos más agresivos con los elementos diagnósticos disponibles. Para intentar salvar estas limitaciones diagnósticas y ser capaces de diagnosticar aquellos tumores subclínicos, se desarrollaron varios modelos predictivos basados en parámetros diagnósticos estándar.

Autores como Epstein y Goto estiman un valor predictivo positivo de cáncer indolente del 95% y 75%, respectivamente (EPSTEIN 1994, GOTO 1996). Kattan también publica el desarrollo de su nomograma como modelo estadístico para predecir la presencia de cáncer indolente a partir de variables clínicas como el PSA, volumen prostático determinado por ecografía, estadio clínico y hallazgos en la biopsia prostática (Gleason, número y porcentaje de cilindros afectados, longitud total del cáncer en todos los cilindros y longitud total del tejido no canceroso). (KATTAN 2003)

La necesidad de diagnosticar estos cánceres subclínicos supone un importante desafío para el urólogo, ya que debemos ser capaces de discriminar y detectar con los medios disponibles aquellos cánceres localizados, agresivos y sintomáticos en los que es posible modificar la historia natural de la enfermedad con un tratamiento local definitivo, de aquellos tumores subclínicos y poco agresivos que no precisarán tratamiento. La introducción de nomogramas como el de Kattan en nuestra práctica clínica diaria puede ayudarnos a discriminar este tipo de tumores y a elaborar una estrategia terapéutica adecuada.

b) Progresión del cáncer de próstata

Una vez que se ha diagnosticado el cáncer de próstata, su progresión es particularmente lenta. En los casos de enfermedad metastásica, la supresión hormonal consigue controlar la enfermedad de 2 a 4 años, hasta que la enfermedad vuelve a progresar, momento desde el cual la muerte sobreviene en

1-2 años (GAO 2000). En los casos de enfermedad localizada la progresión de la enfermedad es mucho más lenta y la forma de manifestarse clínicamente es muy heterogénea, lo que sugiere la existencia de distintas líneas celulares dentro de la misma enfermedad con su propia velocidad de progresión y agresividad, que justifican un comportamiento clínico diferente.

Las modalidades terapéuticas que disponemos en el cáncer de próstata son muy diversas y quedan bien establecidas y definidas por las diferentes asociaciones y guías urológicas, según el estadio de la enfermedad y la expectativa de vida del paciente. Se estima que aquellos pacientes con expectativas de vida mayores de 10 años se beneficiarán de tratamientos con intención curativa, como la cirugía o la radioterapia externa, y aquellos con expectativas de vida menores de 10 años de tratamientos hormonales o de la vigilancia activa.

Distintos estudios realizados concluyen que existen diferentes factores como el grado de diferenciación celular o el volumen tumoral, que ayudan a predecir el comportamiento de la enfermedad y la supervivencia de la misma. Autores como Chodak y Albertsen afirman que los pacientes con cánceres prostáticos bien diferenciados tienen una supervivencia cáncer específica mucho mayor que aquellos con líneas celulares menos diferenciadas y más agresivas. (CHODAK 1994, ALBERTSEN 1995)

Otros autores como Stamey o McNeal sobre piezas de prostatectomía y autopsias ponen de manifiesto la relación entre el volumen tumoral, grado histológico y la agresividad tumoral. Demostraron que a mayor volumen tumoral mayor es el grado de indiferenciación del tumor y aumenta la probabilidad de enfermedad extraprostática. (STAMEY 1993, MCNEAL 1990)

Por tanto queda demostrado que en el cáncer prostático existen distintas líneas celulares que presentan un crecimiento lento, con escasas posibilidades de progresión y tasas de supervivencia superiores a los 10 años, mientras que otras tienen un índice de crecimiento más rápido y son más agresivas. De esta manera, los tumores compuestos por células con lento crecimiento y más

diferenciados no se beneficiarían de un diagnóstico precoz, a diferencia de aquellos más voluminosos e indiferenciados en los que sí existe el beneficio de un diagnóstico y tratamientos precoces. (LIN 2000)

Otro punto controvertido sería el hecho de si este periodo de latencia largo de la enfermedad y su lento crecimiento, apoyarían la puesta en marcha de programas de screening o detección precoz de la enfermedad. Como ya se ha comentado ha sido un tema muy debatido en los últimos años y existen diferentes escuelas defensoras y detractoras de este procedimiento. (BERENGUER 2003)

1.3.4.2. Limitaciones en los elementos diagnósticos

a) Manifestaciones clínicas y tacto rectal

El crecimiento de la glándula prostática ya sea benigno o maligno puede ocasionar síntomas miccionales secundarios a la obstrucción de la uretra prostática. Estos síntomas, denominados síntomas del tracto urinario inferior (STUI), son muy variados e incluyen síntomas de vaciado u obstructivos (chorro débil, retraso en el inicio de la micción, sensación de vaciamiento incompleto, etc), y síntomas de llenado o irritativos (polaquiuria, nicturia, urgencia, incontinencia, etc). Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata asienta en un 75-80% en la zona periférica de la glándula, lejos de la uretra prostática, la probabilidad de que un cáncer de próstata se manifieste clínicamente es muy escasa y quedaría limitada a aquellos tumores muy voluminosos que alcanzan la zona transicional o el cuello vesico-prostático.

También existen tumores que se originan en la zona transicional (ZT) o en las glándulas periuretrales (20%) que pueden generar síntomas miccionales. Estos tumores de la ZT suelen diagnosticarse por RTU de próstata. Otros síntomas que pueden ser secundarios al cáncer prostático son la hematuria y la hemospermia (a vigilar en pacientes añosos), aunque suele tratarse de tumores evolucionados que afectan al cuello vesical o a las vesículas seminales.

De la misma forma, la exploración física (tacto rectal) en el cáncer de próstata es muy poco sensible en el diagnóstico precoz de la neoplasia. En estadios iniciales, la probabilidad de detectar un cáncer de próstata mediante el tacto rectal es escasa. A pesar de tratarse de una exploración subjetiva que dificulta la correcta estadificación de la enfermedad, diversos autores estiman que es muy específico con un VPP de 6-39%, según Gerber y una especificidad del 82% según Partin (GERBER 1990, PARTIN 1993). Se considera que para detectar un cáncer de próstata mediante el tacto rectal, éste debe tener un tamaño mínimo que oscila entre 1-3 cc. En estas circunstancias y teniendo en cuenta que aquellos tumores de 0,5 cc se consideran indolentes o subclínicos y que éstos son los que vamos a diagnosticar con más frecuencia por la propia historia natural de la enfermedad, es lógico asumir que en estos casos es poco probable detectar la enfermedad mediante el tacto rectal. (BERENGUER 2003)

b) Marcadores tumorales (PSA)

Como ya se ha comentado, el PSA tiene valor específico de tejido prostático, pero no de patología. A diferencia del tacto rectal o la ETR, es una determinación de laboratorio objetiva, cuantitativa y fácilmente reproducible. El uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, provocando una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático (GREENLEE 2000). Pero el beneficio de este marcador en el diagnóstico precoz no está claro y emplearlo en campañas de screening es actualmente es un tema controvertido.

Además, el PSA presenta también sus limitaciones diagnósticas, debido al alto índice de *falsos positivos* (HBP, prostatitis agudas y crónicas, infartos glandulares, manipulaciones urológicas, etc.) y *falsos negativos* (tumores pequeños o mal diferenciados), que podemos encontrar en su determinación (UNAL 2000). Sin embargo la utilización del PSA en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata ha incrementado el número de biopsias prostáticas realizadas, en muchos casos innecesarias, con el consiguiente diagnóstico de

tumores clínicamente insignificantes que probablemente no precisen tratamientos agresivos y aumentando los costes económicos y morbilidad por diagnóstico y tratamiento. (FRAUSCHER 2001)

En un intento de mejorar el rendimiento diagnóstico del PSA, la especificidad de éste y con el objetivo de disminuir el número de biopsias de próstata innecesarias, se han introducido nuevos aspectos más “refinados” en la evaluación del PSA, incluyendo relación entre PSA total y PSA libre, densidad de PSA, densidad de PSA en la Zona Transicional, velocidad de PSA, PSA según la edad, las isoformas del PSA o la determinación del PCA3 en orina. (NASH 2000)

c) Técnicas de imagen

Desde la introducción de la ecografía transrectal en el estudio de la próstata se han desarrollado nuevos elementos de diagnóstico por imagen con el objetivo de complementar la información del estudio ecográfico y aumentar la detección de lesiones neoplásicas. Son numerosas las técnicas de diagnóstico por imagen que han surgido en los últimos años. Por un lado se encuentran las técnicas ultrasonográficas con sus elementos complementarios, como el uso del power doppler y contrastes sonográficos o la ecografía transrectal en tres dimensiones. Por otro lado hay otras técnicas de imagen como la RM endorectal y/o espectroscópica o la elastografía, cuyas limitaciones ya se han comentado en apartados previos. También se han comentado con anterioridad las limitaciones específicas de cada técnica diagnóstica como la escala de grises, el power doppler y el contraste sonográfico.

Además, también es importante destacar que la manera de preparar al paciente de cara a la realización del estudio y el material que se emplee en el mismo, pueden condicionar y limitar nuestros resultados.

No discutiremos si son necesarios determinados supuestos de la exploración, como la administración de enemas de limpieza, la profilaxis antibiótica previa y posterior al procedimiento, la necesidad de infiltración con

anestésico local de los haces neurovasculares, el tamaño de la aguja de punción, etc, por tratarse de elementos, que a nuestro parecer, no influyen en los objetivos iniciales planteados y en los resultados finales. Si comentaremos algunas aspectos que pueden influir en esto último, como la posición del paciente durante la biopsia, el ecógrafo y la sonda de exploración utilizados y el tipo de contraste sonográfico empleado, cuestión esta última ya comentada previamente.

c.1) Posición del paciente

La posición del paciente en la que realizamos la biopsia es la de *decúbito lateral izquierdo*, con las piernas flexionadas hacia el tórax en posición fetal. En la gran mayoría de los estudios consultados se realiza la exploración en esta posición, aunque ciertos autores defienden que en el estudio con Doppler y contraste esta posición puede variar la dirección del flujo sanguíneo intraprostático y artefactar la exploración y sus resultados, debido al mayor efecto de la gravedad sobre el flujo sanguíneo intraprostático (LOCH 2007, ZHU 2010). Estos autores postulan que la posición de decúbito lateral (izquierdo o derecho) distribuye de forma asimétrica el flujo intraprostático hacia el lado de la exploración, defendiendo la posición de decúbito supino, en la que el flujo se distribuye de forma más uniforme. (HALPERN 2002, MITTERBERGER 2007)

A nuestro entender, esta posición de decúbito lateral izquierdo es menos desagradable para el paciente y permite realizar el procedimiento de forma más cómoda para el examinador, ya que facilita los movimientos de la sonda transrectal, ofrece una visión óptima de la próstata y ayuda a dirigir la biopsia a aquellas zonas prostáticas más dificultosas, como el ápex y/o los cuernos laterales prostáticos, imprescindibles en cualquier procedimiento de biopsia.

c.2) Ecógrafo. Sondas biplano/monoplano

El ecógrafo utilizado también es importante, ya que debe ser capaz de alcanzar una serie de parámetros técnicos concretos (frecuencia, ganancia o Índice mecánico) que faciliten una buena calidad de la imagen, tanto en el

estudio en modo B (ETR), como en el estudio con doppler y sobretodo, en el análisis con contraste sonográfico. Estas frecuencias deben oscilar entre 5-9 Mhz.

La realización de la ecografía transrectal “aislada” precisa de una frecuencia menor (6-7,5 Mhz) que el estudio con doppler y contraste, donde se intenta utilizar frecuencias más elevadas que ofrezcan una mejor resolución y discriminación de la imagen. La gran mayoría de los estudios consultados trabajan con unas frecuencias de 9 Mhz (MITTERBERGER 2007). En el estudio con contraste, también es importante el Índice mecánico de la exploración, que debe ser lo más bajo posible para disminuir, en la medida de lo posible, la destrucción precoz de las burbujas de contraste. Cuanto más bajo es éste Índice (< 1), mayor es la duración de las burbujas en la microvasculatura prostática y el rendimiento diagnóstico de la exploración aumenta. Hay grupos de trabajo, como Zhu y cols, que utilizan ecógrafos que permiten disminuir el Índice mecánico hasta 0,11, consiguiendo una gran resolución de la imagen y facilitando la biopsia contraste dirigida. (ZHU 2010)

Por otra parte, la gran mayoría de los grupos de trabajo optan por utilizar sondas biplano-multiplano frente a las sondas monoplano, ya en desuso para este tipo de procedimiento de diagnóstico por imagen.

d) Biopsia prostática

Realizar la biopsia prostática mediante ecografía transrectal (ETR) supone asumir las limitaciones diagnósticas de ésta en el cáncer de próstata. Estas limitaciones de la ecografía transrectal pasan fundamentalmente por la dificultad en el diagnóstico de tumores isoecoicos y de pequeño tamaño, como ya se ha comentado previamente.

Las limitaciones de la biopsia prostática pasan por la incapacidad de diagnosticar un cáncer prostático en primeras biopsias, siendo necesario llevar a cabo biopsias de repetición (incluso de saturación, con un gran número de cilindros), en aquellas situaciones donde el PSA continúa subiendo y la biopsia es negativa.

Esta cuestión obedece a que no es posible mapear toda la glándula, siendo necesarios elementos de imagen como el power doppler y/o el contraste sonográfico que permiten incluir cilindros de las zonas sospechosas y reducir el número total de cilindros de la biopsia aleatoria estándar, cuestiones que ya se han mencionado anteriormente.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El diagnóstico del cáncer de próstata supone un reto para el urólogo, ya que su detección temprana no es sencilla, debido por un lado a la particular historia natural de la enfermedad, y por otro a las propias limitaciones de los elementos diagnósticos disponibles.

Teniendo en cuenta estos supuestos y la gran variabilidad biológica del cáncer prostático, la heterogenicidad anatómica que presenta y el escaso conocimiento de su historia natural, se hace necesario e imprescindible la mejora de los elementos diagnósticos de los que disponemos para su abordaje y el desarrollo de otras alternativas que nos permitan un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata. Estos elementos diagnósticos deberían ser capaces de ayudarnos a distinguir aquellos tumores subclínicos e insignificantes de otros biológicamente más agresivos y con mayor probabilidad de progresión.

En los últimos años la gran mayoría de los estudios realizados se muestran muy críticos en el hecho de que un excesivo énfasis en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata genera tratamientos en muchos casos, innecesarios. En esta línea se han dirigido varios grupos de trabajo, intentando mejorar el rendimiento diagnóstico de los elementos “clásicos” (PSA y ecografía transrectal) e introduciendo otros “nuevos” (ecografía transrectal en 3D, color doppler, power doppler y contraste ultrasonográfico) que complementen a los primeros.

Son varias las líneas de investigación que se han abierto en este sentido y con este propósito en la última década, centrándose principalmente en tres elementos de mejora:

- En los marcadores tumorales (PSA y sus distintas isoformas).

- En los esquemas de biopsia prostática.
- En las técnicas de diagnóstico por imagen (ETR, doppler y contraste sonográfico, ETR en 3D, RM endorectal, etc).

El PSA es una glicoproteína que es específica del tejido prostático, pero su elevación no indica siempre un proceso patológico y mucho menos tumoral. Ya se han comentado las diferentes limitaciones que supone la utilización del PSA como elemento diagnóstico en el cáncer prostático. Estas limitaciones han llevado al desarrollo de las nuevas formas moleculares del PSA (cociente PSAlibre/PSAtotal, densidad de PSA, velocidad de duplicación del PSA, isoformas del PSA, PCA3, etc) y a la búsqueda de otros marcadores nuevos (factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y IGF-II), la interleuquina-6, mutaciones en p53 y p27, sobreexpresión de Ki-67, ploidia del ADN, etc), aunque su potencial diagnóstico es limitado y no han conseguido desbancar al PSA como marcador tumoral principal en el manejo pre y postratamiento del paciente con cáncer de próstata.

Los diferentes esquemas de biopsia prostática han sido ampliamente debatidos y desarrollados en los últimos años. A pesar del gran número de esquemas estudiados y empleados por diferentes centros y escuelas, según la EUA en las Guidelines del 2010 la biopsia sextante se muestra claramente insuficiente, siendo necesarios como mínimo de 8 a 12 cilindros en una primera biopsia prostática.

Las técnicas de diagnóstico por imagen que se han desarrollado en los últimos años (RM endorrectal, elastografía, ETR en 3D, etc) han sido muy numerosas y variadas y presentan diferentes tasas de detección diagnóstica así como sus propias limitaciones. Muchas de ellas no se utilizan como elementos diagnósticos de rutina y, exceptuando la RM endorectal, quedan limitadas a centros terciarios muy especializados o formando parte de estudios de investigación.

Se puede decir por tanto que a pesar del gran número de elementos diagnósticos que han surgido en los últimos años, ninguno ha conseguido reducir

el número de biopsias prostáticas que venimos realizando a nuestros pacientes. El PSA sigue siendo el marcador tumoral por excelencia, el esquema de biopsia de 10-12 cilindros se podría considerar como el “gold standar” y la ecografía transrectal sigue siendo fundamental en el diagnóstico por imagen del cáncer de próstata. Dentro del gran número de técnicas de diagnóstico por imagen es importante tener en cuenta para su implantación, su coste, la morbilidad que supone para el paciente y la necesidad de una curva de aprendizaje más o menos dificultosa.

Existen Servicios de Urología que disponen de menos medios para incluir en sus algoritmos de decisión diagnóstica elementos como la RM endorrectal, la ETR en 3 dimensiones, elastografía y/o el análisis computerizado de la imagen ETR. Por todo ello, la introducción del power doppler y del contraste sonográfico al estudio ecográfico transrectal de la próstata podría ser útil. Por un lado, es una técnica sencilla, con nula morbilidad para el paciente, reproducible y con un sencillo proceso de aprendizaje. Por otro, es una técnica que ha demostrado mejorar el rendimiento diagnóstico de la ETR aislada y de otros elementos de diagnóstico por imagen, facilitando la realización de biopsias prostáticas dirigidas y selectivas sobre las zonas sospechosas y disminuyendo el número de cilindros en los esquemas de biopsia.

Con la idea de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico del cáncer de próstata en nuestro medio, iniciamos este estudio teniendo en cuenta, bajo nuestro punto de vista, su aplicabilidad clínica diaria, su sencilla reproductibilidad y la disponibilidad de los medios empleados en la gran mayoría de los Hospitales nacionales, siendo posible, por tanto, su inclusión en el algoritmo diagnóstico habitual de muchos Servicios de Urología.

De esta manera, si somos capaces de mejorar significativamente el rendimiento diagnóstico de la ETR con el uso del contraste sonográfico como elemento de imagen imprescindible en el manejo de nuestros pacientes con cáncer de próstata, sobretodo en aquellos casos de carcinomas iniciales, escaso tamaño, isoecoicos y no palpables, sería más sencillo el diagnóstico inicial de la

enfermedad e incluso nos podríamos plantear el desarrollo de programas de detección precoz de la misma.

2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Teniendo como verdaderos los siguientes supuestos, pensamos que:

- Si el nódulo hipoecoico en la zona periférica de la próstata representa, en más del 70% de los casos, la manifestación ecográfica más frecuente del cáncer de próstata organoconfinado.
- Si la ecografía transrectal tiene la capacidad de detectar alteraciones en la ecoestructura de la próstata, como nódulos hipoecoicos en la zona periférica de la glándula.
- Si las lesiones neoplásicas intraprostáticas presentan un incremento de su vascularización y una densidad vascular mayor que focos titulares benignos.
- Si el power doppler y el contraste sonográfico pueden detectar el realce vascular circunscrito en la zona periférica, que pueden corresponder a focos cancerosos.

Es posible la utilización de elementos de diagnóstico por imagen ultrasonográfica que nos permitan:

- Identificar ecográficamente las lesiones sospechosas de malignidad en estadios precoces.
- Detectar y localizar aquellos focos hipervasculares prostáticos sugestivos de malignidad.

- Realizar la biopsia prostática dirigida y selectiva sobre esas áreas sospechosas en la ecografía transrectal, power doppler y contraste sonográfico.

Asumiendo esta hipótesis de trabajo:

- Aumentaría el rendimiento diagnóstico por imagen de la ecografía transrectal, el power doppler y el contraste sonográfico, en cuanto a:

- Probabilidad de diagnóstico positivo en caso de existir tumor. Mayor tasa de verdaderos positivos y menor de falsos negativos.

- Probabilidad de diagnóstico negativo en caso de no existir tumor. Mayor tasa de verdaderos negativos y menor de falsos positivos.

- Permitiría la elaboración de una estrategia de biopsia prostática óptima, en cuanto a:

- Facilitar la realización de biopsia prostáticas dirigidas por ecografía transrectal, power doppler y contraste sonográfico, sobre las zonas sospechosas de malignidad.

- Comparar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática aleatoria estándar frente a las biopsias ecodirigidas por power doppler y por contraste sonográfico.

- Disminuir el número de cilindros por biopsia en cada paciente y con ello disminuir la posibilidad de complicaciones asociadas y aumentar la tolerancia del procedimiento.

2.3. OBJETIVOS

1º. Estudiar el rendimiento diagnóstico de la ecografía transrectal en escala de grises, power doppler y del contraste sonográfico en el diagnóstico precoz por imagen del cáncer de próstata localizado.

2º. Comparar la rentabilidad diagnóstica de la biopsia prostática aleatoria con la biopsia ecodirigida mediante power doppler y contraste sonográfico, en el diagnóstico precoz por imagen del cáncer de próstata localizado.

SUJETOS Y MÉTODO

3. SUJETOS Y MÉTODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio epidemiológico prospectivo y transversal de ámbito provincial, para estudiar el rendimiento diagnóstico de la ecografía transrectal en escala de grises (EG), Power Doppler (PD) y del contraste sonográfico (CS) en el diagnóstico precoz por imagen del cáncer de próstata localizado y comparar la rentabilidad diagnóstica de la biopsia prostática aleatoria (BA) frente a la biopsia ecodirigida mediante power doppler y contraste sonográfico en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata localizado, sobre las personas adscritas al área de salud del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. El estudio se llevó a cabo por el Servicio de Urología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. La adquisición de los datos se inició en Enero de 2002 y finalizó en Enero de 2010.

El procesamiento de los datos se ha realizado diferenciando dos fases, una fase analítica y otra descriptiva.

En la fase analítica, se comparó el rendimiento diagnóstico del tacto rectal, escala de grises, power doppler y contraste sonográfico, calculando los tests diagnósticos de Sensibilidad (S), Especificidad (E), Exactitud (Ex), Coeficientes de Probabilidad, Odds Ratio Diagnóstica (ORD) y Valores Predictivos (VP) para estas variables, en la población general y en función de su estadio clínico (cT1 y cT2), con el objetivo de valorar el rendimiento diagnóstico de la imagen ecográfica transrectal mediante cada uno de los elementos de trabajo (EG, PD y CS).

En la división por estadios clínicos de la población, se excluyeron los casos con estadio clínico cT2b ("nódulo palpable bilateral"), por varios motivos: escaso número de pacientes englobados en este estadio (n:7), a que la presencia de un nódulo palpable bilateral probablemente supondría un mayor rendimiento diagnóstico en las variables de estudio por imagen y a que a estos pacientes, no se les administró contraste. Por todo ello, la división por estadios de la población

quedó reducida al estadio cT1 (tacto rectal: “adenoma”) y al estadio cT2 (tacto rectal: “nódulo palpable”).

En la fase descriptiva y con el objetivo de realizar una comparación entre la biopsia prostática aleatoria (BA) frente a la biopsia dirigida mediante escala de grises, power doppler y contraste sonográfico, se calcularon, inicialmente, las tasas de detección y/o de prevalencia de cáncer de próstata para cada una de las variables de diagnóstico por imagen (EG, PD y CS), en la población general de estudio. También se realizó una división de los pacientes en función de su estadio clínico por tacto rectal en 2 grupos: Pacientes con estadio cT1 (tacto rectal normal o adenomatoso) y pacientes con estadio clínico cT2 (nódulo pétreo palpable), y se calcularon las tasas de detección y/o de prevalencia de cáncer prostático para la EG, PD y CS, en función de su estadio clínico. Seguidamente, se determinaron las tasas de detección de la biopsia escala de grises-dirigida (“biopsia selectiva tras EG”), power doppler-dirigida (“biopsia selectiva con PD”) y contraste-dirigida (“biopsia selectiva con CS”), así como, las tasas de detección de la biopsia aleatoria tras escala de grises/power doppler y tras contraste sonográfico, en la población global y en su división por estadios clínicos. Se realizó una comparación mediante el test de McNemar entre la tasa de detección de la biopsia aleatoria con contraste y la tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste, en la población global y por estadios clínicos. En esta subpoblación con contraste se determinó el NNT (número necesario para tratar), según la fórmula $1/\text{Tasas detección Biopsia ampliada con CS} - \text{Tasas de detección Biopsia aleatoria}$ (no utilizaremos la tasa de detección de la Biopsia selectiva con contraste aislada porque, en principio, no prescindiremos de la BA), con el objetivo de calcular el número necesario de pacientes a los que se les podía evitar una biopsia innecesaria tras la biopsia contraste dirigida.

También se realizó una distribución de las muestras remitidas a Anatomía Patológica en botes independientes y separadas “cilindro a cilindro”, siendo posible la concordancia entre la lesión sospechosa en cada variable de exploración por imagen (EG, PD y CS) y su cilindro correspondiente. Así, cada zona sospechosa de malignidad en la escala de grises, power doppler y contraste sonográfico, se biopsió selectivamente y se etiquetó y envió por separado para su

análisis patológico. De esta manera, se hizo un análisis *post hoc* del rendimiento diagnóstico de la biopsia selectiva de las zonas sospechosas para la escala de grises, power doppler y contraste sonográfico, en la población general y en función de su estadio clínico.

3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio pacientes varones con edades comprendidas entre 40 y 80 años con sospecha clínica de cáncer de próstata organoconfinado a los que se les realiza una biopsia prostática, con los siguientes criterios de inclusión:

- 1.- Tacto rectal sugestivo de neoplasia.
- 2.- Nivel de PSA total entre 4 y 20 ng/mL.
- 3.- Nivel de PSA total de 4-10 ng/mL con cociente PSA libre/PSA total menor de 0.2.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con:

- 1.- PSA total mayor de 20 ng/mL.
- 2.- Evidencia clínica o en las pruebas de imagen (TAC y rastreo óseo) de enfermedad diseminada.
- 3.- Recidiva local tras prostatectomía radical.

Los pacientes fueron remitidos para la realización del procedimiento desde tres lugares diferentes:

- Consultas Externas de nuestro Hospital.
- Consulta de los Centros de Especialidades adscritos a nuestra área de salud (Centro de Salud de Atención Primaria y Especializada Alboraya-Ricardo Trenor en Valencia, fundamentalmente, y Centro de Salud de

Atención Primaria y Especializada Juan Llorens, Valencia), valorados previamente por el urólogo especialista que corresponda.

- Planta de hospitalización, ya sea desde nuestro propio Servicio dónde permanecían ingresados por patología urológica o desde ingresos en otros Servicios del hospital desde los que nos consultaban mediante hojas internas de consulta.

Es lógico suponer que debido a esta variada procedencia de los pacientes estudiados, la muestra poblacional objeto de nuestro trabajo sea muy heterogénea y con una gran variabilidad, tanto desde el punto de vista clínico (motivo de consulta, manifestaciones clínicas, tacto rectal y/o valores de PSA), como desde el punto de vista del estudio por imagen en la ETR (volumen prostático, presencia o ausencia de nódulos hipoecoicos en la Zona Periférica prostática, flujo vascular manifiesto en el CD/PD, etc), y de las propias características de la biopsia y del tumor (número de cilindros afectos, carga tumoral, Gleason, afectación de uno o dos lóbulos prostáticos, etc), lo cual facilita la “no preselección de candidatos”, evitando con ello el sesgo de selección en los pacientes incluidos en el estudio.

Por tanto, el muestreo de la población no se realizó de forma aleatoria, cuestión que no debe considerarse un problema desde el punto de vista metodológico y estadístico, ya que todos y cada uno de los pacientes incluidos en el estudio fueron consecutivos, y a todos ellos, se les realizó el estudio con escala de grises y power doppler (n: 984). La subpoblación con contraste fue

diferente y de menor cuantía (n: 179) no por un problema de aleatorización, sino por un problema económico, al no disponer en nuestro Hospital de más unidades de contraste para ampliar este grupo de pacientes.

3.2.2. VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables que se registraron en cada paciente fueron las siguientes:

- Clínicas:

- Edad (años).
- Tacto rectal: “normal” (adenoma), “nódulo lóbulo derecho”, “nódulo lóbulo izquierdo”, “nódulo bilateral”.
- PSA total (ng/mL).
- Cociente PSA libre/ PSA total (%).

- Ecográficas (EG) y tras el Color/Power dopler (CD/PD):

- Volumen prostático (cc/mL).
- Volumen de la Zona Transicional (cc/mL).
- Aspecto ecográfico de las Vesículas seminales (“engrosada”, “sospecha infiltración”, “infiltrada”), cápsula prostática (“íntegra”, “sospecha de rotura”, “rotura”) y ángulo prostatoseminal (“conservado”, “no conservado”).
- Presencia de nódulos hipoecoicos (“Si”/“No”).
- Localización de nódulos hipoecoicos (ZP (craneal, medial, apical) y ZT).
- Presencia / Ausencia de flujo vascular en la ZP.
- Índices de Resistencia vascular.

- Tras la infusión del contraste sonográfico (CS):

- Presencia de realce vascular en la ZP sobre las zonas sospechosas objetivadas en la EG y el CD/PD (“Si”/“No”).
- Realce vascular selectivo en la Zona Periférica de la próstata (“Si”/“No”).

La edad de los pacientes quedó limitada a 40-80 años. A pesar de que el límite superior de la edad fue elevado (80 años), un porcentaje muy elevado de los pacientes tuvieron una edad < de 70 años (como se verá en el apartado de “Resultados”). Teniendo en cuenta que nuestro objetivo era diagnosticar cánceres organoconfinados destinados fundamentalmente al tratamiento con cirugía (prostatectomía radical), el grueso de nuestra población puede considerarse “joven” como para ofertar este tipo de tratamiento, en caso de un diagnóstico positivo de cáncer. Según las recomendaciones de las Guidelines Europeas, la prostatectomía radical debe ofrecerse a un paciente con un cáncer de próstata limitado a la glándula y con una expectativa de vida superior a los 10

años (HEIDENREICH 2009). A pesar de que hoy en día hay centros dónde se intervienen pacientes de más de 70 años de cirugía radical prostática y que la edad, por tanto, se considera un parámetro cada vez menos limitante, nuestra cohorte puede considerarse en su mayoría joven, y serían candidatos a cirugía. Nuestro objetivo sería el diagnóstico de los cánceres más incipientes y precoces y sin demostración clínica alguna asociada (no palpables) en estos pacientes de menor edad.

En función del tacto rectal, los pacientes se clasificaron en estadios clínicos: cT1 (tacto adenomatoso) y cT2 (nódulo palpable). Siguiendo nuestros objetivos, no se incluyeron pacientes con estadios clínicos cT3, cT4, incluso, aquellos casos con estadios cT2b. Esta división en estadios se hizo con el objetivo de analizar el rendimiento diagnóstico de la escala de grises, power doppler y del contraste sonográfico en función de su tacto rectal, como se discutirá más adelante

El volumen prostático y el volumen de la Zona Transicional se recogieron siguiendo el esquema de la gran mayoría de los trabajos publicados (MITTERBERGER 2007, TAYMOORIAN 2007, LINDEN 2007). El aspecto ecográfico de las vesículas seminales, cápsula y ángulo prostatoseminal se incluyeron a modo de información ecográfica complementaria, sin que en general ello condicionara la inclusión o no de pacientes en el estudio, ya que en los casos en los que éstos parámetros estuvieron afectados (cápsula prostática rota o ángulo prostatoseminal con sospecha de infiltración), el PSA y el tacto rectal ya indicaban una enfermedad extraprostática y por consiguiente, estos pacientes se excluyeron del estudio.

Se definió “**EG positiva**” (figura 1), como la presencia de un nódulo hipoecoico en la zona periférica (ZP) de la próstata y “EG negativa” como la ausencia del mismo. De la misma manera, se definió “**PD positivo**” (figura 2), como la presencia de un realce circunscrito de la señal en el power doppler en la zona periférica y “PD negativo” como la ausencia de señal en el power doppler en la ZP. Definimos “**contraste positivo**” (figura 3), como el realce vascular selectivo en ZP con el power doppler intensificado tras la administración del

contraste y “contraste negativo” como la ausencia de realce vascular en ZP tras la administración del contraste.

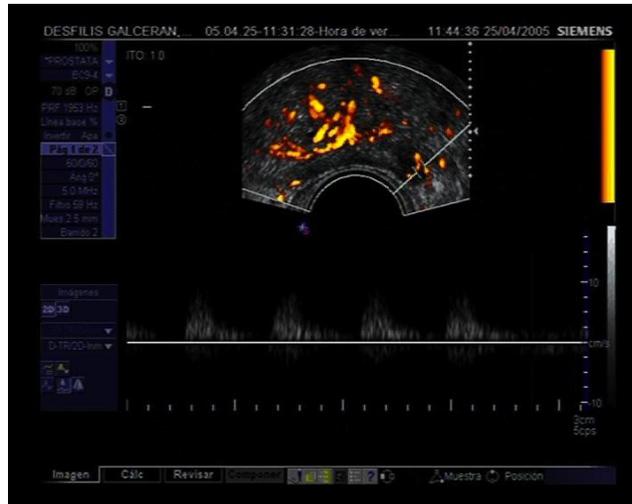
Figura 1. “EG positiva”: Presencia de un nódulo hipoecoico en la ZP de la próstata.



Figura 2. “PD positivo”: Presencia de un realce circunscrito de la señal en el PD en la ZP de la próstata.



Figura 3. "Contraste positivo": Realce vascular selectivo en ZP con el PD intensificado tras la administración del contraste.



Los datos se registraron en una base de datos diseñada específicamente para el estudio mediante el programa FileMaker® 5.0, para Macintosh (figura 4).

Figura 4. Recogida de los datos en Base de datos FileMaker® 5.0, para Macintosh.

UNIDAD DE ECOGRAFÍA TRANSECTAL

Paciente: **MANUEL HERRERO RODRIGUEZ** NHC: 395563

Datos clínicos

Edad: 60 PSA: 8,6 ng/ml Cociente: 0,14

T. Rectal: Adenoma Fecha biopsia: 10/11/2003

EEG

Volumen Prostático: 27 cc Volumen ZT: 10 cc

Vesículas seminales: Normal Cápsula: Conservada

Angulo prostato-seminal: Conservado

Nódulo Hipoecoico: SI Localización: nódulo hipoecoico

Descripción Ecografía EG: Próstata homogénea, con algún microcauoste de retención y calcificación penumbral. ZP bastante homogénea y sin nódulos.

UNIDAD DE ECOGRAFÍA TRANSECTAL

Paciente: **HERRERO RODRIGUEZ, MANUEL** N.H.C.: 395563

CDU-PDU

Contraste: SI NO TIPO ECO: CDU

Lesión 1: Lesión 2:

IR: IR:

Descripción: Se observa área de flujo doppler color aumentado en ZP craneal derecha, que se biopsia selectivamente

Datos antiguos

Flujo Nódulo Hipoecoico: Doppler positivo sin contraste: SI NO

Índices de resistencia	intralesional			intraprostático			periprostático		
	V.S.	V.D.	V.B.	V.S.	V.D.	V.B.	V.S.	V.D.	V.B.
	0,75	0,75	0,75	0,8	0,8	0,8	0,93	0,93	0,93
	7,2	7,2	7,2	8,8	8,8	8,8	35,1	35,1	35,1
	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	2,5	2,5	2,5

3.3. PREPARACIÓN DEL PACIENTE Y RECOMENDACIONES

3.3.1. EN LA CONSULTA EXTERNA

Antes de la preparación propiamente dicha del paciente de cara a la realización de la exploración, fueron necesarias una serie de medidas que se realizaron en la Consulta Externa (del Centro de Especialidades o en el propio Hospital), encaminadas a que la biopsia se llevara a cabo en condiciones óptimas:

- Realización de un análisis sanguíneo con hemostasia, que no debía superar los 6 meses de antigüedad antes de la realización de la biopsia.

- Evitar la toma de inhibidores de la agregación plaquetaria (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, dipiridamol, etc), y de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), durante los 7 días previos a la biopsia.

- Si el paciente tomaba anticoagulantes como el acenocumarol (*Sintrom*[®]) o la warfarina, debía suspenderlos los 7 días previos a la exploración, sustituyéndolos por la administración de heparinas de bajo peso molecular (*Clexane*[®] 40 U.I. *subcutánea*), y retomándolos según su pauta habitual tras la finalización del procedimiento, de acuerdo a las indicaciones del Servicio de Hematología y Hemostasia del Hospital.

- Explicación cuidadosa de la técnica de biopsia, de sus posibles complicaciones (sangrado rectal, hematuria, hemospermia, infección urinaria, etc), así como de la administración del contraste sonográfico y de sus efectos adversos (cefalea, dolor, eritema y/o parestesias en el punto de inyección), concluyendo con la firma de dos ejemplares del Consentimiento Informado (una copia para el paciente y otra para la historia clínica), con el formato descrito en el anexo 2. En lo referente a los datos del estudio se cumplió con lo establecido en la ley orgánica 15/1999 de 13 diciembre de "Protección de datos de carácter personal". Toda información referente a la identidad de las personas participantes en el estudio fue considerada confidencial.

3.3.2. EL DÍA DE LA EXPLORACIÓN

En Domicilio y en la Unidad de Cirugía sin Ingreso (UCSI)

Los pacientes acudían la mañana de la exploración a la UCSI del Hospital Universitari y Politècnic La Fe, dónde se les recibía y se les colocaba una vía venosa periférica, siguiendo las siguientes instrucciones según el protocolo de nuestro Servicio:

- El paciente debía presentarse con 8 horas de ayuno, sin tomar alimentos ni líquidos, desde la noche anterior a la exploración.

- Dieta sin residuo (evitar verduras, fruta y legumbres) los dos días previos a la biopsia.

- Limpieza del recto mediante dos enemas de limpieza (*Enema Cassen*[®] 250 ml, *Laboratorio Casen Fleet*[®]), uno la noche anterior y el otro la misma mañana de la exploración. Previamente a iniciar la biopsia se comprobó mediante tacto rectal, la ausencia de heces en el recto. Si éste contenía material fecaloideo, se suspendía el procedimiento y se realizaba en otro momento.

- Tras la canalización de la vía venosa periférica, se administraron 100 mgr de Tobramicina en 100 cc de suero fisiológico, 30 minutos antes de la realización de la biopsia. La profilaxis antibiótica se completó con 3 días de Ciprofloxacino 500 mgr vía oral, cada 12 horas. Se administró esta pauta de profilaxis antibiótica de acuerdo al índice de resistencia microbiana de nuestro medio, según las recomendaciones de la Unidad de Medicina Preventiva y Epidemiología y del Servicio de Microbiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

- Una vez finalizada la administración de Tobramicina, se pautó la *analgesia intravenosa* previa a la exploración consistente en una ampolla de 100 mgr de Meperidina en 100 cc de suero fisiológico, junto con una ampolla de 10 mgr de Metoclopramida, para evitar la sensación nauseosa provocada por la Meperidina. En caso de tratarse de terceras o cuartas biopsias, que precisan la toma de 16-20 cilindros (biopsias de saturación), esta pauta analgésica puede no ser suficiente, procediéndose a la infiltración con *anestesia local* (Lidocaína al 2%, mepivacaína o bupivacaína) de los haces neurovasculares lateroprostáticos

con 5 cc del anestésico seleccionado (Lidocaína al 2%, en nuestro caso) en cada ángulo prostato-seminal (lugar por dónde penetran los haces neurovasculares a la glándula), mediante una aguja tipo Chiva ecodirigida de 18 Gauge. Con esta pauta combinada de analgesia intravenosa y de infiltración con anestesia local en las biopsias de saturación, el procedimiento fue perfectamente tolerado por el paciente, estando éste mucho más confortable y permitiendo una mejor exploración de la anatomía prostática.

En la Sala de Exploración

Tras estas medidas tomadas en su domicilio y en la UCSI, el paciente acudía en cama a la *Unidad de Litotricia y Endourología* de nuestro Hospital dónde se realizaba la exploración. En ese momento, durante el desarrollo de la biopsia y al finalizar la misma, se monitorizaron la tensión arterial, frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno, como medidas de seguridad durante el procedimiento. También se prepararon una ampolla de Atropina y una toma cercana de oxígeno por si se produjera un cuadro vasovagal. Ante este supuesto, se detuvo la exploración, se colocó al paciente en decúbito supino con unas gafas nasales de Oxígeno a 2-3 litros y se administró media ampolla de Atropina. Si se recuperaba el cuadro y la frecuencia cardíaca se normalizaba, se continuaba con la exploración hasta finalizarla. Si el cuadro vasovagal se mantenía, se administraba el resto de la ampolla de Atropina y si era posible, seguía adelante el procedimiento. Si la situación no se revertía en ese momento, se detenía la exploración y se posponía la biopsia para otro día bajo supervisión por un Anestesiólogo.

3.3.3. DESPUÉS DE LA EXPLORACIÓN

Una vez realizada la prueba los pacientes volvían a la UCSI (donde se les preparó previamente), esperando una o dos horas en la misma, hasta que las molestias secundarias a la exploración les permiten marcharse a su domicilio, y se descartaban complicaciones inmediatas (RAO, hematuria, fiebre, etc). Las recomendaciones post-exploración que indicaban a los pacientes son las siguientes:

- Reposo relativo durante 3-4 días, sin realizar grandes esfuerzos físicos en este tiempo.

- Analgesia oral, si precisa, mediante la toma de 500 mgr de Paracetamol o de 1 comprimido de Metamizol cada 8 horas. Evitar siempre los AINES (sobretudo el ácido acetilsalicílico, de uso muy común), por aumentar el riesgo de sangrado tras el procedimiento.

- Si tomaba anticoagulantes, seguir con la pauta de Hematología y Hemostasia, indicada previamente.

- Finalizar la profilaxis antibiótica con Ciprofloxacino 500 mgr cada 12 horas vía oral durante los 3 días siguientes a la biopsia.

- Se advierte al paciente sobre la posibilidad de sangrado rectal, hematuria y/o hemospermia en los 2-3 días posteriores a la biopsia, que suelen ser autolimitadas. Si la rectorragia y la hematuria son muy importantes o el paciente presenta fiebre de más de 38 °C, se les indica que acudan al Servicio de Urgencias del Hospital, para ser valorado por el Urólogo de guardia.

3.4. MATERIAL NECESARIO EN EL ESTUDIO

3.4.1. ECÓGRAFO

El ecógrafo que se empleó en el estudio fue un *Siemens® Sonoline Antares* con un transductor endorectal EC9-4 multifrecuencia con frecuencias comprendidas entre 3.6 y 9 Mhz. (Figura 5)

Figura 5. Ecógrafo Siemens® Sonoline Antares.



Los *parámetros técnico-ecográficos* del estudio fueron los mismos en todos los pacientes, para conseguir así una uniformidad máxima de las imágenes obtenidas. Para evitar errores se preconfiguró el ecógrafo con estos parámetros guardándolos en el disco duro del mismo, seleccionando esta configuración antes de comenzar cada estudio. Los parámetros fueron una frecuencia de 9 Mhz, una ganancia de 30-45 dB y un índice mecánico de 0,4. Para realizar la exploración en las mejores condiciones en la escala de grises, en el estudio con el doppler y tras la infusión del contraste, se fijaron de acuerdo a estudios similares ya publicados, a las recomendaciones del servicio técnico del ecógrafo y a las instrucciones de Laboratorios *Rovi*[®] que nos proporcionó el contraste sonográfico. Bajo este índice mecánico de 0,4 la destrucción de las burbujas del contraste es óptima para conseguir un realce manifiesto de la señal doppler-ecográfica y permitir la biopsia selectiva de las zonas sospechosas.

Con este ecógrafo también fue posible la generación de imágenes armónicas. Es importante destacar, que la utilización clínica de las imágenes armónicas en el estudio ultrasonográfico de la próstata, ha supuesto uno de los desarrollos más novedosos en instrumentación ecográfica. Esta técnica utiliza el principio armónico para mejorar la relación señal/ruido, y mejorar por lo tanto la calidad de la imagen. De esta manera, la frecuencia de retorno a uno o dos múltiplos de la frecuencia del transductor, tiene una relación señal/ruido mejorada y se distingue más fácilmente del ruido de fondo, sobretodo en órganos profundos y en pacientes obesos, obteniendo una imagen más contrastada y de mayor calidad.

Por ejemplo, si se realiza un estudio ecográfico a un paciente obeso con un transductor de 3,5 Mhz y se generan imágenes armónicas de 6-7 Mhz, la calidad de la imagen mejorará de forma evidente. Además, la utilización de armónicos en ecografía transrectal puede complementarse con el uso de contrastes sonográficos consiguiendo un realce de la señal óptimo, como veremos más adelante.

Este modelo de ecógrafo nos permite un estudio *cualitativo* detallado de la microvasculatura prostática mediante el modo Color Doppler (CD), con el que

podemos objetivar la vascularización de toda la glándula y la dirección del flujo vascular de los vasos visibles en la pantalla. En función de esta dirección de flujo (parámetro que se puede modificar en la configuración del ecógrafo) los vasos aparecerán en la pantalla de color “rojo” (si el flujo vascular se acerca al transductor) o “azul” (el flujo vascular se aleja del transductor). Es importante destacar que estas tonalidades no indican si los vasos son arteriales o venosos.

También podemos realizar un análisis vascular *cuantitativo* mediante el modo Power Doppler (PD), el cual nos permite visualizar en la pantalla lo vascularizada que está la próstata mostrando tanto las estructuras arteriales como las venosas. De esta manera, podemos estudiar con detenimiento si la Zona Periférica (ZP) de la próstata presenta áreas de mayor vascularización, con independencia de la dirección del flujo vascular, y realizar la toma selectiva de biopsias de estas zonas hipervasculares en el power doppler. Como detallaremos posteriormente, un aumento de la vascularización de la zona periférica en el color doppler también se considera sospechosa y exigiría una biopsia selectiva, aunque la sensibilidad del color doppler en la detección de cánceres prostáticos es inferior a la del power doppler.

3.4.2. SONDA TRANSRECTAL

La sonda endorectal utilizada es la Siemens EC9-4 multifrecuencia con frecuencias comprendidas entre 3.6 y 9 Mhz (figura 6). Se trata de una sonda biplano-multiplano, que permite el análisis combinado de la próstata realizando cortes simultáneos longitudinales y transversales de la misma, de forma cómoda y rápida, evitando que la imagen que se quiere estudiar en ese momento se modifique si el examinador tiene que cambiar de plano desde la consola del ecógrafo, como ocurre con las sondas monoplano.

Para poder realizar la biopsia propiamente dicha es necesario acoplar a la sonda transrectal un dispositivo o canal de trabajo por el que se introduzca la aguja de punción, ya que esta sonda no tiene canal de trabajo propio. (figura 6)

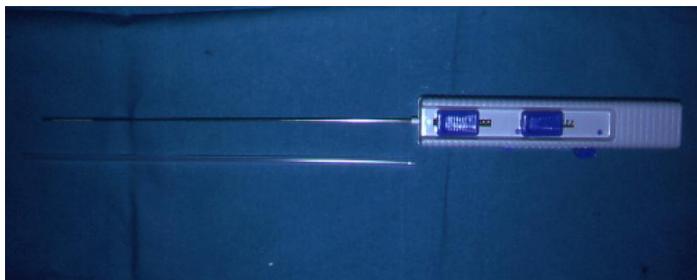
Figura 6. Sonda transrectal y canal de trabajo para la punción transrectal.



3.4.3. SISTEMA DE PUNCIÓN

Se utilizó en todos los casos el dispositivo de punción-biopsia *Microvasive*[®] de *Boston Scientific*[®] (de 18 Gauge y 21 cm de longitud). Se trata de un sistema automático que introduce una aguja biselada, con una oquedad de 17 mm que se cubre inmediatamente con la vaina de la aguja, de forma que la muestra de tejido seleccionada se recupera íntegramente y se corresponde de manera exacta con la zona que se ha visualizado en la pantalla, mediante la representación digital del teórico trayecto de entrada en la próstata. (figura 7)

Figura 7. Aguja de punción-biopsia: *Microvasive*[®] de *Boston Scientific*[®].



3.4.4. CONTRASTE SONOGRÁFICO

El contraste utilizado en el estudio fue el *SonoVue*[®], de Laboratorios *Rovi*[®]. Se compone de un vial de microburbujas de hexafluoruro de azufre (8 µl/mL), que se disuelve en 5 cc de suero fisiológico al 0,9% para su posterior administración intravenosa. La forma exacta de preparación del contraste para su infusión se comentará más adelante en el plan de trabajo propiamente dicho. El hexafluoruro de azufre es un gas inerte e inocuo que se disuelve en sangre y es exhalado posteriormente.

La semivida media del gas es de 12 minutos (rango 2-30 minutos), de manera que más del 80% del gas administrado se recupera del aire exhalado a los 2 minutos de la inyección y casi el 100% a los 15 minutos. Existen informes de su utilización en trabajos de fisiología respiratoria sin la aparición de reacciones adversas graves. Los efectos no deseados que se han comunicado de *SonoVue*[®] son leves y transitorios y se resolvieron de forma espontánea. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (2,3%), dolor, eritema y/o parestesias en el punto de inyección (1,7%). (*SonoVue*[®], *Microburbujas de hexafluoruro de azufre*, *Laboratorios Rovi S.A.*)

Antes de iniciar el estudio, se probaron otros agentes de realce de la señal ecográfica, como *Levograf*[®] (*Laboratorios Juste S.A.*[®]) o *Levovist*[®] (*Laboratorios Schering*[®]), compuestos por una suspensión de micropartículas de galactosa estabilizada con ácido palmítico, en un total de 18 pacientes (no incluidos en la población final de estudio). Nos decantamos por la utilización del *SonoVue*[®] porque el realce de la señal doppler-ecográfica era mucho más manifiesta que con los otros contrastes.

Además, según la bibliografía consultada los resultados más prometedores en cuanto a detección de tumores prostáticos utilizando estos agentes han sido con el *SonoVue*[®] y con el *Definity*[®] (*Laboratorios Dupont*[®]), formados por burbujas de perfluoropropano. (PELZER 2005, MITTERBERGER 2010)

3.5. PLAN DE TRABAJO

Teniendo en cuenta la población a estudio según los criterios de inclusión, la preparación necesaria de los pacientes, las recomendaciones previas y con el material expuesto, el plan de trabajo del estudio consistió en:

- Estudio con Ecografía Transrectal (ETR).
- Estudio con Color doppler (CD) y Power doppler (PD).
- Análisis con Contraste Sonográfico (CS).
- Esquema de biopsia prostática.
- Estudio Anatomopatológico de las muestras remitidas.

Para evitar el sesgo de información, hay que mencionar que el estudio se realizó por dos investigadores independientes (S.A y F.D), ambos Urólogos del Servicio de Urología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, con experiencia en ecografía transrectal y biopsia prostática. El primer investigador (S.A), sin la presencia del otro, iniciaba la exploración y realizaba el estudio en escala de grises convencional y con el power doppler, seleccionando aquellas zonas sospechosas que se biopsiarían selectivamente más tarde. Posteriormente, el segundo investigador (F.D) realizó el estudio con contraste sonográfico, seleccionando también las áreas sugestivas de malignidad tras la infusión intravenosa del mismo. Cada investigador realizaba, de forma individualizada, la biopsia escala de grises y power doppler dirigida y contraste dirigida sin comunicación entre ellos, y sin que el segundo examinador conociera el número de cilindros que tomaba el otro examinador. De esta forma se evitó el sesgo de información que podría cometerse si el mismo investigador llevara a cabo todo el estudio y realizara la toma de biopsias tanto de la evaluación con escala de grises y power doppler como tras el estudio con contraste.

No fue necesario determinar la concordancia entre los dos examinadores (interobservador) mediante el Índice Kappa, ya que las variables de estudio quedaron bien objetivadas de inicio ("nódulo hipoecoico", "zona hipervascularizada en ZP" y "realce vascular en ZP tras administración de contraste"), así como lo que se consideró como "TR positivo" y/o "TR negativo",

cuestión perfectamente definida en todas las Guías Europeas. Así, se puede considerar que los dos examinadores realizaron el estudio de imagen en la próstata de la manera más reproducible y objetiva posible.

3.5.1. ESTUDIO ECOGRÁFICO TRANSRECTAL (ETR)

Se comenzó el estudio ecográfico transrectal colocando al paciente en la posición de *decúbito lateral izquierdo*, con las piernas flexionadas hacia el tórax en posición fetal. La justificación de la elección de esta posición frente a otras descritas en la literatura, ya se ha comentado previamente.

La sonda transrectal se esterilizó sumergiéndola en un agente líquido (Instrunet®) durante 15 minutos antes de la exploración y se protegía y lubricaba con un preservativo, aplicando dentro y fuera del mismo un gel conductor para ecografía. El canal de trabajo también se esterilizó en Instrunet® de la misma forma que la sonda transrectal. Seguidamente se acoplaba el canal de trabajo a la sonda por el que se procedía a la biopsia.

Previa a la introducción del transductor, se realizó un tacto rectal (ya realizado en Consulta Externa y reflejado en la historia clínica), para evaluar la presencia de nódulos prostáticos y/o la integridad capsular y orientar el estudio. El tacto también nos permitió objetivar si la limpieza previa del recto se había realizado con éxito y podíamos continuar con la exploración. Es importante que la introducción del transductor se realice de forma suave y progresiva para minimizar las molestias y evitar síncope vasovagales.

La exploración ultrasonográfica comenzaba con la realización de cortes *transversales*, inicialmente, seguidos de cortes *longitudinales* de la glándula prostática, donde se valoraron los siguientes parámetros:

- Morfología y simetría de la próstata.
- Morfología de las vesículas seminales y de los ángulos prostatoseminales.
- Integridad de la cápsula prostática y su relación con estructuras vecinas.

- Presencia de calcificaciones, quistes de retención o adenómeros en la Zona Transicional (ZT).
- Cálculo del volumen prostático y del volumen de la Zona Transicional, con la medición de los diámetros transversal, anteroposterior y longitudinal, y aplicando la fórmula de la elipsoide ($A \times B \times C / 2 \times 0,51$).

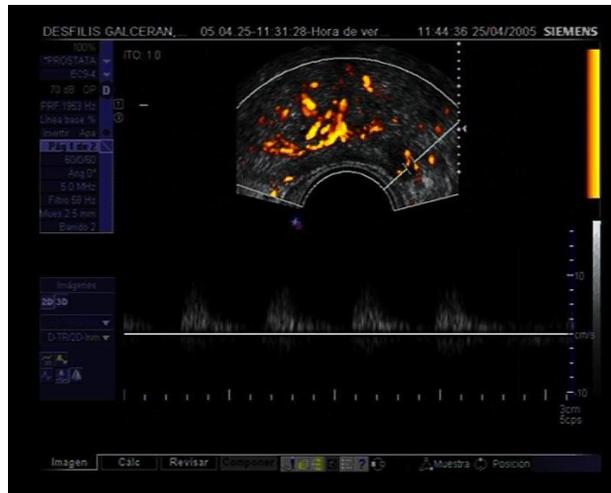
Tras el estudio morfológico global en la ETR, se procedió a la búsqueda detenida y caracterización, lóbulo a lóbulo, de *nódulos hipoecoicos* en la ZP de la próstata, como forma de manifestación ecográfica más frecuente del cáncer de próstata. Esta cuestión será ampliamente debatida en el apartado "Discusión".

3.5.2. ESTUDIO CON COLOR DOPPLER (CD) Y POWER DOPPLER (PD)

Una vez realizado el estudio ecográfico, se utilizó el power doppler para estudiar la distribución vascular general de toda la próstata, elaborando cortes longitudinales y transversales seriados de la misma, en busca de focos con mayor vascularización, sobretodo en la zona periférica. Si previamente la escala de grises fue positiva objetivando algún área hipoecoica, se adjuntó el power doppler en la misma para valorar la ausencia, presencia, disminución o incremento del flujo vascular intralesional, en relación al resto de la glándula.

Definimos "*doppler positivo*" (figura 2) cuando objetivamos la presencia de aumento selectivo de la vascularización en las zonas periférica (fundamentalmente) y/o transicional de la próstata, y "*doppler negativo*" a la ausencia de vascularización en estas localizaciones. Si se localizaron nódulos hipoecoicos con doppler positivo, se realizó un doppler pulsado. El *doppler pulsado* permite estudiar las características del flujo sanguíneo (arterial o venoso) de forma selectiva en un punto determinado de la anatomía prostática, de manera que al realizar este procedimiento sobre los vasos del área sospechosa, es posible conocer la naturaleza arterial o venosa de los mismos. (figura 8)

Figura 8. Doppler pulsado.



Se determinaron los *Índices de Resistencia* (IR) vasculares intralesional (si es que se demuestran zonas sospechosas), intraprostático y periprostático, observando las velocidades sistólica y diastólica en el flujo vascular de cada uno de ellos. El Índice de Resistencia vascular es un parámetro que refleja la resistencia relativa al flujo sanguíneo, es independiente del ángulo del transductor y no tiene unidad de medida. Cuanto mayor sea el Índice de Resistencia (más cercano a 1), mayor resistencia vascular tendrán los vasos seleccionados (por el aumento de la compresión tisular alrededor de ellos en focos cancerosos) y mayor probabilidad de que los vasos de la zona sospechosa que se está estudiando sean arteriales.

3.5.3. ANÁLISIS CON CONTRASTE SONOGRÁFICO (CS)

Como ya se ha comentado anteriormente, el contraste utilizado fue el *SonoVue*[®], de Laboratorios *Rovi*[®], que se compone de un vial de microburbujas de hexafluoruro de azufre (8 $\mu\text{l/ml}$). La dispersión de microburbujas se preparó disolviéndola en 5 ml de suero fisiológico al 0,9% y mezclándola con 25 mgr de un polvo seco de textura grumosa y blanquecina, compuesto por Macrogol 4000 y aminoácidos (distearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol sódico y ácido palmítico). El vial se agitó con fuerza durante unos 20 segundos hasta que el

lío filizado estuvo completamente disuelto. Seguidamente se aspiraron del vial 2,5 cc (dosis recomendada para obtener imágenes vasculares doppler de microvasculatura) y se inyectaron directamente en una vena periférica. Tras la inyección del contraste se “lavó” la vía con 5 ml de suero fisiológico.

Se ha demostrado que una vez reconstituida la mezcla, la estabilidad física y química del compuesto perduran durante 6 horas. De esta manera con un vial de contraste de 5 ml fue posible realizar dos exploraciones (2,5 ml) a dos pacientes diferentes. A las dosis clínicas propuestas, SonoVue[®] ha demostrado proporcionar un aumento significativo de la intensidad de la señal Doppler ecográfica de 3-8 minutos para la imagen Doppler en la macrovasculatura y microvasculatura (prostática) del área de estudio, permitiendo la biopsia selectiva de las zonas hipervascularizadas sugestivas de malignidad.

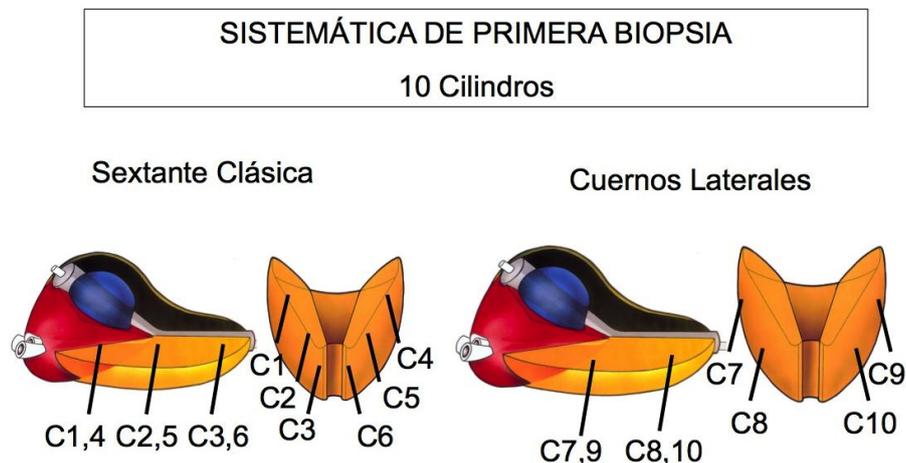
3.5.4. ESQUEMA DE BIOPSIA PROSTÁTICA

Inicialmente realizamos un esquema de biopsia de próstata transrectal ecodirigida con la técnica en sextante clásica descrita por Hodge, más la obtención de uno o dos cilindros de las zonas sospechosas en la escala de grises, en el estudio con doppler y en el análisis con contraste sonográfico. Se tomaron tres cilindros de cada lóbulo, etiquetados como “ZP craneal”, “ZP medial” y “Zona apical”. Se intentaron obtener los dos primeros cilindros de la zona más lateral de la ZP prostática (cuernos laterales), al ser este el lugar dónde con más frecuencia asientan las neoplasias. Este esquema sextante se realizó hasta Junio 2005. Desde Junio de 2005 y hasta la finalización del estudio se optó por un esquema de 10 cilindros más la toma de 2 cilindros de las zonas sospechosas. El esquema de 10 cilindros añade al sextante la toma de 2 cilindros más por lóbulo de dos zonas etiquetadas como “Cuerno lateral craneal” y “Cuerno lateral apical”.

Este cambio en el protocolo de biopsia vino motivado por la implantación, en la gran mayoría de grupos de trabajo nacionales e internacionales, de nuevos esquemas de biopsia prostática con un mayor número de cilindros, con el objeto de aumentar la tasa de detección de cáncer de próstata.

Estos esquemas correspondieron a primeras biopsias. En el caso de segundas, terceras y cuartas biopsias, el esquema difiere básicamente, en el número y localización de los cilindros obtenidos. En segundas biopsias se realizó un esquema de 14 cilindros, añadiendo al de 10 cilindros 2 cilindros más por lóbulo de la “Zona Transicional craneal” y de la “Zona Transicional Medial”. En terceras y cuartas biopsias se realizó un esquema de 16-18 cilindros, añadiendo a los previos la toma de 2 cilindros más por lóbulo de la zona etiquetada como “Estroma fibromuscular anterior” y de la “Zona Trapezoidal apical”. (figura 9)

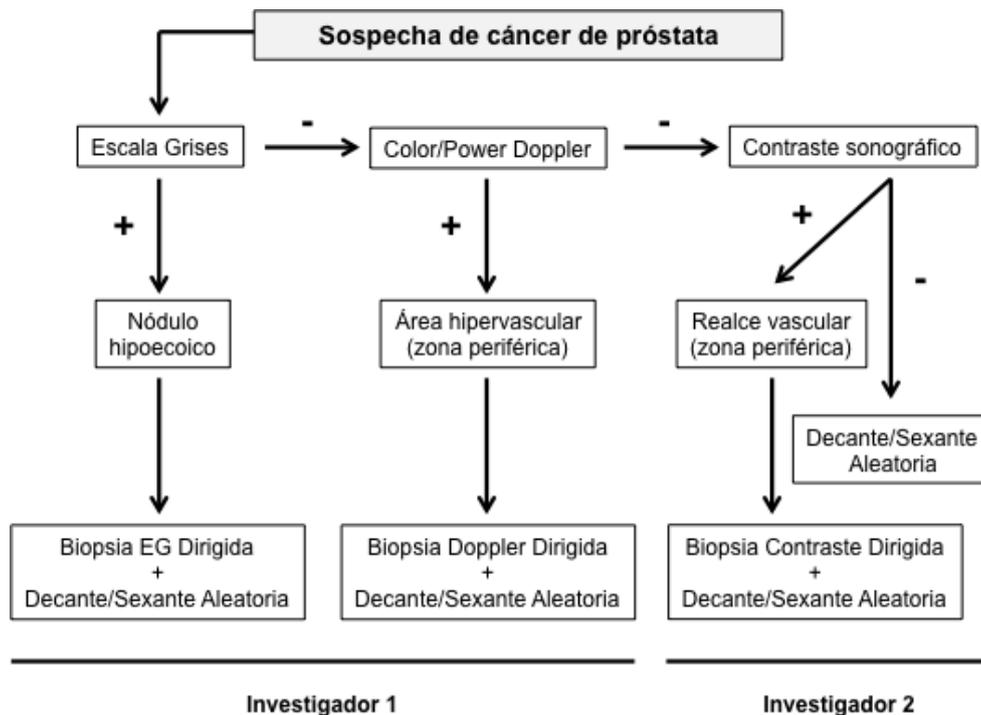
Figura 9. Esquema de biopsia prostática 10C (Primeras biopsias).



Así, el procedimiento comenzaba con la realización por parte de uno de los investigadores (S.A), del estudio con la escala de grises y power doppler, seleccionando aquellas zonas sospechosas sugestivas de malignidad (nódulos hipoecoicos y áreas hipervasculares en ZP) para biopsiarlas más tarde. A continuación entraba en escena el segundo investigador (F.D) para valorar la próstata tras la infusión del contraste y localizaba aquellas zonas que presentaron un realce vascular manifiesto con respecto al estudio sin contraste, procediendo a la biopsia contraste-dirigida (1-2 cilindros). Las primeras muestras de tejido se obtuvieron siempre tras el estudio con contraste por parte del segundo investigador, para evitar que las muestras tomadas inicialmente

alteraran la señal del contraste. Este dato es importante, ya que a la hora de obtener y analizar los resultados, la realización inicial de la biopsia contraste-dirigida no alteró la arquitectura intraprostática para, posteriormente, llevar a cabo la biopsia aleatoria. Si se hubiera planteado un protocolo de trabajo con la realización inicial de la biopsia aleatoria, ésta sí hubiera artefactado la exploración con contraste y los resultados no hubieran sido comparables estadísticamente, al influir directamente una variable en otra (“Biopsia contraste-dirigida” vs “Biopsia Aleatoria”). Posteriormente, el primer investigador realizó la biopsia escala de grises-dirigida y power doppler-dirigida y si no se objetivaba lesión alguna, daba por finalizada la exploración con la biopsia sextante/decante lateralizada aleatoria.

El algoritmo de biopsia del estudio queda expuesto en el siguiente esquema:



3.5.5. ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS MUESTRAS REMITIDAS

Cada cilindro que se obtenía en la exploración, se introdujo individualmente en frascos estériles con formol al 10% etiquetados con la zona biopsiada (“Zona sospechosa”, “ZP craneal derecha”, “apical izquierda”, etc) y con el nombre y número de historia clínica del paciente. Posteriormente se enviaron al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio, dónde se cortaban y teñían con hematoxilina-eosina, analizándose al microscopio. El patólogo nos informó sobre el grado de Gleason (si había muestra suficiente para determinarlo) e indicó el porcentaje de afectación tumoral en cada cilindro.

Se realizaron tres copias del informe anatomopatológico: una permanecía en el Servicio de Anatomía Patológica, otra en la historia clínica del paciente y la última en el archivo anatomopatológico de nuestro Servicio.

3.5.6. REGISTRO DE LOS DATOS

Los datos se registraron en una base de datos confeccionada específicamente para el estudio con el programa *FileMaker*[®] 5.0 para Macintosh (figura 4). La base de datos se compuso a modo de campos o fichas desplegadas individuales (previamente definidos según nuestro criterio) dentro de cada paciente, lo cual nos permitió fácilmente su cumplimentación y posterior análisis estadístico. Al finalizar cada exploración se introdujeron en el ordenador de la *Unidad de Ecografía y Biopsia* los siguientes datos relativos al paciente y a la exploración:

“Datos clínicos y datos de filiación del paciente”:

- Nombre y dos apellidos y N° de historia clínica.
- Fecha de la exploración.
- Edad (años).
- Tacto rectal: Con varios campos definidos: Normal, adenoma, nódulo lóbulo derecho-izquierdo y nódulo bilateral.
- PSA total y Cociente PSA libre/PSA total (%).

“Escala de grises (EG)”:

- Volumen prostático y volumen de la Zona Transicional (ZT) (cc/mL).
- Afectación de las vesículas seminales, integridad capsular y del ángulo prostatoseminal.
- Presencia o ausencia de nódulo hipoecoicos.
- Localización del nódulo hipoecoico (ZP craneal, ZP medial, ZP apical y/o ZT).
- Descripción ecográfica del estudio: se detallaron también la presencia de calcificaciones intraprostáticas, quistes de retención en ZT, presencia de crecimiento prostático intravesical y la heterogeneidad de la glándula.

“Doppler y contraste (CD/PD)”:

- Infusión de contraste.
- Presencia o ausencia de zonas hipervasculares en ZP y ZT.
- Descripción detallada del número y localización de las lesiones doppler-contraste sospechosas.
- Caracterización de las lesiones sospechosas en función de los hallazgos en ETR, doppler y contraste, definidas como: Por ejemplo, “EG +, PD +, CONT +”.
- Medida de los Índices de resistencia vascular.

“Biopsia”:

- Orden de biopsia: primera, segunda, tercera o cuarta.
- Número de cilindros obtenidos.
- Localización del cilindro sospechoso: “ZP lóbulo derecho medial”, por ejemplo.
- Descripción general de la biopsia realizada.

“Anatomía Patológica”:

- Presencia o ausencia de cáncer prostático.
- Grado de Gleason.
- Carga tumoral.
- Descripción anatomopatológica de cada cilindro obtenido etiquetándolos como: “Normal, HBP, PIN, adenocarcinoma, carcinoma transicional,

prostatitis crónica, atrofia lobulillar, proliferación microacinar atípica (ASAP), muestra insuficiente”.

“Informe final del procedimiento”

Si la biopsia se solicitó desde el Centro de Especialidades adscrito a nuestra área de salud, se obtenían dos ejemplares del procedimiento: uno permanecía en la historia clínica (junto con las imágenes impresas de la exploración), y el otro se le entregaba al paciente para que lo presentara en la Consulta del Ambulatorio dónde se realizó el seguimiento.

De esta manera, se evitó la pérdida del informe si la historia no llega al Ambulatorio desde el Hospital. Si el seguimiento del paciente se realizaba en la Consulta Externa de nuestro hospital, se emitía un solo informe de la exploración, el cual se archivaba en la historia clínica.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

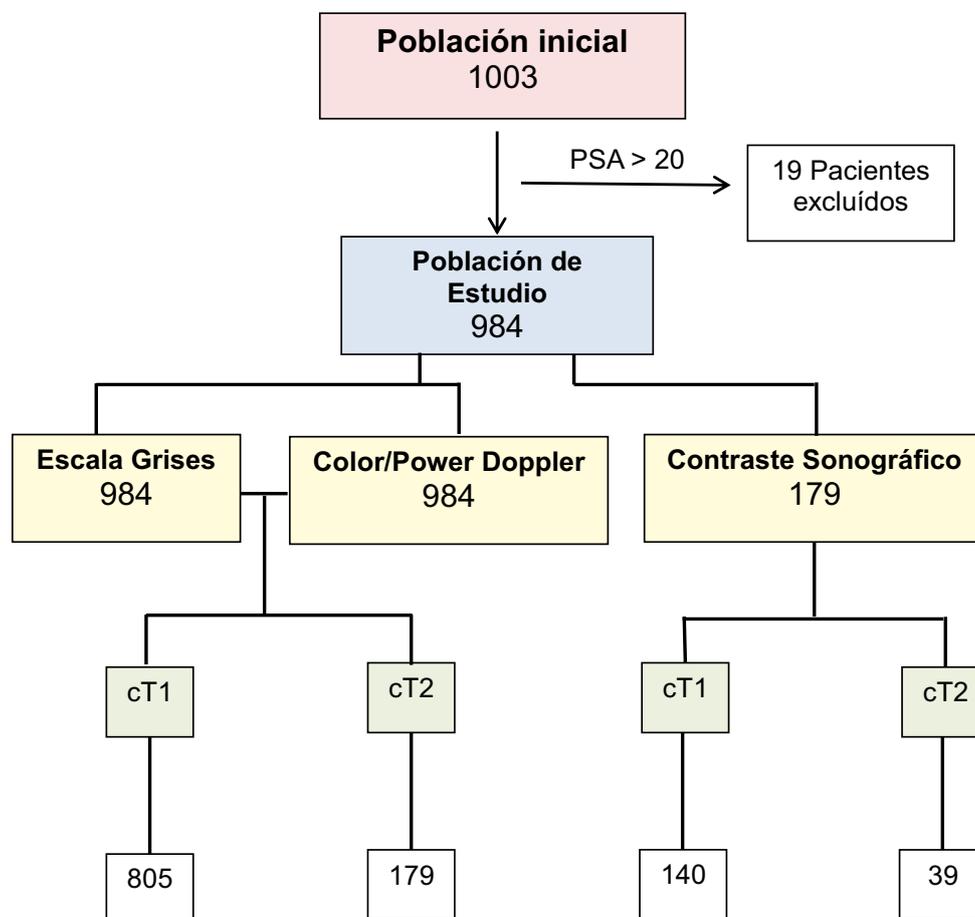
4.1. FASE ANALÍTICA

Se incluyeron en el estudio un total de 1003 pacientes a los que se les realizó una biopsia prostática por sospecha clínica de cáncer de próstata, de acuerdo a los criterios de inclusión (PSA < 20 ng/ml y/o tacto rectal sugestivo de malignidad). Teniendo esto en cuenta, se excluyeron del estudio 19 pacientes por presentar un PSA > de 20 ng/mL.

Finalmente, el análisis se llevó a cabo sobre una población de 984 pacientes. Todos ellos fueron sometidos a una ETR y a un análisis ecográfico de la próstata con power doppler, por lo que la población de pacientes con escala de grises/power doppler se consideró la misma a la hora de determinar las tasas de detección y/o prevalencia. Además del estudio con escala de grises y power doppler, se administró contraste sonográfico a 179 pacientes (18,2%) de los 984. Tanto en el grupo sin contraste como en aquel a los que se administró el mismo, se realizó una división por estadios clínicos según el tacto rectal en estadios cT1 (tacto rectal normal ó adenomatoso) y cT2 (nódulo pétreo palpable).

En el grupo sin contraste (n: 984), 805 pacientes se englobaron en el estadio cT1 y 179 pacientes en el estadio cT2. En el grupo con contraste (n:179), 140 pacientes correspondieron al estadio cT1 y 39 pacientes al estadio cT2.

El diagrama de flujo de la población puede observarse en el siguiente esquema:



La edad media de los pacientes fue de 64,3 años (Rango 41-80). En función de la edad, la población se distribuyó de la siguiente manera: 40-49 años: 0,8 % (8/984), 50-70 años: 78,4% (772/984), 71-80 años: 20,7% (204/984). El tacto rectal fue “adenomatoso” o “normal” en el 81,8% de los casos (805/984) y con “nódulo palpable” en el restante 19,2% (179/984).

El PSA total medio de 8,9 ng/ml (Rango 1,2 - 19,8) y un 68,5% (674/984) de los pacientes tuvieron un PSA 4-10 ng/mL. El Cociente PSA_t/PSA_I fue de 0,18 (Rango 0,001-0,82) y un PSA_d medio de 0,19 (Rango 0,001-1,35). El volumen prostático medio fue de 56,2 cc (Rango 7,7-219) y el Volumen ZT medio de 29,1 cc (Rango 34-185).

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes, según hallazgos histológicos (Cáncer SI / NO).

Variable	Cáncer NO	Cáncer SI	P valor
Nº Pacientes	610	374	< 0,001
Edad	63,2 ± 6,9	65,8 ± 6,8	< 0,001
PSAt	8,9 ± 3,75	8,8 ± 3,6	< 0,001
Cociente PSAI/PSAt	0,15 ± 0,07	0,21 ± 0,06	< 0,001
PSAd	0,13 ± 0,06	0,19 ± 0,09	< 0,001
Volumen P	59,6 ± 26,9	40,4 ± 18,2	< 0,001
Volumen ZT	31,5 ± 19,7	17,6 ± 11,2	< 0,001

* Edad: Edad media en años; PSAt: PSA total medio en ng/ml; CocientePSAI/PSAt: Cociente PSA libre/PSA total medio; PSAd: PSA densidad medio; VolumenP: Volumen prostático medio en cc; Volumen ZT: Volumen Zona Transicional medio en cc.

Con respecto al esquema de biopsia utilizado, el 20% (197/984) del total de las biopsias se realizaron siguiendo un esquema sextante más 2 cilindros de las zonas sospechosas y en el 80% (787/984) se realizó un esquema con 10 cilindros más 2 cilindros de las áreas sugestivas de malignidad en escala de grises, power doppler o contraste sonográfico.

El 79,8% (786/984) correspondió a primeras biopsias. El 13,1% (129/984) fueron segundas biopsias, el 4,3% (43/984) correspondieron a terceras biopsias y el 2,3% (23/984) a cuartas biopsias.

En la subpoblación a la que se administró contraste sonográfico (n:179), el 77% (138/179) de los pacientes tuvieron una edad < 70 años. El 78,2% (140/179) tuvieron un TR normal o adenomatoso (cT1), y en el 86,6% (155/179) de los casos el PSA fue 4-10 ng/mL. En esta subpoblación, el 91% (163/179) correspondió a primeras biopsias, el 7,8% (14/179) a segundas y el 1,2% (2/179) a terceras biopsias.

4.1.1. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EG, PD Y CS EN POBLACIÓN GENERAL

Se calcularon los test diagnósticos de sensibilidad (S), especificidad (E), exactitud, valores predictivos (VPP y VPN), Índice de Youden, razón de verosimilitud positiva y negativa (LHR+ y LHR-) y ORD, para la variable tacto rectal (TR) y para cada una de las variables de diagnóstico por imagen (EG, PD y CS).

Rendimiento diagnóstico tacto rectal

El rendimiento diagnóstico del tacto rectal en la población general de estudio se refleja en la tabla.

Tabla 6. Rendimiento diagnóstico del TR en la población general.

TR	Valor	IC (95%)
S (%)	30,7	25,94 - 35,56
E (%)	89,5	86,99 - 92,02
Ex (%)	67,1	64,19 - 70,16
VPP (%)	64,2	56,95 - 71,55
VPN (%)	67,8	64,54 - 71,12
Prev (%)	38	34,92 - 41,09
I.Youden	0,20	0,15 - 0,26
LHR +	2,93	2,22 - 3,87
LHR -	0,77	0,72 - 0,83
ORD	3,78	2,69 - 5,31

Rendimiento diagnóstico escala de grises

El rendimiento diagnóstico de la escala de grises en la población general de estudio se refleja en la tabla.

Tabla 7. Rendimiento diagnóstico de la EG en la población general.

EG	Valor	IC (95%)
S (%)	40,9	35,79 - 46,03
E (%)	73,6	70,03 - 77,19
Ex (%)	61	58,08 - 64,27
VPP (%)	48,7	43,04 - 54,41
VPN (%)	67	63,38 - 70,65
Prev (%)	38	34,92 - 41,09
I.Youden	0,15	0,08 - 0,21
LHR +	1,55	1,29 - 1,86
LHR -	0,80	0,73 - 0,88
ORD	1,93	1,46 - 2,53

Rendimiento diagnóstico Power doppler

El rendimiento diagnóstico del estudio con power doppler en la población general se refleja en la siguiente tabla.

Tabla 8. Rendimiento diagnóstico del PD en la población general.

PD	Valor	IC (95%)
S (%)	34,2	29,28 - 39,17
E (%)	78,5	75,18 - 81,87
Ex (%)	61,7	58,60 - 64,78
VPP (%)	49,4	43,14 - 55,70
VPN (%)	66	62,55 - 69,58
Prev (%)	38	34,92 - 41,09
I.Youden	0,13	0,07 - 0,19
LHR +	1,59	1,30 - 1,96
LHR -	0,84	0,77 - 0,91
ORD	1,90	1,42 - 2,53

Rendimiento diagnóstico Contraste sonográfico

El rendimiento diagnóstico tras la administración de contraste en la población general se refleja en la tabla.

Tabla 9. Rendimiento diagnóstico del CS en la población general.

CS	Valor	IC (95%)
S (%)	70,1	59,26 - 81,00
E (%)	48	37,85 - 58,23
Ex (%)	57,5	50,02 - 65,06
VPP (%)	50,4	40,53 - 60,41
VPN (%)	68	56,59 - 79,52
Prev (%)	43	35,48 - 50,55
I.Youden	0,18	0,04 - 0,32
LHR +	1,35	1,07 - 1,71
LHR -	0,62	0,42 - 0,93
ORD	2,17	1,16 - 4,05

4.1.2. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EG, PD Y CS POR ESTADIOS CLÍNICOS

Se calcularon los mismos test diagnósticos que en la población general, en función del estadio clínico por tacto rectal, en cT1 (“normal” o “adenomatoso”) y cT2 (“nódulo palpable en lóbulo derecho ó en lóbulo izquierdo”).

a) ESTADIO cT1

Rendimiento diagnóstico Escala de grises

El rendimiento diagnóstico de la EG en el estadio cT1 aparece reflejado en la siguiente tabla.

Tabla 10. Rendimiento diagnóstico de la EG en el estadio cT1.

EG	Valor	IC (95%)
S (%)	27,4	21,79 - 33,04
E (%)	76,7	73,10 - 80,38
Ex (%)	60,8	57,44 - 64,30
VPP (%)	35,8	28,93 - 42,79
VPN (%)	69	65,27 - 72,79
Prev (%)	32,1	28,88 - 35,46
I.Youden	0,04	-0,02 - 0,11
LHR +	1,18	0,92 - 1,51
LHR -	0,95	0,87 - 1,03
ORD	1,24	0,88 - 1,74

Rendimiento diagnóstico Power doppler

El rendimiento diagnóstico del estudio con PD en el estadio cT1 es el descrito en la siguiente tabla.

Tabla 11. Rendimiento diagnóstico del PD en el estadio cT1.

PD	Valor	IC (95%)
S (%)	27,4	21,79 - 33,04
E (%)	80,9	77,57 - 84,34
Ex (%)	63,7	60,34 - 67,11
VPP (%)	40,5	33,01 - 48,13
VPN (%)	70,1	66,51 - 73,81
Prev (%)	32	28,88 - 35,46
I.Youden	0,08	0,02 - 0,15
LHR +	1,44	1,11 - 1,87
LHR -	0,90	0,82 - 0,98
ORD	1,60	1,13 - 2,27

Rendimiento diagnóstico Contraste sonográfico

El rendimiento diagnóstico tras la administración de contraste en el estadio cT1 se puede apreciar en la tabla.

Tabla 12. Rendimiento diagnóstico del CS en el estadio cT1.

CS	Valor	IC (95%)
S (%)	70,6	57,10 - 84,07
E (%)	50,5	39,61 - 61,51
Ex (%)	57,8	49,32 - 66,39
VPP (%)	45	33,47 - 56,53
VPN (%)	75	63,21 - 86,79
Prev (%)	36,4	28,10 - 44,76
I.Youden	0,21	0,05 - 0,37
LHR +	1,43	1,08 - 1,88
LHR -	0,58	0,36 - 0,93
ORD	2,45	1,18 - 5,10

b) ESTADIO cT2

Rendimiento diagnóstico Escala de grises

El rendimiento diagnóstico de la EG en el estadio cT2 aparece reflejado en la siguiente tabla.

Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de la EG en el estadio cT2.

EG	Valor	IC (95%)
S (%)	71,8	62,96 - 80,68
E (%)	45,1	31,97 - 58,36
Ex (%)	62,2	54,67 - 69,75
VPP (%)	69,9	61,01 - 78,81
VPN (%)	47,4	33,87 - 61,05
Prev (%)	64	56,49 - 71,42
I.Youden	0,17	0,02 - 0,32
LHR +	1,31	1,02 - 1,69
LHR -	0,62	0,42 - 0,94
ORD	2,09	1,09 - 4,02

Rendimiento diagnóstico Power doppler

El rendimiento diagnóstico del estudio con PD en el estadio cT2 se describe en la siguiente tabla.

Tabla 14. Rendimiento diagnóstico del PD en el estadio cT2.

PD	Valor	IC (95%)
S (%)	49	39,29 - 58,89
E (%)	59,6	46,66 - 72,69
Ex (%)	52,9	45,16 - 60,66
VPP (%)	68,3	57,47 - 79,24
VPN (%)	39,7	29,30 - 50,27
Prev (%)	64	56,49 - 71,42
I.Youden	0,09	-0,07 - 0,24
LHR +	1,22	0,85 - 1,74
LHR -	0,85	0,65 - 1,12
ORD	1,42	0,75 - 2,68

Rendimiento diagnóstico Contraste sonográfico

El rendimiento diagnóstico tras la administración de contraste en el estadio cT2 se puede apreciar en la tabla.

Tabla 15. Rendimiento diagnóstico del CS en el estadio cT2.

CS	Valor	IC (95%)
S (%)	69,2	49,57 - 88,89
E (%)	38,4	8,17 - 68,75
Ex (%)	58,9	42,25 - 75,69
VPP (%)	69,2	49,57 - 88,89
VPN (%)	38,4	8,17 - 68,75
Prev (%)	66	50,59 - 82,74
I.Youden	0,08	-0,24 - 0,40
LHR +	1,13	0,68 - 1,86
LHR -	0,80	0,33 - 1,96
ORD	1,40	0,34 - 5,66

El rendimiento diagnóstico de las tres variables de diagnóstico por imagen evaluadas en nuestro estudio (escala de grises, power doppler y contraste sonográfico), tanto en la población global como por estadios clínicos, aparece resumido en la tabla 16.

Tabla 16. Rendimiento diagnóstico escala de grises, power doppler y contraste sonográfico, en la población global y por estadios.

	PG			ESTADIO cT1			ESTADIO cT2		
	EG	PD	CS	EG	PD	CS	EG	PD	CS
N	984	984	179	805	805	140	179	179	39
S	40,9	34,2	70,1	27,4	27,4	70,6	71,8	49	69,2
E	73,6	78,5	48	76,7	80,9	50,5	45,1	59,6	38,4
Ex	61	61,7	57,5	60,8	63,7	57,8	62,2	52,9	58,9
VPP	48,7	49,4	50,4	35,8	40,5	45	69,9	68,3	69,2
VPN	67	66	68	69	70,1	75	47,4	39,7	38,4
Prev	38	38	43	32	32	36,4	64	64	66
I You	0,15	0,13	0,18	0,04	0,08	0,21	0,17	0,09	0,08
LHR+	1,55	1,59	1,35	1,18	1,44	1,43	1,31	1,22	1,13
LHR-	0,80	0,84	0,62	0,95	0,90	0,58	0,62	0,85	0,80
ORD	1,93	1,90	2,17	1,24	1,60	2,45	2,09	1,42	1,40

*PG: Población General.

4.2. FASE DESCRIPTIVA

Se incluyeron en el estudio 984 pacientes a los que se les realizó una biopsia prostática por sospecha clínica de cáncer de próstata, de acuerdo a los criterios de inclusión (PSA < 20 ng/ml y/o tacto rectal sugestivo de malignidad). Todos los pacientes fueron sometidos a una ETR y a un análisis ecográfico de la próstata con PD, por lo que la población de pacientes con escala de grises/power doppler se consideró la misma a la hora de determinar las tasas de detección y/o prevalencia. De esta manera, la población quedó dividida en 984 pacientes a los que se les realizó el estudio con escala de grises/power doppler, y 179 pacientes (18,2%), a los que les administró contraste sonográfico.

En esta fase descriptiva, y con el objetivo de comparar la rentabilidad diagnóstica de la biopsia aleatoria frente a la biopsia dirigida (con EG/PD y con CS), se realizaron las siguientes determinaciones:

1. Tasas de Detección/Prevalencia tras EG/PD y tras CS, en la población global y por estadios clínicos (cT1 y cT2).
2. Tasas de Detección de la Biopsia Selectiva tras EG, PD y CS, en la población global y por estadios clínicos (cT1 y cT2).
3. Tasas de Detección de la Biopsia Aleatoria (BA) tras EG/PD y tras CS, en la población global y por estadios clínicos (cT1 y cT2).
4. Tasa de detección de la Biopsia selectiva por CS tras el análisis cilindro a cilindro (“per core”), en la población global y por estadios (cT1 y cT2).

En la fase descriptiva, también se realizó una comparación directa mediante el test de McNemar, entre la tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste y la tasa de detección de la biopsia aleatoria, en la población global y por estadios clínicos.

4.2.1. TASAS DE DETECCIÓN/PREVALENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA

4.2.1.1. TASAS DE DETECCIÓN/PREVALENCIA CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA POBLACIÓN GLOBAL

Tasa de Detección/Prevalencia tras EG/PD

Se consideró la misma población al grupo de pacientes con escala de grises y power doppler, ya que a todos los pacientes a los que se les realizó un estudio con escala de grises fueron también sometidos a un análisis con power doppler. Así, de los 984 pacientes de la población global tras la escala de

grises/power doppler, 374 tuvieron cáncer de próstata. La tasa de detección de cáncer de próstata en la población global tras la EG/PD fue del 38% (374/984).

De los 374 pacientes con cáncer prostático, 153 fueron “EG positiva” (“nódulo hipoecoico en la ZP de la próstata”), 221 “EG negativa” (“ausencia de nódulo hipoecoico en la ZP”), 128 fueron “PD positivo” (“realce circunscrito de la señal PD en la ZP”) y 246 “PD negativo” (“ausencia de realce vascular con el PD en la ZP”).

Tasa de Detección/Prevalencia tras Contraste sonográfico

De los 179 pacientes a los que se les administró contraste, 77 tuvieron cáncer de próstata. La tasa de detección de cáncer de próstata en la población global tras la administración de CS fue del 43% (77/179).

De los 77 pacientes con cáncer de próstata, 54 fueron “CS positivo” (“realce vascular aumentado en ZP tras la administración del CS”) y 23 “CS negativo” (Ausencia de realce vascular en ZP tras la administración del CS”).

En esta subpoblación con contraste sonográfico se objetivó un Gleason \geq 7 en el 55% de los casos (42/77) frente al 45% (35/77) de casos en los que se determinó un Gleason \leq 6.

4.2.1.2. TASAS DE DETECCIÓN/PREVALENCIA CÁNCER DE PRÓSTATA POR ESTADIOS CLÍNICOS

a) ESTADIO cT1

Tasa de Detección/Prevalencia tras EG/PD

De los 805 pacientes de la población global y estadio cT1, 259 tuvieron cáncer de próstata. La tasa de detección de cáncer de próstata en el estadio cT1 tras la realización de la escala de grises/power doppler fue del 32% (259/805).

De los 259 pacientes con cáncer de próstata, 71 fueron “EG/PD positivo” y 188 “EG/PD negativo”.

Tasa de Detección/Prevalencia tras Contraste

De los 140 pacientes a los que se les administró contraste con estadio cT1, 51 tuvieron cáncer de próstata. La tasa de detección de cáncer de próstata en el estadio cT1 tras la administración del contraste sonográfico fue del 36% (51/140).

De los 51 pacientes con cáncer de próstata, 36 fueron “CS positivo” y 15 “CS negativo”.

b) ESTADIO cT2

Tasa de Detección/Prevalencia tras EG/PD

De los 179 pacientes de la población global y estadio cT2, 110 tuvieron cáncer de próstata.

La tasa de detección de cáncer de próstata en el estadio cT2 tras la realización de la escala de grises/power doppler fue del 61,4% (110/179).

De los 110 pacientes con cáncer de próstata, 79 fueron “EG positiva”, 31 “EEG negativa”, 54 “PD positivo” y 56 “PD negativo”.

Tasa de Detección/Prevalencia tras Contraste

De los 39 pacientes a los que se les administró contraste con estadio cT2, 26 tuvieron cáncer de próstata. La tasa de detección de cáncer de próstata en el estadio cT2 tras la administración del contraste fue del 66% (26/39).

De los 26 pacientes con cáncer de próstata, 18 fueron “CS positivo” y 8 “CS negativo”.

Tabla 17. Tasas de Detección/Prevalencia de Cáncer de próstata (CaP) en la población global y por estadios clínicos.

	PG	Estadio cT1	Estadio cT2
EG/PD	38%	32%	61,4%
N	984	805	179
CS	43%	36%	66%
N	179	140	39

4.2.2. TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA (BS)

4.2.2.1. TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA EN LA POBLACIÓN GLOBAL

Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Escala de grises

De los 984 pacientes de la población global sometidos a la escala de grises, 105 se catalogaron específicamente como “EG positiva” y “CaP positivo”, es decir, que se biopsió selectivamente con 1-2 cilindros esta zona escala de grises sospechosa sospechosa (“nódulo hipoecoico en la ZP de la próstata”). Así, la tasa de detección selectiva de las zonas sospechosas tras la escala de grises fue del 10,6% (105/984).

Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Power doppler

De los 984 pacientes de la población global sometidos al power doppler, 81 se catalogaron específicamente como “PD positivo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección selectiva de las zonas sospechosas tras el power doppler (“aumento vascularización circunscrita con PD en la ZP”) fue del 8,2% (81/984).

Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Contraste

De los 179 pacientes de la población global sometidos al contraste sonográfico, 44 se catalogaron específicamente como “CS positivo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección de las zonas sospechosas tras el contraste (“realce vascular aumentado en ZP tras CS”) fue del 24,5% (44/179).

4.2.2.2. TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA POR ESTADIOS CLÍNICOS**a) ESTADIO cT1****Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Escala de grises**

De los 805 pacientes de la población global sometidos a la escala de grises con estadio cT1, 45 se catalogaron específicamente como “EG positiva” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección selectiva tras la escala de grises en este estadio fue del 5,6% (45/805).

Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Power doppler

De los 805 pacientes de la población global sometidos al power doppler con estadio cT1, 34 se catalogaron específicamente como “PD positivo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección selectiva el power doppler en este estadio fue del 4,2% (34/805).

Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Contraste

De los 140 pacientes de la población global sometidos al contraste sonográfico con estadio cT1, 23 se catalogaron específicamente como “CS positivo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección selectiva tras el contraste en este estadio fue del 16,4% (23/140).

b) ESTADIO cT2**Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Escala de grises**

De los 179 pacientes de la población global sometidos a la escala de grises con estadio cT2, 58 se catalogaron específicamente como “EG positiva” y “CaP positivo”, tras el análisis selectivo de los cilindros recogidos de esta zona sospechosa. Así, la tasa de detección selectiva tras la escala de grises en este estadio fue del 32,4% (58/179).

Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Power doppler

De los 179 pacientes de la población global sometidos al power doppler con estadio cT2, 40 se catalogaron específicamente como “PD positivo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección selectiva el power doppler en este estadio fue del 22,3% (40/179).

Tasa de Detección de la Biopsia Selectiva tras Contraste

De los 39 pacientes de la población global sometidos al contraste sonográfico con estadio cT2, 17 se catalogaron específicamente como “CS positivo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección selectiva tras el contraste en este estadio fue del 43,5% (17/39).

Tabla 18. Tasas de Detección de la Biopsia Selectiva tras EG, PD y CS, en la población global y por estadios.

	PG*	Estadio cT1	Estadio cT2
EG	10,6% (105/984)	5,6% (45/805)	32,4% (58/179)
PD	8,2% (81/984)	4,2% (34/805)	22,3% (40/179)
CS	24,5% (44/179)	16,4% (23/140)	43,5% (17/39)

*PG: Población global.

4.2.3. TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA ALEATORIA (BA)

4.2.3.1. TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA ALEATORIA EN LA POBLACIÓN GLOBAL

Tasa de Detección de la Biopsia Aleatoria tras EG/PD

Se consideró la misma población al grupo de pacientes con escala de grises y power doppler, ya que a todos los pacientes a los que se les realizó un estudio con escala de grises fueron también sometidos a un análisis con power doppler. Así, de los 984 pacientes de la población global, 374 tuvieron cáncer de próstata y 293 se definieron como “EG/PD negativo” y “CaP positivo”.

La tasa de detección de la biopsia aleatoria en la población global tras el estudio con EG/PD fue del 29,7% (293/984).

Tasa de Detección de la Biopsia Aleatoria tras CS

De los 179 pacientes a los que se les administró contraste, 77 tuvieron cáncer de próstata y 75 se definieron como “CS negativo” y “CaP positivo”. La tasa de detección de la biopsia aleatoria en la población global tras la administración de contraste fue del 41,8% (75/179).

4.2.3.2. TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA ALEATORIA POR ESTADIOS CLÍNICOS**a) ESTADIO cT1****Tasa de Detección de la Biopsia Aleatoria tras EG/PD**

De los 805 pacientes de la población global sometidos a escala de grises/power doppler con estadio cT1, 225 se catalogaron como “EG/PD negativo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección de la biopsia aleatoria tras la escala de grises/power doppler en este estadio fue del 27,9% (225/805).

Tasa de Detección de la Biopsia Aleatoria tras Contraste

De los 140 pacientes de la población global sometidos al contraste sonográfico con estadio cT1, 49 se catalogaron como “CS negativo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección de la biopsia aleatoria tras el contraste en este estadio fue del 35% (49/140).

b) ESTADIO cT2**Tasa de Detección de la Biopsia Aleatoria tras EG/PD**

De los 179 pacientes de la población global sometidos a escala de grises/power doppler con estadio cT2, 70 se catalogaron como “EG/PD negativo” y “CaP positivo”. Así, la tasa de detección de la biopsia aleatoria tras escala de grises/power doppler en este estadio fue del 39,1% (70/179).

Tasa de Detección de la Biopsia Aleatoria tras Contraste

De los 39 pacientes de la población global sometidos al contraste con estadio cT2, 26 se catalogaron como “CS negativo” y “CaP positivo”, de forma que la tasa de detección de la biopsia aleatoria tras el contraste en este estadio fue del 66,6% (26/39).

Tabla 19. Tasas de Detección de la Biopsia Aleatoria tras EG/PD y CS, en la población global y por estadios.

	PG*	Estadio cT1	Estadio cT2
EG/PD	29,7% (293/984)	28% (225/805)	39,1% (70/179)
CS	41,8% (75/179)	35% (49/140)	66,6% (26/39)

*PG: Población global.

Tabla 20. Tasas de detección de CaP (detección global, biopsia selectiva y biopsia aleatoria) para EG, PD y CS, en la población global y por estadios clínicos.

	GLOBAL			ESTADIO cT1			ESTADIO cT2		
	TDGL	BS	BA	TDGL	BS	BA	TDGL	BS	BA
<u>EG</u>	38% 374/984	10,6% 105/984	29,7% 293/984	32% 259/805	5,6% 45/805	28% 225/805	66% 110/179	32,4% 58/179	39,1% 70/179
N	984	984	984	805	805	805	179	179	179
<u>PD</u>	38% 374/984	8,2% 81/984	29,7% 293/984	32% 259/805	4,2% 34/805	28% 225/805	66% 110/179	22,3% 40/179	39,1% 70/179
N	984	984	984	805	805	805	179	179	179
<u>CS</u>	43% 77/179	24,5% 44/179	41,8% 75/179	36% 51/140	16,4% 23/140	35% 49/140	66% 26/39	43,5% 17/39	66,6% 26/39
N	179	179	179	140	140	140	39	39	39

*TDGL: Tasa de detección global/prevalencia; BS: biopsia selectiva; BA: biopsia aleatoria; EG: Escala de grises; PD: Power doppler; CS: Contraste sonográfico.

4.2.4. COMPARACIÓN ENTRE LAS TASAS DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA Y DE LA BIOPSIA ALEATORIA EN EL GRUPO CON CONTRASTE SONOGRÁFICO, EN LA POBLACIÓN GLOBAL Y POR ESTADIOS CLÍNICOS

4.2.4.1. POBLACIÓN GLOBAL

Se realizó una comparación entre la tasas de detección de la biopsia selectiva con contraste y la biopsia aleatoria mediante el test de McNemar, en los 179 pacientes de la población global a los que se les administró contraste. Las tablas de contingencia dónde se comparan ambas proporciones pueden apreciarse en el anexo 1.

Así, se observó que la tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste fue del 24,5% frente al 41,8% de la biopsia aleatoria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0215$, con IC 95% 11,35-23,2).

Teniendo en cuenta que la tasa de detección/prevalencia de la población global con contraste es del 43% (77/179) y que esta tasa se puede considerar la tasa de detección de la biopsia aleatoria ampliada con contraste, así como que la tasa de detección de la biopsia aleatoria aislada es del 41,8%, se determinó el NNT mediante la fórmula $1 / \text{Tasa de detección de la BA ampliada con CS} - \text{tasa de detección de la BA aislada}$ ($1 / 0,43 - 0,418 = 1 / 0,012$). Se obtuvo un NNT de 83,33.

4.2.4.2. POR ESTADIOS CLÍNICOS

a) ESTADIO cT1

Se realizó una comparación entre la tasas de detección de la biopsia selectiva con contraste y la biopsia aleatoria mediante el test de McNemar, en los 140 pacientes con estadio cT1 a los que se les administró contraste. Las tablas de contingencia dónde se comparan ambas proporciones pueden apreciarse en el anexo final.

Así, se observó que la tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste fue del 16,4% frente al 35% de la biopsia aleatoria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$, con IC 95% 11,54-25,59).

b) ESTADIO cT2

Se realizó una comparación entre la tasas de detección de la biopsia selectiva con contraste y la biopsia aleatoria mediante el test de McNemar, en los 39 pacientes con estadio cT2 a los que se les administró contraste. Las tablas de contingencia dónde se comparan ambas proporciones pueden apreciarse en el anexo 1.

Así, se observó que la tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste fue del 43,5% frente al 66,6% de la biopsia aleatoria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$, con IC 95% 2,74-24,87).

Tabla 21. Comparación entre las tasas de detección de la Biopsia selectiva con CS y la biopsia aleatoria (BA), en la población global y por estadios clínicos.

	BS-CS*	BA*	P Valor	IC 95%*
Población Global	24,5%	41,8%	0,0215	11,35-23,27
Estadio cT1	16,4%	35%	< 0,0001	11,54-25,59
Estadio cT2	43,5%	66,6%	< 0,0001	2,74-24,87

*BS-CS: Biopsia selectiva con Contraste; BA: Biopsia aleatoria; IC 95%: Intervalo de confianza al 95% para la diferencia entre las proporciones según test de McNemar.

4.2.5. TASA DE DETECCIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA CON CS TRAS EL ANÁLISIS CILINDRO A CILINDRO (“PER CORE”). ANÁLISIS POST HOC

4.2.5.1. POBLACIÓN GLOBAL

Teniendo en cuenta que en el 80% de los casos de nuestra serie empleamos un esquema de biopsia con 10 cilindros (“aleatorios”) más 2 cilindros de las áreas sospechosas tras el contraste, para calcular nuestra tasa de detección “per core” en la población con contraste (n: 179), se obtuvieron un número total de 1790 cilindros relativos a la biopsia aleatoria y 358 cilindros tras la biopsia selectiva con contraste.

Así, nuestra tasa de detección cilindro a cilindro tras la biopsia selectiva con contraste en la población global, fue del 16% (57 cilindros positivos de los 358 totales) y la tasa de detección de la biopsia aleatoria tras el análisis cilindro a cilindro del 13,1% (236 de 1790 cilindros).

4.2.5.2. POR ESTADIOS CLÍNICOS

Dentro de la población con contraste (n: 179), 77 casos se identificaron como “Cáncer Próstata SI” y 102 como “Cáncer Próstata NO”. Los 77 casos de “Cáncer Próstata SI” se distribuyeron en 51 casos cT1 (tacto rectal “adenoma”) y 26 casos como cT2 (tacto rectal “nódulo palpable”).

En este subanálisis por estadios, seguimos tomando como referencia nuestro esquema de biopsia de 10 cilindros en la biopsia aleatoria y 2 cilindros más de las zonas sospechosas de malignidad con contraste.

a) ESTADIO cT1

En los 51 casos con estadio cT1, se objetivaron 31 cilindros positivos tras el análisis anatomopatológico de las zonas sospechosas con contraste y 144 cilindros positivos relativos a la biopsia aleatoria. De esta manera, la tasa de

detección cilindro a cilindro con contraste fue del 30,3% (31/102) y la tasa de detección de la biopsia aleatoria fue del 28% (144/510).

b) ESTADIO cT2

En los 26 casos con estadio cT2, se objetivaron 25 cilindros positivos tras el análisis anatomopatológico de las zonas sospechosas con contraste y 96 cilindros positivos relativos a la biopsia aleatoria. De esta manera, la tasa de detección cilindro a cilindro con contraste fue del 48% (25/52) y la tasa de detección de la biopsia aleatoria fue del 37% (96/260).

Tabla 22. Tasas de detección de la Biopsia CS-dirigida y de la biopsia aleatoria tras el análisis C-C en el grupo de CS, en la población global y por estadios clínicos.

	BS-CS C-C *	Nº Cilindros	BA*	Nº Cilindros
Población Global	16%	57/358	13,1%	236/1790
Estadio cT1	30,3%	31/102	28%	144/510
Estadio cT2	48%	25/52	37%	96/260

*Biopsia CS C-C: Biopsia dirigida por CS tras análisis cilindro a cilindro; BA: Biopsia aleatoria tras análisis cilindro a cilindro.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

A la vista de los resultados que hemos obtenido y según la gran mayoría de las series consultadas, consideramos muy importante diferenciar los datos y resultados en cuanto al estudio y análisis de la imagen ecográfica con escala de grises/power doppler y contraste sonográfico en la detección del cáncer de próstata, frente al rendimiento diagnóstico que se obtiene al plantear una u otra estrategia de biopsia (¿biopsia aleatoria, biopsia dirigida o biopsia combinada?).

Como se ha demostrado, muchas series publican sus resultados en base a la capacidad diagnóstica de los elementos de la imagen ecográfica (escala de grises/power doppler y contraste sonográfico) con parámetros diagnósticos como sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc. Se trataría de estudiar qué rendimiento diagnóstico obtenemos con cada elemento de diagnóstico por imagen (escala de grises/power doppler o contraste sonográfico), en una fase “pre-intervencionista”, es decir, antes de plantearse dónde y cuántos cilindros tomaremos en la biopsia. Otros grupos de trabajo, realizan un enfoque del problema diferente, analizando la imagen ecográfica y estableciendo el esquema de biopsia apoyados en los datos de la imagen, para definir un mayor o menor número de cilindros en función de las zonas sugestivas de malignidad, definiendo sus resultados, por tanto, después de realizar la biopsia (“post-intervencionista”).

Ante estos dos enfoques, es evidente que la interpretación de los resultados será totalmente diferente y difícilmente comparable. Por ello, consideramos importante incidir en este hecho, ya que nuestras conclusiones se fundamentarán en dos objetivos de trabajo diferentes y no necesariamente complementarios, aunque, como es lógico suponer, sí están relacionados.

Por tanto, nosotros optamos por realizar un proyecto combinado y presentar los resultados de los tests diagnósticos para cada elemento de trabajo (escala de grises/power doppler y contraste sonográfico) en una situación “pre-

biopsia”, y posteriormente, utilizar la información que estos elementos nos proporcionan para dirigir la biopsia hacia las zonas sospechosas (nódulos hipoecoicos y zonas hipervasculares en la zona periférica) y determinar una estrategia de biopsia óptima (“post-biopsia”). De esta forma, es posible obtener conclusiones más claras y bien definidas sobre el diagnóstico precoz del cáncer de próstata organoconfinado.

5.1. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

5.1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Las características clínicas de los pacientes fueron perfectamente extrapolables a una población más amplia (regional y nacional), ya que la prevalencia del cáncer de próstata es muy similar en todos los territorios de nuestro país, presentando ésta poca variabilidad geográfica. Al tratarse de un Hospital terciario y centro de referencia en muchas patologías, se podría pensar en una cohorte de pacientes más compleja y diferente a la de otros centros hospitalarios “no referentes” o de segundo/primer nivel. Por ese motivo, puede postularse que los resultados podrían no ser extrapolables al resto de pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata en otros ámbitos del territorio regional y/o nacional. No obstante, no parece que exista un sesgo significativo por este motivo, ya que los criterios de inclusión en los que se fundamenta la selección de pacientes son muy similares, si no idénticos, a aquellos utilizados en cualquier Servicio de Urología para indicar la realización de una biopsia prostática, siendo la población muy homogénea en este sentido.

Una limitación relativa a nuestra población de estudio fue la diferencia entre el número de pacientes a los que no se les administró contraste sonográfico (n: 984) y aquellos a los que sí (n: 179). Esta diferencia en el número de pacientes obedece a un problema económico, ya que el contraste sonográfico se dejó de suministrar al Centro cuando ya habíamos comenzado el estudio y sólo

se pudo emplear consecutivamente en 179 pacientes. Este problema se podría haber subsanado si hubiéramos calculado de inicio el número de pacientes a los que les administraríamos el contraste sonográfico y teniendo en cuenta el número de viales que se disponía en stock en el Hospital, cuestión que no se produjo. Es importante destacar, que la subpoblación de contraste sonográfico es idéntica a la “población global” (n: 984) en cuanto a los criterios de inclusión del estudio, determinándose las mismas variables clínicas, ecográficas y tras el estudio con power doppler. Se trata pues, de una misma población global de 984 pacientes, de los que, a 179, se les administra el contraste sonográfico y se evalúa el rendimiento diagnóstico del mismo en esta subpoblación.

También es importante mencionar, que no se aleatorizó de forma alguna a qué pacientes se les administraba contraste sonográfico y a cuales no. Se siguió un esquema consecutivo, es decir, que desde el primer paciente incluido en el estudio con sospecha clínica de cáncer de próstata se realizó la valoración con contraste sonográfico, y de forma consecutiva se fue administrando el contraste hasta finalizar existencias del mismo y completar los 179 pacientes que finalmente se incluyeron en esta subpoblación. Cuando se terminaron los viales de contraste, se continuó con el estudio realizando la valoración con escala de grises y power doppler a 805 pacientes más, cerrando el proyecto con una población global de 984 pacientes.

Además nuestra cohorte de pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata a los que realizamos la biopsia, es muy similar a la de otras series internacionales consultadas. (BOGERS 1999, FRAUSCHER 2005, SAUVAIN 2006, YANG 2008, ZHU 2010)

Los criterios de inclusión empleados para definir la población son aquellos en los que se fundamenta la indicación de una biopsia prostática por sospecha clínica de cáncer prostático en cualquier centro hospitalario europeo, por lo que no pueden considerarse una limitación en nuestro trabajo. Decidimos fijar el punto de corte del PSA_t en 4 ng/mL (en dos determinaciones sucesivas separadas 3-4 meses) apoyados, por un lado, en el hecho de que hasta la fecha

no existen estudios que demuestren a largo plazo que una reducción en el nivel de PSA detectará cánceres no palpables y clínicamente significativos, y por otro, que teniendo en cuenta la lenta historia natural de este tipo de neoplasia, las posibilidades de desarrollar un cáncer sintomático y/o agresivo con un PSA < 4 ng/mL es escasa. (HEIDENREICH 2009)

La utilización del Cociente PSAlibre/PSAtotal como criterio de inclusión, también es un elemento ampliamente utilizado para indicar la biopsia en muchos centros europeos. El punto de corte respecto al Cociente de PSA ha sido ampliamente debatido, y en Estados Unidos al igual que ocurre con el PSAtotal, suele reducirse este límite con respecto a Europa. Pero a pesar de ello, la gran mayoría de grupos de trabajo tanto americanos como europeos lo fijan en 0,18-0,20.

5.1.2. VARIABLES DEL ESTUDIO: ECOGRÁFICAS, PD Y CS

Las limitaciones específicas de cada variable de diagnóstico por imagen (escala de grises, power doppler y contraste sonográfico) ya se han definido previamente, pero es importante mencionar algunas consideraciones en alguna de ellas que suponen una limitación en nuestro trabajo.

Por ejemplo, no se realizó una correlación entre el grado de realce vascular encontrado en el estudio con power doppler y el Gleason posterior de la biopsia y/o en la pieza de la prostatectomía, cuestión que no fue objetivo inicial de este proyecto. Para ello hubiera sido necesario definir varios patrones de realce vascular y correlacionarlos con los datos de la biopsia, o utilizar alguna herramienta informática (software) complementaria que permitiera definir y cuantificar de manera objetiva el número de pixels en la imagen ecográfica y poder establecer una relación entre este mayor o menor realce vascular con los datos anatomopatológicos. Si bien no disponíamos de esta ayuda técnica, no establecer una relación entre los hallazgos del doppler (mayor o menor realce)

con la presencia de cánceres más o menos agresivos (Gleason $< \text{ó} >$ de 7), puede considerarse una limitación en nuestro proyecto y una futura línea de investigación en sucesivos estudios.

También se puede considerar una limitación de este trabajo el haber mezclado en la misma población de estudio dos esquemas de biopsia prostática diferentes (6 cilindros + 2 y 10 cilindros + 2), cuestión que se debe, como ya se ha comentado, al cambio en la estrategia de biopsia con un mayor número de cilindros que se fue adoptando en todos los grupos de trabajo mientras realizábamos el estudio. Aún así, el 80% de las biopsias se realizaron siguiendo un esquema de 10 cilindros + 2, por lo que el grueso de los resultados presentados son relativos a este esquema. Tampoco se diferenciaron los resultados en función de si se trataba de primeras (79,8%), segundas, terceras o cuartas biopsias, cuestión que se puede considerar una importante limitación en nuestro estudio.

Con respecto a los los Índices de Resistencia vascular, es importante mencionar que, aunque sí observamos unos Índices vasculares mayores (cercanos a 1) y unas velocidades sistólicas más altas en las zonas sospechosas con el power doppler y con contraste sonográfico, no establecimos una correlación histológica posterior entre estos Índices y las lesiones sugestivas de malignidad, siendo ésta también una limitación importante de este proyecto.

También encontramos limitaciones relativas al empleo del contraste sonográfico, como el aumento del coste económico del procedimiento, un mayor tiempo de exploración y la subjetividad en su interpretación (examinador dependencia).

El tiempo de exploración se incrementó únicamente en unos 10 minutos por paciente (preparación del contraste y espera hasta el realce de la señal), poco considerable a nuestro entender cuando se está realizando una exploración como la biopsia prostática en la que debemos ser lo más exactos posible al descartar un cáncer de próstata.

El tema del coste económico sí que puede considerarse un inconveniente en nuestro proyecto, ya que no pudimos continuar con la administración del contraste al tratarse de un elemento muy caro, según la administración. Además, sus fundamentos en el diagnóstico del cáncer de próstata son controvertidos para aceptar su uso rutinario, siendo este uno de los objetivos de nuestro trabajo. La utilización del contraste sonográfico supuso un aumento del coste del procedimiento en unos 50 euros por paciente (cada vial de contraste con precio de 100 euros puede emplearse en 2 pacientes, y el tiempo de exploración se incrementó únicamente en unos 10 minutos/pac (preparación del contraste y espera hasta el realce de la señal), poco considerable a nuestro entender cuando se está realizando una exploración como la biopsia prostática en la que debemos ser lo más exactos posible al descartar un cáncer de próstata. Esto nos llevó a incluir un menor número de pacientes (n: 179) con respecto a la población inicial con escala de grises/power doppler (n: 984), siendo esta cuestión una importante limitación en nuestro proyecto, ya que el número de pacientes es considerablemente menor en la subpoblación de contraste.

Estudios como el Multicéntrico de Wink y cols del 2008 apoyan esta afirmación y expresan que en un futuro serán necesarias menos biopsias si se perfeccionan y extienden elementos de diagnóstico por imagen como la biopsia contraste-dirigida. En la tabla 4 podemos apreciar las diferentes series y resultados del empleo del contraste en el diagnóstico del cáncer de próstata, según este estudio multicéntrico del 2008. (WINK 2008)

Tabla 4. Resultados del Estudio Europeo Multicéntrico con PD-Contraste. (WINK 2008)

	AUTORES	N	TÉCNICA	RESULTADOS
DIAGNÓSTICO: Localización- correlación con pieza PR	Sedelaar 2001	7	PD-Contraste	Mayor capacidad para visualizar zonas con incremento de densidad microvascular.
	Goossen 2003	29	PD-Contraste	Diagnóstico de lesiones sospechosas en función del tiempo máximo de realce del contraste
	Unal 2000	59	3D PD-Contraste	El mejor predictor diagnóstico del CaP es la combinación entre 3D-PD-Contraste y el nivel de PSA.
DIAGNÓSTICO: Biopsias Dirigidas por Contraste	Frauscher 2002	230	PD-Contraste	Misma tasa de detección en las biopsias dirigidas, aunque con menos cilindros, que en la biopsia sistemática.
	Pelzer 2005	380	PD-Contraste	Mayor capacidad del PD-Contraste en caracterizar lesiones sospechosas frente a ETR. Uso combinado del PD-Contraste y biopsia aleatoria permite una mayor tasa de detección del CaP (37,6%)
	Mitterberger 2007	100	PD-Contraste	Mayor tasa de detección de CaP en biopsias selectivas con contraste que en la randomizada.
	Mitterberger 2007	36	PD-Contraste	Estudio con contraste tras la administración de inhibidores de 5- alfa-reductasa, que reducen el flujo sanguíneo intraglandular.
	Mitterberger 2007	690	PD-Contraste	La biopsia contraste dirigida diagnostica globalmente más CaP que la randomizada y detecta CaP con mayor Gleason.
	Palwein 2008	20	PD-Contraste	<i>Resultados preliminares:</i> Mejora en la detección del CaP.

	AUTORES	N	TÉCNICA	RESULTADOS
	Fraucher 2008	-	PD-Contraste	<i>Resultados preliminares:</i> Biopsias selectivas con PD-Contraste detectan más CaP que la biopsia randomizada, en una población de screening.
<u>TRATAMIENTO</u>	Elckersley 2002	36	PD-Contraste	Monitorización de respuesta al tratamiento hormonal con antiandrógenos, de forma similar al PSA.

Adaptada de Wink y cols, Eur Urol 2008;54(5):982-992.

Muchos estudios se han realizado para intentar obviar la subjetividad de la exploración con contraste, desarrollando softwares informáticos que son capaces de objetivar el mayor o menor grado de realce vascular en función del número de pixels de la imagen (COSGROVE 1990) o relacionando el grado de realce vascular de la zona sospechosa en función del tiempo. (PALWEIN 2008, ZHU 2010)

El no disponer de estos elementos informáticos de ayuda al diagnóstico por imagen como en otras series, puede también considerarse una limitación de nuestro estudio, a pesar de la experiencia del examinador.

También se han descrito reacciones alérgicas a la administración del contraste sonográfico (eritema, prurito, etc), la gran mayoría locales (WINK 2008), y que podrían suponer una limitación para su utilización rutinaria. En nuestra serie, de los 179 pacientes a los que se les administró contraste, sólo en 2 de ellos (1,1%) se objetivó la presencia de eritema y prurito local en el momento de la administración, que se resolvieron con frío local y toma de antihistamínico oral durante unos días al finalizar la exploración. En ninguno de ellos fue necesario suspender el procedimiento. Comprobamos que administrando el contraste “en bolo” en vena, como en la gran mayoría de los estudios publicados, estos efectos locales eran muy poco frecuentes.

5.1. ANÁLISIS Y DESARROLLO DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO

5.1.1. ANÁLISIS DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA IMAGEN ECOGRÁFICA: ESTUDIO CON ESCALA DE GRISES, POWER DOPPLER Y CONTRASTE SONOGRÁFICO

Estudio de la imagen con EG y PD

Existen en la literatura gran variedad de estudios y series sobre el empleo y rendimiento diagnóstico de la escala de grises, power doppler y contraste sonográfico en el cáncer de próstata, aunque su diseño (número de pacientes, técnica de exploración, parámetros de la imagen ecográfica, etc), objetivos, resultados y conclusiones son muy diferentes, siendo difícil realizar una comparación adecuada de todos ellos. Además, la gran mayoría de estos estudios con power doppler son antiguos (1997-2006), ya que inicialmente fueron muchos los que se publicaron al tratarse de un elemento diagnóstico, en teoría muy prometedor y que ahorraría significativamente el número de biopsias a realizar, cuestión que hoy día no se ha podido demostrar.

Muchas series (la gran mayoría) publican sus resultados en base a parámetros o tests diagnósticos como Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos. Otras series los expresan según las tasas de detección diagnóstica específica de cada técnica (Biopsia selectiva tras escala de grises, power doppler o contraste sonográfico), comparando éstas con la tasa de la biopsia aleatoria aislada. Esta cuestión se discutirá más adelante en el apartado de estrategia biopsica.

En nuestro estudio realizamos ambas determinaciones. Por un lado, calculamos los parámetros Sensibilidad, Especificidad, Exactitud, Valores predictivos, Razones de verosimilitud, Índice de Youden, etc, globalmente y por estadios, como puede apreciarse en las tablas del apartado "Resultados". Por otro, también se calcularon las tasas de detección que se describen en la literatura cuando se realiza un análisis de la estrategia biopsica ante la sospecha clínica de un cáncer de próstata, como la tasa de detección/prevalencia de

cáncer de próstata, la tasa de detección tras la biopsia selectiva (BS) para cada elemento de diagnóstico por imagen (escala de grises, power doppler y contraste sonográfico), la tasa de detección tras la biopsia aleatoria (BA) y la tasa de detección tras el análisis cilindro a cilindro (C-C) en el estudio con contraste. Estas determinaciones se calcularon globalmente y por estadios clínicos, para cada elemento diagnóstico.

Varias investigaciones sostienen que el color/power doppler es capaz de caracterizar de forma exacta los nódulos hipoecoicos en la zona periférica (como forma de manifestación por imagen más frecuente del cáncer prostático) y ayudar a identificar el lugar más apropiado para dirigir la biopsia sobre estas zonas sospechosas, en comparación con la escala de grises convencional. (SAUVAIN 1997, CHO 2000, TAKAHASHI 2002)

Tras un análisis de la literatura, encontramos que las series siguen siendo muy heterogéneas en cuanto a sus resultados, ya que para algunos grupos el power doppler ofrece un mayor rendimiento diagnóstico en cuanto a Sensibilidad pero con una Especificidad pobre, como la serie de Rifkin de 1993 con 619 pacientes y una Sensibilidad del 86%. Otros autores como Halpern en 2000 (n: 251) publica unos resultados totalmente opuestos, con una S: 27% y una E: 77%. (RIFKIN 1993, HALPERN 2000)

Autores como Sedelaar en 2001 tras el estudio de otras series previas, publica una Sensibilidad del color/power doppler aislado en el diagnóstico de cáncer de próstata no superior al 78% y una E: 87%, mejorando considerablemente el rendimiento de la ETR con una S: 17-57% y una E: 40-63%. Este autor presenta como principal limitación de la escala de grises el dato de que más del 56% de los casos de cáncer de próstata tienen una escala de grises normal, de ahí su pobre rendimiento diagnóstico como elemento aislado. También describe limitaciones en el manejo del power doppler, como sus falsos positivos y posibilidad de artefactos en la imagen con el movimiento, además de una baja especificidad, aunque se trata de un arma muy útil para dirigir la biopsia a las zonas sospechosas. (SEDELAAR 2001)

Kravchick y cols demostraron una mayor capacidad de detección diagnóstica del color/power doppler sobre las lesiones hipoecoicas de la próstata con flujo vascular en su interior (E: 97% y VPN: 68%), en comparación con aquellos focos cancerosos encontrados en zona isoecoicas y con doppler “negativo”, aunque la sensibilidad fue muy baja (S: 18%) y la serie corta (n: 70 pac). El mismo autor sobre una serie más amplia (n: 120 pac), publica una mejora estadísticamente significativa en la Sensibilidad (56,6% vs 67,4%) de la biopsia doppler-dirigida frente a la biopsia aleatoria. (KRAVCHICK 2003, 2004)

Cho y cols concluyen en su estudio que el doppler en general y el power doppler en particular, aumenta la capacidad diagnóstica de la escala de grises sobre lesiones hipoecoicas hipervascularizadas en la zona periférica de la próstata, con una sensibilidad del 80%, especificidad del 84%, VPP: 84% y VPN: 80%, aunque el número de pacientes es escaso (n: 39). (CHO 2000)

En la tabla 23 podemos observar el rendimiento diagnóstico del color/power doppler en otras series publicadas. Se puede apreciar que la gran mayoría son series antiguas de 1997 a 2004, con resultados muy variados, destacando las series de Okihara 2000 y Sauvain de 1997, por sus buenos resultados y por tratarse de series con un número de pacientes considerable. En cambio, otras series como la de Sakarya constan sólo de 39 pacientes, con resultados muy similares a los de Sauvain en 1997. (SAKARYA 1998)

Tabla 23. Rendimiento diagnóstico del Color/Power doppler en el cáncer de próstata.

Autor/Año	N*	S	E	VPP	VPN
Sauvain 1997	282	92	72	81	88
Sakarya 1998	36	90	75	82	88
Okihara 2000	170	98	78	59	99
Takahashi 2002	108	90	90	84	94
Remzi 2004	101	83	79	88	90
Delgado 2012	984	34,2	78,5	49,4	66

*N: Número de pacientes; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo negativo.

Los resultados más sorprendentes son los de Okihara, en su estudio con power doppler de lesiones prostáticas sospechosas con una sensibilidad del 98% y un valor predictivo negativo del 99%, un ahorro de biopsias del 60% cuando el power doppler fue negativo (102/170 pacientes) y la pérdida diagnóstica de un solo caso de cáncer (1/41 pacientes). (OKIHARA 2000)

Las series que más recientemente se han publicado sobre la utilidad aislada del power doppler en el diagnóstico del cáncer de próstata son la de Sauvain del 2006 y la de Boukadoum en 2009. Sauvain publica en esta serie de 579 pacientes una S: 87%, E: 73%, VPP: 78% y VPN: 84%, bastantes similares a su serie anterior de 1997 sobre menos pacientes (SAUVAIN 1997, 2006). En la serie de Boukadoum con 105 pacientes, se determinó una S: 44%, E: 96%, VPP: 84% y VPN: 80%, aunque la edad media de los pacientes fue elevada (71 años) y el nivel de PSA medio de 13 ng/mL, muy por encima del de otras series. (BOUKADOUM 2009)

En los últimos años se han ido publicando cada vez menos trabajos valorando la utilidad aislada del power doppler en el diagnóstico del cáncer de

próstata, muy probablemente porque los resultados no han sido los inicialmente esperados, apoyando esta idea el hecho de que las últimas publicaciones complementan el power doppler con el uso del contraste sonográfico, en un intento por mejorar la tasa de detección diagnóstica. Además muchos autores defienden la idea de que un estudio con color/power doppler sin hallazgos “patológicos” no debe excluir la realización de la biopsia prostática aleatoria, siendo necesarios otros elementos diagnósticos que incrementen el rendimiento del power doppler aislado. (FRAUSCHER 2002, KRAVCHICK 2004, TAKAHASHI 2002, SAUVAIN 2003)

Nuestros resultados globales con respecto a la escala de grises y el power doppler expresados en los índices diagnósticos S, E, VPP y VPN, entre otros, son los que aparecen en las tablas 7 y 8.

En nuestro estudio con power doppler obtuvimos una S: 34%, E: 78,5%, VPP: 49,4% y un VPN de 66%, muy similares a los resultados con la escala de grises. Estos resultados son considerablemente peores que los publicados por otros autores (tabla 23, con series 1997 a 2004), aunque la E y el VPN de nuestra serie son comparables a los resultados de Kravchick en 2003 y Sauvain en 2006. (KRAVCHICK 2003, SAUVAIN 2006)

No hay que olvidar que nuestra serie de 984 pacientes con power doppler aislado es la más larga publicada hasta la fecha y precisamente por eso, nuestros resultados se deben tener en cuenta. Metodológicamente hemos seguido un protocolo de trabajo muy parecido al de otras series más actuales (LINDEN 2007, AIGNER 2009, ZHU 2010, MITTERBERGER 2010), en cuanto a criterios de inclusión, características clínicas de los pacientes y parámetros técnicos de la imagen doppler ecográfica. Muchas de estas series, han sido fundamentales en el Estudio Multicéntrico Europeo con power doppler y contraste sonográfico sobre más de 3500 pacientes publicado por Wink en 2008, donde se extrajeron importantes conclusiones sobre la utilización del power doppler y contraste sonográfico en el diagnóstico del cáncer de próstata. Además, nuestra población presenta unas características clínicas (Edad, PSA y

VolumenP) perfectamente extrapolables a cualquier centro nacional y europeo, cuestión muy discutible en alguna de estas series de power doppler más antiguas, con poblaciones de estudio muy heterogéneas. (WINK 2008)

El análisis de la imagen ecográfica en nuestro proyecto, se completó con la determinación de las Razones de verosimilitud (Likelihood Ratio: LHR+ y LHR), Índice de Youden, Odds Ratio Diagnóstica (ORD) y el Número necesario para tratar (NNT), ofreciendo una información más completa y detallada del rendimiento diagnóstico de cada variable de diagnóstico por imagen (escala de grises, power doppler o contraste sonográfico), frente a otras series en las que únicamente se expresaron los resultados en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Así, calculamos el rendimiento diagnóstico de la escala de grises y del power doppler por estadios (cT1 y cT2), como puede apreciarse en la tabla comparativa (tabla 16).

Según nuestros resultados, el rendimiento diagnóstico del power doppler por estadios clínicos es un tanto contradictorio, ya que encontramos importantes diferencias entre aquellos casos sin nódulos palpables (tacto negativo o estadio cT1) frente a los casos con tacto rectal positivo (estadio cT2).

En el estadio cT1 ("CaP No palpable") el power doppler se mostró mucho más específico en el diagnóstico de CaP (E: 81%), con mayor exactitud diagnóstica (Ex: 63%) y con mayor VPN (70%), que en los casos con nódulo palpable (estadio cT2), cuestión, en principio, poco esperable puesto que detectamos un mayor número de cánceres con el power doppler en el estadio cT2 (> tasa de detección; 63% vs 32%) que en el estadio cT1. La única explicación que podemos dar es que el número de casos con estadio cT2 fue mucho menor que aquellos con estadio cT1 (172 vs 805). Probablemente si realizásemos un estudio con un mayor número de casos con enfermedad palpable, el rendimiento diagnóstico del power doppler sería mucho mejor y comparable con el rendimiento en el estadio cT1.

Como ya se ha comentado en el apartado “Sujetos y Método” y basándonos en nuestros objetivos iniciales, se excluyeron aquellos pacientes con estadio cT2b (“nódulo palpable bilateral”), porque pretendíamos estudiar nuestra capacidad diagnóstica en cánceres de próstata incipientes, y a ser posibles, no palpables, por eso la subpoblación con estadio cT1 fue la más numerosa (n: 805). Además, consideramos que en los casos con estadio cT2b, la probabilidad de enfermedad extraprostática es elevada, siendo éste un criterio de exclusión en nuestro proyecto.

De la misma manera, determinamos los Likelihood Ratio+, Likelihood Ratio-, y la Odds Ratio Diagnóstica (ORD), globalmente y por estadios, con resultados bastante demostrativos.

Teniendo en cuenta que los coeficientes de probabilidad <2 se consideran tests diagnósticos con muy poca fuerza diagnóstica, nuestros datos de ORD calculados sobre los coeficientes de probabilidad positivo y coeficientes de probabilidad negativo para la escala de grises y el power doppler son muy bajos: 1,93 para la escala de grises, 1,90 para el power doppler. Incluso en su división por estadios, los coeficientes de probabilidad del estudio con escala de grises y power doppler son muy poco concluyentes.

Se obtuvieron resultados muy parecidos cuando se calculó el Likelihood Ratio, que define la probabilidad de que un paciente con una escala de grises y power doppler “positivos”, tengan más probabilidad de padecer un cáncer de próstata frente a aquellos con escala de grises y power doppler “negativos”. Asumiendo que un buen test debe tener un Likelihood Ratio- cercano a 0 y un Likelihood Ratio+ lo más alto posible (no es posible especificar un límite superior exacto para el LHR+), nuestros resultados demuestran una escasa capacidad de la escala de grises y power doppler cuando son “negativos” en discriminar a los pacientes con la enfermedad (cáncer de próstata). Nuestros valores de LHR- de 0,62-0,95 refuerzan esta afirmación. Así, los valores de LHR+ en cuanto a la escala de grises y power doppler por debajo de 1,6 indican la escasa probabilidad de la escala de grises y power doppler cuando son “positivos” en diagnosticar el cáncer prostático.

Estos datos con respecto a la Odds Ratio Diagnóstica (ORD) y al Likelihood Ratio, se confirmaron con los obtenidos tras el cálculo del Índice de Youden, que refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos, de forma que, cuando más cercano es éste a 1, mejor es la prueba que se está evaluando. Nuestros resultados demuestran una escasa capacidad de la escala de grises y power doppler en discriminar entre verdaderos positivos y falsos positivos, representado en un Índice de Youden que no supera el 0,17, tanto en la población global como por estadios.

Estudio de la imagen con contraste

Existen numerosas publicaciones en las que se ha utilizado el contraste con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico de la escala de grises y power doppler, al mostrarse éstos insuficientes en el diagnóstico del cáncer de próstata. Al igual que ocurría con el power doppler, estas series son muy heterogéneas y se hace complicado realizar una comparación adecuada. Pero a pesar de que los resultados se siguen expresando de formas muy diferentes (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, tasas de detección cáncer de próstata global, tasas de detección cáncer de próstata tras biopsias dirigidas y análisis cilindro a cilindro, etc), es importante mencionar que encontramos una mayor homogeneidad en el diseño de los estudios y en la expresión de sus resultados en estas series con contraste que en aquellas con power doppler aislado, probablemente porque se trata de series más recientes, y porque la gran mayoría de los grupos se intentan fundamentar en parámetros de la imagen ultrasonográfica muy similares.

Aún así, el que nos encontremos ante series de no más de 3-4 años de antigüedad tiene también el inconveniente de que el desarrollo continuo del material técnico empleado (ecógrafos, softwares informáticos, etc), ha propiciado la aparición de un mayor número de “nuevas técnicas” de estudio con el contraste denominadas técnicas de imagen *no lineal* (Advanced Dynamic Flow,

Cadence Pulse Sequencing, imagen armónica (continua e intermitente), etc), lo cual hace también más difícil comparar unas series con otras. Estas nuevas técnicas nacen, fundamentalmente, con el objetivo de una mejor definición y caracterización de la imagen tras la infusión del contraste (facilitando la visualización de las lesiones sospechosas) y para evitar la subjetividad del explorador que realiza el procedimiento.

Nosotros realizamos un análisis con el contraste sonográfico utilizando la imagen armónica continua. No usamos otras técnicas más novedosas y objetivas (Advanced Dynamic Flow, Cadence Pulse Sequencing, o determinación curvas flujo/tiempo), al no disponer del software necesario, lo cual puede considerarse una limitación de nuestro estudio al emplear una técnica subjetiva. Series como la de Halpern en 2005 demuestran una mejora significativa en la tasas de detección de la biopsia contraste-dirigida utilizando la imagen armónica intermitente (IAI) frente a la biopsia aleatoria aislada (15,4% vs 10,4%), aunque sin diferencias con respecto a la imagen armónica continua (IAC) (HALPERN 2005). Este hallazgo y que en la literatura no existan otros estudios comparativos entre la imagen armónica intermitente y continua, junto con el hecho de que la cadencia de tiempo entre una imagen y otra en la imagen armónica intermitente no está perfectamente definida según el estudio que se consulte, nos llevó a decantarnos por la imagen armónica continua.

Desde la introducción del contraste sonográfico en el estudio por imagen del cáncer de próstata en 1997, muchos autores han defendido el uso combinado de escala de grises, power doppler y contraste sonográfico, para mejorar el rendimiento diagnóstico del cáncer de próstata frente a la capacidad diagnóstica aislada de cada técnica (sobre todo escala de grises y power doppler). (HALPERN 2001, ROY 2003, KARAMAN 2005)

Autores como Unal y cols concluyen que la combinación de escala de grises/ power doppler/contraste sonográfico y la determinación del PSA ofrece una Especificidad óptima del 100% (UNAL 2000). Alguno de ellos incluso defiende que, cuando se encuentre más desarrollada, la ecografía transrectal realizada

con contraste podría llegar a ser un arma útil en el screening de esta neoplasia. (HALPERN 2001)

Muchos grupos de trabajo incluyen en sus protocolos de diagnóstico por imagen la combinación power doppler y contraste sonográfico, con el objeto de mejorar la tasa de detección diagnóstica del cáncer de próstata, sobretodo cuando la primera biopsia es negativa. (ROY 2003, TAYMOORIAN 2007)

Bogers y cols realizaron un estudio con doppler ecográfico en 3D y contraste sonográfico (Levovist[®]) en 18 pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata (PSA > 4 ng/mL o tacto rectal sospechoso), obteniendo una sensibilidad del 85% y una especificidad 80% tras la infusión del contraste, frente a una sensibilidad del 38% en el estudio con power doppler aislado. Sin embargo este estudio no demostró una correlación entre el incremento en el realce vascular tras la infusión de contraste y los cilindros positivos obtenidos en la biopsia. Además, el número de pacientes fue escaso y el nivel medio de PSA elevado (18,6 ng/mL). (BOGERS 1999)

En la tabla 24 se compara el rendimiento diagnóstico de la combinación color doppler/power doppler y contraste sonográfico frente al doppler aislado, según algunas series publicadas. Como se puede apreciar en la misma, aunque el número de pacientes de estas series es escaso, la combinación color doppler/power doppler–contraste ofrece mejor rendimiento diagnóstico global que el color doppler/power doppler aislado, sobretodo en la serie de Roy, en la que se obtiene una mejora significativa de la sensibilidad (93% vs 54%) y del VPN (93% vs 63%). Además según Roy y cols la combinación color doppler/power doppler–contraste detectó más focos tumorales isoecoicos que el estudio sin contraste, con una ganancia en la sensibilidad del 20% (70% vs 90%), utilizando el medio de contraste Levovist[®]. (ROY 2003)

Tabla 24. Rendimiento diagnóstico de la combinación CD/PD-CS vs CD/PD aislado.

Autor/Año	Téc Diag	N	S	E	VPP	VPN
Unal 2000	CD/PD	30	77	86	81	85
	CD/PD + CS		87	79	81	85
Pepe 2003	CD/PD	34	80	56	-	-
	CD/PD + CS		88	55	-	-
Roy 2003	CD/PD	85	54	79	72	63
	CD/PD + CS		93	87	88	93
Karaman 2005	CD/PD	32	57	50	47	60
	CD/PD + CS		93	17	46	75
Delgado 2012	CD/PD	984	34,2	78,5	49,4	66
	CD/PD + CS	179	70,1	48	50,4	68

*CD/PD: Color Doppler/Power doppler; CS: Contraste sonográfico; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo negativo.

Pepe y cols demostraron en su estudio que el análisis con color doppler/power doppler y contraste sonográfico (también con Levovist[®]) de lesiones hipoecoicas hipervascularizadas en la próstata, ofrecía mayor rendimiento diagnóstico que el doppler aislado (E: 97%, VPN: 84% y Eficiencia del 68%), de manera que cuando esta combinación de elementos diagnósticos era negativa (nulo realce en la zona periférica tras la infusión de contraste) la probabilidad de que en estos nódulos hipoecoicos se encontraran focos neoplásicos era muy baja, reduciendo el número de cilindros en la biopsia prostática. (PEPE 2003)

Karaman y cols obtienen una mejora en todos los parámetros diagnósticos frente al power doppler, con una sensibilidad del 93% pero con una especificidad de sólo el 17%, muy por debajo de la de otras series. De hecho,

este autor ya concluye que el contraste sonográfico no aporta una mejora diagnóstica significativa en el cáncer de próstata frente al power doppler aislado. (KARAMAN 2005)

En nuestra serie, se utilizó el contraste SonoVue[®] porque el realce de la señal doppler-ecográfica era mucho más manifiesta que con otros contrastes, que también probamos (en unos 18 pacientes), como el Levovist[®]. Los resultados en la población global tras la utilización del contraste sonográfico (n: 179) aparecen en la tabla 16, en la que se pueden comparar con los resultados obtenidos tras el power doppler aislado (n: 984). La comparación es relativa y no directa, ya que el número de pacientes es considerablemente mayor en la población con power doppler. Además, no fue objetivo de nuestro proyecto el comparar directamente ambos elementos de diagnóstico por imagen, aunque sí analizar el rendimiento diagnóstico de cada uno de ellos. La tendencia de nuestros resultados apunta a que con una mayor población, los resultados del contraste serían muy probablemente mejores que los obtenidos.

Obtuvimos una mejora considerable en la sensibilidad (70% vs 34%) a pesar de una especificidad menor (52% vs 78%), con unos valores predictivos muy parecidos en ambos.

Nuestros resultados, son peores que los publicados en otros estudios (tabla 24), aunque nuestra serie con 179 pacientes es más larga. También es importante mencionar que nuestro grupo con contraste puede considerarse ideal y homogéneo desde el punto de vista "poblacional", ya que el 77% (138/179) de los pacientes tuvieron una edad < a 70 años, un tacto rectal normal/adenomatoso en el 78,2% (140/179), en el 86,6% (155/179) un PSA 4-10 ng/mL y en más del 90% de los casos (163/179) fueron primeras biopsias. En otras series con mejores resultados las poblaciones son mucho más heterogéneas en cuanto a edad, PSA, orden de la biopsia, etc, como ya se ha comentado con anterioridad. Se trata también de series más antiguas (2005) en las que los resultados iniciales del contraste fueron muy prometedores, como

reflejan esos datos. Como veremos más adelante, estos resultados no se han visto confirmados en series más actuales.

Otros autores como Taymoorian y cols demuestran una mejora significativa en el rendimiento diagnóstico del cáncer prostático del contraste frente al power doppler aislado, utilizando la técnica de ADF (Advanced Dynamic Flow). Sobre un total de 114 pacientes con al menos una biopsia previa negativa, realizaron el análisis con escala de grises/power doppler y el contraste sonográfico SonoVue[®] a 95 de ellos. Siguieron un esquema de biopsia octante aleatoria y la toma de dos cilindros selectivos de las zonas sospechosas en el estudio con contraste, obteniendo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 48%. (TAYMOORIAN 2007)

Yang y cols encuentran una mejoría diagnóstica significativa en la utilización del contraste sonográfico frente al uso del power doppler y escala de grises aislados. Sobre 115 pacientes realizaron un esquema de biopsia sextante aleatoria y biopsia selectiva sobre las áreas sospechosas. La utilización del contraste obtuvo una S: 65%, E: 83%, VPP: 82%, VPN: 66% y una Exactitud: 73%, en el diagnóstico del cáncer prostático, y también afirman que su uso rutinario podría disminuir el número de biopsias prostáticas innecesarias. (YANG 2008)

De la misma manera que ocurría con la escala de grises/power doppler, respecto al Likelihood Ratio, Odds Ratio Diagnóstica (ORD) e Índice de Youden, los resultados que se obtuvieron para el contraste, demostraron el escaso rendimiento diagnóstico que obtuvimos con esta exploración. Los valores de LHR+ (todos < 1,5, tanto en la población global como por estadios clínicos) y los de LHR- (0,58-0,80), indican la baja capacidad del contraste en diagnosticar un cáncer de próstata cuando éste es “positivo” (aumento del realce vascular en la zona periférica) y en descartarlo cuando es “negativo”.

Teniendo en cuenta que, se considera un test con fuerte evidencia diagnóstica cuando los coeficientes de probabilidad son >5 y de evidencia poco concluyente cuando los coeficientes de probabilidad son <2 , los resultados del contraste indican una ORD (calculado a partir de los coeficientes de probabilidad) de 2,17 en la población global y de sólo un 2,45 en el estadio cT1, lo cual nos indica la escasa capacidad diagnóstica del contraste en la detección del cáncer prostático.

Los Índices de Youden alejados de 1 (0,18, 0,21 y 0,08, en la población global, estadio cT1 y estadio cT2, respectivamente), también nos indica la baja capacidad diagnóstica del contraste en diferenciar los verdaderos positivos en el cáncer de próstata de los falsos positivos.

5.2.2. ANÁLISIS DE LA ESTRATEGIA DE BIOPSIA: ¿BIOPSIA ALEATORIA O BIOPSIA DIRIGIDA?

Como ya se ha comentado en apartados previos, el color/power dopler y el contraste sonográfico son elementos de diagnóstico por imagen que aportan información complementaria a la escala de grises convencional. Permiten, por un lado, caracterizar y definir de forma más exacta los nódulos hipoecoicos en la zona periférica de la próstata, y por otro, ayudan a identificar el lugar más apropiado para dirigir la biopsia sobre estas zonas sospechosas hipoecoicas e hipervasculares. (KELLY 1993, NEWMAN 1995, CHO 2000)

Hay autores que demuestran que las tasas de detección diagnóstica son mayores cuando se realiza la biopsia prostática dirigida por color/power dopler que cuando ésta es aleatoria y/o la escala de grises no objetiva lesiones sugestivas de neoplasia. Ya en series iniciales como la de Halpern en 2002, se corrobora esta afirmación. Sobre únicamente 62 pacientes, este autor describe una tasa de detección de la biopsia Doppler-dirigida del 13% (24/185) vs el 9,7% (36/372), de la biopsia aleatoria. (FRAUSCHER 2002, KRAVCHICK 2004)

Cuando hablamos de las tasas de detección de cáncer de próstata es importante diferenciar entre la tasa de detección global o de prevalencia, tasa de detección de la biopsia selectiva (BS) de un elemento diagnóstico concreto (EG-PD o CS), tasa de detección de la biopsia aleatoria (BA) y la tasa de detección de CaP “per core” o tras un análisis cilindro a cilindro (C-C). Es evidente que estas tasas de detección cilindro a cilindro nos aportan una información más directa que las otras tasas (más globales), ya que están determinando el rendimiento diagnóstico real de cada exploración tras el análisis anatomopatológico del cilindro obtenido de una zona sospechosa concreta. También hay disparidad en la expresión de resultados en muchas de las series consultadas, porque no todas lo hacen en base a la tasa de detección cilindro a cilindro (si no a la tasas globales), a nuestro entender, fundamental en un análisis de este tipo.

Como veremos a continuación, también encontramos diferencias en función de la técnica de contraste que se emplee: imagen armónica continua (IAC), imagen armónica intermitente (IAI), Cadence Pulse Sequencing, Advanced Dynamic Flow, determinación Curvas/flujo, etc. El problema de la gran mayoría de estas técnicas es que son examinador-dependientes, es decir, subjetivas, aunque también se han desarrollado algunas de ellas basadas en programas o softwares informáticos que cuantifican el grado de realce de la señal doppler (para el power doppler y el contraste), evitando este problema.

En nuestro estudio, la tasa de prevalencia de la escala de grises y del power doppler, tanto globalmente como en su división por estadios, es la misma, ya que nosotros no independizamos ni separamos una exploración de la otra, es decir, que a todos nuestros pacientes a los que les realizamos la escala de grises (984) les realizamos también el análisis con power doppler (984), independientemente de si la escala de grises era “positiva” o “negativa”. Por esta razón, las tasas de detección relativas a estos dos elementos diagnósticos son las mismas. Por otro lado, no fue objetivo de este proyecto comparar el rendimiento diagnóstico de la escala de grises aislada frente al power doppler, como en las series de Frauscher o Kravchick.

Así, en nuestra serie, de los 984 pacientes de la población global, 374 tuvieron cáncer de próstata y la tasa de detección de cáncer de próstata en la población global tras el estudio con escala de grises/power doppler fue del 38%.

Es importante mencionar los resultados que obtuvimos en las tasas de detección por estadios, en los que sí encontramos diferencias considerables. Podemos apreciar estas diferencias en la tabla 17.

De los 805 pacientes de la población global y estadio cT1, 259 tuvieron cáncer de próstata. Por tanto, la tasa de detección de cáncer de próstata en el estadio cT1 tras el estudio con escala de grises/power doppler fue del 32% (259/805), frente al 38% de la tasa de detección global.

De los 179 pacientes de la población global y estadio cT2, 110 tuvieron cáncer de próstata. La tasa de detección de cáncer de próstata en el estadio cT2 tras el estudio con escala de grises/power doppler fue del 61,4% (110/179), frente al 38% de la tasa de detección global.

De estos resultados podemos extraer importantes conclusiones, ya que, en nuestro estudio la tasa de detección de cáncer de próstata con la combinación de escala de grises y power doppler (sin contraste) fue mucho mayor cuando el tacto rectal fue "positivo" (nódulo pétreo palpable), 61,4% del estadio cT2, frente al 32% del estadio cT1 (sin nódulos palpables). Esto quiere decir que en aquellos pacientes en los que tengamos un tacto rectal "positivo" y realicemos una exploración con escala de grises/power doppler, la probabilidad de detectar un cáncer será muy elevada en comparación con aquellos casos en los que el tacto sea negativo (61,4% vs 32%), lo que nos "obligaría" a complementar la escala de grises con un análisis con el power doppler. Evidentemente y apoyados en este hecho, podemos afirmar que nuestra capacidad de detección de un cáncer de próstata en aquellos pacientes con nódulo palpable y estudio con power doppler asciende a más del 60% (61,4%), aunque dejaríamos de diagnosticar un nada despreciable 40% de los cáncer de próstata.

Esta conclusión nos parece trascendente, ya que si tactamos un nódulo en la exploración física, la escala de grises aislada sería claramente insuficiente en el diagnóstico por imagen del cáncer de próstata. Aunque la palpación de un nódulo en el tacto rectal supone por sí misma la realización de la biopsia prostática (según la gran mayoría de grupos), nos parece importante destacar que son necesarios otros elementos diagnósticos (power doppler-contraste) que permitan una mejor caracterización de las lesiones sospechosas y un mayor rendimiento diagnóstico, frente a la escala de grises aislada. Además, es un hecho que, hasta ahora, no había sido documentado en otras series publicadas, considerando también que nuestra población de 984 pacientes es extensa.

Pero, ¿a cuántos pacientes debemos realizar un estudio con power doppler-contraste para diagnosticar uno con cáncer de próstata?, o visto de otra manera, ¿cuántos cilindros prostáticos nos ahorraríamos si realizáramos una biopsia contraste-dirigida?

Frauscher y cols demostraron sobre 230 pacientes que la biopsia selectiva con contraste sonográfico detectaba un mayor número de cánceres (24,4%) que la biopsia aleatoria (22,6%) y con menos cilindros en la biopsia (5 cilindros de zonas hipervascularizadas con contraste frente a 10 cilindros de la biopsia aleatoria. Además, los cánceres detectados con la administración de contraste tuvieron mayor Gleason (y peor pronóstico) que aquellos detectados en la biopsia aleatoria. Por ello, Frauscher y cols consideran interesante como esquema diagnóstico la combinación de la biopsia aleatoria con 10 cilindros con la biopsia selectiva de aquellas zonas sospechosas tras la infusión de contraste. (FRAUSCHER 2002)

Taymoorian y cols publican muy buenos resultados utilizando el contraste SonoVue[®] y la técnica de imagen ADF (Advanced Dynamic Flow). Se trata de una técnica que permite una mayor detección de vasos de menor calibre (< 2.5 micras) y bajo flujo, con menos artefactos acústicos en la imagen que en el modo B (empleando un Índice mecánico muy bajo (< 0,4)), aumentando la precisión de biopsias prostáticas contraste dirigidas. Publican una sorprendente

tasa de detección global de la biopsia contraste dirigida del 80% (24/30) frente al 26,6% (8/30) de la biopsia aleatoria, aunque todos los pacientes tuvieron, al menos, dos biopsias prostáticas previas negativas. (TAYMOORIAN 2007)

Autores como Pallwein, Aigner y Yang presentan resultados muy parecidos utilizando el mismo medio de contraste y la técnica de CPS (Cadence Pulse Sequencing). Es una técnica en la que se realiza un procesamiento global de una serie o conjunto de pulsos ultrasonográficos, resultando en un índice contraste-tejido optimizado y facilitando la reconstrucción de una única imagen contrastada (y mejorada). Esta técnica utiliza también un Índice mecánico muy bajo para permitir una mayor vida media de las burbujas de contraste y obtener una imagen contrastada más definida y duradera, facilitando la realización de biopsias contraste-dirigidas.

Pallwein y cols en una serie muy corta de 20 pacientes constatan una tasa de detección global de la biopsia contraste-dirigida del 73% (11/20) frente al 25% (5/20) de la biopsia aleatoria (PALLWEIN 2008), mientras que en la serie de 44 pacientes de Aigner se demuestra una tasa de detección de la biopsia con contraste del 80% (35/40) frente al 34% (15/44) de la biopsia aleatoria (AIGNER 2009). Yang en una serie de 115 pacientes publica una tasa de detección global de la biopsia contraste-dirigida del 63,5% (40/63) frente al 55,5% (34/63) de la biopsia aleatoria (YANG 2008). Son resultados, tal vez, demasiado prometedores, ya que en la serie de Yang sólo el 31% (36 casos) tuvieron un PSA 4-10 ng/ml, y en la de Aigner el rango de edad fue, tal vez, un tanto extremo (42-76 años), así como el bajo valor del PSA a partir del cual indicaban la biopsia prostática (1,25 ng/ml). Estos factores "poblacionales" sumados al bajo número de pacientes, hacen cuestionables estos resultados.

Otra de las técnicas descritas es la utilización de la imagen armónica (continua o intermitente), con diferentes resultados publicados. En el estudio con armónicos se reduce considerablemente el ruido acústico periprostático, mejorando la resolución espacio-temporal de la imagen frente a la imagen doppler convencional, consiguiendo un mayor realce y facilitando el diagnóstico

de lesiones sospechosas. La imagen armónica puede emplearse de dos maneras, continua e intermitente.

La imagen armónica intermitente (IAI) consiste en reducir la velocidad de los fotogramas obtenidos junto con un periodo de retraso determinado (unos segundos) entre ellos, de manera que se consigue una mayor supervivencia de las burbujas de contraste y un mayor realce de la imagen. Halpern en 2001 ya publica en una serie de 60 pacientes, una mejora en la sensibilidad de la imagen armónica intermitente frente a la imagen convencional (38% vs 65%) sin una mejora de la Especificidad (83% vs 80%). (HALPERN 2001)

El mismo autor pero sobre una serie más larga (n: 301) presenta una tasas de detección de la biopsia contraste-dirigida (con imagen armónica intermitente) del 27,6% vs 31% de la biopsia aleatoria, aunque cuando realizan una análisis cilindro a cilindro la tasa de detección es mucho más favorable a la biopsia contraste-dirigida con armónicos frente a la biopsia aleatoria con imagen doppler convencional (15,4% vs 10,4%). En este mismo estudio no encontraron diferencias al utilizar la imagen IAI frente a la imagen armónica continua (IAC). (HALPERN 2005)

En nuestro estudio utilizando la imagen armónica continua, obtuvimos una tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste del 24,5% (44/179) en la población global, frente a un 41,8% (75/179) de la biopsia aleatoria. Estos resultados claramente superiores a favor de la biopsia aleatoria, son muy diferentes a los obtenidos por otros grupos de trabajo como el de Halpern (con imagen armónica intermitente), dónde la biopsia aleatoria se muestra ligeramente superior a la biopsia contraste dirigida y difieren con lo publicado por otros grupos (Taymoorian, Palwein o Yang), con resultados más favorables para la biopsia selectiva frente a la biopsia aleatoria. (TAYMOORIAN 2007, PALLWEIN 2008, YANG 2008)

Estos resultados de nuestra serie en los que no objetivamos una mejora considerable con la biopsia contraste -dirigida frente a la biopsia aleatoria en la

población global, se confirman cuando realizamos un subanálisis por estadios clínicos. Se objetivó que la tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste en el estadio cT2 fue del 43,5% (17/39) frente al 66,6% (26/39) de la biopsia aleatoria, apreciando que el rendimiento diagnóstico de la biopsia contraste-dirigida se ve claramente superado por la biopsia aleatoria estándar.

Nuestros resultados contrastan con los publicados por Pallwein, Aigner o Yang, a pesar de que nuestra serie es más amplia (n: 179), frente a los 115, 20 y 44 pacientes de Yang, Pallwein y Aigner, respectivamente. Además estos autores utilizan técnicas de contraste como la Cadence Pulse Sequencing o la Advanced Dynamic Flow más “objetivas” que la imagen armónica continua utilizada por nosotros, lo cual podría justificar de algún modo esta diferencia en los resultados (PALLWEIN 2008, YANG 2008, AIGNER 2009). Podemos decir, que nuestra serie es más comparable (en técnica de contraste empleada, número y características de los pacientes) a las publicadas por Mitterberger, Frauscher o Pelzer, en las que, en términos generales, se aprecia una mayor tasa de detección de la biopsia contraste-dirigida frente a la biopsia aleatoria (27% vs 23%, 24% vs 23% y 27% vs 28%, respectivamente), aunque, como vemos, sin grandes diferencias entre ellas (FRAUSCHER 2002, PELZER 2005, MITTERBERGER 2010). Además el no diferenciar el rendimiento diagnóstico (tasas de detección y/o parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos) en función del estadio, nos parece una importante limitación en estas series, a diferencia de la nuestra en la que objetivamos una clara mejora del mismo en estadios con nódulo palpable en la biopsia contraste dirigida frente a las biopsia escala de grises y power doppler dirigidas.

Esta última consideración nos parecer fundamental, ya que en nuestro estudio hemos podido demostrar que la biopsia contraste dirigida ofrece mayor rendimiento diagnóstico (en a población global y por estadios), que las biopsias dirigidas por escala de grises o por power doppler, lo cual nos hace plantearnos un esquema de biopsia combinado (biopsia aleatoria estándar + biopsia contraste dirigida). Pero a pesar de ello, la biopsia contraste dirigida ha

demostrado detectar menos casos de cáncer de próstata que la biopsia aleatoria en todos los supuestos que nos hemos cuestionado (población global, estadio cT1 y cT2), lo cual recalca más el hecho de que no podemos excluir la biopsia aleatoria de los esquemas de biopsia prostática.

Por otro lado, las series publicadas suelen contrastar estas tasas de detección de la biopsia selectiva con contraste (BS-CS) y la biopsia aleatoria con las obtenidas tras el análisis cilindro a cilindro (BS-CS tras C-C), demostrando una mejora en la detección del cáncer de próstata con esta última determinación, como veremos a continuación.

Wink y cols realizaron en 2008 un Estudio Multicéntrico Europeo sobre el papel del contraste en el diagnóstico del cáncer de próstata, sobre más de 3500 pacientes, con unos resultados muy favorables a la biopsia prostática contraste-dirigida frente a la biopsia aleatoria aislada (WINK 2008). En este estudio concluyen que existe una clara asociación entre el realce vascular intraprostático que se pone de manifiesto con la utilización del contraste y el diagnóstico de cáncer de próstata organoconfinado y clínicamente significativo (diagnóstico de cáncer de próstata con $>$ Gleason y, por tanto, más agresivos), sin que ello suponga un sobrediagnóstico de cáncer de próstata insignificantes, y diferenciando estos casos de aquellos cáncer de próstata “no significativos” y/o subclínicos según los criterios de Epstein (cT1c, PSAD $<$ 0,15, Gleason en la biopsia \leq 6 y % cores positivos en la biopsia \leq 33%) (EPSTEIN 1994). Las conclusiones son diversas en cuanto a su utilización en el diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata, pero siempre a favor de la realización de la biopsia contraste-dirigida como elemento diagnóstico fundamental y prioritario en el manejo del cáncer de próstata en todos los centros hospitalarios. (Tabla 4)

Globalmente, este trabajo demuestra un aumento de la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cáncer de próstata a favor de la biopsia contraste-dirigida frente a la biopsia aleatoria aislada, reduciendo el número de cilindros necesarios en los esquemas de biopsia.

Es importante comentar que en este estudio (el mayor realizado y publicado sobre la utilidad del contraste en el diagnóstico del cáncer de próstata) los resultados se presentan mayoritariamente en forma de tasas de detección diagnóstica global y tasas de detección tras el análisis cilindro a cilindro, cuestión esta última que, como ya hemos mencionado, nos parece fundamental. Los buenos resultados publicados por el Estudio Multicéntrico de Wink en 2008, nos llevó también a presentar nuestros resultados de esta forma. (WINK 2008)

En muchas series se demuestra un aumento en la tasa de detección global de la biopsia contraste-dirigida frente a la aleatoria (FRAUSCHER 2002, PELZER 2005, MITTERBERGER 2010). Pero la diferencia es mucho más manifiesta cuando se compara el rendimiento diagnóstico tras el análisis “per core” o cilindro a cilindro y la biopsia aleatoria, siendo fundamental para realizar una concordancia exacta entre lo que estamos definiendo como lesiones sospechosas en la imagen ecográfica (nódulo hipoecoico o realce en la zona periférica tras infusión de contraste) y su resultado histológico final.

Como se puede apreciar en la tabla 3, las tasas de detección de la biopsia contraste dirigida cilindro a cilindro frente a la biopsia aleatoria difieren considerablemente. También encontramos diferencias en las tasas de detección en función de la técnica de contraste que se emplee. Si se utiliza Cadence Pulse Sequencing, Microflow Imaging, imagen continua o intermitente, utilización de armónicos, etc.

Previamente, se ha comentado el hecho de que es complicado realizar una comparación exacta entre estas series, tanto por la diferencia en el número de pacientes como en la técnica ecográfica que se ha empleado, aunque si observamos los resultados obtenidos por Mitterberger y Frauscher, las tasas de detección de la biopsia selectiva con contraste son muy similares (10,8%, 11%, 10,4%), y superiores a las obtenidas con la biopsia aleatoria (5,1%, 5,7%, 5,3%, respectivamente) (FRAUSCHER 2002, MITTERBERGER 2010). Los resultados también son parecidos en los estudios de Halpern con imagen armónica

intermitente (IAI) o los de Linden con MFI (Microflow Imaging), con tasas de detección de la biopsia selectiva con contraste del 15,5% y 13% frente al 10,4% y 8,3% de la biopsia aleatoria, respectivamente (HALPERN 2005, LINDEN 2007). (Tabla 3)

Tabla 3. Series publicadas de biopsia contraste dirigida frente a la biopsia aleatoria analizando cilindro a cilindro.

Autor / Año	N	Téc Contraste	Biopsia CS*	BA*
Frauscher 2002	230	PD	10,4%	5,3%
Pelzer 2005	380	PD	33%	18%
Halpern 2005	310	IAI*	15,5%	10,4%
Linden 2007	60	MFI*	13%	8,3%
Mitterberger 2007	690	PD	11%	5,7%
Aigner 2009	44	CPS*	47,7%	9,3%
Mitterberger 2010	1176	PD	10,8%	5,1%
Delgado 2012	179	IAC	16%	13,1%

*Biopsia CS: Tasas de detección de CaP con la biopsia contraste-dirigida analizando cilindro a cilindro; BA: Tasas de detección de CaP con la biopsia aleatoria analizando cilindro a cilindro; PD: Power doppler; MFI: Microflow Imaging; CPS: Cadence-contrast Pulse Sequencing; IAI: Imagen armónica intermitente; IAC: Imagen armónica continua.

Las mayores diferencias las apreciamos en las series de Pelzer y en la de Aigner con Cadence Pulse Sequencing. Pelzer publica una tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste del 33% vs 18% de la biopsia aleatoria, muy superiores a los obtenidos en los otros estudios. (PELZER 2005, AIGNER 2009)

Además, cuando se comparan estas tasas de detección de cáncer de próstata globales y las tasas cilindro a cilindro con las conseguidas con la

biopsia aleatoria las diferencias siempre fueron más manifiestas a favor del análisis cilindro a cilindro. Por ejemplo, en la serie de Mitterberger del 2010 sobre 1176 pacientes, la tasa de detección cáncer de próstata global con contraste fue del 27% vs el 23% de la biopsia aleatoria, mientras que la tasa de detección cilindro a cilindro con contraste fue del 10,8% vs el 5,1% de la biopsia aleatoria, lo que supone un aumento de más del doble en la capacidad diagnóstica del cáncer de próstata en aquellos pacientes a los que se les realiza la biopsia contraste-dirigida frente a los que se les realiza la biopsia aleatoria aislada (MITTERBERGER 2010). Otros autores como Frauscher publican resultados similares, con una tasa de detección global del 24,4% vs 22,6% de la biopsia aleatoria y 10,4% tras análisis cilindro a cilindro vs 5,3% de la biopsia aleatoria (FRAUSCHER 2002).

Teniendo en cuenta que en el 80% de los casos de nuestra serie empleamos un esquema de biopsia con 10 cilindros (“aleatorios”) más 2 cilindros de las áreas sospechosas tras el contraste, para calcular nuestra tasa de detección “per core” en la población con contraste (n: 179), se obtuvieron un número total de 1790 cilindros relativos a la biopsia aleatoria y 358 cilindros tras la biopsia selectiva con contraste.

Así, nuestra tasa de detección cilindro a cilindro tras la biopsia contraste-dirigida fue del 16% (57 cilindros positivos de los 358 totales) y la tasa de detección de la biopsia aleatoria tras el análisis cilindro a cilindro del 13,1% (236 de 1790 cilindros), muy similares a la gran mayoría de las series que se han comentado.

En nuestro estudio, la tasa de detección de la biopsia selectiva con contraste fue del 24,5% (44/179) en la población global frente a un 41,8% (75/179) de la biopsia aleatoria, mientras que tras el análisis cilindro a cilindro encontramos una ligera mejora en la tasa de detección de cáncer de próstata tras la biopsia con contraste frente a la biopsia aleatoria (16% vs 13,1%).

Es importante comentar, que una de las razones de que nuestro esquema de biopsia con contraste ofrezca menor rendimiento diagnóstico que el de otras series como la de Pelzer o Mitterberger, es que nosotros sólo tomamos 2 cilindros de las áreas sospechosas frente a los 5 cilindros de estas series, lo cual podría explicar la diferencia en la tasa de detección de cáncer de próstata a favor de la biopsia aleatoria de nuestro trabajo.

Como estamos comentando, cuando se realizó el subanálisis por estadios clínicos no objetivamos una mejora en la tasa de detección de la biopsia con contraste frente a la biopsia aleatoria (43,5% vs 66,6% en estadio cT2), cuestión que contrasta tras realizar el análisis cilindro a cilindro de las muestras remitidas de las áreas sospechosas con contraste, tanto en el estadio cT1 (30,3% vs 28%) como en el estadio cT2 (48% vs 37%), donde las diferencias fueron más manifiestas a favor de la biopsia contraste dirigida, aunque poco significativas. (Tabla 21)

Pero, ¿es posible, a la vista de estos resultados, excluir la biopsia aleatoria de los esquemas de biopsia prostática?. Parece una afirmación un tanto aventurada y muchos de los estudios en los que se demuestra el aumento en la tasas de detección diagnóstica de cáncer de próstata de la biopsia contraste-dirigida frente a la biopsia aleatoria, no recomiendan excluir la realización de ésta.

En nuestro caso, consideramos necesario completar el estudio ecográfico transrectal de la próstata y el power doppler con el empleo del contraste sonográfico, sobretodo, como ayuda al diagnóstico de cáncer de próstata “no palpables” (cT1). En estos casos excluir la biopsia aleatoria sería un tanto descabellado. Sí pensamos fundamental la utilización del contraste sonográfico en aquellos casos con “nódulo palpable”, dónde en casi la mitad de ellos (43,5%) diagnosticaremos el cáncer de próstata tras la biopsia contraste dirigida frente a la escala de grises o el power doppler, y tal vez, se podría evitar la biopsia aleatoria. Como se ha demostrado, las elevadas tasas de detección de cáncer

prostático de la biopsia aleatoria no permite obviar su realización rutinaria, ya que dejar de diagnosticar el restante 56,5% de los cáncer de próstata es una cuestión compleja y difícil de asumir.

A pesar de estos resultados, al igual que ocurría con los estudios realizados con power doppler aislado, todos los grupos de trabajo recomiendan no excluir la biopsia aleatoria en aquellos casos con contraste “negativo” (sin realce de la señal tras la administración del contraste) -incluso en aquellos casos con presencia de nódulos hipoecoicos (escala de grises “positiva” y contraste “negativo”)- porque siguen perdiéndose un número de cánceres prostáticos considerable (hasta un 20%, según Halpern), y variable según el estudio que se consulte (HALPERN 2001, ROY 2003). Esta tendencia de NO eliminar la biopsia aleatoria de los diferentes esquemas de biopsia prostática, si bien se pensó en años anteriores que tras el desarrollo de este tipo de elementos “nuevos” de diagnóstico por imagen (power doppler o contraste) podría ser una buena y prometedora medida, no se ha confirmado en años posteriores y la gran mayoría de series actuales desaconseja claramente esta medida. Un ejemplo de ello, es el estudio multicéntrico europeo publicado por Wink en 2008, dónde se concluye que la sensibilidad y especificidad del contraste no son lo suficientemente elevadas como para excluir la biopsia aleatoria, aunque las biopsias contraste-dirigidas sobre las zonas sospechosas incrementan el rendimiento diagnóstico global del esquema de biopsia, aconsejando un abordaje combinado: biopsia aleatoria (10-12 cilindros en primeras biopsias) + 1-5 cilindros de las zonas contraste-sospechosas. (WINK 2008, MITTERBERGER 2010)

Otros autores como Taverna, consideran que el contraste no aporta una mejora considerable en el diagnóstico del cáncer de próstata frente a la escala de grises y el power doppler. En su serie publicada en BJU del 2011, aleatoriza su población de estudio en 3 grupos: 100 pacientes sometidos a escala de grises, 100 pacientes con power doppler y 100 pacientes a estudio con contraste (SonoVue®). Este autor concluye que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en las tasas de detección de cáncer de próstata entre los 3 grupos (escala de grises, power doppler, contraste: 29%, 28% y 31%,

respectivamente), y que la Sensibilidad, Especificidad y Exactitud en el estudio con contraste son tan bajas (54%, 42% y 47%, respectivamente), que no recomienda su utilización rutinaria frente a la escala de grises convencional, suponiendo un incremento del tiempo de exploración y del coste del procedimiento. (TAVERNA 2011)

Con respecto al rendimiento diagnóstico de la imagen ecográfica con escala de grises/power doppler y contraste sonográfico, podemos afirmar que tanto el power doppler, como el contraste, no aportan la suficiente potencia diagnóstica en sensibilidad, especificidad, exactitud y valores predictivos, como para excluir la realización de una biopsia aleatoria, al igual que se concluye en el Estudio Multicéntrico Europeo publicado por Wink en 2008 y en la serie de Taverna del 2011 (WINK 2008, TAVERNA 2011). Además, esta cuestión se ha confirmado con la determinación del Likelihood Ratio, Odds Ratio Diagnóstica e Índice de Youden.

Teniendo en cuenta que elementos diagnósticos con coeficientes de probabilidad < 2 se consideran tests diagnósticos con muy poca fuerza diagnóstica, nuestros datos de Odds Ratio Diagnóstica calculados sobre los coeficientes de probabilidad positivo y coeficientes de probabilidad negativo en todas las variables son muy bajos: 1,93 para la escala de grises, 1,90 para el power doppler y 2,17 para el contraste. Incluso en su división por estadios, los coeficientes de probabilidad del estudio con contraste son muy poco concluyentes. Paradójicamente el valor de ORD más alto lo encontramos para el TR (3,78), cuestión que nos orienta mucho hacia la capacidad e importancia diagnóstica de esta variable clínica frente a las variables de diagnóstico por imagen.

De la misma manera ocurre con el Likelihood Ratio, que define la probabilidad de que un paciente con una escala de grises, power doppler y contraste “positivos”, tengan más probabilidad de padecer un cáncer de próstata frente a aquellos con escala de grises, power doppler y contraste “negativos”. Nuestros valores de LHR+ < 1,6 en todas las variables y estadios, indican el

escaso rendimiento diagnóstico de ellas (escala de grises, power doppler y contraste) cuando son positivas con respecto al diagnóstico de la enfermedad.

Este bajo rendimiento diagnóstico de las variables de imagen ecográfica, se confirma al demostrar unos Índices de Youden muy alejados de 1 (lo cual indicaría un rendimiento óptimo de la prueba diagnóstica evaluada), siempre $< 0,21$ en las tres variables, escala de grises, power doppler y contraste, tanto en la población global, como en su división por estadios clínicos.

De esta manera podemos afirmar tras el cálculo del NNT comparando la tasa de detección de la biopsia aleatoria ampliada con contraste (ya que, de entrada, no excluiríamos la biopsia aleatoria) con la tasa de detección de la biopsia aleatoria aislada (41,8%), que el número de pacientes necesario para diagnosticar un nuevo cáncer de próstata con la biopsia selectiva con contraste, es demasiado elevado (NNT: 83) como para realizar un esquema de biopsia compuesto únicamente por las lesiones objetivadas con contraste. Del total de pacientes con cáncer de próstata que se diagnostican con la biopsia contraste dirigida (44/179: 24,5%), únicamente 2 de ellos (2/179) se diagnostican exclusivamente con el contraste, los 42 restantes son diagnosticados por ambos elementos, biopsia aleatoria y contraste sonográfico (tabla 35).

Por tanto, si bien el contraste nos puede ayudar a discriminar aquellas lesiones sospechosas de malignidad y se muestra más certero en el diagnóstico del cáncer de próstata frente a otros elementos de diagnóstico por imagen (escala de grises y power doppler), no es asumible excluir la biopsia aleatoria de la estrategia de biopsia prostática.

Así, nosotros no implantamos en nuestro esquema rutinario de biopsia el empleo del contraste sonográfico porque, como se ha demostrado, no incrementa significativamente la tasa de detección de cáncer de próstata frente a la biopsia aleatoria, y por tanto, no permite excluir razonablemente la realización de ésta frente a efectuar únicamente una biopsia contraste dirigida

con 2 cilindros. Además, la utilización del contraste sonográfico consume tiempo de exploración e incrementa el gasto económico del procedimiento.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los reducidos valores de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo de la escala de grises, power doppler y contraste sonográfico en la población global del estudio y en su división por estadios clínicos, suponen un escaso rendimiento diagnóstico de estas variables en el diagnóstico precoz por imagen del cáncer de próstata organoconfinado.

2. Tanto en la población global como en su división por estadios clínicos, las tasas de detección de cáncer de próstata de la biopsia aleatoria fueron siempre superiores que la tasa de detección de la biopsia selectiva con escala de grises, power doppler y contraste sonográfico, por lo que no es posible excluir la biopsia aleatoria frente a las biopsias dirigidas de los esquemas de estrategia biopsica en el diagnóstico del cáncer de próstata.

3. Las tasas de detección de cáncer de próstata de la biopsia selectiva con contraste en la población global y en su división por estadios clínicos fueron superiores que las obtenidas tras la biopsia selectiva con escala de grises y con power doppler, sin que ello suponga la exclusión de la biopsia aleatoria.

4. Las escasas diferencias entre las tasas de detección de la biopsia contraste dirigida tras el análisis cilindro a cilindro frente a las tasas de detección de la biopsia aleatoria en la población global y en su división por estadios clínicos, no permiten excluir razonablemente la realización de ésta frente a la biopsia contraste dirigida con dos cilindros.

5. Debido al elevado número de pacientes necesarios para diagnosticar un nuevo cáncer de próstata (NNT: 83), pensamos que la biopsia contraste dirigida NO es una opción rentable desde el punto de vista diagnóstico frente a la biopsia aleatoria, en primeras biopsias de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

AIGNER F, MITTERBERGER M, REHDER P, PALLWEIN L, JUNKER D, HORNINGER WW, et al. "Status of transrectal ultrasound imaging of the prostate". *Journal of Endourology*. 2010;24 (5):685-691.

AIGNER F, PALLWEIN L, MITTERBERGER M, PINGGERA G, MIKUZ G, HORNINGER W, et al. "Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate". *BJU*. 2009;103:458-463.

AKIN O, SALA C, MOSKOWITZ S. "Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging" *Radiology*. 2006;239(3):784-792.

ALBERTSEN P, FRYBACK D, STORER B. "Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer". *JAMA*. 1995;247:626-631.

ALEXANDER A. "To color doppler image the prostate: that is the question". *Radiology*. 1995;195(1):11-13.

ALONZI R, PADHANI A, ALLEN C. "Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer". *Eur J Radiol*. 2007;63(3):335-350.

BAZINET M, KARAKIEWICZ P, APRIKIAN A, TRUDEL C, ARONSON S, NACHABÉ M, et al. "Complications of ultrasound-guided prostate biopsy peripheral zone only versus combined peripheral and transition zone biopsy". *Urol Oncol*. 1996;2(2):65-69.

BENSON M, WHANG I, PANTUCK A, RING K, KAPLAN S, OLSSON C, et al. "Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer". *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):15-16.

BERENGUER A, PÁEZ A, LUJÁN M. "Despistaje en carcinoma prostático". *Tratado de Oncología Urológica, Tomo II, Capt 52*. 2003:709-717.

BOGERS HA, SEDELAAR JP, BEERLAGE HP, DE LA ROSETTE J, DEBRUYNE F, WIJKSTRA H, et al. "Contrast-enhanced three-dimensional power doppler angiography of the human prostate". *Urology*. 1999;54(1):97-104.

BORBOROGLU P, COMER S, RIFFENBURG R, AMLING C. "Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies". *J Urol*. 2000;163(1):158-162.

BOUKADOUM N, TOUATI R, F D, J M, A K, S D. "Is power Doppler US a good predictor of prostate cancer aggressiveness?". *J Radiol*. 2009;90(3 Pt 1):299-303.

BRAECKMAN J, AUTIER P, GARBAR C, MARICHAL M, SOVIANY C, NIR R, et al. "Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer". *BJU*. 2008;101:293-298.

BRAWER MK, DEERING RE, BROWN M, PRESTON SD, BIGLER SA. "Predictors of pathologic stage in prostate carcinoma, the role of neovascularity". *Cancer*. 1994;73:678-687.

BROWN G, MACVICAR D, AYTON V, HUSBAND J. "The role of intravenous contrast enhancement in magnetic resonance imaging of prostatic carcinoma". *Clin Radiol*. 1995;50(9):601-606.

CARTER H, PEARSON J, METTER E, BRANT L, CHAN D, ANDRES R, et al. "Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease". *JAMA*. 1992;267(16):2215-2220.

CATALONA W, BARTSCH G, RITTENHOUSE H, EVANS C, LINTON H, AMIRKHAN A, et al. "Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml". *J Urol*. 2003;170 (6 Pt 1):2181-2185.

CATALONA W, BARTSCH G, RITTENHOUSE H, EVANS C, LINTON H, HORNINGER W, et al. "Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen". *J Urol*. 2004;171 (6 Pt 1):2239-2244.

CATALONA WJ, PARTIN AW, SLAWIN KM, BRAWER MK, FLANIGAN RC, PATEL H, et al. "Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial". JAMA. 1998;279(19):1542-1547.

CHANG JJ, SHINOHARA K, BHARGAVA V, PRESTI JJ. "Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection". J Urol. 1998;160:2111-2114.

CHIN JL, DOWNEY DB, MULLIGAN M, FENSTER A. "Three-dimensional transrectal ultrasound guided cryoablation for localized prostate cancer in nonsurgical candidates: A feasibility study and report of early results". J Urol. 1998;159:910-914.

CHO JY, KIM SH, LEE SE. "Peripheral hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with color doppler ultrasound". Eur Urol. 2000;37:443-448.

CHODAK G, THISTED R, GERBER G. "Results of conservative management of clinically localized prostate cancer". New Engl J Med. 1994;330:242-248.

CHRISTENSSON A, BJÖRK T, NILSSON O, DAHLÉN U, MATIKAINEN M, COCKETT A, et al. "Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer". 1993;150(1):100-105.

CIVANTOS S, WATSON RB, PINTO JE, KORMAN RB, SOLOWAY MS. "Finasteride effect on prostatic hyperplasia and prostate cancer: a comparative clinicopathologic study of radical prostatectomies". J Urol Pathol. 1997;6:1-14.

CLEMENTS R. "The role of transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives". Curr Urol Rep. 2002;3:194-200.

CORNUD FJ, BELIN X, PIRON D, CHETIEN Y, FLAM T, CASANOVA J, et al. "Color doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA: Impact on Gleason score for non palpable lesions". Urology. 1997;49:709-715.

COSGROVE D, BAMBER J, DAVEY J, J. M, SINNET H. "Color Doppler signals from breast tumors. Work in progress". Radiology. 1990;176(1):175-180.

DAHNER W, HAMPER UM, EGGLESTON JC, WALSH PC, SANDERS RC. "Prostatic evaluation by ytransrectal sonography with histopathologic correlation:the echogenic appearance of early carcinoma". Radiology. 1986;158(1):97-102.

DANA A, MICHELIN J, LACAN A, LEVY L, MEYER D, OWCZARCZAK W. "Atlas de ecografía de la prostata". Ed Masson, 2ª Ed. 1995.

DAVIS M, SOFER M, KIM SS, SOLOWAY MS. "The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique". J Urol. 2002;167:566-570.

DE LA TAILLE A, KATZ A, BAGIELLA E, OLSSON CA, O'TOOLE KM, RUBIN MA. "Perineural invasion of prostate needle biopsy: an independient predictor of final pathologic stage". Urology. 1999;54:1039-1043.

DIAMANDIS E. "Prostate specific antigen: a cancer ighter and a valuable messenger?". Clin Chem. 2000;46(7):896-900.

DJAVAN B, WALDERT M, ZLOTTA A, DOBRONSKI P, SEITZ C, REMZI M, et al. "Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study". J Urol. 2001;166(3):856-860.

DONOVAN J, HAMDY F, NEAL D, PETERS T, OLIVER S, BRINDLE L, et al. "Prostate testing for cancer and treatment (Protect) feasibility study". Health Technol Assess. 2003;7(14):1-88.

DRUDI F, GIOVAGNORIO F, CARBONE A. "Transrectal color doppler contrast sonography in the diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy comparision with MRI". Ultraschall Med. 2006;27(2):146-151.

DURKAN GC, GREEN DR. Diagnostic dilemmas in detection of prostate cancer in patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate". *Cancer Prostatic Disease*. 2000;3:13-20.

ECKERSLEY RJ, SEDELAAR JP, BLOMLY M, WIJKSTRA H, DE SOUZA N, COSGROVE D, et al. "Quantitative microbubble enhanced transrectal ultrasound as a tool of monitoring hormonal treatment in prostate cancer". *Prostate*. 2002;51(4):256-267.

EGAWA S. "Detection of prostate cancer by prostate specific antigen". . *Biomed Pharmacother*. 2001;55(3):130-134.

ELLIOT TL, DOWNEY DB, TONG SL, MCLEAN C, FENSTER A. "Accuracy of the prostate volume measurements in vitro using three-dimensional ultrasound". *Acad Radiol*. 1996;3:401-406.

ELLIS J, TEMPANY M, SARIN S, GATSONIS M, RIFKIN M, MCNEIL B. "MR imaging and sonography of early prostate cancer: pathologic and imaging features that influence identification and diagnosis". *Am Jour Roent*. 1994;162(4):865-872.

EPSTEIN J, WALSH PC, CARMICHAEL M, BRENDLER CB. "Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer". *JAMA*. 1994;271(5):368-374.

EPSTEIN J, WALSH PS, SAAUVAGEOT J, CARTER H. "Use of repeat sextant and transitional zone biopsies for assessing extent of prostate cancer". *J Urol*. 1997;158:1886-1890.

ESKEW LA, BAR RL, MC CULLOUGH DL. "Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for the diagnosing carcinoma of the prostate". *J Urol*. 1997;157:199-203.

FRAUSCHER F, GRADL J, PALWEIN L. "Prostate ultrasound for urologists only?". *Cancer Imaging*. 2005;5:76-82.

FRAUSCHER F, KLAUSER A, HALPERN EJ, HORNINGER WW, BARTSCH G. "Detection of prostate cancer with microbubble ultrasound contrast agent". *Lancet*. 2001;357(9271):1849-1850.

FRAUSCHER F, KLAUSER A, VOLGGER H, HALPERN E, PALLWEIN L, STEINER H, et al. "Comparison of contrast enhanced color doppler targeted biopsy with conventional sistematic biopsy: impact of prostate cancer detection". *J Urol*. 2002;167(4):1648-1652.

FÜTTERER J, HEIJMINK S, SCHEENEN T, VELTMAN J, HUISMAN H, VOS P, et al. "Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging". 2006;241(2):449-458.

GAO X, MOHIDEEN N, FLANIGAN R, WATERS W, WOJCIK E, LEMAN C. "The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection". *J Urol*. 2000;164(6):1982-1986.

GARBER S, GOLDENBERG S, COOPERBERG P, WONG A, BILBY J, MATHIESON J. "Systematic transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate". *J Can Assoc Radiol*. 1994;45:387-390.

GERBER G, CHODAK G. "Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer". *Urol Clin North Am*. 1990;17(4):739-745.

GIESEN RJ. "Computer anlysis of transrectal ultrasound images of the prostate for the detection of carcinoma: a prospective study in radical prostatectomy specimens". *J Urol*. 1995;154:1397-1400.

GIL VERNET S. "Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata". Ed Paz-Montalvo. 1953;Vol 1, Libro 2.

GOLDBERG BB, LIU J, FORSBERG F. "Ultrasound contrast agents: a review". *Ultrasound Med Bio*. 1994;20:319-333.

- GOTO Y, OHORI M, ARAKAWA A, KATTAN MW, WHEELER TM, SCARDINO P. "Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies". J Urol. 1996;156(3):1059-1063.
- GRAVAS S, MAMOULAKIS C, RIOJA J, TZORTZIS V, DE REIJE T, WIJKSTRA H, et al. "Advances in ultrasound technology in oncologic urology". Urol Clin North Am. 2009;36(2):133-145.
- GREENLEE RT, MURRAY T, BOLDENS S, WINGO PA. "Cancer statistics 2000". CA Cancer J Clin. 2000;50(1):7-33.
- HALPERN E, ROSENBERG M, GOMELLA LG. "Prostate cancer: contrast-enhanced US for detection". Radiology. 2001;219(1):219-225.
- HALPERN E, STRUP S. "Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer". AJR Am J Roentgenol. 2000;174(3):623-627.
- HALPERN EJ. "Contrast-Enhanced ultrasound imaging of prostate cancer". Prostate Cancer Imaging. 2006;8(Suppl 1):29-37.
- HALPERN EJ, COCHLIN D, GOLDBERG BB. "Imaging of the prostate". Ed Martin Dunitz. 2002;1ª Ed.
- HALPERN EJ, FRAUSCHER F, STRUP SE, NAZARIAN LN, O'KANE P, GOMELLA LG. "Prostate: High-frequency doppler US imagin for cancer detection". Radiology. 2002;225(1):71-77.
- HALPERN EJ, RAMEY JR, STRUP SE, FRAUSCHER F, MCCUE P, GOMELLA LG. "Detection of prostate cancer with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging". Cancer. 2005;104(11):2373-2383.
- HAMMERER P, HULAND H. "Systematic sextant biopsies in 657 patients referred for prostate evaluation". J Urol. 1994;151:99-102.
- HAQ A, PATEL H, HABIB MR. "Diclofenac suppository analgesia for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a double blind, randomized controlled trial". J Urol. 2004;171:1489-1491.

HEIDENREICH A, BOLLA M, JONIAU S, MATVEEV V, SCHMID H, ZATTONI F. "Guidelines on Prostate Cancer". EAU. 2009:31-45.

HODGE KK. "Random systemic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate". J Urol. 2001;142:71-75.

HODGE KK, MCNEAL JE, STAMEY TA. "Ultrasound guided transrectal core biopsy of the palpably abnormal prostate". J Urol. 1989;142:66-70.

HOU A, SWANSON D, BARQAWI A. "Modalities for imaging of prostate cancer". Advances in Urology. 2009;Volume 2009:1-12.

HRICAK H, CHOYKE S, EBERHARDT S, LEIBEL A, SCARDINO P. "Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective". Radiology. 2007;243(1):28-53.

HSING A, DEVESA S. "Trends and patterns on prostate cancer: What do they suggest? Epidemiol Rev. 2001;23:3-13.

HUGGINS C, WEBSTER WO. "Duality of human prostate in response to estrogen". J Urol. 1948;58:258-266.

ISHIMURA T, SAKAI I, ETO H, MIYAKE H. "Clinical outcome of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy, targeting eight cores, for detection of prostate cancer in Japanese men". Int J Clin Oncol. 2004;9(1):47-50.

ITO H, KAMOI K, YOKOYAMA K, YAMADA K, NISHIMURA T. "Visualization of prostate cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison with transrectal power doppler ultrasound". B J Radiology. 2003;76(909):617-624.

IVES E, GOMELLA LG, HALPERN EJ. "Effect of dutasteride therapy on doppler US evaluation of prostate: preliminary results". Radiology. 2005;237(1):197-201.

JAGER G, RUIJTER E, VAN DE KAA C, DE LA ROSETTE J, OOSTERHOF G, THORNBURY J, et al. "Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results". Radiology. 1997;203(3):645-652.

JENSEN M, ESTEVE J, MELLER H, RENARD H. "Cancer in the European Community and its members states". *Eur J Cancer*. 1990;26:1167-1256.

KAMO I K, OKIHARA K, OCHIAI A, UKIMURA O, MIZUTANI Y, KAWAUCHI A, et al. "The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer". *Ultrasound Med Bio*. 2008;34 (7):1025-1032.

KARAMAN C, UNSAL A, TASKIN F, EROL H. "The value of contrast enhanced power doppler ultrasonography in differentiating hypoechoic lesions in the peripheral zone of the prostate". *Eur J Radiol*. 2005;54:148-155.

KATTAN M, EASTHAM J, WHEELER TM, MARU N, SCARDINO P, ERBERSDOBLER A, et al. "Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated confined tumors". *J Urol*. 2003;170:1792-1797.

KELLY IM, LEES WR, RICKARDS D. "Prostate cancer and the role of color doppler US". *Radiology*. 1993;189(1):153-156.

KINI VR, EDMUNDSON GK, VICINI FA, JAFFRAY DA, GUSTAFSON G, MARTINEZ AA. "Use of three-dimensional radiation therapy planning tools and intraoperative ultrasound to evaluate high dose rate brachytherapy implants". *Oncol Biol Phys*. 1999;43:571-578.

KIRBY R. "BPH: When to rule out carcinoma of the prostate". *Prog Clin Biol Res*. 1994;386:333-343.

KIRKHAM A, EMBERTON M, ALLEN C. "How good is MRI at detecting and characterising cancer within prostate?". *Eur Urol*. 2006;50(6):1163-1175.

KONIG K, SCHEIPERS U, PESAVENTO A, LORENZ A, ERMERT H, SENGE T. "Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate". *J Urol*. 2005;174:115-117.

KRAVCHICK S, CYTRON S, PELED R, ALTSHULER A, BEN-DOR D. "Using gray scale and two different techniques of color doppler sonography to detect prostate cancer". *Urology*. 2003;61(5):977-981.

KRAVCHICK S, CYTRON S, PELED R, BEN-DOR D, KRAVCHENKO Y. "Color doppler ultrasonography for detecting perineural invasion (PIN) and the value of PIN in predicting final pathological stage: a prospective study of men with clinically localized prostate cancer". *BJU*. 2003;92:28-31.

KRAVCHICK S, CYTRON S, PELED R, LONDON D, SIBI Y, BEN-DOR D. "Optimal combinations for detection of prostate cancer: systematic sextant and color doppler targeted biopsies". *Urology*. 2004;63(2):301-305.

LANDS S, MURRIA T, BOLDEN S. "Cancer Statistics 1999". *Cancer J Clin*. 1999;49:8-31.

LEE F, GRAY J, MEADOWS T, KUMASAKA G, BORLAZA G. "Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: localization, echogenicity, histopathology, and staging". *Prostate*. 1985;7:1117-1129.

LEE F, TORP-PEDERSEN S, LITTRUP PJ, MCLEARY R, MCHUGH T, SMID A, et al. "Hypoechoic lesions of the prostate: Clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen". *Radiology*. 1989;170:29-32.

LEEN F. "The role of contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of focal liver lesions". *Eur Radiol*. 2001;11 Suppl 3:27-34.

LEVINE MA, ITTMAN M, MELAMED J, LEPOR H. "Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer". *J Urol*. 1998;159:471-476.

LIN D, LANGE PH. "The epidemiology and natural history of prostate cancer". In Lepor H (ed) *Prostatic Diseases* WB Saunders Company. 2000:345-544.

LINDEN R, TRABULSI E, FORSBERG F, GITTENS P, GOMELLA L, HALPERN E. "Contrast enhanced ultrasound flash replenishment method for directed prostate biopsies". *J Urol*. 2007;178(6):2354-2358.

LINDERT K, KABALIN J, TERRIS M. "Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy". *J Urol*. 2000;164:76-81.

LOCH T. "Urologic imaging for localized prostate cancer in 2007". *World J Urol.* 2007;25(2):121-129.

LOCH T, LEUSCHNER I, GENBERG C, WEICHERT-JACOBSEN K, KÜPPERS F, RETZ M, et al. "Improvement of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma". *Urol A.* 2000;39:341-347.

LOUVAR E, LITTRUP PJ, GOLDSTEIN A, YU L, SAKR W, GRIGNON D. "Correlation of color doppler flow in the prostate with tissue microvasculature". *Cancer.* 1998;83(1):135-140.

LOWSLEY O. "The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder". *Am J Anat.* 1912;13:299-349.

LUI P, TERRIS M, MCNEAL J, STAMEY T. "Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer". *J Urol.* 1995;153 (3 pt 2):1000-1003.

MC NEAL JE, BOSTWICK DG, KINDRACHUK R. "Patterns of progression in prostate cancer". *Lancet.* 1986;1:60-63.

MCNEAL J, VILLERS A, REDWINE E, FREIHA F, STAMEY T. "Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate". *Cancer.* 1990;66:1225-1233.

MCNEAL JE. "Regional morphology and pathology of the prostate". *Am J Clin Pathol.* 1968;49:347-357.

MCNEAL JE. "Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent reviews". *Prostate.* 1980;1:3-13.

MEHTA SS, AZZOUZI AR, HAMDY FC. "Three dimensional ultrasound and prostate cancer". *World J Urol.* 2004;22(5):339-345.

MIKOLAJCZYK S, MILLAR L, WANG T, RITTENHOUSE H, MARKS L, SONG W, et al. " A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in

prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue". *Cancer Res.* 2000;60(3):756-759.

MITTERBERGER M, AIGNER F, HORNINGER W, ULMER H, CAVUTO S, HALPERN E, et al. "Comparative efficiency of contrast-enhanced color doppler ultrasound targeted versus systematic biopsy for prostate cancer detection". *Eur Radiol.* 2010;20(12):2791-2796.

MITTERBERGER M, PINGGERA G, HORNINGER W, BARTSCH G, STRASSER H, SCHÄFER G, et al. "Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact of Gleason score". *J Urol.* 2007;178(2):464-468.

MKINEN T, AUVINEN A, HAKAMA M, STENMAN U, TAMMELA T. "Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective, controlled study". *Urology.* 2002;60(5):846-850.

MOSKALIK A, CARSON P, RUBIN JM, BREE R, FOWLKES J, RUBIN M, et al. "Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer". *Urology.* 2001;57(6):1128-1132.

NASH A, MELEZINEK I. "The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer". *Endocr Relat Cancer.* 2000;7(1):37-51.

NASH PA, BRUCE JE, INDUDHARA R, SHINOHARA K. "Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate". *J Urol.* 1996;155:607-611.

NAUGHTON CK, MILLER DC, MAGER DE, ORSTEIN DK, CATALONA WJ. "A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection". *J Urol.* 2000;164(1):388-392.

NEWMAN JS, BREE RL, RUBIN JM. "Prostate cancer: diagnosis with color doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site". *Radiology.* 1995;195(1):86-90.

NORBERG M, EGEVAD L, HOLMBERG L, SPARÉN P, NORLÉN B, BUSCH C. "The sextant protocol to ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer". *Urology*. 1997;50:562-566.

OHORI M, DUNN J, SCARDINO P. "Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer?". *Urology*. 1995;46(5):666-671.

OKIHARA K, KOJIMA M, NAKANOUCHI T, OKADA K, MIKI T. "Transrectal power doppler imagin in the detection of prostate cancer". *BJU*. 2000;85:1053-1057.

OSTERLING J, MARTIN S, BERGTRALH E, LOWE F. "The use of prostate-specific antigen in standing patients with newly diagnosed prostate cancer" *JAMA*. 1993;269:57-60.

OSTERLING J, RICE D, GLENSKI W, BERGSTRLH E. "Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transuretral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration ". *Urology*. 1993;42(3):276-282.

PALWEIN L, MITTERBERGER M, PELZER A, BARTSCH G, STRASSER H, PINGGERRA G, et al. "Ultrasound of prostate cancer: recent advances". *Eur Radiol*. 2008;18:707-715.

PARKIN D, PISANI P, FERLAY J. "Estimates of worldwide incidence og eighteen mayor cancers in 1985". *Int J Cancer*. 1993;54:594-606.

PARNES H, HOUSE M, KAGAN J, KAUSAL D, LIEBERMAN R. "Prostate cancer chemoprevention agent development: The National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention". *J Urol*. 2004;171:68-75.

PARTIN A, YOO J, CARTER H, PEARSON J, CHAN D, EPSTEIN J, et al. "The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer". *J Urol*. 1993;150:110-114.

PATEL U. "TRUS and prostate biopsy: current status". *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2004;7:208-210.

PELZER A, BEKTIC J, BERGER AP, HALPERN E, KOPPELSTÄTTER F, KLAUSER A, et al. "Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project". *Eur Urol*. 2005;48(6):916-921.

PELZER A, BEKTIC J, BERGHER A, PALLWEIN L, HALPERN E, HORNINGER W, et al. "Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combinee approach of contrats enhanced color doppler targeted systematic biopsy". *J Urol*. 2005;173(6):1926-1929.

PEPE P, PATANE D, PANELLA P, ARAGONA F. "Does the adjunct of the ecography contrast medium Levovist improve the detection rate of prostate cancer". *Cancer Prostatic Disease*. 2003;6(2):159-162.

PEYROMAURE M, RAVERY V, MESSAS A, TOUBLANC M, BOCCON-GIBOD L. "Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients". *J Urol*. 2002;167(1):218-221.

POUND C, PARTIN A, EISENBERGER M, CHAN D, PEARSON J, WALSH P. "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy". *JAMA*. 1999;281(17):1591-1597.

QUINN M, D'ONOFRIO A, MOLLER B, BLACK R, MARTINEZ-GARCIA C, MØLLER H, et al. "Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015". *Ann Oncol*. 2003;14:1148-1152.

RADGE H, ALDAPE H, BAGKEY C. "Ultrasound guided prostate biopsy: biopsy gun superior to aspiration". *Urology*. 1988;32:503-506.

RADGE H, KENNY GM, MURPHY GP, LANDIN K. "Transrectal US microbubble contrast angiography of the prostate". *Prostate*. 1997;32:279-283.

REMZI M, DOBROVISTS M, REISSIGL A, RAVERY V, WALDERT M, WIUNIG C, et al. "Can power doppler transrectal ultrasound guided biopsy improve

prostate cancer detection on first and repeat prostate biopsy". *Eur Urol*. 2004;46:451-456.

RIES L, KOSARY C, HANKEY B. "SEER cancer statistics review:1973-1995. Bethesda MD; National Cancer Institute". 1998.

RIFKIN M, KURT A, GOLDBERG B. "Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers". *J Ultrasound Med*. 1983;2(4):165-167.

RIFKIN MD, MCGLYNN ET, CHOI H. "Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: endorectal US studies". *Radiology*. 1989;170(2):549-552.

RIFKIN MD, SUDAKOFF GS, ALEXANDER AA. "Prostate: technics, results and potential applications to color doppler US scanning". *Radiology*. 1993;186(2):509-513.

RIFKIN MD, TUBLIN ME, CHERUVU FK, LI S. "Ultrasound contrast-enhanced color doppler: initialts results in the evaluation of the prostate". *Radiology*. 1997;205(P):280.

RODRÍGUEZ-PATRÓN R, MAYAYO T, ALONSO M, BURGOS F, LENNIE A. "Results of a series of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate in 6000 patients. Part I: pathology, digital rectal examination, transrectal ultrasound, and PSA". *Arch Esp Urol*. 2005;58(7):611-622.

ROY C, BUY X, LANG H, SAUSSINE C, JACQMIN D. "Contrast enhanced color doppler endorectal sonography of the prostate". *J Urol*. 2003;170:69-72.

RUBENS DJ. "Sonoelasticity imaging of prostate cancer: in vitro results". *Radiology*. 1995;195:379-383.

RUBIN JM, BUDE RO, CARSON PL, BRIE PR, ADLER RS. "Power doppler US: a potencial useful alternative to mean frequency based color doppler US". *Radiology*. 1994;190:853-856.

SAKARYA MA, ARSLAN H, UNAL O, ATILLA M, AYDIN S. "The role of power doppler ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer: a preliminary study". BJU. 1998;82:386-388.

SAKR W, GRIGNON D, HAAS G, HEILBRUM L, PONTES J, CRISSMAN J. "Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia". Eur Urol. 1996;30:138-144.

SANCHEZ-CHAPADO M, OLMEDILLA G, CABEZA M, DONAT E, RUIZ A. "Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean men: An autopsy study". Prostate. 2003.

SAUVAIN JL, PALASCAK P, BOURSCHEID C, CHABI C, ATASSI A, BREMON J, et al. "Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer". Eur Urol. 2003;44:21-31.

SAUVAIN JL, PALASCAK P, BREMON J. "Power doppler ultrasonography and hypoechoic nodules of the peripheral prostate: perspectives and limitations". J Radiol. 1997;78:491-497.

SAUVAIN JL, PALASCAK P, NADER N, GOMEZ W, BLOQUEAU P, BREMON J, et al. "Power doppler imaging and prostate cancer: optional or necessary technique? J Radiol. 2006;87:1063-1072.

SCARDINO P, WEAVER RP, HUDSON M. "Early detection of prostate cancer". Hum Pathol. 1992;23:211-222.

SCHEIDLER J, HRICAK H, VIGNERON D, YU K, SOKOLOV D, HUANG L, et al. "Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study". Radiology. 1999;213:473-480.

SEDELAAR JP, DE LA ROSETTE J, BEERLAGE HP, WIJKSTRA H, DEBRUYNE FM, G. AR. "Transrectal ultrasound imaging of the prostate: review and perspectives of recent developments". Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 1999;2:241-252.

SEDELAAR JP, VAN LEENDERS GJ, HULSBERGEN-VAN DE KAA C, VAN DER POEL H, VAN DER LAAK J, DEBRUYNE F, et al. "Microvessel density: correlation between contrast US and histology of prostate cancer". *Eur Urol.* 2001;40(3):285-293.

SEDELAAR JP, VIJVERGER PL, DE REIJKÉ TM, DE LA ROSETTE J, KIL P, BRAECKMAN J, et al. "Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives". *Eur Urol.* 2001;40(3):275-284.

SHINOHARA K, WHEELER TM, SCARDINO P. "The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations". *J Urol.* 1989;141(2):76-82.

SOKOLL L, CHAN D, MIKOLAJCZYK S, RITTENHOUSE H, EVANS C, LINTON H, et al. "Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis". *Urology.* 2003;61(2):274-276.

STAMEY TA, FREIHA FS, MC NEAL JE, REDWINE E, WHITTEMORE A, SCHMID H. "Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer". *Cancer.* 1993;71:993-998.

STROHMEYER D, FRAUSCHER F, KLAUSER A, RECHEIS W, EIBL G, HORNINGER W, et al. "Contrast enhanced transrectal color doppler ultrasonography (TRCDUS) for assessment of angiogenesis in prostate cancer". *Anticancer Res.* 2001;21(4B):2907-2913.

SVCTEC D. "Prostate rebiopsy is a poor surrogate of treatment efficacy in localized prostate cancer". *J Urol.* 1998;15:1606-1608.

TAKAHASHI S, YAMADA Y, HOMMA I, HORIE S, OSAKA Y, KITAMURA T. "Power doppler ultrasonography-directed prostate biopsy in men with elevated serum PSA levels: an evaluation of the clinical utility and limitations". *Urology.* 2002;60(2):248-252.

TANEJA S. "Imaging in the diagnosis and management of prostate cancer". *Rev Urol.* 2004;6(3):101-113.

TAVERNA G, MORANDI G, SEVESO M, GIUSTI G, BENETTI A, COLOMBO P, et al. "Colour Doppler and microbubble contrast agent ultrasonography do not improve cancer detection rate in transrectal systematic prostate biopsy sampling". *BJU*. 2011;108(11):1723-1727.

TAYMOORIAN K, THOMAS A, SLOWINSKI T, KHIABANCHIAN M, STEPHAN C, LEIN M, et al. "Transrectal broadband-Doppler sonography with intravenous contrast medium administration for prostate imaging and biopsy in men with an elevated PSA value and previous negative biopsies". *Anticancer Res*. 2007;27(6C):4315-4320.

TORP-PEDERSEN L, LEE F, SIDERS D. "The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer". *CA Cancer J Clin*. 1989;39(6):337-360.

TORP-PEDERSEN S, LEE F, LITTRUP PJ, SIDERS D, KUMASAKA G, SOLOMON M, et al. "Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal ultrasound: longitudinal and multiplanar scanning". *Radiology*. 1989;170:23-27.

TOSOIAN J, LOEB S. "PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer". *Scientific World Journal*. 2010;10:1919-1931.

UNAL D, SEDELAAR J, AARNINK R, VAN LEENDERS G, WIJKSTRA H, DE LA ROSETTE J. "Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer". *BJU*. 2000;86:58-64.

VALLANCIEN G, PRAPOTNICH D, VEILLON B, BRISSET J, ANDRE-BOUGARAN J. "Systemic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination". *J Urol*. 1991;46:1308-1314.

WANG T, KAWAGUCHI T. "Preliminary evaluation of measurement of serum prostate-specific antigen level in detection of prostate cancer". *Ann Clin Lab Sci*. 1989;16(6):461-466.

WATANABE H, IGARI D, TANAHASHI Y, HARADA K, SAITOH M. "Transrectal ultrasonotomography of the prostate". *J Urol*. 1975;114(5):734-739.

WEAVER RP, NOBLE MG, WEIGEL JW. "Correlation of ultrasound and digitally guided deirected transrectal biopsies of palpable prostate abnormalities". J Urol. 1991;145:516-518.

WILT T. "Prostate cancer: Epidemiology and Screening". Reviews in Urology. 2003;5 (Suppl 6):3-9.

WINK M, FRAUSCHER F, COSGROVE D, CHAPELON J, PALWEIN L, MITTERBERGER M, et al. "Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project". Eur Urol. 2008;54(5):982-992.

YANG J, TANG J, LI J, LUO Y, LI Y, SHI H. "Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels". Acad Radiol. 2008;15(10):1291-1297.

ZAKIAN K, SIRCAR K, HRICAK H, CHEN H, SHUKLA-DAVE A, EBERHARDT S, et al. " Correlation of proton MR spectroscopy imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy". Radiology. 2005;234(3):804-814.

ZHU Y, CHEN Y, JIANG J, WANG R, ZHOU Y, ZHANG H. "Contrast-enhanced harmonic ultrasonography fro the assessment of prostate cancer agressiveness: A preliminary study". Korean J Radiol. 2010;11(1):75-83.

ZIGEUNER R, SCHIPS L, LIPSKY K, AUPRICH M, SALFELLNER M, REHAK P, et al. "Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies". Urology. 2003;62(5):883-887.

ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. TABLAS DE CONTINGENCIA

Tabla 25: Tabla contingencia tacto rectal en la Población Global.

	CaP +	CaP -	
TR +	115	64	179
TR	259	546	805
TOTAL	374	610	984

Tabla 26: Tabla contingencia Escala grises (EG) en la Población Global.

	CaP +	CaP -	
EG +	153 105*	161	314
EG -	221	449	670
TOTAL	374	610	984

*Pacientes con EG positiva ("Nódulo hipoeoico en ZP") y cilindro + para CaP.

Tabla 27: Tabla contingencia Power doppler (PD) en la Población Global.

	CaP +	CaP -	
PD +	128 81*	131	259
PD -	246	479	725
TOTAL	374	610	984

*Pacientes con PD positivo ("realce circunscrito vascular en ZP") y cilindro + para CaP.

Tabla 28: Tabla contingencia contraste sonográfico (CS) en la Población Global.

	CaP +	CaP -	
CS +	54 35*	53	107
CS -	23	49	72
TOTAL	77	102	984

*Pacientes con CS positivo ("aumento del realce circunscrito vascular en ZP") y cilindro + para CaP.

Tabla 29: Tabla contingencia escala grises (EG) en estadio cT1.

	CaP +	CaP -	
EG +	71 45*	127	198
EG -	188	419	607
TOTAL	259	546	805

*Pacientes con EG positiva ("Nódulo hipoecoico en ZP") y cilindro + para CaP en el estadio cT1.

Tabla 30: Tabla contingencia Power doppler (PD) en el estadio cT1.

	CaP +	CaP -	
PD +	128 81*	131	259
PD -	246	479	725
TOTAL	374	610	984

*Pacientes con PD positivo ("realce circunscrito vascular en ZP") y cilindro + para CaP, en el estadio cT1.

Tabla 31: Tabla contingencia contraste sonográfico (CS) en el estadio cT1.

	CaP +	CaP -	
CS +	36 18*	44	80
CS -	15	45	60
TOTAL	51	89	140

*Pacientes con CS positivo ("aumento del realce circunscrito vascular en ZP") y cilindro + para CaP, en el estadio cT1.

Tabla 32: Tabla contingencia escala grises (EG) en estadio cT2.

	CaP +	CaP -	
EG +	79 58*	34	113
EG -	31	28	59
TOTAL	110	62	172

*Pacientes con EG positiva ("Nódulo hipoeocico en ZP") y cilindro + para CaP en el estadio cT2.

Tabla 33: Tabla contingencia Power doppler (PD) en el estadio cT2.

	CaP +	CaP -	
PD +	54 40*	25	79
PD -	56	37	93
TOTAL	110	62	172

*Pacientes con PD positivo ("realce circunscrito vascular en ZP") y cilindro + para CaP, en el estadio cT2.

Tabla 34: Tabla contingencia contraste sonográfico (CS) en el estadio cT2.

	CaP +	CaP -	
CS +	18 16*	8	26
CS -	8	5	13
TOTAL	26	13	39

*Pacientes con CS positivo ("aumento del realce circunscrito vascular en ZP") y cilindro + para CaP, en el estadio cT2.

Tabla 35: Tabla contingencia de la comparación entre la biopsia selectiva con CS y la biopsia aleatoria, en la población global.

		Biopsia selectiva CS		
		CÁNCER		TOTAL
Biopsia Aleatoria	SI	42	33	75
	NO	2	102	104
	TOTAL	44	135	179

Tabla 36: Tabla contingencia de la comparación entre la biopsia selectiva con CS y la biopsia aleatoria, en el estadio cT1.

		Biopsia selectiva CS		TOTAL
		CÁNCER	SI	
Biopsia Aleatoria	SI	17	9	26
	NO	0	13	13
	TOTAL	17	22	39

Tabla 37: Tabla contingencia de la comparación entre la biopsia selectiva con CS y la biopsia aleatoria, en el estadio cT2.

		Biopsia selectiva CS		TOTAL
		CÁNCER	SI	
Biopsia Aleatoria	SI	21	28	49
	NO	2	89	91
	TOTAL	23	117	140

8.2. CONSENTIMIENTO DE BIOPSIA PROSTÁTICA

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BIOPSIA PROSTÁTICA

Nº Historia:

D.: de años de edad,
y DNI Nº

Con domicilio en

D./ña.: de años de edad,
y DNI Nº

Con domicilio en

En calidad de de

DECLARO

Que el Doctor/a Don/Doña:, me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a realizar una BIOPSIA PROSTÁTICA.

1.- Mediante este procedimiento se pretende poder diferenciar entre enfermedades benignas y aquellas que no lo son, es decir, determinar si existe o no un cáncer de próstata.

La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos y didácticos.

2.- El médico me ha explicado que el procedimiento requiere la administración de anestesia de cuyos riesgos me informará el servicio de anestesia.

3.- Mediante esta técnica, pinchando a través del recto o bien el periné, que es la zona situada entre los testículos y el ano, se introduce una sonda de ultrasonidos por vía rectal para visualizar la próstata. Con una aguja fina de biopsia se punciona la próstata y en ocasiones tejidos de alrededor de la próstata como las vesículas seminales.

4.- Durante la exploración ecográfica puede ser necesaria la administración intravenosa de contraste sonográfico, que es bien tolerada, aunque pueden darse ocasionalmente reacciones adversas transitorias como alteraciones gustativas, dolor local, disnea, cambios en la presión sanguínea, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, mareos y manifestaciones cutáneas

5.- Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento, entre los primeros, aparte las reacciones al anestésico local, sepsis e infección generalizada, y entre las complicaciones locales, hematoma en la zona de intervención, hematuria o sangre en la orina, infección o dificultad miccional, uretrorragia o aparición de sangre en el orificio uretral y rectorragias o aparición de sangre por el ano.

El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros...) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo de mortalidad.

6.- El médico me ha explicado que para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa, en ocasiones con peculiaridades como aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa.

También me ha explicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

Por mi situación actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como

7.- El médico me ha explicado que no existe otra alternativa más eficaz, ya que los marcadores prostáticos y las exploraciones radiológicas y ecográficas son complementarios.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.
Y en tales condiciones

CONSENTIO

Que se me realice BIOPSIA PROSTÁTICA.

En Valencia, a de de 2.00

Fdo: El/la Médico Fdo: El Paciente Fdo: El representante legal, familiar o allegado

REVOCACIÓN

Don de años de edad.
(Nombre y dos apellidos del paciente)
con domicilio en y D.N.I. nº
Don/Doña de años de edad.
(Nombre y dos apellidos)
con domicilio en y D.N.I. nº
en calidad de de
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha, y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.
En..... *(Lugar y fecha)*

Fdo: El/la Médico Fdo: El Paciente Fdo: El representante legal, familiar o allegado
