

Título del documento	Ecógrafo de alta gama para biopsia de próstata por fusión transperineal
Tipo de documento	Respuesta Rápida
Fecha	13/05/2021
Autoría	Sara González Alonso, OETSPA
Revisión	Francisco Javier Pérez García. Servicio de Urología Hospital San Agustín. Avilés
Servicio/Organismo solicitante	Unidad de Gestión Clínica de Urología, Hospital Universitario Central de Asturias

1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día, el cáncer de próstata (CaP) se considera uno de los problemas médicos más importantes a los que se enfrenta la población masculina, además de constituir la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones en todo el mundo¹.

En España, según datos del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), el CaP es el primer tumor en incidencia en los hombres, seguido por el de pulmón y el de colon. En 2018 se estimaron 31.728 nuevos casos diagnosticados con 139 casos por cada 100.000 hombres. En España ese mismo año fallecieron 7.120 hombres por causa de un CaP (el 8,6% de todas las muertes por cáncer masculino), constituyendo la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en los varones, tras el cáncer de pulmón y el colorrectal².

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata depende en gran medida de la determinación en sangre del Antígeno Prostático Específico (Prostate- Specific Antigen-PSA) y del tacto rectal. Ambas pruebas no son específicas, por lo que un resultado positivo aconseja la realización de una biopsia de próstata para confirmar el diagnóstico.

Por tanto, el CaP se diagnostica después de una biopsia. Se toman una o más muestras de tejido de la próstata y se examinan bajo un microscopio para saber con precisión mediante estudio anatomo-patológico si el crecimiento prostático es benigno o existen células malignas. Se utiliza el sistema de puntuación de Gleason, que se refiere a cómo se ven las células cancerosas de la próstata y qué tan probable es que el cáncer avance y se disemine. Un puntaje de Gleason más bajo significa que el cáncer es de crecimiento lento y no agresivo.

El primer paso para determinar el grado de Gleason es conocer su escala de puntuación.

- Al observar las células bajo un microscopio, el médico asigna un número (o grado) a las células de cáncer en la próstata entre el 1 y el 5.
- Este grado se basa en (la anormalidad de las células) qué tan anormales se ven las células. El grado 1 significa que las células se ven casi como células prostáticas normales. El grado 5 significa que las células se ven muy diferentes a las células prostáticas normales.
- La mayoría de los cánceres de próstata contienen células que tienen grados diferentes, por lo que se escogen los dos grados más frecuentes (visualizados en cada cilindro de biopsia, valorando en primer lugar el patrón más frecuente de la muestra y en segundo lugar el segundo patrón más frecuente).
- El valor de la puntuación se consigue sumando los dos grados escogidos. Así si los grados más frecuentes fueron 3 y 4, el grado de Gleason sería 7.
- Puede existir un patrón terciario, pero no entra en la suma de los dos patrones más predominantes, salvo que sea el peor patrón (p. ej 3+3+5)

Actualmente la puntuación más baja asignada a un tumor es grado 3. Las puntuaciones menores a 3 muestran células normales a casi normales.

Se ha creado un sistema de 5 grupos de grados (grados ISUP International Society of Urological Pathology), que describe cómo se comportará un cáncer y cómo responderá al tratamiento.

- Grupo de grado 1: Puntuación de Gleason de 6 o menos (cáncer de bajo grado)
- Grupo de grado 2: Puntuación de Gleason de 3 + 4 = 7 (cáncer de mediano grado)
- Grupo de grado 3: Puntuación de Gleason de 4 + 3 = 7 (cáncer de mediano grado)

- Grupo de grado 4: Puntuación de Gleason de 8 (cáncer de grado alto)
- Grupo de grado 5: Puntuación de Gleason de 9 a 10 (cáncer de grado alto)

Cuanto más bajo sea el grupo de grado, mayor será la probabilidad del éxito del tratamiento. Un grupo más alto significa que es más probable que el tumor se disemine agresivamente.

Para la detección y la estadificación clínica se usan los niveles séricos de PSA, la puntuación de Gleason de la biopsia y la estadificación T (mediante *digital rectal examination*, DRE y ecografía transrectal, ETR)³. Sin embargo, estas herramientas de evaluación no clasifican con precisión a los pacientes con CaP, lo que conduce a sobrediagnóstico y sobretratamiento en el caso de tumores indolentes⁴. De hecho, se estima que aproximadamente al 75% de los pacientes que no tienen CaP se les realiza biopsia de próstata⁵. Por el contrario, varios pacientes pueden tener CaP a pesar de los bajos niveles de PSA. Se han desarrollado numerosos marcadores moleculares, tanto en sangre como en orina, para superar las limitaciones de la prueba de PSA, pero aún se están realizando informes de evaluación a nivel nacional para ver su traducción a la clínica.

La biopsia de próstata es esencial en pacientes en los que se sospecha carcinoma de la glándula, no sólo para diagnosticar la neoplasia sino también para proporcionar datos del patrón histológico de agresividad del tumor que permitan planificar, junto con otras características clínicas, una estrategia terapéutica adaptada al pronóstico estimado. En muchos casos se producen sesgos y deficiencias en la obtención de las muestras o en la interpretación de las mismas que no permiten una clasificación perfecta.

Se utilizan dos técnicas para realizar la biopsia de próstata, la biopsia transrectal guiada por ecografía (técnica clásica, ETR), y la biopsia perineal guiada mediante Fusión de Resonancia Magnética Nuclear y ecografía transrectal⁶. Existe también la técnica de biopsia *in bore* realizada directamente durante la realización de la Resonancia Multiparamétrica y que habitualmente la realizan los radiólogos.

Con la técnica clásica también llamada sistemática, se punciona la próstata a través del recto para tomar entre 12 y 18 pequeños fragmentos de diferentes zonas de la próstata (en un bajo porcentaje de los casos, hay profesionales que introducen la sonda ecográfica por vía transrectal pero punctionando por vía transperineal). La imagen ecográfica no permite distinguir las zonas sospechosas de cáncer salvo en contadas ocasiones o tumores muy avanzados. Con la técnica clásica se realiza un mapeo de la próstata, pero pueden existir lesiones cancerosas en zonas no biopsiadadas.

La ETR presenta las siguientes limitaciones:

- En pacientes con tacto rectal y/o PSA sugestivos de CaP que han sido sometidos a biopsia guiada por ecografía, en el 60 % no se detecta malignidad. Es decir, de cada 100 pacientes a los que se realiza una biopsia de próstata con sospecha de carcinoma de próstata, solamente en 40 se diagnostica cáncer de próstata y 60 han sufrido un procedimiento invasivo, con posibles efectos adversos y resultado de benignidad.
- Con la ecografía no pueden detectarse zonas sospechosas y por lo tanto, las biopsias se realizan «a ciegas», de hecho, se realiza un mapeo de toda la próstata sin poder ver dónde está el cáncer.
- Determinadas partes de la próstata (zona anterior y el ápex) son muy difíciles de biopsiar con esta técnica y un cáncer en estas zonas puede pasar desapercibido.

- Al realizar la punción de la próstata a través del recto existe mayor riesgo de infección (prostatitis y en ocasiones cuadros graves sépticos) y necesidad de ingreso en el hospital.
- Se caracteriza por un valor predictivo negativo bajo, dado que hasta un 30% de pacientes con una primera biopsia negativa presentan CaP⁷

Descripción de la tecnología a estudiar: biopsia perineal guiada mediante fusión de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) y ecografía transrectal.

Se inicia con una RMN de próstata que permite detectar zonas sospechosas. Se realiza una secuencia morfológica y tres funcionales que estudian la densidad del tejido, la captación de contraste y su actividad metabólica. Estos parámetros se recogen en un score y dan lugar a un informe categorizado en relación a la anatomía zonal segmentada de la próstata. En caso de encontrar alguna lesión sospechosa se realiza una biopsia prostática guiada por la fusión de las imágenes de la RMN y la ecografía transrectal.

La fusión puede hacerse visualmente, (fusión cognitiva) utilizando la RMN para identificar el objetivo de la biopsia; y después, se utiliza la ecografía para dirigir la aguja en la ubicación especificada. La fusión también puede realizarse electrónicamente (fusión por software), usando un dispositivo de fusión que permite la superposición de imágenes de RMN almacenadas con imágenes en tiempo real, que es la solicitada en el informe.

En el momento de la biopsia, se introduce una sonda del ecógrafo a través del recto. Con ecografía captamos las imágenes de la próstata en tiempo real. El ecógrafo dispone del sistema informático -software de fusión- que permite superponer las imágenes obtenidas con la RMN y las obtenidas por la ecografía. Esta fusión de imágenes ofrece una imagen en 3D de la próstata muy precisa y permite dirigir la aguja para puncionar las zonas sospechosas de presentar CaP. Es decir, con la fusión de imágenes (RMN-Ecografía) se puncionan las zonas sospechosas y con precisión.

El procedimiento se realiza con sedación, la aguja de punción se introduce por periné en un plano perpendicular a la piel, entre el ano y el escroto, para una mayor precisión y menor tasa de infección, y los cilindros obtenidos se remiten al patólogo para poder determinar si en las zonas biopsiadas presentan cáncer y el grado de malignidad. También se realiza un mapeo dirigido de toda la próstata para saber si solo hay un foco de CaP o se detectan varias zonas con CaP.

Sin embargo, la fusión de imágenes cuenta también con una serie de limitaciones como son la deformación de la próstata en función de la presión ejercida por el transductor o los movimientos del paciente.

2. PREGUNTA DE EVALUACIÓN Y ALCANCE

Analizar las potenciales ventajas de esta técnica como la potencial disminución del número de biopsias prostáticas y un enfoque más selectivo de las mismas con el fin de aportar información útil que permita optimizar el manejo de los pacientes en los que se sospecha cáncer de próstata, así como los posibles inconvenientes su alto coste y dificultad técnica.

El coste del ecógrafo es de 79.850 euros (más IVA). La estimación de pacientes que requerirían su uso, según solicitud, sería aproximadamente 140 casos/año, de los cuales unos 70 casos/año serían de otros centros diferentes al Hospital Universitario Central de Asturias.

3. ¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?

Actualmente es una técnica que se está haciendo en el servicio solicitante. Cuentan con un equipo de software de fusión menos sofisticado cedido por una casa comercial.

Estaría incluido en el ANEXO III Cartera de servicios comunes de atención especializada, en el apartado:

5. *Indicación o prescripción, y la realización, en su caso, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos*

5.1 *Técnicas y procedimientos precisos para el diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico de las siguientes patologías clasificadas según la Clasificación Internacional de Enfermedades:*

10 *Enfermedades del aparato genitourinario*

4. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS O REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA?

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del país Vasco, OSTEBA, dentro del plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, elaboró en 2017 el informe: *Evaluación de la utilidad e indicación de la biopsia de próstata con fusión de imágenes – resonancia magnética y ecografía transrectal*⁶.

El objetivo principal de este informe fue valorar la efectividad diagnóstica de la biopsia con fusión de imágenes (RMN y ecografía) en comparación con la técnica más habitual en nuestro entorno, biopsia guiada con ecografía ETR, para detectar neoplasia prostática.

En el informe a la hora del análisis de datos y resultados sobre la efectividad diagnóstica de la biopsia con fusión de imágenes, diferenciaron entre la tasa de detección de cáncer de próstata y la tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo.

Tasa de detección de cáncer de próstata:

Veintiséis estudios individuales incluidos en la revisión sistemática (RS) aportaron datos sobre esta variable, obteniendo una prevalencia de cáncer de próstata de 42,49 % (2122/4994) en el grupo con biopsia con fusión y 39,32 % (1.966/4.999) en el grupo de biopsia ETR, lo que aplicando un modelo de efectos aleatorios dio lugar a un riesgo relativo (RR) de 1,15 (IC 95 % 1,04-1,27); p=0,008. Dado que la heterogeneidad entre los estudios era alta se realizó un estudio de sensibilidad excluyendo un estudio que presentaba valores extremos de RR. Excluyendo este estudio el RR es 1,09 (IC 95 % 1,00-1,17); p = 0,04, lo que indicó que la biopsia con fusión mejora en un 9 % la capacidad para detectar cáncer de próstata frente a la biopsia guiada con ETR.

Tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (csPCa):

Un total de 17 estudios fueron elegibles para el análisis de esta variable de resultado. La prevalencia de cáncer de próstata clínicamente significativo fue de 38,84 % (1.165/2.999) en la biopsia con fusión y 30,25 % (908/3.001) en la biopsia dirigida por ETR, determinando un RR de 1,31 (IC 95 % 1,12-1,52); p=0,0006. Hay que tener en cuenta que se detectó una alta heterogeneidad entre los estudios lo que supuso un inconveniente para hacer una estimación

ponderada. En esta ocasión excluyendo ese mismo estudio el RR resultó 1,22 (IC 95 % 1,08-1,38); p=0,001.

Las principales conclusiones del informe fueron:

Con un nivel moderado de confianza y con la evidencia científica disponible, la técnica de fusión por software mejora la detección de cáncer de próstata, así como de cáncer de próstata clínicamente significativo con respecto a técnicas de biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal.

La técnica de biopsia de próstata con fusión de imágenes por software puede ser de utilidad como primera opción diagnóstica en pacientes en los que se sospeche patología prostática o como técnica confirmatoria en los casos en los existe sospecha clínica de cáncer de próstata a pesar de un resultado negativo en una biopsia previa.

Aunque la evidencia disponible indica que la biopsia prostática con fusión por software puede mejorar la efectividad diagnóstica del cáncer de próstata con respecto al método habitual (biopsia guiada con ecografía) quedan, sin embargo, aspectos importantes como: la valoración de la curva de aprendizaje (interpretación de imagen por expertos en el campo, así como de la capacidad, habilidades y conocimientos del profesional) y la relación coste-efectividad que requieren aún de evaluación.

Recomiendan, de forma previa a su posible implantación, que se realicen estudios que aborden estos aspectos y que permitan estimar el impacto de la implantación de esta técnica en la práctica clínica y en el sistema sanitario.

Además se realizaron dos búsquedas en la literatura científica siguiendo la metodología para búsquedas rápidas:

1. [NHS Centre for Reviews and Dissemination \(CRD\)](#) que incluye

- a. -[DARE \(Database of Abstracts of Reviews of Effects\)](#): contiene resúmenes de artículos que valoran y sintetizan RS de efectividad.
- b. -[NHS EED](#): contiene resúmenes de artículos sobre evaluaciones económicas de intervenciones en atención sanitaria.
- c. -[HTA \(Health Technology Assessment\)](#): contiene informes de evaluación de tecnologías sanitarias e información de proyectos en curso realizados por las mismas agencias.
- d. -[INAHTA](#): informes de otras agencias o unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Incluye los informes de la Red Española de Agencias de EvTS.
- e. -[EuroScan International Network](#): informes de tecnologías nuevas y emergentes.

2. [Biblioteca Cochrane Plus](#)

Palabras clave: prostate cancer magnetic resonance imaging

Periodo: 2017-2021

En la primera búsqueda (NHS CRD), se ha encontrado un informe de Hayes también del año 2017. Los informes de evaluación de TS de la Agencia Hayes son de alta calidad, pero son privados y sus costes muy elevados. En la parte de libre acceso se encuentra una breve descripción.

Magnetic resonance imaging-guided in-bore biopsy for prostate cancer⁸

Rationale:

Targeted magnetic resonance imaging (MRI) -guided biopsy techniques, such as MRI-guided in bore (MRI-IB) biopsy, have been developed to increase identification of clinically significant prostate cancer without increasing the detection of clinically nonsignificant tumors.

Technology Description:

MRI-IB biopsy is a technique that uses MRI images captured in real time and processed by interventional planning software to help insert and confirm the location of biopsy needles into target lesions suspected to be prostate cancer as previously identified by multiparametric MRI (mpMRI).

Controversy:

MRI-IB biopsies require more resources than systematic 12-core transrectal ultrasonography (TRUS) biopsy. It is currently unclear whether MRIIB biopsy consistently detects clinically significant cancer at a higher rate than systematic TRUS biopsy, and if the use of these additional resources is warranted.

Key Questions:

Does MRI-IB biopsy provide accurate diagnostic and/or staging information for men with suspected or diagnosed prostate cancer? Does use of MRI-IB biopsy improve patient management or outcomes? Is MRI-IB biopsy safe? Have definitive patient selection criteria been established for MRI-IB-biopsy?

En Cochrane se localizó una revisión sistemática de 2019.

Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer⁹

Background

Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI), with or without MRI-targeted biopsy, is an alternative test to systematic transrectal ultrasonography-guided biopsy in men suspected of having prostate cancer. At present, evidence on which test to use is insufficient to inform detailed evidence-based decision-making.

Objectives

To determine the diagnostic accuracy of the index tests MRI only, MRI-targeted biopsy, the MRI pathway (MRI with or without MRItargeted biopsy) and systematic biopsy as compared to template-guided biopsy as the reference standard in detecting clinically significant prostate cancer as the target condition, defined as International Society of Urological Pathology (ISUP) grade 2 or higher. Secondary target conditions were the detection of grade 1 and grade 3 or higher-grade prostate cancer, and a potential change in the number of biopsy procedures.

Search methods

We performed a comprehensive systematic literature search up to 31 July 2018. We searched CENTRAL, MEDLINE, Embase, eight other databases and one trials register.

Selection criteria

We considered for inclusion any cross-sectional study if it investigated one or more index tests verified by the reference standard, or if it investigated the agreement between the MRI pathway and systematic biopsy, both performed in the same men. We included only studies on men who were biopsy naïve or who previously had a negative biopsy (or a mix of both). Studies involving MRI had to report on both MRI-positive and MRI-negative men. All studies had to report on the primary target condition.

Data collection and analysis

Two reviewers independently extracted data and assessed the risk of bias using the QUADAS-2 tool. To estimate test accuracy, we calculated sensitivity and specificity using the bivariate model. To estimate agreement between the MRI pathway and systematic biopsy, we synthesised detection ratios by performing random-eOects meta-analyses. To estimate the proportions of participants with prostate cancer detected by only one of the index tests, we used random-eOects multinomial or binary logistic regression models. For the main comparisions, we assessed the certainty of evidence using GRADE

Main results

The test accuracy analyses included 18 studies overall.

MRI compared to template-guided biopsy:

Based on a pooled sensitivity of 0.91 (95% confidence interval (CI): 0.83 to 0.95; 12 studies; low certainty of evidence) and a pooled specificity of 0.37 (95% CI: 0.29 to 0.46; 12 studies; low certainty of evidence) using a baseline prevalence of 30%, MRI may result in 273 (95% CI: 249 to 285) true positives, 441 false positives (95% CI: 378 to 497), 259 true negatives (95% CI: 203 to 322) and 27 (95% CI: 15 to 51) false negatives per 1000 men. We downgraded the certainty of evidence for study limitations and inconsistency.

MRI-targeted biopsy compared to template-guided biopsy:

Based on a pooled sensitivity of 0.80 (95% CI: 0.69 to 0.87; 8 studies; low certainty of evidence) and a pooled specificity of 0.94 (95% CI: 0.90 to 0.97; 8 studies; low certainty of evidence) using a baseline prevalence of 30%, MRI-targeted biopsy may result in 240 (95% CI: 207 to 261) true positives, 42 (95% CI: 21 to 70) false positives, 658 (95% CI: 630 to 679) true negatives and 60 (95% CI: 39 to 93) false negatives per 1000 men. We downgraded the certainty of evidence for study limitations and inconsistency.

The MRI pathway compared to template-guided biopsy:

Based on a pooled sensitivity of 0.72 (95% CI: 0.60 to 0.82; 8 studies; low certainty of evidence) and a pooled specificity of 0.96 (95% CI: 0.94 to 0.98; 8 studies; low certainty of evidence) using a baseline prevalence of 30%, the MRI pathway may result in 216 (95% CI: 180 to 246) true positives, 28 (95% CI: 14 to 42) false positives, 672 (95% CI: 658 to 686) true negatives and 84 (95% CI: 54 to 120) false negatives per 1000 men. We downgraded the certainty of evidence for study limitations, inconsistency and imprecision.

Systemic biopsy compared to template-guided biopsy:

Based on a pooled sensitivity of 0.63 (95% CI: 0.19 to 0.93; 4 studies; low certainty of evidence) and a pooled specificity of 1.00 (95% CI: 0.91 to 1.00; 4 studies; low certainty of evidence) using a baseline prevalence of 30%, systematic biopsy may result in 189 (95% CI: 57 to 279) true positives, 0 (95% CI: 0 to 63) false positives, 700 (95% CI: 637 to 700) true negatives and 111

(95% CI: 21 to 243) false negatives per 1000 men. We downgraded the certainty of evidence for study limitations and inconsistency.

Agreement analyses:

In a mixed population of both biopsy-naïve and prior-negative biopsy men comparing the MRI pathway to systematic biopsy, we found a pooled detection ratio of 1.12 (95% CI: 1.02 to 1.23; 25 studies). We found pooled detection ratios of 1.44 (95% CI 1.19 to 1.75; 10 studies) in prior-negative biopsy men and 1.05 (95% CI: 0.95 to 1.16; 20 studies) in biopsy-naïve men.

Authors' conclusions

Among the diagnostic strategies considered, the MRI pathway has the most favourable diagnostic accuracy in clinically significant prostate cancer detection. Compared to systematic biopsy, it increases the number of significant cancer detected while reducing the number of insignificant cancer diagnosed. The certainty in our findings was reduced by study limitations, specifically issues surrounding selection bias, as well as inconsistency. Based on these findings, further improvement of prostate cancer diagnostic pathways should be pursued.

5. ¿QUÉ RECOMIENDAN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?

Diversas sociedades científicas, la European Association of Urology, European Society of Urogenital Radiology, la European Society for Radiotherapy & Oncology, Biomedical Imaging and therapy for personalized healthcare y la International Society of Geriatric Oncology han elaborado en consenso una guía clínica respecto al CaP¹⁰. En el apartado 5.2.4 se hace referencia al papel de las técnicas de imagen en el diagnóstico.

5.2.4.1 Transrectal ultrasound and ultrasound-based techniques

Grey-scale TRUS is not reliable at detecting PCa and the diagnostic yield of additional biopsies performed on hypoechoic lesions is negligible. Prostate HistoScanningTM provided inconsistent results across studies. New sonographic modalities such as sonoelastography, contrast-enhanced US or high-resolution micro-ultrasound have given promising preliminary findings; either alone or combined in the so-called 'multiparametric US'. However, these techniques are still limited by lack of standardisation, lack of large-scale evaluation and unclear results in transition zones.

5.2.4.2.1 Multiparametric magnetic resonance imaging performance in detecting ISUP grade > 2 PCa

Correlation with RP specimens shows that mpMRI has good sensitivity for the detection and localisation of ISUP grade >2 cancers. This was further confirmed in patients who underwent template biopsies. In a recent Cochrane⁹ meta-analysis which compared mpMRI to template biopsies (>20 cores) in biopsy naïve and repeat-biopsy settings, mpMRI had a pooled sensitivity of 0.91 (95% CI: 0.83-0.95) and a pooled specificity of 0.37 (95% CI: 0.29-0.46) for ISUP grade >2 cancers. For ISUP grade >3 cancers, mpMRI pooled sensitivity and specificity were 0.95 (95% CI: 0.87-0.99) and 0.35 (95% CI: 0.26-0.46), respectively.

5.2.4.2.2 Multiparametric magnetic resonance imaging performance in detecting ISUP grade 1 PCa

Multiparametric MRI is less sensitive in identifying ISUP grade 1 PCa. It identifies less than 30% of ISUP grade 1 cancers smaller than 0.5 cc identified on RP specimens by histopathology analysis.

In series using template biopsy findings as the reference standard, mpMRI has a pooled sensitivity of 0.70 (95% CI: 0.59-0.80) and a pooled specificity of 0.27 (95% CI: 0.19-0.37) for identifying ISUP grade 1 cancers.

5.2.4.2.3 Does targeted biopsy improve the detection of ISUP grade >2 as compared to systematic biopsy?

In pooled data of 25 reports on agreement analysis (head-to-head comparisons) between systematic biopsy(median number of cores, 8-15) and MRI-targeted biopsies (MRI-TBx; median number of cores, 2-7), the detection ratio (i.e. the ratio of the detection rates obtained by MRI-TBx alone and by systematic biopsy alone) was 1.12 (95% CI: 1.02-1.23) for ISUP grade >2 cancers and 1.20 (95% CI: 1.06-1.36) for ISUP grade >3 cancers, and therefore in favour of MRI-TBx. However, the pooled detection ratios for ISUP grade >2 cancers and ISUP grade >3 cancers were 1.44 (95% CI: 1.19-1.75) and 1.64 (95% CI: 1.27-2.11), respectively, in patients with prior negative systematic biopsies, and only 1.05 (95% CI: 0.95-1.16) and 1.09 (95% CI: 0.94- 1.26) in biopsy-naïve patients.

Three prospective multicentre trials evaluated MRI-TBx in biopsy-naïve patients. In the Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-guidance Or Not? (PRECISION) trial, 500 biopsy-naïve patients were randomised to either MRI-TBx only or TRUS-guided systematic biopsy only. The detection rate of ISUP grade >2 cancers was significantly higher in men assigned to MRI-TBx (38%) than in those assigned to SBx (26%, p=0.005, detection ratio 1.46). In the Assessment of Prostate MRI Before Prostate Biopsies (MRI-FIRST) trial, 251 biopsy-naïve patients underwent TRUS-guided systematic biopsy by an operator who was blinded to mpMRI findings, and MRI-TBx by another operator. MRI-TBx detected ISUP grade >2 cancers in a higher percentage of patients but the difference was not significant (32.3% vs. 29.9%, p=0.38; detection ratio: 1.08). However, MRI-TBx detected significantly more ISUP grade > 3 cancers than systematic biopsy (19.9% vs. 15.1%, p=0.0095; detection ratio: 1.32). A similar trend for improved detection of ISUP grade >3 cancers by MRI-TBx was observed in the Cochrane analysis, however, it was not statistically significant (detection ratio 1.11 [0.88-1.40]). The Met Prostaat MRI Meer Mans (4M) study included 626 biopsy-naïve patients; all patients underwent systematic biopsy, and those with a positive mpMRI (Prostate Imaging Reporting and Data System [PI-RADS] 3-5, 51%) underwent additional in-bore MRI-TBx.

The results were close to those of the MRI-FIRST trial with a detection ratio for ISUP grade >2 cancers of 1.09 (detection rate: 25% for MRI-TBx vs. 23% for systematic biopsy). However, in this study, MRI-TBx and systematic biopsy detected an equal number of ISUP grade >3 cancers (11% vs. 12%; detection ratio: 0.92).

Thus, MRI-TBx significantly out-performs systematic biopsy for the detection of ISUP grade >2 in the repeat-biopsy setting. In biopsy-naïve patients, the difference appears to be less marked and not significant in all series, but it remains in favour of MRI-TBx in most studies.

5.2.4.2.4 Does MRI-TBx reduce the detection of ISUP grade 1 PCa as compared to systematic biopsy?

In pooled data of 25 reports on agreement analysis (head-to-head comparisons) between systematic biopsy and MRI-TBx, the detection ratio for ISUP grade 1 cancers was 0.62 (95% CI: 0.44-0.88) in patients with prior negative biopsy and 0.63 (95% CI: 0.54-0.74) in biopsy-naïve patients. In the PRECISION and 4M trials, the detection rate of ISUP grade 1 patients was

significantly lower in the MRI-TBx group as compared to systematic biopsy (9% vs. 22%, p < 0.001, detection ratio of 0.41 for PRECISION; 14% vs. 25%, p < 0.001, detection ratio of 0.56 for 4M). In the MRI-FIRST trial, MRI-TBx detected significantly fewer patients with clinically insignificant PCa (defined as ISUP grade 1 and maximum cancer core length < 6 mm) than systematic biopsy (5.6% vs. 19.5%, p < 0.0001, detection ratio of 0.29). Consequently, MRI-TBx significantly reduces over-diagnosis of low-risk disease, as compared to systematic biopsy.

5.2.4.2.5 The added value of systematic and targeted biopsy

Magnetic resonance imaging-targeted biopsies can be used in two different diagnostic pathways: 1) the ‘combined pathway’, in which patients with a positive mpMRI undergo combined systematic and targeted biopsy, and patients with a negative mpMRI undergo systematic biopsy; 2) the ‘MRI pathway’, in which patients with a positive mpMRI undergo only MRI-TBx, and patients with a negative mpMRI are not biopsied at all.

Many studies evaluated combined systematic and targeted biopsy in the same patients and could therefore assess the absolute added value of each technique (i.e. the percentage of patients diagnosed by only one biopsy technique). Data from the Cochrane meta-analysis of these studies and from the MRI-FIRST and 4M trials suggest that the absolute added value of MRI-TBx for detecting ISUP grade >2 cancers is higher than that of systematic biopsy (see Table 5.2.4.1).

Table 5.2.4.1: Absolute added values of targeted and systematic biopsies for ISUP grade >2 and >3 cancer detection

ISUP grade		Cochrane meta-analysis* [188]	MRI-FIRST trial* [177]	4M trial [190]	Cochrane meta-analysis* [188]	MRI-FIRST trial* [177]	4M trial [190]
Biopsy-naïve	Added value of MRI-TBx	6.3% (4.8-8.2)	7.6% (4.6-11.6)	7.0% (ND)	4.7% (3.5-6.3)	6.0% (3.4-9.7)	3.2% (ND)
	Added value of systematic biopsy	4.3% (2.6-6.9)	5.2% (2.8-8.7)	5.0% (ND)	2.8% (1.7-4.8)	1.2% (0.2-3.5)	4.1% (ND)
	Overall prevalence	27.7% (23.7-32.6)	37.5% (31.4-43.8)	30% (ND)	15.5% (12.6-19.5)	21.1% (16.2-26.7)	15% (ND)
Prior negative biopsy	Added value of MRI-TBx	9.6% (7.7-11.8)	-	-	6.3% (5.2-7.7)	-	-
	Added value of systematic biopsy	2.3% (1.2-4.5)	-	-	1.1% (0.5-2.6)	-	-
	Overall prevalence	22.8% (20.0-26.2)	-	-	12.6% (10.5-15.6)	-	-

* 95% CI. The absolute added value of a given biopsy technique is defined by the percentage of patients of the entire cohort diagnosed only by this biopsy technique. ISUP = International Society for Urological Pathology (grade); MRI-TBx = magnetic resonance imaging-targeted biopsies; ND = not defined.

In Table 5.2.4.1 the absolute added values refer to the percentage of patients in the entire cohort; if the cancer prevalence is taken into account, the ‘relative’ percentage of additional

detected PCa can be computed. Adding MRI-TBx to systematic biopsy in biopsy-naïve patients increases the number of ISUP grade >2 and grade >3 PCa by approximately 20% and 30%, respectively. In the repeat-biopsy setting, adding MRI-TBx increases detection of ISUP grade >2 and grade >3 PCa by approximately 40% and 50%, respectively. Omitting systematic biopsy in biopsy-naïve patients would miss approximately 16% of ISUP grade >2 PCa and 18% of ISUP grade >3 PCa. In the repeat-biopsy setting, it would miss approximately 10% of ISUP grade>2 PCa and 9% of ISUP grade >3 PCa.

5.2.4.2.6 Number of biopsy procedures potentially avoided in the ‘MR pathway’

The diagnostic yield and number of biopsy procedures potentially avoided by the ‘MR pathway’ depends on the Likert/PI-RADS threshold used to define positive mpMRI. In pooled studies on biopsy-naïve patients and patients with prior negative biopsies, a Likert/PI-RADS threshold of >3 would have avoided 30% (95% CI: 23-38) of all biopsy procedures while missing 11% (95% CI: 6-18) of all detected ISUP grade >2 cancers (relative percentage). Increasing the threshold to >4 would have avoided 59% (95% CI: 43-78) of all biopsy procedures while missing 28% (95% CI: 14-48) of all detected ISUP grade >2 cancers [188]. Of note, the percentages of negative mpMRI (Likert/PI-RADS score <2) in MRI-FIRST, PRECISION and 4M were 21.1%, 28.9% and 49%, respectively.

5.2.4.2.7.1 Multiparametric magnetic resonance imaging reproducibility

Despite the use of the PIRADSv2 scoring system, mpMRI inter-reader reproducibility remains moderate at best which currently limits its broad use by non-dedicated radiologists. However, significant improvement in the accuracy of mpMRI and MRI-TBx can be observed over time, both in academic and community hospitals, especially after implementation of PIRADSv2 scoring and multidisciplinary meetings using pathological correlation and feedback. An updated version of the PIRADS score (PIRADSv2.1) has been recently published to improve reader reproducibility, but it has not yet been fully evaluated. It is still too early to predict whether quantitative approaches and computer-aided diagnostic systems will improve the characterisation of lesions seen at mpMRI.

5.2.4.2.7.2 Targeted biopsy accuracy and reproducibility

Clinically significant PCa not detected by the ‘MRI pathway’ can be missed because of MRI failure (invisible cancer or reader’s misinterpretation) or because of targeting failure (target missed or undersampled by MRITBx). In two retrospective studies of 211 and 116 patients with a unilateral mpMRI lesion, targeted biopsy alone detected 73.5-85.5% of all csPCa (ISUP grade >2); combining MRI-TBx with systematic biopsy of the lobe with the MRI lesion detected 96-96.4% of all csPCas and combined targeted and systematic biopsy of the contralateral lobe only identified 81.6-92.7% of csPCas. The difference may reflect targeting errors leading to undersampling of the tumour. Increasing the number of cores taken per target may partially compensate for guiding imprecision. In a retrospective study of 479 patients who underwent MRI-TBx with 4 cores per target that were sequentially labelled, the first 3 cores detected 95.1% of the csPCas detected by the 4-core strategy. In two other retrospective studies of 330 and 744 patients who underwent MRI-TBx with up to 5 cores per target, the one-core and 3-core sampling strategies detected respectively 63-75% and 90-93% of the ISUP grade >2 PCa detected by the 5-core strategy. These percentages are likely to be influenced by the lesion size and location, the

prostate volume or the operator's experience, but no study has quantified the impact of these factors yet.

5.2.4.2.7.3 Role of risk-stratification

The negative predictive value (NPV) of a diagnostic test decreases when the disease prevalence increases, i.e. when the a priori risk of the patient increases. Therefore, the excellent NPV reported for mpMRI in the literature may not apply to patients with a higher risk of disease and evaluating the individual risk of csPCa is essential for interpreting mpMRI results. Prostate-specific antigen density (PSAD) is one of the strongest predictors of csPCa in risk-models and several studies found that PSAD and the PIRADS score were significant independent predictors of csPCa at biopsy. In patients with negative mpMRI findings (PIRADS 1-2), the risk of finding csPCa at subsequent SBx is usually < 10% if the PSAD is < 0.15 ng/mL/cc. In contrast, it is 27-40% if the PSAD is > 0.15-0.20 ng/mL/cc.

Several groups have developed nomograms which combine mpMRI findings with simple clinical data as a tool to predict subsequent biopsy results. These nomograms require further validation, but in due time they may out-perform predictors such as the current risk calculators (e.g. ERSPC or PCPT) in the selection of patients who may benefit from systematic and/or MRI-TBx. Combining mpMRI findings with the PCA3 score, the PHI density or the results of the Stockholm3 blood test may also improve risk stratification.

5.2.4.3 Summary of evidence and practical considerations on pre-biopsy mpMRI

Magnetic resonance imaging-targeted biopsies substantially improve the detection of ISUP grade >2 PCa. This improvement is most notable in the repeat-biopsy setting, with marginal added value for systematic biopsies. It is less marked in biopsy-naïve patients in whom systematic biopsy retain a higher added value, at least for the detection of ISUP grade 2 cancers. Magnetic resonance imaging-targeted biopsies also detect significantly less ISUP grade 1 cancers than systematic biopsies.

The 'MRI pathway' is appealing since it could decrease the number of biopsy procedures, reduce detection of low-grade PCa while maintaining (or even improving) the detection of csPCa, as compared to systematic biopsy. However, mpMRI findings must be interpreted in the light of the a priori risk of csPCa. Risk calculators or PSAD may help identify patients that can safely avoid biopsy in case of a negative mpMRI. Furthermore, without standardisation of mpMRI interpretation and of MRI-TBx technique the 'MR pathway' may lead to suboptimal care outside large-volume (expert) centres. Indeed, limitations of the 'MR pathway' are the moderate inter-reader reproducibility of mpMRI and the lack of standardisation of MRI-TBx, as well as the fact that MRI-TBx inter-operator reproducibility has not been evaluated. These caveats also apply to the systematic biopsy procedure. A substantial proportion of csPCa missed by the 'MR pathway' may be due to the imprecision of current targeting methods, and 3 to 5 biopsy cores per target may be needed to reduce the risk of missing or undersampling the lesion, even with US/MR fusion systems.

Finally, it must be emphasised that the 'MR pathway' has only been evaluated in patients in whom the risk of csPCa was judged high enough to deserve biopsy. Pre-biopsy mpMRI must not be used in patients who do not have an indication for prostate biopsy based on their family history and clinical and biochemical data. Because of its low specificity, mpMRI in very low-risk



patients would result in an inflation of false-positive findings and subsequent unnecessary biopsies.

5.2.4.4 Guidelines for imaging in PCa detection

Introductory statement	LE
Systematic biopsy is an acceptable approach in case mpMRI is unavailable.	3

Recommendations for all patients	LE	Strength rating
Do not use multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) as an initial screening tool.	3	Strong
Adhere to PI-RADS guidelines for mpMRI acquisition and interpretation and evaluate mpMRI results in multidisciplinary meetings with pathological feedback.	3	Strong

Recommendations in biopsy naïve patients	LE	Strength rating
Perform mpMRI before prostate biopsy.	1a	Strong
When mpMRI is positive (i.e. PI-RADS \geq 3), combine targeted and systematic biopsy.	2a	Strong
When mpMRI is negative (i.e., PI-RADS \leq 2), and clinical suspicion of prostate cancer is low, omit biopsy based on shared decision making with the patient.	2a	Weak

Recommendations in patients with prior negative biopsy	LE	Strength rating
Perform mpMRI before prostate biopsy.	1a	Strong
When mpMRI is positive (i.e. PI-RADS \geq 3), perform targeted biopsy only.	2a	Weak
When mpMRI is negative (i.e., PI-RADS \leq 2), and clinical suspicion of prostate cancer is high, perform systematic biopsy based on shared decision making with the patient.	2a	Strong

6. PRINCIPALES CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL INFORME DE EVALUACIÓN

Una biopsia óptima debería ser capaz de detectar selectivamente los cánceres clínicamente significativos y minimizar la detección de los cánceres clínicamente insignificantes para evitar posibles sobretratamientos.

En el campo de las pruebas de imagen se ha producido un gran avance y actualmente la resonancia magnética (RMNp) se recomienda porque, combinada con las biopsias dirigidas, mejora la detección de los CaP clínicamente significativos. Se trata de una prueba diagnóstica

muy sensible y va ganando especificidad. La aportación de la Resonancia Multiparamétrica al diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo ha sido el avance más relevante en los últimos años.

La biopsia perineal guiada mediante fusión supera significativamente a la biopsia sistemática en la detección de ISUP de grado >2 en el contexto de la repetición de la biopsia. En los pacientes no sometidos a biopsia, la diferencia parece ser menos marcada y no significativa en todas las series ya que la RMNp puede fallar para detectar algunos tumores de alto grado de pequeño volumen.

El rendimiento diagnóstico y el número de procedimientos de biopsia potencialmente evitados por la "vía de la RM" dependen del umbral Likert/PI-RADS utilizado para definir la RMNp positiva, además de la reproducibilidad en su lectura, limitando su uso a radiólogos especializados. La técnica de la biopsia por fusión, presupone la realización previa de una resonancia b1 o multiparamétrica en la que se informe del resultado según la valoración PIRADSV2.1.

El excelente valor predictivo negativo comunicado para la RMNp en la literatura puede no aplicarse a los pacientes con un mayor riesgo de enfermedad y la evaluación del riesgo individual de CaP es esencial para interpretar los resultados de la RMNp. Sería muy interesante incorporar estos nomogramas que combinan los hallazgos de la RMNp con datos clínicos simples como herramienta para predecir los resultados posteriores de la biopsia. Este resultado de prevalencia post-prueba, valorar su interpretación y ser capaces de integrar estos datos en el proceso de razonamiento clínico y de toma de decisiones, requiere de una curva de aprendizaje.

Si se quiere evitar una biopsia sistemática hay que validar otros factores pronósticos que valoren la carga tumoral del CaP. En este sentido, la RM puede jugar un papel fundamental dado que, además de la carga tumoral, aporta información sobre la extensión local del CaP. Con este fin, se deben realizar estudios prospectivos con un largo seguimiento que valoren el impacto de la información obtenida en la RM durante el curso de la enfermedad y si supone una mejora no solo en el diagnóstico sino en el tratamiento de los pacientes, además de la posibilidad de hacer un estudio coste-efectividad.

7. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

Esta TS es susceptible de ser tratada en el seno de la Comisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Principado de Asturias.

Sería oportuno que, en caso de que la Comisión recomendara su uso, se estableciese un protocolo clínico para su utilización y seguimiento, y que sea consensuado.

Cabe destacar, la importancia de definir con precisión la población candidata para esta prueba (criterios de inclusión y exclusión) y el protocolo clínico de atención con especial referencia al algoritmo de secuencia de las pruebas sucesivas a realizar. Ya que una RM negativa unida a una alta o baja probabilidad de tener CaP llevaría a decisiones diferentes en el algoritmo diagnóstico.

Es necesario establecer acuerdos entre los servicios de urología, radiodiagnóstico y anatomía patológica en relación a la periodicidad de las revisiones en pacientes "negativos" y con el algoritmo de pruebas que se requerirán.

En el momento actual no se están realizando resonancias de próstata en todos los servicios de radiodiagnóstico de Asturias, siendo derivados los pacientes a servicios concertados de esta u otras comunidades autónomas, por lo que parecería necesario articular en el protocolo cómo acceder a esta prueba que requiere para su interpretación de radiólogos especializados.



También debe establecerse el circuito asistencial para que todos los pacientes independientemente del área sanitaria de residencia puedan beneficiarse del uso de esta tecnología.

8. BIBLIOGRAFÍA

¹ Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2016.

² Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Principales causas de muerte por grupos de enfermedades. Madrid. 2018.

³ Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011

⁴ Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2010;

⁵ Heijnsdijk EAM, Der Kinderen A, Wever EM, Draisma G, Roobol MJ, De Koning HJ. Overdiagnosis, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009

⁶ Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, López-Argumedo González-Durana M. Evaluación de la utilidad e indicación de la biopsia de próstata con fusión de imágenes – resonancia magnética y ecografía transrectal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

⁷ Ukimura O, Coleman JA, De La Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: Indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol*. 2013;63(2):214-230. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.033

⁸ HAYES, Inc. Magnetic resonance imaging-guided in-bore biopsy for prostate cancer. Lansdale: HAYES, Inc. Directory Publication. 2017

⁹ Dros FJH, Osse DF, Nieboe D, Steyerber EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. Art. No.: CD012663. DOI: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.

¹⁰ EAU Guidelines Office 2020, Arnhem, The Netherlands.
<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>