



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO  
GONZALEZ GARZA” CENTRO MEDICO  
NACIONAL “LA RAZA”**

**“BIOPSIA TRANSRECTAL DE  
PRÓSTATA SISTEMÁTICA VS BIOPSIA  
COMBINADA COMO MÉTODO DE  
DETECCIÓN PARA CÁNCER DE  
PRÓSTATA”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN UROLOGIA**

**PRESENTA:  
DR. DANIEL QUINTAL GUTIERREZ**

**ASESOR DE TESIS  
PEDRO AVILA HERRERA**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

En primer lugar, agradezco a mis maestros del servicio de urología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN la raza, por todas las enseñanzas y el apoyo a lo largo de la residencia. Agradezco especialmente al Dr. Pedro Ávila Herrera quien me llevó de la mano y me apoyo con paciencia en todo el proceso de elaboración de este proyecto. A mis compañeros y amigos del servicio de urología, por apoyarme durante las guardias en el hospital y los momentos difíciles durante la especialidad. Agradezco sobre todo a mi familia, ustedes son la base de todo y todos mis logros son gracias a ustedes.

## **Dedicatorias**

*A mi padre David Esteban Quintal Medina, por impulsarme a dar siempre lo mejor de mí*

*A mi madre María del Rosario Gutiérrez Sauri, por siempre apoyarme incondicionalmente.*

*A mi hermano Esteban Quintal Gutiérrez, por estar siempre ahí cuando lo he necesitado.*

*A mi primer maestro en medicina, el Dr. José Luis Coral Poot, por introducirme a esta hermosa especialidad de la medicina que es la urología.*

# Índice de contenido

I.	RESUMEN .....	5
II.	INTRODUCCIÓN .....	7
III.	MARCO TEORICO .....	8
	ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (APE).....	8
	FRACCIÓN LIBRE DEL APE (FPSA) .....	8
	VOLUMEN PROSTÁTICO Y DENSIDAD DEL APE (APEd).....	9
	VELOCIDAD DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO (PSAv) .....	11
	TACTO RECTAL (TR) .....	12
	DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER PRÓSTATA .....	13
	BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA (BTR-P) .....	14
	BIOPSIA TRANSPERINEAL DE PRÓSTATA (BTP-P) .....	16
	RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) Y CÁNCER DE PRÓSTATA .....	16
	EFFECTOS ADVERSOS SECUNDARIOS A BIOPSIA PROSTÁTICA: .....	20
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	23
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	23
VI.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:.....	24
VII.	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION .....	25
	OBJETIVO GENERAL:.....	25
	OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	25
VIII.	HIPÓTESIS .....	26
	HIPÓTESIS NULA.....	26
	HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	26
	HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS.....	26
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
	TIPO DE ESTUDIO .....	27
	LUGAR DE ESTUDIO .....	27
	MUESTRA.....	27
	POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	27
	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	28
	<b>Cráterios de inclusión:</b> .....	28
	<b>Cráterios de exclusión:</b> .....	28
	PROCEDIMIENTO .....	29
	CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	30
	EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A LAS PERDIDAS.....	30
	TIPO DE MUESTREO .....	31
	DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	31
	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	34
X.	ASPECTOS ÉTICOS .....	35
XI.	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....	36
XII.	RESULTADOS.....	38
XIII.	DISCUSIÓN .....	44
XIV.	CONCLUSIÓN.....	45

<b>XV.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>46</b>
<b>XVI.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>52</b>
ANEXO. 1	HOJA DE APROBACIÓN DE ESTUDIO .....	52
ANEXO. 2	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	53
ANEXO. 3	TECNICAS DE BIOPSIA:.....	54

# “BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA SISTEMÁTICA VS BIOPSIA COMBINADA COMO MÉTODO DE DETECCIÓN PARA CÁNCER DE PRÓSTATA”

Dr Ávila Herrera P.

Dr. Quintal Gutiérrez D.

## I. RESUMEN

**Introducción:** La biopsia transrectal de próstata es el método más usado en nuestro medio para la detección de cáncer de próstata, con una tasa de detección diagnóstica de aproximadamente 30%. Nuevos métodos de imagen como la resonancia magnética multiparamétrica han mostrado mejorar la detección de cáncer de próstata al realizar biopsias combinadas (biopsias sistemáticas + biopsias dirigidas a lesión por resonancia magnética), por lo tanto, planteamos el presente estudio donde se comparan las tasas de detección de cáncer de próstata mediante biopsia convencional versus biopsia combinada. **Objetivo:** Determinar la efectividad del esquema sistemático de toma de biopsia prostática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante y compararla con la efectividad de la biopsia combinada de próstata, para diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes sin antecedente de biopsia de próstata previa. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo, en el Hospital General del CMN “La Raza”, en el período de evaluación del 01 de octubre del 2019 al 30 de septiembre del 2020. Se captaron pacientes del servicio de urología que cumplieron con los siguientes criterios para biopsia transrectal de próstata: edad de 45 a 75 años; volumen prostático 20 a 100 cc. medido por ultrasonido vesico-prostático; examen general de orina sin datos de infección; urocultivo sin desarrollo; tacto rectal sospechoso, pero con próstata no fija o pétrea; tacto rectal normal, pero con APE de 10-20 ng/ml o APE de 3.1 – 10 ng/ml y al menos uno de los siguientes valores: densidad de APE  $\geq 0.15$  y/o velocidad de elevación del APE  $\geq 0.75$  ng/ml en 6 meses y/o porcentaje de FPSA  $\leq 15\%$ . Se separo a los pacientes en dos grupos. Grupo 1, pacientes sometidos a biopsia transrectal sistemática tipo doble sextante. Grupo 2, pacientes sometidos a biopsia combinada de próstata, definido como: biopsia por técnica sistemática doble sextante más dos tomas dirigidas a los

sitios sospechosos reportados en la resonancia magnética prebiopsia como PI-RADS  $\geq 3$ . Se revisaron los resultados de histopatología de las muestras tomadas y se realizó un análisis para determinar la capacidad diagnóstica de cáncer de próstata de cada método. **Resultados:** Se evaluaron un total de 45 pacientes, divididos en 2 grupos. El grupo S estuvo conformado por 23 pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata sistemática eco-dirigida y el grupo C por 22 pacientes sometidos a resonancia magnética multiparamétrica y posteriormente a biopsia transrectal de próstata sistemática eco-dirigida más 2 tomas de biopsia dirigidas hacia el lugar de sospecha reportado en la resonancia como un PI-RADS  $\geq 3$ . La tasa de detección global de cáncer de próstata en la población fue de 48.8%. En el grupo S 9 pacientes (40.91%) presentaron un resultado positivo a malignidad y del grupo C 13 pacientes (59.09%) presentaron un resultado positivo a malignidad. El efecto adverso más frecuente en ambos grupos fue la hematuria, no se reportaron complicaciones Clavien-Dindo  $\geq 2$ . El 78.5% de los pacientes sometidos a biopsia combinada con un resultado de PI-RADS  $\geq 4$  obtuvieron un resultado positivo a malignidad vs 25% de los que tuvieron un PI-RADS  $< 4$ . **Conclusiones:** La biopsia combinada como método diagnóstico en los pacientes con sospecha de cáncer de próstata de esta población tuvo una alta tasa de detección de malignidad y de cáncer clínicamente significativo, sin ofrecer un aumento significativo en la morbilidad secundaria a la toma de biopsia. De igual manera el uso del PI-RADS aporta un buen índice de certeza diagnóstica y mejora la posibilidad de detectar casos de cáncer de próstata clínicamente significativo. Es necesario realizar estudios prospectivos y con mayor número de pacientes para establecer asociaciones causales entre los diferentes protocolos de toma de biopsia y los resultados de patología.

**Palabras Clave:** biopsia transrectal de próstata, biopsia combinada, resonancia magnética, cáncer de próstata.

## II. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global. En 2018 se presentó un estimado de 18.1 millones de nuevos casos y 9.6 millones de muertes a causa del cáncer. Uno de cada 5 hombres y una de cada 6 mujeres desarrollarán cáncer en su vida, uno de cada 8 hombres y una de cada 11 mujeres fallecerá por cáncer. El incremento en la prevalencia global del cáncer es multifactorial siendo el crecimiento exponencial de la población y la mayor expectativa de vida factores principales.(1)

En México, el cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más común después del cáncer de mama. En hombres es el principal tipo de cáncer, representando el 29.3% del total de hombres diagnosticados con cáncer en 2018. Las muertes secundarias a cáncer de próstata representaron el 8.3% del total de muertes por cáncer en el país. (1)

La resonancia magnética es un estudio que ha mostrado su eficacia en múltiples estudios para la detección de cáncer clínicamente significativo, tanto en pacientes con y sin antecedentes de biopsias previas. (31, 32, 33) En México existen estudios que comparan estos métodos con el uso de la biopsia sistematizada por ultrasonido evidenciando una franca mejora en la precisión y detección de cáncer de próstata. (34) En el siguiente estudio buscamos no sólo aportar más evidencia que ayude a sustentar las ventajas y desventajas de la resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de próstata, sino relacionarlo con los marcadores que en la consulta utilizamos día a día para determinar si un paciente amerita o no una biopsia prostática. De esta manera podríamos pasar de un protocolo estricto con un solo método de biopsia, a determinar que método sería mejor para cada paciente.

### III. MARCO TEORICO

#### **Antígeno prostático específico (APE)**

El APE o kalicreína 3, es una glicoproteína secretada por las células epiteliales de la próstata. Su función biológica consiste en actuar como una enzima proteolítica que lisa el coágulo seminal antagonizando la acción de la semenogelina, esto con el objetivo de mejorar la motilidad espermática. También puede secretarse en cantidades insignificantes a nivel de las glándulas perianales y parauretrales.(2)

El APE no es un marcador cáncer específico y muchos de los pacientes con niveles elevados no tendrán cáncer de próstata, sin embargo, hay una relación directa entre los niveles altos del mismo y un mayor riesgo de cáncer de próstata.(2,3)

El APE presenta una concentración de 0.5 – 5 mg/ml en el plasma seminal y en el compartimento vascular los niveles normales abarcan un rango entre 0 a 4 ng/ml. Es de esta manera que cumple con su función como marcador tumoral al aumentar sus niveles en presencia de cáncer, secundario a la ruptura de la membrana basal por la neoplasia y su mayor liberación al sistema vascular.(2,3) No obstante, esta disrupción de la membrana basal también puede suceder ante manipulaciones y procesos inflamatorios: hiperplasia prostática, prostatitis crónica, tacto rectal, biopsia, etc. Es por lo anterior que en la práctica clínica se hace uso de las llamadas isoformas del APE para la toma de decisiones en relación a la biopsia prostática.(2,3)

#### **Fracción libre del APE (FPSA)**

El APE puede dividirse en complejo y libre. El APE complejo representa el 50 – 95% del APE total y debido a su unión con proteínas siempre esta inactiva. La principal proteína de unión es la Alfa-1-antiquimiotripsina (ACT), y el 70 al 90% del APE complejo se une a esta. La segunda proteína de unión mas común en la alfa-2-macroglobulina.(3) También existen otras proteínas de unión, pero su volumen es despreciable por lo cual no se comentarán.

El APE libre representa el 5 - 45% del APE total y es proporcional al tamaño de la próstata. Su valor proviene de tres formas del APE: 1) Pro-APE (pre activo): zimógeno listo para ser activado y usado. 2) B-APE: forma con dos péptidos clivados, uno de lisina-lisina y otro de lisina-serina que lo mantienen inactivo. 3) APE usado: forma con un tercer clivado con arginina que asegura su inactividad.(3)

La importancia de esta forma no unida a proteínas del APE radica en la relación inversa de sus niveles en sangre con el riesgo de presentar cáncer de próstata. Esto se explica por una mayor unión del APE producido por las células neoplásicas a proteínas séricas, elevando el APE total, pero disminuyendo el porcentaje de FPSA. (3) Una revisión sistemática de catorce estudios reporto una sensibilidad promedio de hasta 70% para la detección de cáncer de próstata en pacientes con APE de 4 a 10 ng/ml y niveles de FPSA < 25%. (4)

Las guías de la NCCN para la detección temprana del cáncer de próstata actualmente sugieren considerar el uso de FPSA para la toma de decisiones en relación a realizar o no una biopsia de próstata en pacientes con APE en la “zona gris” (4.0 – 10 ng/ml). (5)

### **Volumen prostático y densidad del APE (APEd)**

Se ha reportado que la precisión y tasa de detección de cáncer de próstata por biopsia transrectal es inversamente proporcional al volumen prostático. Esto es secundario a dos situaciones: 1) selección inadecuada del paciente secundario a APE elevado por crecimiento prostático benigno de gran volumen y 2) falla en la toma de la muestra (a mayor volumen prostático mayor distancia entre cada muestra y mayor probabilidad de no biopsiar la lesión).(6)

Ante lo previamente comentado y el sobrediagnóstico de cáncer de próstata no clínicamente significativo (Gleason < 7) con el uso único del APE total como método de cribado es que surge la APEd, la cual se define como: APE total/volumen prostático por USG. Esta ha sido estudiada y ha demostrado buena correlación en

la detección de lo que ahora se denomina cáncer de próstata clínicamente significativo (Gleason  $\geq 7$ ).<sup>(7)</sup>

Como parte del algoritmo para el diagnóstico de cáncer de próstata, el uso conjunto del APE total y la APEd aporta una mejor orientación en la decisión de realizar una biopsia en comparación con el uso único del APE total. En un estudio de regresión multivariable se incluyeron 5,291 pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata, tomando en cuenta los parámetros: edad, antecedente familiar de cáncer de próstata, antecedente de biopsia previa negativa, APE total, APE libre y APEd. El riesgo de detección de un cáncer de próstata Gleason  $\geq 7$  aumentó directamente en relación al nivel de APEd (6.2% en pacientes con APEd  $< 0.10$  ng/ml/cc, 27.7% con APEd  $> 0.15$  ng/ml/cc y 46.2% con APEd  $> 0.2$  ng/ml/cc). No se encontró relación entre APEd y la tasa de detección de cáncer de próstata Gleason  $\leq 6$ .<sup>(7)</sup>

La APEd también ha demostrado su relación con el pronóstico posquirúrgico en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio retrospectivo con 285 pacientes de 46 a 79 años que se sometieron a prostatectomía radical retro-pública, se reportó una relación elevada entre niveles de APEd y resultados adversos posquirúrgicos (márgenes quirúrgicos positivos [MQP], enfermedad extra capsular [EEC], infiltración de vesículas seminales [IVS], e involucro de ganglios linfáticos [IGL]). Con un punto de corte de APEd de 0.2 ng/ml, 42.8% de los pacientes tuvieron MQP, 34.4% EEC, 15.1% IVS y 8.4% IGL. En este mismo estudio el Gleason prequirúrgico fue estadísticamente significativo para la predicción de márgenes quirúrgicos positivos y enfermedad extra-capsular y el nivel de APE total fue estadísticamente significativo únicamente para el involucro de las vesículas seminales, siendo aun inferior a la APEd.<sup>(8)</sup>

En las guías actuales para la detección y manejo del cáncer de próstata de la NCCN se plasma la importancia de lo antes mencionado en relación al APEd, al sugerir su uso para determinar si realizar o no, una biopsia de próstata en pacientes con una RM negativa y alto riesgo de cáncer de próstata. De igual manera una APEd  $< 0.15$

ng/ml/cc es un criterio para clasificar a los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en el grupo de muy bajo riesgo.(9)

### **Velocidad del antígeno prostático (PSAv)**

El origen de este concepto surge en 1992, cuando Carter et al. reportaron un mayor ritmo de elevación del APE en pacientes con posterior diagnóstico de cáncer de próstata en comparación con pacientes con hiperplasia prostática benigna y un grupo control sin patología prostática confirmado por histopatología. El límite sugerido fue de 0.75 ng/ml/año y se consideró su uso como una posible herramienta en la toma de decisión de biopsia en pacientes con APE <4.0 ng/ml.(10) Posteriormente en 2006 Carter et al. Valoraron 980 pacientes del *Baltimore longitudinal study of aging* (BLSA), de los cuales 124 desarrollaron cáncer de próstata. Reportaron que el PSAv medido 10 a 15 años antes del diagnóstico de cáncer de próstata en los pacientes de dicho estudio, se correlacionaba con la supervivencia cáncer específica 25 años después. La supervivencia fue del 92% en pacientes con una PSAv de 0.35 ng/ml/año o menos, y del 57% en aquellos con más de 0.35 ng/ml/año.(11) A pesar de estos hallazgos, estudios posteriores han rechazado el uso del PSAv como un criterio único para la toma de biopsia. En 2011, *Vickers et. al.* revisaron la velocidad del APE de 5,519 pacientes en el grupo control del estudio PCPT usando el límite de 0.35 ng/ml/año, y se encontró que la PSAv no aportó en ninguno de los casos una mayor capacidad de detección de cáncer de próstata que el APE elevado o el tacto rectal sospechoso. Concluyeron que la velocidad del APE como criterio único para toma de biopsia en pacientes con niveles de APE < 4 ng/ml condicionaría por tanto, una mayor tasa de falsos positivos y sobrediagnóstico de cáncer no clínicamente significativo.(12) Conclusiones similares sobre el poco o nulo valor agregado de la PSAv para la detección de cáncer de próstata en pacientes con APE elevado (> 4 ng/ml) han sido publicadas.(13)

Los estudios antes mencionados, sin embargo, son poco compatibles a las características demográficas de nuestra población. En el estudio de 2006 por Carter et al. 79% de los hombres eran caucásicos, 17% afroamericanos y 4% asiáticos. En el estudio del *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) en donde se niega la asociación del PSAv con una mejora en la detección de cáncer de próstata, 96% eran caucásicos y con edad >55 años.(14)

La velocidad del APE es por tanto otra herramienta cuyo uso es controversial y no esta aceptado como rutinario para la ayuda en la toma de decisión de biopsia de próstata, pero sí lo está en el seguimiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y vigilancia posquirúrgica o pos-radioterapia, pues la relación directa con el mal pronóstico en estos pacientes esta bien documentada.(15)

### **Tacto rectal (TR)**

El uso del TR como test único para considerar una BTRP ha demostrado tener un bajo valor predictivo positivo en comparación con el uso único del APE, no obstante, un tacto rectal francamente sospechoso es un criterio único válido para realizar una BTRP por su alta relación con cáncer de alto grado en pacientes con o sin APE elevado.(16,17)

En un estudio prospectivo con 6,630 pacientes en quienes se realizó toma de APE y TR se reportó una tasa de detección individual de cáncer de próstata por TR de 3.2%, por APE de 4.6% y con el uso de ambos parámetros de 5.8%.(16) Si bien el uso conjunto de ambos criterios para mejorar la detección de cáncer es obvio, el punto de no sugerir el uso del tacto rectal como criterio único puede no ser extrapolado a nuestro contexto poblacional, pues el 92% de su población eran hombres de etnia caucásica, y los pacientes hispanos apenas representaban el 2.5%.(17)

El estudio prospectivo PCPT, involucró a 5,519 pacientes de 55 o más años y con APE < 3 y TR no sospechoso vigilados durante 7 años, durante los cuales fueron sometidos a BTRP si presentaban elevación del APE > 4 o presentaban un TR

sospechoso. Dentro de los resultados reportaron un aumento en la probabilidad de detección de cáncer 2.5 veces mayor en pacientes con un TR sospechoso. Por otra parte, el valor predictivo positivo del TR resultó bajo usándolo como criterio único en pacientes con un APE < 3, con una tasa de detección del cáncer de próstata del 4 – 10%.(14)

En México la mayoría de las BTR-P se realizan en centros de referencia especializados en donde se observan tasas altas de detección de cáncer de próstata de alto grado. Los pacientes referidos presentan niveles de APE más elevados y con mayor tendencia a tener anomalías al tacto rectal en comparación con estudios realizados en Estados Unidos. Esto se ve representado en un estudio del año 2013, donde 826 pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata de 2005 a 2009 en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) en comparación a los pacientes estadounidenses incluidos en estudios como el PCPT tenían con mayor frecuencia niveles de APE > 4 ng/ml y un tacto rectal sospechoso, (93.9% vs 11.4%, y 56.7 vs 10%, respectivamente). El porcentaje total de casos de cáncer de alto grado en el INCAN fue 45.5%, comparado con un 21.2% en el PCPT.(18)

### **Detección temprana del cáncer próstata**

Los niveles de corte para un APE normal utilizados en este estudio se sustentan en los rangos recomendados por las guías del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, donde indican que los pacientes entre 45 a 75 años deben someterse a estudios de tamizaje para detección oportuna del cáncer de próstata. Los pacientes en estos rangos de edad con un APE  $\geq 3.1$  ng/ml y/o tacto rectal sospechoso son candidatos a biopsia prostática, ya que un punto de corte de APE  $\geq 3.1$  ng/ml tiene una sensibilidad y especificidad del 32% y 87% respectivamente para la detección de cualquier cáncer de próstata. El testar pacientes mayores de 75 años queda a juicio clínico del médico tratante, pero en general no está recomendado. (5)

En México existe una tasa elevada de cáncer de próstata de alto grado, por lo cual deben crearse mejoras en los sistemas de tamizaje. En 2009 en Monterrey, Nuevo León, se describieron los resultados de 3 años (2004 a 2006) de tamizaje para cáncer de próstata. Se incluyeron 973 pacientes de 40 años o más y sin diagnóstico previo de cáncer de próstata. Se realizó APE y TR a todos, indicándose biopsia transrectal de próstata a 125 pacientes quienes cumplían con los criterios de APE > 4 ng/ml y/o TR sospechoso. Sólo 55 aceptaron someterse al procedimiento. 15 casos fueron positivos para cáncer de próstata y 14 de ellos (93%) tuvieron un cáncer de próstata clínicamente significativo (Gleason  $\geq$  7).(19)

En México al momento de este estudio, la guía de práctica clínica para la “*Prevención y detección temprana del cáncer de próstata en el primer nivel de atención*”, indica el uso del antígeno prostático específico como método de cribado de cáncer de próstata en todos los pacientes de 50 a 60 años, y de 40 a 69 años en caso de presentar factores de riesgo para cáncer de próstata (antecedente familiar de primer grado y/o origen étnico afroamericano). La prueba debe repetirse mínimo cada 2 años.(20)

### **Biopsia transrectal de próstata (BTR-P)**

La toma de BTR-P guiada por ultrasonido (USG), ha sido durante mucho tiempo el método de elección para la detección de cáncer de próstata en aquellos pacientes con APE elevado y/o TR sospechoso. La falta de una lesión neoplásica bien definida en la mayoría de los casos a pesar de un APE elevado y el carácter multicéntrico del cáncer de próstata hace necesario que deban tomarse múltiples muestras durante el procedimiento de biopsia prostática. Fue en 1989 cuando Hodge reportó por primera vez la técnica sistemática sextante, con la cual se demostró que las biopsias sistemáticas con 3 muestras por lóbulo dirigidas a la base, medio y ápex lograban una mayor tasa de detección de cáncer de próstata a comparación de biopsias únicamente dirigidas a las zonas sospechosas identificadas en el USG o en el TR.(21)

Con la mejor comprensión de la división anatómica e histopatológica de la próstata se hicieron modificaciones a la biopsia sistemática siendo la técnica de doble sextante la de mayor aceptación y uso en la actualidad. La técnica sistemática tipo doble sextante consiste en la toma de doce cilindros. Se toman dos muestras (una medial y otra lateral) a nivel de la base, medio y apex de cada lóbulo prostático (anexo 4). Al comparar la técnica sextante con esquemas ampliados a las áreas más laterales de la zona periférica como la doble sextante, se demostró que esta última tiene una capacidad de detección 20 a 30% mayor de cáncer de próstata.(22)

La tasa de detección general de cáncer de próstata por BTR-P sistematizada doble sextante, ha sido reportada desde un 37% a un 44%, esto dependiendo de la edad, antecedentes familiares y los niveles de APE.(22,23)

El uso de fluoroquinolonas previo y posterior a la BTR-P es al momento de este estudio la norma, por lograr concentraciones adecuadas en el parénquima prostático y cubrir un amplio espectro contra patógenos comunes de la vía urinaria. Sin embargo, su uso indiscriminado para otras múltiples infecciones ha condicionado una resistencia de la microbiota intestinal a estos antibióticos. En 2013 en Canadá, se reportó un aumento en la incidencia de infecciones post BTR-P con una frecuencia del 0.6% en 1996 hasta un 3.6% en 2005.(24) En México, en el año 2011 se realizó un estudio transversal con 117 pacientes con sospecha de cáncer de próstata sometidos a BTR-P en el Hospital Regional “Licenciado Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en ciudad de México, reportando una tasa de fiebre y síntomas urinarios bajos en 6% de los pacientes biopsiados.(25)

### **Biopsia transperineal de próstata (BTP-P)**

La BTP-P es una técnica alternativa a la BTR-P, la cual consiste en la toma de múltiples muestras prostáticas a través del perineo con ayuda de un ultrasonido y en algunos casos con apoyo de una parrilla o malla metálica para dirigir la aguja de biopsia. La bibliografía disponible reporta tasas de detección de cáncer de próstata equiparables y en algunos casos mejores en comparación con la biopsia transrectal de próstata. (26)

Entre las fortalezas de esta técnica está la menor incidencia de infecciones urinarias y sepsis posterior al procedimiento. Existen reportes de cero admisiones hospitalarias por infecciones o síntomas urinarios bajos en pacientes sometidos a BTP-P usando únicamente 2 g de cefazolina durante la inducción anestésica. Entre las deficiencias de este método resaltan principalmente su mayor complejidad, mayor tiempo para el procedimiento y mayor dolor posquirúrgico. (26, 27)

El uso de esta técnica ya ha sido anexado a las guías internacionales de la NCCN para la detección de cáncer de próstata y en una era con bacterias multirresistentes, la BTP-P parece ser la solución al problema, no obstante, las desventajas del método: uso de anestesia general, el mayor número de muestras, y el uso de equipo más complejo, hace que se amerite el uso de quirófano y personal especializado, por tanto, aumentan los costos y evita, al menos en nuestro medio, el acceso generalizado a este recurso. (5)

### **Resonancia magnética (RM) y cáncer de próstata**

Al comparar la BTR-P sistemática con el uso de resonancia magnética multiparamétrica para la toma de biopsia prostática, la tasa de falsos negativos por BTR-P ha sido reportada hasta en un 40-50% debido a que el cáncer de próstata puede encontrarse entre el 25-30% de los casos en las zonas anterior (fibromuscular), transicional y central, las cuales no suelen biopsiarse en la BTR-P sistematizada por ultrasonido. (28)

El uso de la RM en la valoración de la próstata se reporta desde los años 1980's y en su inicio únicamente era una valoración morfológica con las secuencias básicas T1 y T2, con el objetivo de estadificar adecuadamente enfermedad loco-regional en pacientes con cáncer de próstata previamente confirmado por biopsia.(29) Con el desarrollo de mejor software y hardware, se desarrolló la resonancia magnética multiparamétrica, permitiendo agregar una valoración funcional al estudio morfológico. En 2012 se publicaron las primeras guías para el reporte sistematizado de la resonancia magnética de la próstata llamadas "PI-RADS" (*Prostate imaging reporting and data system*) en su primera versión. Al momento de este estudio se han realizado dos revisiones de este sistema, siendo el actual: PI-RADS v2.1. (30) A continuación se enumeran los parámetros a valorar en este sistema:

1. Morfología en secuencia T2w:

Los focos neoplásicos aparecen como lesiones indefinidas de baja intensidad predominantemente en la zona periférica. (30)

2. Difusión (Coeficiente de difusión aparente),

En el cáncer de próstata la densidad celular aumenta y provoca restricción de traslación de los protones a través de la membrana celular. (30)

3. Perfusión (fase dinámica contrastada)

En el cáncer de próstata existe una rápida y precoz captación del contraste. (30)

El PIRADS v2.1 da una calificación del 1 a 5 a cada lesión hallada en la próstata y con el fin de ofrecer una base bien estandarizada define el cáncer de próstata clínicamente significativo como aquel con una histología Gleason  $\geq 7$ , y/o una lesión con un volumen  $\geq 0.5$  cc y/o una lesión con extensión extra prostática.(30)

PI-RADS v2.1		
PI-RADS 1	Muy bajo riesgo	Muy baja probabilidad de cáncer clínicamente significativo
PI-RADS 2	Riesgo bajo	Baja probabilidad de cáncer clínicamente significativo
PI-RADS 3	Riesgo intermedio	La presencia de cáncer es incierta o dudosa.
PI-RADS 4	Riesgo elevado	La probabilidad de cáncer clínicamente significativo es elevada.
PI-RADS 5	Riesgo muy elevado	La probabilidad de cáncer clínicamente significativo es muy elevada.

Tabla 2. Reportes de acuerdo a hallazgos en parámetros del PIRADS v2.1

El uso de la resonancia magnética en conjunto con el sistema PI-RADS y sus renovaciones, surge por la necesidad de mejorar la detección del cáncer de próstata clínicamente significativo y al mismo tiempo evitar el sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer indolente. (30)

Al momento de este protocolo existen cuatro técnicas que usan la resonancia magnética multiparamétrica como método para la toma de biopsia prostática:

1. Biopsia prostática por RM: se refiere a la toma de biopsia guiada en tiempo real con resonancia magnética. En 2019 se publicó un estudio prospectivo y multicéntrico en el cual se incluyeron 626 pacientes con sospecha de cáncer de próstata y sin biopsia previa a los cuales se les realizó biopsia prostática por RM en tiempo real más BTR sistemática. Dicho estudio reportó una tasa de detección de cáncer de próstata por RM menor a la de la BTR-P (34% vs 46% respectivamente), y una tasa similar de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (25% vs 23% respectivamente). En este estudio la RM mostro superioridad en evitar detección de cáncer no clínicamente significativo (43.2% menos casos que la BTR). (31)

2. Biopsia prostática cognitiva: toma de biopsia dirigida por USG transrectal hacia zona sospechosa detectada en resonancia magnética previa a la biopsia. El estudio PRECISION fue un ensayo clínico, aleatorizado y multicéntrico que involucró un total de 500 hombres sin biopsia previa, los cuales se asignaron a un grupo para BTR-P sistematizada y a otro para biopsia cognitiva. La capacidad para detectar cáncer clínicamente significativo (Gleason  $\geq 7$ ) fue mayor en el grupo de biopsia cognitiva que en el de BTR-P (38% vs 26% respectivamente). Al igual que la biopsia con RM en tiempo real, la biopsia cognitiva demostró disminución en la tasa de detección de cáncer no clínicamente significativo. La incapacidad para confirmar en tiempo real la punción del área sospechosa detectada en la resonancia magnética es la principal desventaja de este método. (32)
  
3. Biopsia de próstata por fusión RM-ecografía vía software: las imágenes de la resonancia magnética previa se superponen con las imágenes en tiempo real del USG transrectal dinámico, permitiendo crear reconstrucciones en 3D identificando rápidamente las áreas sospechosas a biopsiar. Se reporta por este método hasta un 30% mayor detección de cáncer de próstata clínicamente significativo y una disminución del 17% en detección de cáncer no clínicamente significativo al compararlo con BTR-P sistemática.(33)
  
4. Biopsia de próstata combinada: Este método consiste en realizar dos tipos de biopsia: una sistematizada y una dirigida a lesión. Primero se realiza una RM de próstata previo a la toma de biopsia. Posteriormente durante el procedimiento de biopsia transrectal ecodirigida se realiza una técnica sistemática y después se toman muestras adicionales dirigidas al área sospechosa previamente indicada por la RM. El número de muestras a tomar por técnica sistemática y técnica dirigida puede variar dependiendo del protocolo de cada unidad médica o del criterio del médico que realiza el procedimiento. (34)

En general el uso de RM para guiar la BTR-P en cualquiera de las primeras tres modalidades mencionadas permite un menor número de muestras durante la toma de biopsia manteniendo una adecuada sensibilidad y especificidad para la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo. Debe resaltarse, sin embargo, que el porcentaje de no detección de cáncer de próstata clínicamente significativo es bajo, pero está presente y puede ser de hasta el 8.8% según los estudios. Esto debe tenerse en cuenta al momento de tomar la decisión de realizar este estudio.(31, 32, 33, 35) .

La principal desventaja del uso de la RM es el alto costo del estudio en relación a la BTR-P sistematizada por USG, y esto es consecuencia de tiempo de uso del magneto, el uso de material especial no magnético en el caso de la BTR-P en tiempo real con RM, y el mayor número de procedimientos en el caso de la BTR-P cognitiva, biopsia de fusión RM-USG y biopsia combinada. Es importante recalcar que los costos finales podrían no ser mayores si se toma en cuenta el menor número de biopsias a realizar para llegar a un diagnóstico y a la oportunidad de iniciar un tratamiento oportuno de un cáncer de próstata evitando así los costos que conlleva el manejo de un cáncer localmente avanzado, como bien ha sido reportado en estudios en relación a la costo-efectividad de estos métodos diagnósticos. (36, 37, 38).

#### **Efectos adversos secundarios a biopsia prostática:**

Los efectos adversos posteriores a una biopsia prostática son comunes, pero suelen ser leves y autolimitados. (39) Se comentan a continuación:

Sangrado:

Hematuria (sangre en orina) y hematospermia (sangre al eyacular) son las complicaciones más comúnmente referidas por los pacientes. La hematuria se ha reportado hasta en un 65% de los pacientes sometidos a BTR-P y de 10.4% hasta un 73.4% de los casos de pacientes sometidos a BTP-P. En relación a la hematospermia la variación es mayor, presentándose desde un 1.1% hasta en un 92.6% de los casos de pacientes sometidos a cualquiera de los dos métodos

previamente comentados. (39) En relación a las biopsias de próstata dirigidas por resonancia magnética en cualquiera de sus modalidades las tasas de hematuria y hematospermia son del 53% y 37% respectivamente. (40)

La rectorragia posterior a una toma de biopsia transrectal de próstata se ha reportado en 1.3 a 45% de todos los casos. Al igual que la hematuria y hematospermia no suele condicionar mayor molestia al paciente y solo un 2.5% lo reporta a su médico como un problema moderado o mayor. El uso de técnicas con resonancia magnética para biopsias prostáticas dirigidas presenta una disminución importante en la incidencia de rectorragia, reportando incidencias tan bajas como 3.4% esto secundario probablemente al menor número de muestras tomadas. (40)

Infecciones de vías urinarias bajas y retención aguda de orina:

En pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal o transperineal, los síntomas como disuria, polaquiuria y tenesmo son reportados entre un 6 a un 25%. La tasa de infecciones urinarias para pacientes sometidos a BTR-P va del 1 al 17% y en el caso de los pacientes sometidos a BTP-P la incidencia es mucho menor con estudios que reportan infecciones urinarias en menos del 1% de los casos. Sin embargo, la tasa de retención aguda de orina secundaria a BTP-P es mayor que la secundaria a BTR-P (1.7 - 11% vs 0.4 - 6% respectivamente). La tasa promedio de retención aguda de orina por técnicas de biopsia prostática dirigida por resonancia magnética es del 3%, siendo la biopsia cognitiva la que mayor riesgo presenta. (39)

Fiebre y sepsis:

La fiebre se reporta en un 3% de los casos de pacientes sometidos a alguno de los métodos de biopsia dirigida por resonancia magnética. La biopsia transperineal evita la contaminación bacteriana que acompaña a la toma de biopsia transrectal y por ello su incidencia de fiebre y sepsis son al igual que sus tasas de infecciones urinarias, menores al 1%. (39,40)

En general los efectos adversos secundarios a biopsia de próstata son más comunes conforme se realizan más tomas de tejido por lo cual su incidencia disminuye en aquellos grupos que se someten a biopsias dirigidas por RM.(39,40)

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México, el cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más común después del cáncer de mama. En hombres es el principal tipo de cáncer, representando el 29.3% del total de hombres diagnosticados con cáncer en 2018. Las muertes secundarias a cáncer de próstata representaron el 8.3% del total de muertes por cáncer en el país.(1) Estos datos sustentan la importancia de adecuados criterios de cribado, y el desarrollo de mejores métodos diagnósticos de este tipo de neoplasia en nuestra población.

En un estudio publicado en 2015 en la revista *Urologic Oncology*, la capacidad de detección de cáncer de próstata en pacientes con sospecha y sin biopsia previa, alcanzo un 73.1% en el grupo con biopsia combinada vs 37.7% en aquellos que sólo se realizó biopsia sistematizada. Este estudio demuestra que el uso de la RM en la detección de cáncer de próstata tiene un importante impacto y puede ser usado en nuestro ámbito para la mejora en la detección de cáncer de próstata en nuestra población en pacientes sin biopsia previa. (34)

#### **V. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la efectividad de detección de cáncer de próstata por biopsia prostática sistemática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante en comparación con la biopsia combinada de próstata, para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes sin antecedente de biopsia previa?

## **VI. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:**

La biopsia transrectal de próstata es el “estándar de oro” para el diagnóstico de cáncer de próstata. En los últimos años múltiples técnicas y nuevos equipos de radiología se han desarrollado para mejorar la capacidad diagnóstica de la biopsia transrectal de próstata. La resonancia magnética multiparamétrica ha demostrado alta sensibilidad y especificidad en la detección de cáncer de próstata en pacientes con alta sospecha y biopsia de próstata previa negativa. Es necesario hacer estudios comparativos con estas nuevas tecnologías en pacientes sin biopsia previa para dar pauta al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos del cáncer de próstata en nuestra población y así desarrollar alternativas para mejorar la certeza diagnóstica de esta patología.

## **VII. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la efectividad del esquema sistemático de toma de biopsia prostática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante y compararla con la efectividad de la biopsia combinada de próstata, para diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes sin antecedente de biopsia de próstata previa.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- I. Identificar el porcentaje de detección de cáncer de próstata por la biopsia prostática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante.
- II. Identificar el porcentaje de detección de cáncer de próstata por la biopsia combinada de próstata.
- III. Establecer la asociación entre el diagnóstico de cáncer de próstata y el método diagnóstico aplicado (biopsia combinada vs doble sextante).
- IV. Identificar tasas de complicaciones pos biopsia en pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante.
- V. Identificar tasas de complicaciones pos biopsia en pacientes sometidos a biopsia combinada de próstata.
- VI. Identificar el área bajo la curva, así como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud y razón de verosimilitud de la Resonancia Magnética a distintos puntos de corte en cuanto a la escala de PI-RADS. Identificar tasa de detección de cáncer de próstata en pacientes con PI-RADS  $\geq 4$ .
- VII. Identificar tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes con PI-RADS  $\geq 4$ .

## **VIII. HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS NULA**

(H0) La efectividad de la biopsia combinada de próstata para la detección de cáncer de próstata no es mayor a la de la biopsia prostática transrectal sistemática eco-dirigida tipo doble sextante.

### **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

(H1) La efectividad de la biopsia combinada de próstata para la detección de cáncer de próstata es mayor a la de la biopsia prostática transrectal sistemática eco-dirigida tipo doble sextante.

### **HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS**

(H0) La tasa de efectividad en detección de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia combinada será  $<$  al 73.1%.

(H1) La tasa de efectividad en detección de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia combinada será  $\geq$  al 73.1%.

(H0) La tasa de efectividad en detección de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia sistemática tipo doble sextante será  $<$  37.7%

(H1) La tasa de efectividad en detección de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia sistemática tipo doble sextante será  $\geq$  37.7%

## IX. MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

De acuerdo con el grado de control de la variable: **Observacional.**

Con relación a la finalidad del estudio: **Analítico.**

En base al momento en que se obtendrán o evaluarán los datos: **Retrospectivo.**

Relacionado a la secuencia temporal: **Transversal.**

### LUGAR DE ESTUDIO

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del I.M.S.S., Ubicado en Calzada Vallejo y Av. Paseo de las Jacarandas S/N, Colonia La Raza, CP 02990, Ciudad de México.

### MUESTRA

Pacientes derechohabientes del IMSS, con criterios para sospecha de cáncer de próstata y que se sometieron a biopsia de próstata.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes derechohabientes del HGCMN “La Raza”, con criterios para sospecha de cáncer de próstata y que se sometieron a biopsia de próstata sistemática eco-dirigida tipo doble sextante o biopsia combinada de próstata, en un período de evaluación del 01 de octubre del 2019 al 30 de septiembre del 2020.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

### Criterios de inclusión:

- Paciente masculino de 45 a 75 años.
- Paciente con volumen prostático: 20 a 100 cc.
- Paciente con examen general de orina sin datos de infección y cultivo de orina sin desarrollo bacteriano.
- Paciente con tacto rectal sospechoso, pero próstata no pétreo, no fija.
- Paciente con tacto rectal normal con:
  - APE 3.1 – 10 + densidad  $\geq 0.15$  y/o
  - APE 3.1 – 10 + velocidad de elevación del APE  $\geq 0.75$  en 6 meses y/o
  - APE  $> 10 < 20$ .

### Criterios de exclusión:

- Paciente con tacto rectal sospechoso con próstata pétreo o fija.
- Paciente con biopsia de próstata previa
- Paciente en tratamiento con inhibidores de 5-a reductasa, en los últimos 6 meses.
- Paciente con procedimiento quirúrgico prostático en últimos 6 meses.
- Paciente con estatus de sonda transuretral al momento de la consulta.
- Paciente con antecedente de instrumentación urológica en últimos 3 meses.
- Paciente no candidato a RM:
  - a. Marcapasos
  - b. Prótesis de cadera
  - c. Implantes cocleares u otros no compatibles con el equipo de resonancia magnética.
  - d. Cirugía cardíaca o endovascular reciente. (en últimos tres meses)
  - e. Creatinina sérica mayor a 2 mg/dl.

## PROCEDIMIENTO

Se recabaron datos de pacientes del servicio de urología del Hospital General del CMN “La Raza”, en el período de evaluación del 01 de octubre del 2019 al 30 de septiembre del 2020 que cumplieron con criterios de inclusión para biopsia transrectal de próstata para descarte de cáncer de próstata, se realizó una asignación de los pacientes en dos grupos. Grupo 1: pacientes sometidos a biopsia transrectal sistemática tipo doble sextante. Grupo 2: pacientes para biopsia combinada de próstata.

Los pacientes del grupo 1, iniciaron profilaxis antibiótica con levofloxacino 500 mg via oral cada 24 horas y metronidazol 500 mg via oral cada 8 horas, 3 días previos a la toma de biopsia transrectal ecodirigida y un día previo a la toma de biopsia transrectal de próstata se realizó preparación del recto con ayuda de laxantes (sobres de polietilenglicol) diluidos en agua. Durante el procedimiento se colocó al paciente en posición de litotomía, y se hizo uso de un transductor transrectal para localizar la próstata y tomar dos muestras (una medial y una lateral) de la base, zona media y apex de ambos lóbulos de la próstata, cumpliendo con la técnica sistemática de doble sextante. Los pacientes del grupo 2, se sometieron primero a un estudio de imagen con un equipo de resonancia magnética durante el cual se administró un medio de contraste endovenoso (Gadolinio). Previo a dicho estudio se realizó una preparación del recto con dieta líquida el día previo y un enema la noche anterior al estudio. Después de la resonancia magnética los pacientes se sometieron al procedimiento de toma de biopsias transrectales de próstata proporcionándose la misma profilaxis antibiótica y preparación rectal que en los pacientes de grupo 1 para a la toma de biopsia transrectal de próstata. El procedimiento en el grupo 2 consistió en la toma de biopsia con técnica de doble sextante al igual que en el grupo 1, realizando dos muestras extra al sitio indicado por la resonancia magnética como un PIRADS  $\geq 3$ . En aquellos pacientes cuya resonancia magnética no reportó alguna lesión con un PIRADS  $\geq 3$  sólo se realizó una biopsia sistemática con técnica de doble sextante. La toma de biopsia de ambos grupos de estudio se realizó en una sala de quirófano del Hospital General CMN La

Raza, bajo anestesia general endovenosa, utilizando una pistola automática para biopsias con agujas de 18 gauge con ayuda de un ultrasonido y un transductor endorectal a cargo de un médico especialista en urología. Cada muestra se etiquetó y envió por separado para su valoración por el servicio de patología del hospital.

### **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

De acuerdo a las características del presente estudio, realizamos un cálculo de tamaño de muestra en base a fórmula para diferencia de proporciones 73.1% de detección en el grupo con biopsia combinada vs 37.7% de detección en el grupo de Biopsia por Doble sextante, con un Nivel de Confianza bilateral del 95% y Poder del 80%. Lo cual mediante fórmula de Fleiss/CC nos da 36 pacientes por grupo.

Intervalo de confianza	95%
Potencia	80%
Razón expuestos/no expuestos	1
Porcentaje de no expuestos positivos*	38
Porcentaje de expuestos positivos*	74
Odds ratio	4.5

- \*Redondeado a número entero más cercano

Rubro	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra – expuestos	31	30	36
Tamaño de la muestra - No expuestos	31	30	36
Tamaño total de la muestra	62	60	72

### **EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A LAS PERDIDAS**

En este estudio es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas (pérdida de información, abandono e inasistencia del paciente a sus citas, sin respuesta del paciente, etc.) este ajuste a pérdidas se tiene considerado en la formula Fleiss/CC y en el tamaño de muestra ya previamente comentado.

## TIPO DE MUESTREO

**No Probabilístico.** - La probabilidad de selección de cada unidad de la población no es conocida. La muestra es escogida por medio de un proceso arbitrario. Se utiliza con frecuencia cuando no se conoce el marco muestral.

**Por conveniencia.** - En este tipo de muestreo, se selecciona a las unidades de estudio que se encuentran disponibles en el momento de la recolección de datos.

## DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Dependiente				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
<b>Efectividad de la biopsia prostática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante</b>	Hace referencia a la capacidad de la biopsia prostática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante para detectar cáncer de próstata en paciente con sospecha de cáncer de próstata.	Se considerará efectividad diagnóstica, a la detección de cáncer de próstata confirmado por histopatología en las muestras tomadas por biopsia prostática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante.	Nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Efectividad de la biopsia combinada de próstata</b>	Hace referencia a la capacidad de la biopsia combinada de próstata para detectar cáncer de próstata en paciente con sospecha de cáncer de próstata.	Se considerará efectividad diagnóstica, a la detección de cáncer de próstata confirmado por histopatología en las muestras tomadas por biopsia prostática transrectal eco-dirigida tipo doble sextante.	Nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Hematuria macroscópica</b>	Hace referencia a la presencia de sangre a simple vista en la orina del paciente.	Presencia de sangre a simple vista en la orina del paciente.	Nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
<b>Hematospermia</b>	Hace referencia a la presencia de sangre a simple vista en el líquido seminal eyaculado del paciente.	Presencia de sangre a simple vista en el líquido seminal eyaculado del paciente.	Nominal dicotómica	1. Positivo 2. Negativo

<b>Fiebre</b>	Hace referencia a la temperatura corporal $\geq 38^{\circ}$ Celsius	Temperatura corporal $\geq 38^{\circ}$ Celsius	Nominal dicotómica	1.Positivo 2.Negativo
<b>Sepsis urinaria</b>	Hace referencia al paciente que presenta una respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una infección de vías urinarias.	<p>Paciente con dos o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura corporal <math>\geq 38^{\circ}</math> Celsius</li> <li>• Frecuencia cardiaca <math>&gt; 90</math> lpm</li> <li>• Frecuencia respiratoria <math>&gt; 20</math> rpm</li> <li>• PaCo<sub>2</sub> <math>&lt; 32</math> mmHg</li> <li>• Leucocitos sericos: <math>&gt;12,000</math> /mm<sup>3</sup>, o <math>&lt; 4000</math>/mm<sup>3</sup>, o <math>&gt; 10\%</math> de bandas.</li> </ul> <p>Y uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un cultivo de orina con desarrollo bacteriano <math>&gt; 1000,000</math> UFC/ml</li> <li>• Un examen general de orina patológico: (bacteriuria, y/o leucocituria <math>&gt; 5</math> leucocitos por campo, y/o esterasa leucocitaria positiva y/o nitritos positivos)</li> </ul>	Nominal dicotómica	1.Positivo 2.Negativo
<b>Rectorragia</b>	Hace referencia a la perdida de sangre roja fresca a traves del ano, sola o asociada a las heces.	Perdida de sangre roja fresca a traves del ano, sola o asociada a las heces posterior al procedimiento de biopsia transrectal de próstata.	Nominal dicotómica	1.Positivo 2.Negativo

<b>Variables Independiente</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Indicador</b>

<b>Edad</b>	El número de años cumplidos del paciente	El número de años cumplidos por paciente al momento de la toma de biopsia	Cuantitativa Discreta	Años
<b>Niveles de antígeno prostático específico</b>	Proteína sintetizada en la próstata usada como marcador sérico para cáncer de próstata.	Los niveles séricos de APE en los últimos laboratorios de rutina presentados al momento de la consulta.	Cuantitativa continua	ng/ml
<b>Densidad de antígeno prostático</b>	Relación obtenida al dividir los niveles séricos del antígeno prostático específico entre el volumen prostático en ultrasonido vesico-prostático.	Relación entre antígeno prostático específico y volumen prostático registrado en última nota de la consulta.	Cuantitativa Continua	ng/ml
<b>Volumen prostático</b>	Hace referencia al volumen prostático estimado por ultrasonido vesico-prostático.	Volumen prostático registrado en último ultrasonido vesico prostático valorado al momento de la consulta	Cuantitativa Discreta	cm <sup>3</sup>
<b>Tacto rectal</b>	Hace referencia a la exploración digito-rectal para valoración de la próstata	Descripción de última exploración digito rectal registrada en la nota de la última consulta.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospechoso</li> <li>• No sospechoso</li> </ul>
<b>Peso</b>	Hace referencia a la medida en kilogramos del paciente,	Medida en kilogramos del paciente al momento de la consulta	Cuatitativa continua	Kg.
<b>Talla</b>	Hace referencia a la medida de la altura del paciente en centímetros.	La medida de la altura del paciente en centímetros al momento de la consulta.	Cuantitativa continua	cm.

<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	Hace referencia la relación del peso del paciente en kilogramos entre la altura del paciente en metros al cuadrado.	Resultado de la división del peso del paciente en kilogramos entre la altura del paciente en metros al cuadrado	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
--------------------------------------	---	---	-----------------------	-------------------

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se dio seguimiento a los resultados de histopatología y se realizó un análisis para determinar capacidad diagnóstica de cáncer de próstata de cada método. Para el análisis estadístico se usaron frecuencias, proporciones y una  $X^2$  para las variables categóricas, una T de Student o u de Mann-Whitney para las variables numéricas, y una  $p \leq 0.05$  para la significancia estadística. Se obtuvo curva ROC, puntos de corte y tablas de 2x2 para sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud y razón de verosimilitud para Resonancia Magnética Nuclear de acuerdo con escala de PI-RADS.

## X. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud** y con la **Declaración del Helsinki de 1975** enmendada en 1989 y **Códigos y Normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la Investigación Clínica** y lo recomendado por la **Coordinación Nacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social**. Así mismo, el investigador principal se apegará también a las **Normas y Reglamentos Institucionales** y a los de la **Ley General de Salud**.

Se han asumido también el cuidado, la seguridad y el bienestar de los pacientes y se respetarán cabalmente los principios contenidos en la **Declaración de Helsinki**, la **Enmienda de Tokio**, el **Código de Nüremberg**, el **Informe de Belmont**, y en el **Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos**. Por todo lo anterior, esta investigación es considerada sin riesgo.

La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del **Reglamento de la Ley General de Salud** en Materia de Investigación para la salud, en el **Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 (incisos I al VIII), 15, 16, 17 (en su inciso III), 18, 19, 20, 21 (incisos I al XI) y 22 (incisos I al V)** y del **Reglamento General de Protección de Datos** en su artículo 13, apartado 2, letras C y F. Así como también, los **principios bioéticos** de acuerdo con la **Declaración de Helsinki** con su modificación en **Hong Kong** basados primordialmente en la **beneficencia y la autonomía**.

Del **artículo 14**, en el **inciso I**, del **Reglamento de la Ley General de Salud** en Materia de Investigación para la salud que apegado a los requerimientos de la **Institución** y del **Comité Local de Investigación**, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

Del **artículo 17**, en el **inciso I**, del **Reglamento de la Ley General de Salud** en Materia de Investigación para la salud, esta investigación es considerada **sin riesgo**, al tratarse de una investigación documental retrospectiva.

## **XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **1. Recursos humanos:**

- Un Médico No Familiar, especialista en Urología adscrito al Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.
- Un Médico Residente de 4º año de la Subespecialidad de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.

### **2. Recursos materiales:**

- Los recursos materiales utilizados serán las instalaciones del Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.
- Los elementos necesarios para el vaciamiento de los datos e información son la papelería (hojas, plumas, clips, lápices, etc.), equipo de cómputo, copiadora, sistema electrónico de vigencias de la red informática del Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.
- Para el presente estudio no se utilizarán recursos económicos externos adicionales a los materiales disponibles del Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.
- Puesto que se reúnen todas las condiciones físicas, estructurales, organizacionales y de recursos, existe factibilidad de realizar el presente trabajo de investigación.

### **3. Factibilidad:**

- En el servicio de urología del Hospital General del CMN “La Raza” se realizan un aproximado de 110 biopsias anuales, por lo cual el período estimado del 01 octubre de 2019 a 30 septiembre de 2020 (12 meses) será suficiente para lograr la muestra objetivo.

## XII. RESULTADOS

Previa aceptación del comité de investigación y ética locales, se realizó una inclusión de 45 pacientes masculinos que se sometieron a pesquisa de cáncer de próstata y que procedieron a realizarse biopsia de la próstata por técnicas: transrectal sistemática o biopsia transrectal combinada y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio dentro del periodo de evaluación del 01 de octubre de 2019 a 30 de septiembre de 2020, en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”. El grupo S estuvo conformado por 23 pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata sistemática eco-dirigida como método para detección de cáncer de próstata en pacientes sin biopsia previa y el grupo C por 22 pacientes sometidos a resonancia magnética multiparamétrica y posteriormente a biopsia transrectal de próstata sistemática eco-dirigida más 2 tomas de biopsia dirigidas hacia el lugar de sospecha reportado en la resonancia como un PI-RADS  $\geq 3$ .

### **Variables en la población y por grupo de biopsia.**

La edad media del grupo C fue de 63.2 años y la del grupo S de 65.7 años, En cuanto al IMC el grupo C tuvo una media de 26.6 (DE -2.4) y el grupo sistemática 28.23 (DE - 2.89). Con relación a los parámetros prostáticos, el APE del grupo C tuvo una mediana de 6.15 ng/dl, con un mínimo de 3.8 y un máximo de 18, el grupo S que presento una mediana de 10.1 con un mínimo de 4.5 y un máximo de 19.5 entre sus pacientes. La densidad del APE presento una mediana de 0.13 con un mínimo de 0.07 y un máximo de 0.6 para el grupo C y 0.18 con un mínimo de 0.1 y máximo 0.93 para el grupo S. El volumen prostático del grupo C presentó una mediana de 47.5cc con un mínimo de 30cc y un máximo de 73cc y el grupo S una mediana de 45cc, con un mínimo de 21cc y un máximo de 100cc. Por último, el tacto rectal sospechoso en el grupo C se presentó en 9 pacientes (40.91%) y en el grupo S en 15 pacientes (65.22%). Tabla 1.

Tabla 1: características de la población por grupos.

<b>Parámetro</b>	<b>Total</b>	<b>Grupo C*</b>	<b>Grupo S**</b>	<b>p-value</b>
N	45	22	23	
<b>Edad</b>				
<i>Media (D.E)</i>	64.49 (7.05)	63.23 (6.99)	65.70 (7.05)	0.245¥
<b>IMC</b>				
<i>Media (D.E)</i>	27.48 (2.78)	26.69 (2.469)	28.23 (2.89)	0.062¥
<b>APE</b>				
<i>Mediana (min-max)</i>	7.2 (3.8, 19.5)	6.15 (3.8, 18)	10.1 (4.5, 19.5)	<b>0.0105‡</b>
<b>Volumen</b>				
<i>Mediana (min-max)</i>	47 (21, 100)	47.5 (30,73)	45 (21, 100)	0.739‡
<b>Densidad</b>				
<i>Mediana (min-max)</i>	0.15 (0.07, 0.93)	0.13 (0.07, 0.6)	0.18 (0.1, 0.93)	<b>0.016‡</b>
<b>Tacto rectal sospechoso</b>				
<b>Numero (%)</b>	24 (53.33%)	9 (40.91%)	15 (65.22%)	0.102†

\*Grupo C: Biopsia combinada, \*\*Grupo S: Biopsia sistemática, negritas indican  $p < 0.05$ , ¥T student, ‡ U Mann Whitney, † Chi cuadrada

### Tasa de detección de cáncer de próstata

De la población total de pacientes, 22 tuvieron resultados positivos a cáncer de próstata en los estudios de histopatología, representando el 48.8% del total de pacientes. Del grupo S, 9 pacientes (40.91%) presentaron un resultado positivo a malignidad, del grupo C 13 pacientes (59.09%) presentaron un resultado positivo a malignidad. El valor de  $X^2$  entre los grupos de estudio por tasa de detección de malignidad fue de 1.7929 ( $p = 0.181$ ).

## VARIABLES ASOCIADAS AL RESULTADO DE PATOLOGÍA.

Dentro del grupo de los pacientes con resultados positivos a malignidad en el reporte de histopatología, la edad media fue de 65.7 años vs 63.29 (p, 0.237) del grupo con resultado negativo a malignidad. El IMC tuvo una media de 27.72 vs 27.25 (p, 0.575). El APE presento una mediana de 9.15 vs 6.59 (p, 0.312). El volumen tuvo una mediana de 39 vs 49 (p, 0.031). La densidad una mediana de 0.21 vs 0.14 (p, 0.044). El tacto rectal sospechoso se presentó en 13 pacientes (59.1%) vs 11(47.83%) del grupo con resultado negativo a malignidad.

Tabla 2: Variables de los pacientes de acuerdo con resultado de patología

Parámetro	Maligno positivo	Maligno negativo	p-value
N (%)	22 (48.8%)	23 (51.1%)	
<b>Sistemática</b>			
N (%)	9 (40.91%)	14 (60.87%)	
<b>Combinada</b>			0.181†
N (%)	13 (59.09%)	9 (39.13%)	
<b>Edad</b>			
Media (D.E)	65.77 (6.66)	63.29 (7.34)	0.237¥
<b>IMC</b>			
Media (min-max)	27.72 (26.23, 29.73)	27.25 (25.82, 29.32)	0.575¥
<b>APE (ng/dl)</b>			
Mediana (min-max)	9.15 (3.8, 19.5)	6.59 (4.5, 19)	0.312‡
<b>Volumen (cm<sup>3</sup>)</b>			
Mediana (min-max)	39 (21, 80)	49 (36, 100)	<b>0.031‡</b>
<b>Densidad</b>			
Mediana (min-max)	0.21 (0.07, 0.93)	0.14 (0.07, 0.38)	<b>0.044‡</b>
<b>Tacto rectal sospechoso</b>			
N (%)	13 (59.1%)	11 (47.83%)	0.449†

Negritas indican  $p < 0.05$ , ¥ T student, ‡ U Mann Whitney, † Chi cuadrada

## Tasa de complicaciones

Un total de 24 pacientes (53.3%) de la población total presentaron al menos 1 tipo de complicación secundario a la toma de biopsia transrectal. En el grupo C, 11 pacientes presentaron complicaciones, mientras que en el Grupo S 13 pacientes reportaron algún tipo de efecto adverso. El valor de X<sup>2</sup> entre los grupos de estudio por tasa de efectos adversos fue de 0.192 ( $p = 0.661$ ). El efecto adverso más frecuente en ambas poblaciones fue la hematuria, y ninguno de los pacientes presentó sepsis genitourinaria secundaria al procedimiento de toma de biopsia. Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Complicaciones totales por grupo

Parámetro	Grupo		Total	p-value
	S	C		
EA+	13	11	24	0.661
EA-	10	11	21	

*EA +: efecto adverso presente, EA-: efecto adverso ausente*

Tabla 4: Frecuencia de complicaciones por grupo

Parámetro	Grupo C	Grupo S	p- value
Hematospermia	1	7	0.047
Hematuria	7	8	0.833
Fiebre	1	2	1.000
Rectorragia	2	3	1.000
Sepsis	0	0	n/a
Total	11	20	

## Tasa de detección de cáncer clínicamente significativo (Gleason $\geq 7$ ) y Tasa de asignados a grupo de riesgo intermedio por NCCN

Entre los pacientes que obtuvieron un resultado histopatológico positivo para malignidad, un total de 16 pacientes fueron asignados a un grupo de riesgo intermedio o mayor de acuerdo con los criterios de la guía internacional de la NCCN para cáncer de próstata, 10 en el grupo C y 6 en el grupo S ( $p, 0.611$ ). 15 pacientes obtuvieron un resultado histopatológico  $\geq 7$  en la escala de Gleason para cáncer de próstata, 10 en el grupo C y 5 en el grupo S ( $p, 0.376$ ). Tabla 5.

Tabla 5: Pacientes con Gleason  $\geq 7$  y NCCN intermedio o mayor por grupo

Parámetro	Grupo C	Grupo S	Total	p-value
NCCN* riesgo intermedio o mayor	10	6	16	0.611£
gleason $\geq 7$	10	5	15	0.376£

\*NCCN: National Comprehensive Cáncer Network. £ prueba de fisher

## Tasa de detección de malignidad de acuerdo con el reporte PI-RADS

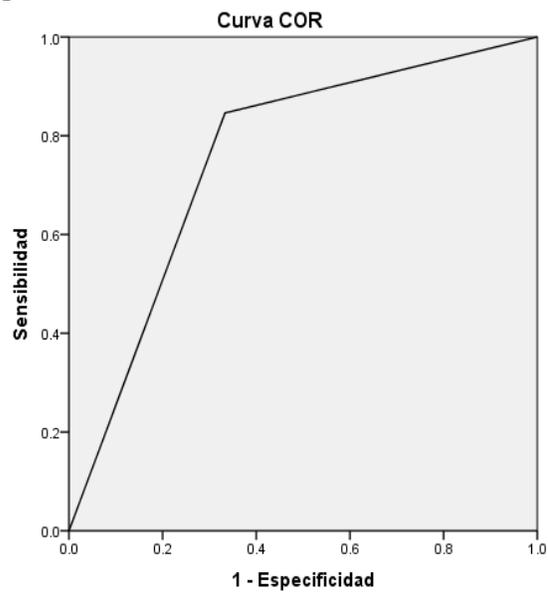
De los pacientes sometidos a biopsia combinada, un total de 14 pacientes obtuvo un PI-RADS  $\geq 4$ , de los cuales 11 pacientes (78.5%) obtuvieron un resultado positivo para malignidad en el reporte de histopatología. Del grupo con un PI-RADS  $< 4$ , 2 pacientes (25%) presentaron un resultado positivo a malignidad (OR 11, IC 1.4-85). 9 pacientes (64.2%) con PI-RADS  $\geq 4$  obtuvieron un riesgo de la NCCN intermedio o mayor y un Gleason  $\geq 7$  en el resultado de histopatología vs 1 paciente en el grupo con PI-RADS  $< 4$  (OR 12, 1.18-133). Tabla 6. El resultado de PI-RADS  $\geq 4$  en la resonancia magnética pre-biopsia demostró una sensibilidad de 84% y especificidad de 33% en esta población, con un área bajo la curva de 0.756. Figura 1.

Tabla 6: Histopatología y clasificación clínica de acuerdo a resultado de PI-RADS

Parámetro	PI-RADS < 4	PI-RADS ≥ 4	p-value	OR (IC 95%)
Total	8	14	-	-
RHP maligno	2	11	0.026£	11 (1.4-85)
Gleason ≥ 7	1	9	0.031£	12 (1.18-133.9)
NCCN riesgo intermedio o mayor	1	9	0.031£	12.6 (1.18-133.8)

£ prueba de fisher

Figura 1



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

### XIII. DISCUSIÓN

La biopsia transrectal de próstata es al momento de este estudio el único procedimiento capaz de descartar o confirmar un diagnóstico de cáncer de próstata. Este procedimiento ha sufrido desde su inicio y a lo largo del tiempo, múltiples cambios en la técnica de la toma de muestras, el abordaje y en los criterios para llevarla a cabo.

En nuestro medio contamos cada vez más con mejores tecnologías para aumentar la certeza diagnóstica de la biopsia transrectal de próstata, siendo la resonancia magnética multiparamétrica una de las más importantes en la última década para la mejora en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes con riesgo de cáncer de próstata y biopsias prostáticas previas negativas.

Nuestro estudio presenta como limitaciones el ser retrospectivo y tener un tamaño limitado de muestra. Con relación a las variables: edad, IMC y el volumen prostático, estas no presentan variación significativa entre los dos grupos de biopsia, pero variables de como el APE total, la densidad del APE y tacto rectal sospechoso si lo presentan, impidiendo establecer una homogénea entre ambos grupos limitando la interpretación de los resultados e impidiendo establecer una relación franca entre las variables y los hallazgos.

Como hallazgos relevantes encontramos que el grupo de pacientes sometidos a biopsia combinada de próstata no solo obtuvieron un mayor porcentaje de resultados positivos a malignidad, sino que detectaron mayor número de casos con cáncer de próstata clínicamente significativo y con un riesgo mayor de acuerdo con las guías de la NCCN. Esto se observa más francamente en el grupo de pacientes con PI-RADS  $\geq 4$ , quienes presentaron 11 veces más riesgo de presentar un resultado positivo a malignidad, y 12 veces más riesgo de presentar un Gleason  $\geq 7$  y un riesgo intermedio o mayor de acuerdo con los criterios de las guías de la NCCN. Si bien el intervalo de confianza es amplio al realizar el análisis, y no podemos establecer una relación causal franca entre el método de biopsia y los resultados, el área bajo la curva presentado en los resultados indica que el tener un

PI-RADS  $\geq 4$  otorgaría hasta un 75% de certeza diagnóstica al momento de realizar la biopsia combinada.

En el área de complicaciones, no observamos una diferencia significativa entre uno y otro método de toma de biopsia. En nuestro análisis los pacientes sometidos únicamente a biopsia transrectal sistemática presentaron mayores eventos adversos, pero ninguno de los eventos en ambos grupos se clasificó como un Clavien-Dindo  $\geq 2$ . No se reportó ningún reintegro secundario a las complicaciones y no se presentó ningún cuadro de sepsis genitourinaria.

Nuestros hallazgos concuerdan con los de otros estudios en donde el uso de resonancia magnética multiparamétrica ha mejorado la tasas de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo e incluso puede prevenir la toma biopsia en pacientes con bajo riesgo de cáncer de próstata de acuerdo a su clasificación de PI-RADS(31).

#### **XIV. CONCLUSIÓN**

La biopsia combinada como método diagnóstico en los pacientes con sospecha de cáncer de próstata de esta población tuvo una alta tasa de detección de malignidad y de cáncer clínicamente significativo, sin ofrecer un aumento significativo en la morbilidad secundaria a la toma de biopsia. De igual manera el uso del PI-RADS aporta un buen índice de certeza diagnóstica y mejora la posibilidad de detectar casos de cáncer de próstata clínicamente significativo. Es necesario realizar estudios prospectivos y con mayor número de pacientes para establecer asociaciones causales entre los diferentes protocolos de toma de biopsia y los resultados de patología.

## XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Ross AE, Rodriguez R. Development, Molecular Biology and Physiology of the Prostate. Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh Urology.* 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2303–2410.
3. Morgan TM, Palapattu GS, Partin AW, Wei JT. Prostate Cancer Tumor Markers. Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh Urology.* 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2565–2577.
4. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(13):e0249. doi: 10.1097/MD.00000000000010249.
5. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection (version 1.2020). [internet]. [Consultado el 19 de agosto de 2020]. Disponible en:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf)
6. Kandıralı E, Temiz MZ, Çolakerol A, Yürük E, Semerciöz A, Müslümanoğlu AY. Does the prostate volume always effect cancer detection rate in prostate biopsy? Additional role of prostate-specific antigen levels: A retrospective analysis of 2079 patients. *Turk J Urol.* 2018 Mar 16;45(2):103-107. doi: 10.5152/tud.2018.66909.
7. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21(1):57-63. doi: 10.1038/s41391-017-0024-7.

8. Sfoungaristos S, Perimenis P. PSA density is superior than PSA and Gleason score for adverse pathologic features prediction in patients with clinically localized prostate cancer. *Can Urol Assoc J.* 2012; 6(1):46-50. doi: 10.5489/cuaj.11079.
9. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (version 2.2020). [internet]. [Consultado el 19 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
10. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA.* 1992; 267(16):2215-20.
11. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(21):1521-7. doi: 10.1093/jnci/djj410.
12. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 16;103(6):462-9. doi: 10.1093/jnci/djr028.
13. Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, Cronin AM, O'Brien MF, Pettersson K, Roobol MJ, Aus G, Scardino PT, Hugosson J, Schröder FH, Lilja H. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: result from a large, representative, population-based cohort. *Eur Urol.* 2009; 56(5):753-60. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.047
14. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, Parnes HL, Coltman CA Jr. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(8):529-34. doi: 10.1093/jnci/djj131.

15. Patel R, Lepor H, Thiel RP, Taneja SS. Prostate-specific antigen velocity accurately predicts response to salvage radiotherapy in men with biochemical relapse after radical prostatectomy. *Urology*. 2005 May;65(5):942-6. doi: 10.1016/j.urology.2004.12.013.
16. European Association of Urology. EAU: Prostate cancer guideline. [internet]. [Consultado el 14 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
17. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol*. 2017;197(2S):S200-S207. doi:10.1016/j.juro.2016.10.073
18. Liang Y, Messer JC, Loudon C, Jimenez-Rios MA, Thompson IM, Camarena-Reynoso HR. Prostate cancer risk prediction in a urology clinic in Mexico. *Urol Oncol*. 2013; 31(7):1085-92. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.12.023.
19. Gomez-Guerra LS, Martinez-Fierro ML, Alcantara-Aragon V, Ortiz-Lopez R, Martinez-Villarreal RT, Morales-Rodriguez IB, et al. Population based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer*. 2009; 9:91. doi: 10.1186/1471-2407-9-91.
20. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Prevención y detección temprana del cáncer de próstata en el primer nivel de atención. Guías de referencia rápida. [internet]. Mexico. CENETEC. 2018 [consultado el 14 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-021-08/RR.pdf>
21. Hodge, K. K., McNeal, J. E., Terris, M. K., & Stamey, T. A. (1989). Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*, 142(1), 71–75. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38664-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38664-0)

22. Presti, J. C., Jr, O'Dowd, G. J., Miller, M. C., Mattu, R., & Veltri, R. W. (2003). Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *The Journal of urology*, 169(1), 125–129. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000036482.46710.7e>
23. Brock M, von Bodman C, Palisaar J, Becker W, Martin-Seidel P, Noldus J. Detecting Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Sep 11;112(37):605-11. doi: 10.3238/arztebl.2015.0605.
24. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2013; 189(1 Suppl):S12-7; discussion S17-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.015.
25. Castellanos Hernández H, Cruz garcía V, Navarro Vargas J, Vázquez-niño C, Figueroa Zarza M, De la Cruz Gutiérrez S, et al. Frecuencia de complicaciones de la biopsia transrectal de próstata ecodirigida. *Rev Mex Urol*. 2011; 71(1321):81–6.
26. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019; 17(1):31. doi: 10.1186/s12957-019-1573-0.
27. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, Mann S, Frydenberg M, Moon D, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*. 2017; 35(8):1199-1203. doi: 10.1007/s00345-016-1985-1.
28. D'Agostino D, Mineo Bianchi F, Romagnoli D, Corsi P, Giampaoli M, Schiavina R, et al. Comparison between "In-bore" MRI guided prostate biopsy and standard ultrasound guided biopsy in the patient with suspicious prostate cancer: Preliminary results. *Arch Ital Urol Androl*. 2019; 91(2). doi: 10.4081/aiua.2019.2.87.

29. Poon, Y., Mccallum, W., Henkelman, M., Sutcliffe, B., Jewett, AS. (1985) Magnetic resonance imaging of the prostate. *Radiology*, 154 (1)143–149. <https://doi.org/10.1148/radiology.154.1.2578070>
30. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019; 76(3):340-351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.
31. Van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019; 75(4):570-578. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023
32. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
33. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015; 313(4):390-7. doi: 10.1001/jama.2014.17942.
34. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*. 2015; 33(1):17.e1-17.e7. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.09.013.
35. Garcia Quintanilla JF, Sanchez Frias O, Espinoza IS, Ruiz Chapa E, Zavala LA, Martinez Saenz G, et al. Resonancia magnética biparamétrica en la biopsia de precisión prostática por ultrasonido endorrectal ultrasound. *An Radiol Mex*. 2018; 17(4):308–13. Doi: [10.24875/ARM.18000005](https://doi.org/10.24875/ARM.18000005)

36. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(10):917-928. doi: 10.1056/NEJMoa1910038.
37. Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Fütterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-Effectiveness Comparison of Imaging-Guided Prostate Biopsy Techniques: Systematic Transrectal Ultrasound, Direct In-Bore MRI, and Image Fusion. *AJR Am J Roentgenol.* 2017; 208(5):1058-1063. doi: 10.2214/AJR.16.17322.
38. Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol.* 2018; 73(1):23-30. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.018.
39. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol.* 2017;71(3):353-365. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.004.
40. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch JLHR, Barentsz JO, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(6):617-624. doi: 10.1016/j.euo.2019.08.007.

## XVI. ANEXOS

### ANEXO. 1 HOJA DE APROBACIÓN DE ESTUDIO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



#### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS-18 CI 09 002 001  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 05 de octubre de 2020

Dr. PEDRO AVILA HERRERA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA SISTEMÁTICA VS BIOPSIA COMBINADA COMO MÉTODO DE DETECCIÓN PARA CÁNCER DE PRÓSTATA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**

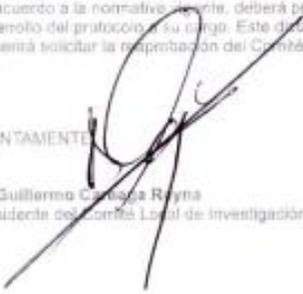
Numero de Registro Institucional

R-2020-3502-095

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Castañeda Reyna  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

  
Imprimir

IMSS

ALCERQUELOYS/04/07/19332017/000/00

## ANEXO. 2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

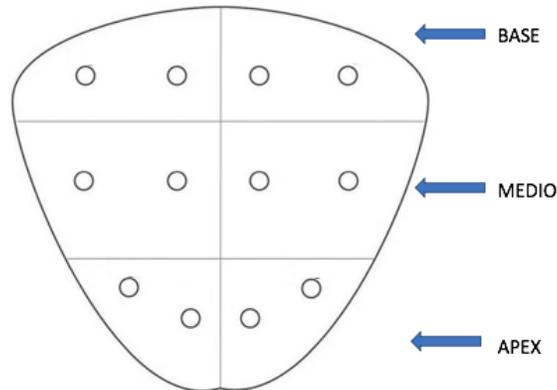
Folio	Edad	peso	talla	IMC	APE total	FPSA	FPSA (% del APE total)	Volumen Próstata	Densidad de APE	Velocidad APE > 0.75	TR sospechoso movil	Biopsia Combinada / sistemática	Calificación PIRADS (cuando aplique)	Resultado patología Positivo/negativo	Hematospermia	Hematuria	Fiebre	Sepsis urinaria	Rectorragia
Dr. Daniel Quintal Gutiérrez Medico Residente Adscrito a la especialidad de urologia																			

APE: antígeno prostático específico. FPSA: antígeno prostático específico libre, IMC: índice de masa corporal/IVU: infección de vías urinarias.

### ANEXO. 3 TÉCNICAS DE BIOPSIA:

#### Biopsia sistemática doble sextante.

Se realizan dos tomas sistemáticas (una medial y otra lateral) a nivel de la base, medio y apex de cada lóbulo prostático.



#### Biopsia combinada:

Se realizan dos tomas sistemáticas (una medial y otra lateral) a nivel de la base, medio y apex de cada lóbulo prostático. Se realizan dos tomas extra en el área sospechosa indicada en la resonancia magnética.

