CIRUGÍA GUIADA POR LA IMAGEN Y OTROS AVANCES EN LA AYUDA AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO UROLÓGICO
ARTÍCULO ORIGINAL
Arch. Esp. Urol. 2019; 72 (8): 804-815

ECOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN PROSTÁTICA (MICROULTRASONOGRAFÍA-ExactVu™)

José Gregorio Pereira-Arias, Andrea Sánchez-Vázquez, Mikel Gamarra-Quintanilla, Jorge Alberto Mora-Christian, Luis Felipe Urdaneta-Salegui, Ander Astobieta-Odriozola y Gaspar Ibarluzea-González.

Urología Clínica Bilbao. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao. España.

Resumen.- *OBJETIVO: El diagnóstico del cáncer de próstata (CaP) ha mejorado con la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) y nuevos biomarcadores más específicos. No obstante, la RMmp tiene unas limitaciones: variabilidad, larga curva de aprendizaje y coste elevado. Por ello se hacen necesarios más avances en el escenario diagnóstico, y es aquí donde irrumpen los microultrasonidos de alta resolución (MUS) 29 MHz.*

MATERIAL Y MÉTODOS: Entre Feb 2017-2018; 96 pacientes con sospecha de CaP; recibieron biopsia prostática transrectal guiada por MUS. Procedimiento realizado por 2 urólogos a los que se ocultó los resultados de la RMmp (disponible en 92%). Se empleó protocolo PRI-MUS; obteniendo 2 muestras de área sospechosa (PRIMUS >3) más biopsia sistemática. Se añadieron muestras adicionales de áreas PI-RADS >3. Se recogen datos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para detectar CaP clínicamente significativo (CaPcs) (Gleason Score >7).

RESULTADOS: La tasa de detección global de los MUS para CaPcs fue del 59,37%. Se registraron 171 cilindros positivos, de los cuales CaPcs fueron: 1,2% PRI-MUS 1, 16,3% PRI-MUS 2, 28% PRI-MUS 3, 39% PRI-MUS 4 y 15% PRI-MUS 5. La sensibilidad en la detección de CaPcs en PRI-MUS >3 fue del 82% con VPN 93%, pero con baja especificidad 39% y VPP del 19%. Comparando los 79 pacientes con RMmp; la sensibilidad por zona de los MUS fue del 82% frente al 30% de la RMmp, con un VPN del 93% frente al 88%. La especificidad y el VPP fueron superiores en la RMmp frente a MUS.

CONCLUSIONES: Aunque la serie es preliminar, los MUS se presentan como una técnica de imagen coste-efectiva, sencilla de aprender y con alta eficacia en la biopsia prostática. La tasa de detección global de CaP duplica a la de los ultrasonidos convencionales; y ofrece alta sensibilidad y valor predictivo negativo en la detección de CaPcs frente a la RMmp.

Palabras clave: *Micro-ultrasonidos. Resonancia magnética multiparamétrica. Cáncer de próstata. Diagnóstico. Biopsia de próstata.*

CORRESPONDENCIA

José Gregorio Pereira Arias
Urología Clínica Bilbao
Clínica IMQ Zorrotzaurre
C) Ballets Olaeta, 4 - 1ª planta
48014 Bilbao, Bizkaia (España)

txeper@yahoo.es

Summary.- *OBJECTIVE: Prostate cancer (PCa) diagnosis has improved with multiparametric magnetic resonance (mpMRI) and new more specific biomarkers. However, mpMRI has some limitations such as variability, long learning curve and high cost. More progress is needed in the PCa diagnosis scenario, and it is here where high resolution micro-ultrasound (MUS) imaging system emerge.*

MATERIAL AND METHODS: Retrospective study between February (2017-2018); including 96 patients with PCa suspicion, undergoing transrectal prostate biopsy guided by MUS. Procedure was performed by 2 urologists blinded to mpMRI results at first (92% available). PRI-MUS protocol was used to identify suspicious features. 2 core targeted biopsy of suspicious areas (PRI-MUS >3) was completed first and then it was followed by a 12-core systematic biopsy and finally sampling of mpMRI targets if available. Data were collected reporting sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) to detect clinically significant PCa (csPCa) (Gleason score >7).

RESULTS: Overall, MUS csPCa detection rate was 59.37%. 171 cores were registered, of them csPCa were distributed as follow: 1.2% PRI-MUS 1, 16.3% PRI-MUS 2, 28% PRI-MUS 3, 39% PRI-MUS 4 and 15% PRI-MUS 5. Sensitivity in csPCa detection for PRI-MUS >3 was 82% with 93% NPV, but with low 39% specificity and 19% PPV. Comparing 79 patients with mpMRI available; sensitivity by area of MUS was 82% versus 30% of mpMRI, with 93% NPV versus 88%. Specificity and PPV were higher in mpMRI in comparison to MUS.

CONCLUSIONS: Although this is a preliminary series, MUS is presented as an attractive imaging technique, cost-effective, easy to learn and with high efficacy in image-guided prostate biopsy. Overall PCa detection rate increases over conventional ultrasound; and offers high sensitivity and NPV in csPCa detection over mpMRI but with lower specificity.

Keywords: *Micro-ultrasounds. Multiparametric MRi. Prostate cancer diagnosis. Prostate biopsy.*

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, hemos asistido a una revolución en el tratamiento del cáncer prostático localizado y metastásico. En la actualidad somos capaces de realizar excelentes cirugías radicales asistidas por sistemas robóticos; y del mismo modo hemos "modernizado" la administración de radioterapia externa y braquiterapia. El desarrollo de las técnicas de imagen, y el advenimiento de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) nos ha invitado a reducir el sobretratamiento en tumores de bajo riesgo, permitiendo explorar el escenario de la terapia focal con un futuro prometedor.

No obstante, a pesar de los avances terapéuticos, el talón de Aquiles sigue siendo el diagnóstico del cáncer prostático (CaP). De manera que depositar todas nuestras sospechas de su presencia en la determinación sérica del PSA, con todas las limitaciones, como su baja especificidad y bajo valor predictivo positivo (25-40%), genera un aluvión excesivo de biopsias prostáticas innecesarias (65%) y un sobrediagnóstico de cánceres clínicamente insignificantes con el inherente riesgo de sobretratamiento (1). De igual modo, las biopsias prostáticas se realizaban ecoguiadas, transrectales y aleatorias (10-12 cilindros), con una baja sensibilidad para la detección del cáncer. Sensibilidad que se ve disminuida proporcionalmente en las biopsias prostáticas sucesivas (22-34% en la 2ª, 10-19% en 3ª y 5-8% en 4ª biopsia) (2). De manera que, una biopsia negativa no tranquilizaba ni al urólogo ni al paciente (hasta 24-30% de las biopsias negativas serían positivas en rebiopsia) (3).

En la búsqeda del "santo grial" en el diagnóstico, surgen nuevos biomarcadores destinados a mejorar la especificidad del PSA con áreas bajo la curva prometedoras, en su intención de ayudarnos a decidir a que paciente realizar o no biopsia; o rebiopsia prostática. Marcadores en orina como: PCA3, SelectMDX, MiPScore; en plasma como: -2ProPSA (PHindex) y 4Kscore, y otros marcadores genéticos y tisulares como: Prolaris*, Oncotype*, Confirm* y Decipher*; irrumpen en el escenario diagnóstico para permitir el equilibrio entre sensibilidad y especificidad, centrados en la búsqueda de los CaPcs (4,5,6).

Dentro de las modalidades diagnósticas de imágen, la RMmp acude en nuestra ayuda para mejorar las tasas de detección (sensibilidad y valor predictivo negativo) del CaP, reduciendo el número de biopsias innecesarias (14-27%). Así el estudio PROMIS, comparando biopsia convencional con biopsia dirigida por RMmp en pacientes "naive", mejoraba la sensibilidad del 48% al 93% pero con menor especificidad, permitiendo evitar un 27% de biopsias prostáticas innecesarias (7). En el estudio PICTURE, se recoge que la RMmp en rebiopsia evitaría un 14% de las mismas, con un VPN del 91,4% y sensibilidad del 97%, perdiendo sólo 9% de CaPcs (8). En el estudio PRECISIÓN sobre 1.255 pacientes con/sin biopsia prostática previa, la RMmp demostró sensibilidad del 96% y 84% respectivamente. Con una baja posibiliad de presentar CaP en los siguientes 5 años (5%) en los casos con RMmp negativa (9). Las guías

clínicas europeas situan la RMmp en rebiopsias, aunque recientemente se insinúa su indicación en primera biopsia (10). No obstante, la aplicabilidad de la RMmp en el triaje en pacientes con sospecha clínica de CaP ha sido cuestionada por el consumo de recursos, larga curva de aprendizaje, complejidad del procedimiento, reproducibilidad y coste. Además, un cierto grupo de pacientes no puede realizarse un estudio mediante resonancia por diversas razones (marcapasos, dispositivos metálicos, claustrofobia) (11). Por todo ello, se están haciendo esfuerzos para buscar nuevas estrategias diagnósticas.

En esa búsqueda del diagnóstico "ideal", irrumpen los micro-ultrasonidos de alta resolución (MUS) ExactVu™ (Exact imaging*, Markham, Ontario, Canada). Se trata de una nueva modalidad de imagen que opera con ultrasonidos a elevadas frecuencias (29 MHz). El resultado es una resolución de 70um que permite emplear una escala de estratificación de riesgo (PRI-MUS) que caracteriza las lesiones sospechosas prostáticas facilitando la biopsia dirigida (12,13). Los ultrasonidos convencionales operan con frecuencias de 7,5 MHz (6-9 MHz) con 64 a 256 cristales piezoeléctricos que estimulados emiten un haz ultrasónico, donde a mayor frecuencia menor penetración (3 MHz=25 mm y 1 MHz=70 mm). El dispositivo de MUS (29 MHz) de ExactVu™ (Exact imaging*), dispone de un transductor lineal de 46 mm con 512 cristales piezoeléctricos, que le permite un incremento de 300% la resolución, manteniendo una profundidad de 50 mm. Este transductor transrectal presenta un canal para guiado de aguja de biopsia de 45º; y otro para inyección de anestesia local de 15º (Figuras 1 y 2). Su alta resolución permite identificar mejor los márgenes de la próstata, su anatomía zonal, su arquitectura, matices sobre su textura y detalle anatómico, que ayudan a discriminar mejor la enfermedad (Figura 3).

Se han descrito unos patrones ultrasónicos determinados con buena correlación con hallazgos histológicos, lo que ha permitido diseñar un protocolo similar al PI-RADS de la RMmp. Este protocolo se denomina PRI-MUS (Prostate Risk Identification-Micro-UltraSounds) con una escala del 1 al 5, donde las lesiones presentan buena correlación histológica (Figura 4) (13). A continuación, presentamos nuestros resultados preliminares en el empleo de los MUS en el diagnóstico de CaP en nuestra institución; y proponemos una reflexión sobre la utilidad de los mismos en la dinámica diagnóstica del CaP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos nuestros resultados preliminares mediante el empleo de microultrasonidos de alta resolución (29Mhz) ExactVu™ (Exact imaging, Markham, Canada) en la detección de CaPcs. En el periodo comprendido entre Febrero de 2017 y Enero de 2018, 96 pacientes consecutivos con sospecha clínica de PSA elevado o exámen rectal sospechoso, fueron sometidos a biopsia prostática transrectal guiada por microultrasonidos (MUS) con sonda rectal del sistema ExactVu™. El procedimiento fue realizado por 2 urólogos con experiencia en biopsia prostática transrectal, a los que se ocultó los resultados de la RMmp disponible en el 92% de los pacientes. Los



Figura 1. Ecógrafo ExactVu™ (Exact imaging, Markham, Canada) Ecógrafo de micro-ultrasonidos de alta resolución 29 MHz.



Figura 2. Transductor lineal transrectal de 46 mm con 512 cristales piezoeléctricos; y un canal para guiado de aguja de biopsia de 45º y otro para inyección de anestesia local 15º.

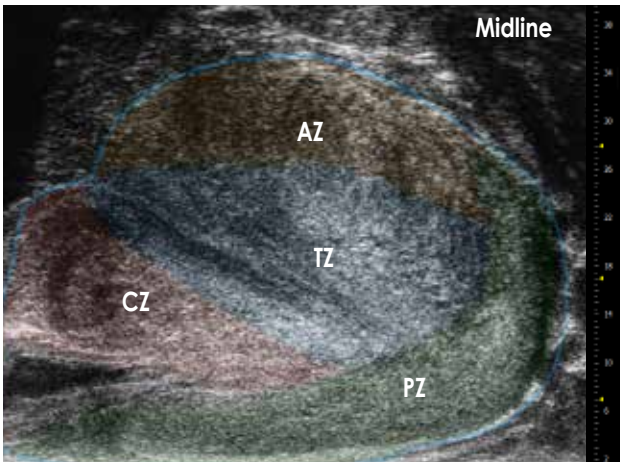


Figura 3. EXact Vu. Anatomía zonal prostática en alta resolución con microultrasonidos.

datos epidemiológicos de la serie registran pacientes con una edad media de 67 años (48-81 años), con PSA: 7,49 ng/ml (1,26-34,9 ng/ml) y con un volumen prostático medio de 48 cc (15-113 cc).

El procedimietno se realizó bajo profilaxis antibiótica con B-lactámico, sedación y en posición de litotomía modificada. Tras una primera inspección y cálculo del volumen prostático (PSA-Densidad); se clasifican las zonas sospechosas mediante la escala validada PRI-MUS Score de riesgo (Fligura 4). Todos los pacientes recibieron una biopsia sistemática de 12 cilindros, y se añadieron 2 biopsias más por zona sospechosa PRI-MUS >3 (Figura 5). A continuación, se añadieron 2 muestras por cada lesión sospechosa en la RMmp (PI-RADS >3), en los casos donde esta prueba estaba disponible (Figura 6). La información de la RMmp permaneció oculta hasta realizar la primera evaluación y biopsia con MUS. Todas las muestras fueron enviadas por separado al mismo patólogo con amplia experiencia. Se define como CaPcs aquel con muestra positiva Gleason Score >7. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP) fueron calculados por paciente y por zona biopsiada basados en las zonas sospechosas (PI-RADS y PRI-MUS >3) correlacionándolos con los hallazgos patológicos.

RESULTADOS PRELIMINARES

Se obtuvieron 1.152 muestras (1.467 cilindros) con una media de 15,2 cilindros por paciente. Según la escala PRI-MUS; 30%(345) de las zonas fueron calificadas PRI-MUS 1; 5%(61) PRI-MUS 2;

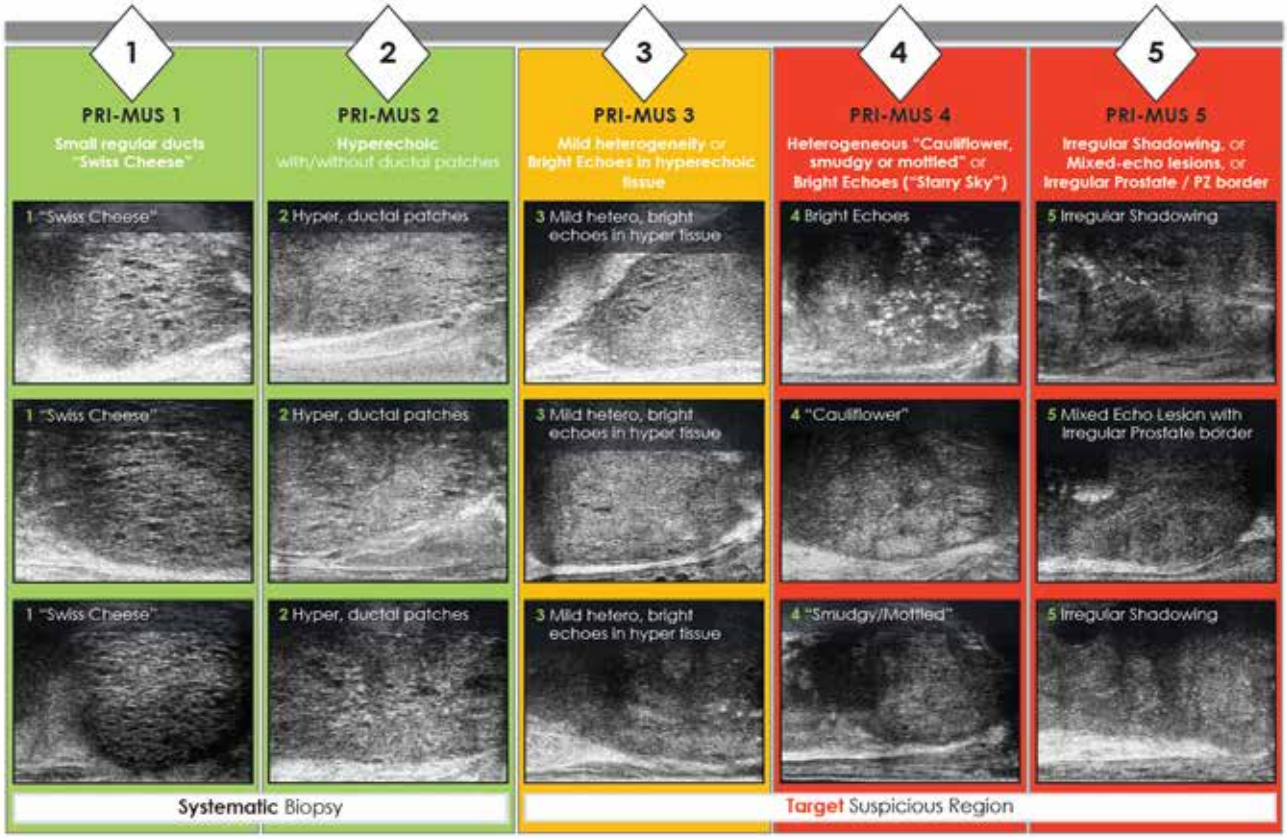


Figura 4. Protocolo PRI-MUS (Prostate Risk Identification-Micro UltraSounds) con una escala del 1 al 5.

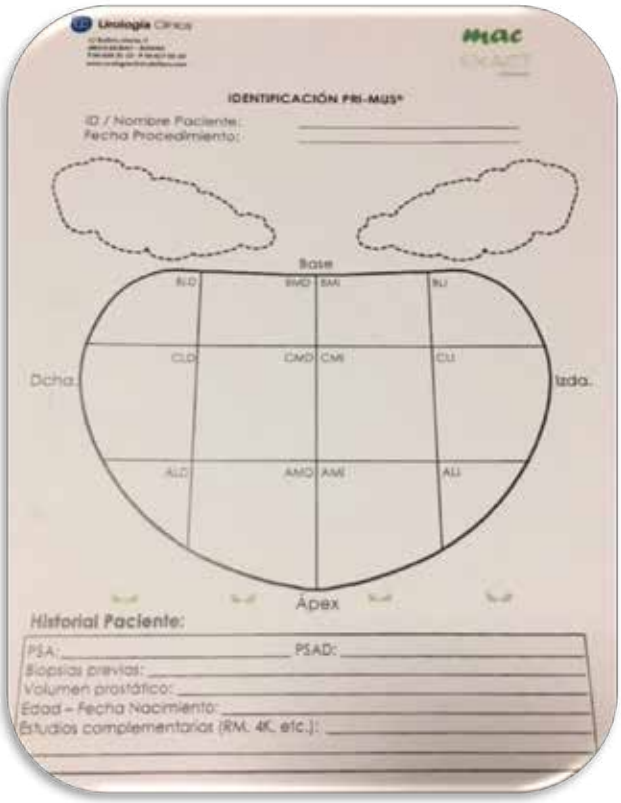


Figura 5. Protocolo de registro para biopsia sistematica (12 zonas) y dirigida según riesgo PRIMUS.

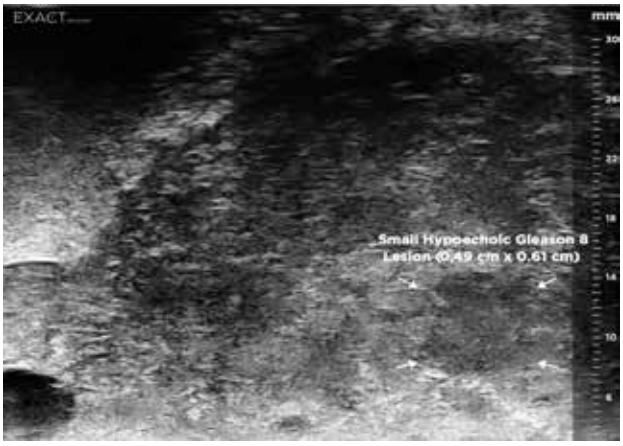


Figura 6. Detalles de lesión PRI-MUS 4 en estudio con microultrasonidos.

37%(433) PRIMUS 3, 21%(237) PRI-MUS 4 y 7%(77) PRI-MUS 5 (Tabla I). Se detectaron 171 cilindros positivos, de los cuales para CaPcs fueron: 2(1,2%) PRI-MUS 1, 28 (16,3%) PRI-MUS 2, 48(28%) PRI-MUS 3, 67 (39%) PRI-MUS 4 y 26(15%) PRI-MUS 5 (Tabla II). 18 cilindros más presentaron CaP Gleason Score 6. La sensibilidad en la detección de CaPcs en PRI-MUS >3 fue del 82% con VPN 93% pero con baja especificidad 39% y VPP del 19%.

Si analizamos los resultados por paciente. De los 96 pacientes incluidos en el estudio, 51 era su primera biopsia y 45 sucesiva. Se detectaron 48 CaPcs (31 en primera biopsia y 17 en sucesivas); y 9 pacientes con CaP Gleason Score 6. De modo que, la sensibilidad de los MUS en la detección global de CaP fue del 59,37%, y superior en los pacientes en primera biopsia (50% 31/51) que en los pacientes con biopsias previas negativas 9,3%(17/45) para CaPcs (Tabla III).

Por otro lado, si comparamos los tasas de detección de los MUS frente a la RMmp en los 79 pacientes donde estaba disponible, se detectó CaPcs en 41 pacientes en exámen histológico (41/79). De los cuales 40 fueron detectados en las muestras obtenidas en lesiones PRI-MUS >3 y 28 en las zonas PI-RADS >3. De modo que la sensibilidad de los MUS fue del 98% frente al 68% de la RMmp con un VPP del 51 y 59% respectivamente (Tabla IV). Si analizamos las 144 zonas positivas (159 cilindros), 117 cilindros positivos fueron detectados por MUS frente a 42 de RMmp. 21 zonas positivas no fueron detectadas por ninguna de las dos pruebas de imagen y fueron recogidas en la biopsia sistematica; y 5 zonas fueron detectadas por la RMmp que no detectó los MUS. Así, la sensibilidad por zona de los MUS fue

Tabla I. Resultados de PRI-MUS en la serie sobre 1152 muestras en 96 pacientes.

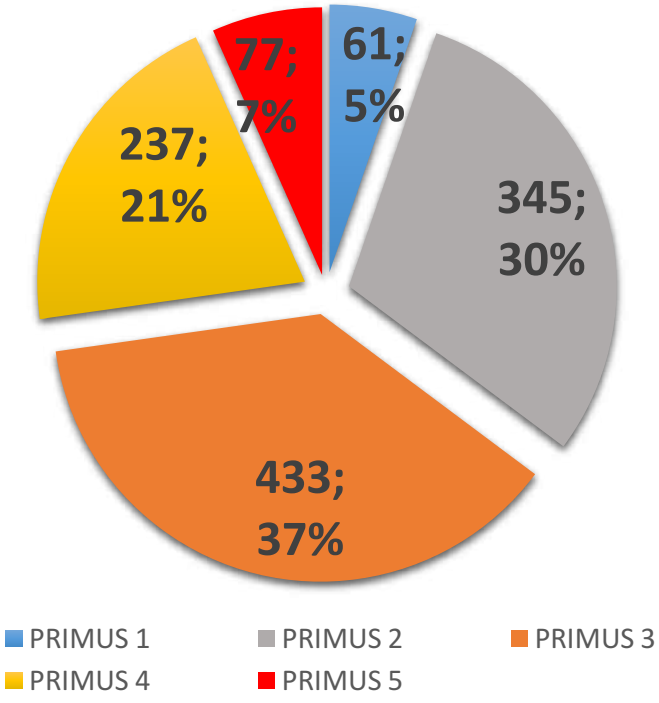


Tabla II. Distribución resultados positivos por riesgo PRIMUS para CaP cs (GS > 7) y CaP GS 6.

CANCER	> G7	G6
PRIMUS 1	2 (1,2%)	3
PRIMUS 2	28 (16,3%)	2
PRIMUS 3	48 (28%)	5
PRIMUS 4	67 (39%)	3
PRIMUS 5	26 (15%)	5

CaP G > 7	S	VPN	VPP	E
PRIMUS > 3	82%	93%	19 %	39 %

del 82% frente al 30% de la RMmp, con un VPN del 93% frente al 88%. La especificidad fue superior en la RMmp (91% vs 40%) y el VPP (36% vs 19%) respectivamente (Tabla V).

DISCUSIÓN

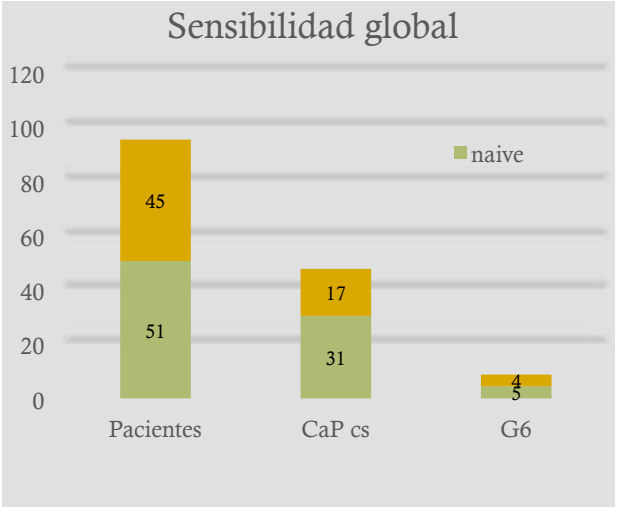
El CaP es una excepción en el diagnóstico oncológico de imágen, donde todavía ninguna técnica ha permitido diferenciar con claridad absoluta el tejido sano del tejido tumoral. El primer dispositivo de ecografía transrectal en la práctica clínica lo introduce Watanabe y cols. en 1968 (14). Inicialmente con frecuencias de 5MHz se pensaba que los cánceres prostáticos eran hiperecoicos; pero a mediados de los 80 con el incremento de frecuencia a 7MHz, se demostró que la mayoría eran hipoecoicos (60%). En 1987 se realiza la primera biopsia prosática transrectal ecoguiada (15). Desde entonces hasta la actualidad se han ido produciendo modificaciones para mejorar el rendimiento diagnóstico del CaP: de biopsias sextantes a un mínimo de 10-12 muestras a biopsia de saturación (20-24); biopsia de zona transicional, biopsia transperineal cognitiva, hasta las biopsias de fusión real actuales.

Pero, **¿cuáles son las limitaciones de los ultrasonidos convencionales?** La biopsia transrectal guiada por ultrasonidos convencionales (US) (3-10 MHz) con protocolo de 10-12 muestras, arroja bajas tasas de detección de CaP (23-29%) con sensibilidad del 60% (18-88%) y especificidad del (42-94%). El VPP es sólo del 18% al 42%. Si sólo obtenemos muestras de las zonas sospechosas por escala de grises perderíamos hasta un 48% de CaPcs (16). La sensibilidad y especificidad en la detección de enfermedad extracapsular son bajas, 66% y 33% respectivamente.

Se han explorado diferentes modalidades de imagen con ultrasonidos para mejorar el rendimiento de los US convencionales. Los US Doppler-color, Power-Doppler y el empleo de contrastes ultrasónicos mejoran la especificidad (47-74%), pero pierden sensibilidad (47%) en la detección de CaP, no aportando demasiadas ventajas (17). La elastografía permite un incremento relativo del 7,1% en detección de CaP, ascendiendo al 18,3% en la rebiopsia, con un VPN del 84,4% (18). El HistoScanning no ha demostrado resultados convincentes ni homogéneos, con sensibilidades del 37% y especificidad del 71% (19-82%) (19). Los US con realce de contraste (CEUS y DCE-US) son observador dependiente y ofrecen sensibilidad más elevada (54-79%) pero baja especificidad (42-65%). La opción de combinar los estudios con ultrasonidos en modo multiparamétrico resulta interesante pudiendo mejorar la sensibilidad un 13-59%; pero se requieren ensayos multicéntricos prospectivos y centros con alta expertización; poco reproducibles en la actualidad (20).

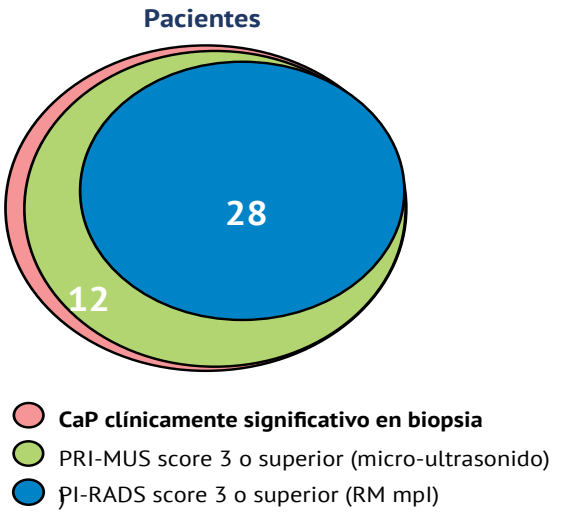
¿Cómo podemos mejorar el rendimiento de la biopsia prostática? Como ya se ha comentado con antelación, el rendimiento diagnóstico va disminuyendo en las biopsias sucesivas (2). Para mejorar este rendimiento se ha planteado *incrementar*

Tabla III. Resultados por pacientes con/sin biopsia previa, para CaP clínicamente significativo y CaP Gleason Score 6.



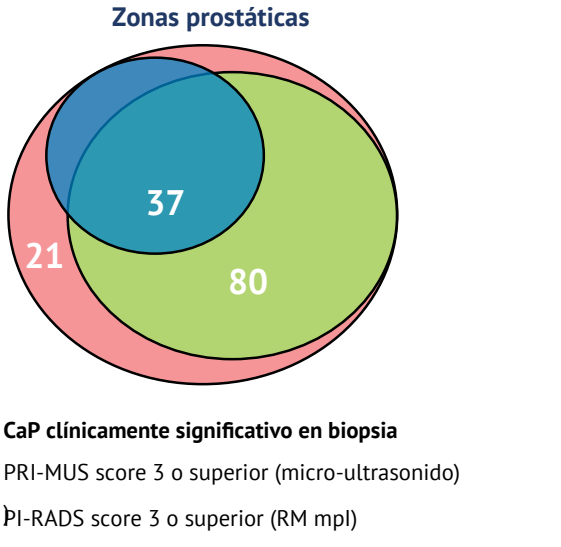
	CaP	CaP cs "naive"	CaP cs "biopsia previa"
Sensibilidad global	59,37%	50%	9.3%

Tabla IV. Comparativo por paciente (41/79) de CaP clínicamente significativo entre RMmp y MUS.



	N=41 (CaP)	Sensibilidad	VPP
Micro-US	40	98%	51%
RM mp	28	68%	59%

Tabla V. Comparatico por zonas (114) de CaP clínicamente significativo entre RMmp y MUS.



	N=144 (PCa)	VPN	VPP	Sensibilidad	Especificidad
microUS	117	93%	19%	82%	40%
mpMRI	42	88%	36%	30%	91%

el número de muestras en cada biopsia (biopsias de saturación), *biopsiar las lesiones sospechosas* (fusión cognitiva o real); y/o cambiar la via de acceso de transrectal a *transperineal*. La ***biopsia de saturación*** (>18-24 cilindros) permite incrementar un 20-34% la tasa de detección de CaP a expensas de aumentar ligeramente las complicaciones. En la biopsia de saturación, se apreció un 18% de lesiones en la zona transicional, aunque se incrementó el diagnóstico de CaP insignificantes (21). La biopsia sistemática pierde hasta un 34% de CaPcs, reduciéndose al 19% en las biopsias dirigidas. Las ***biopsias dirigidas*** por fusión cognitiva o real con RMmp mejoran de 32% a 48% la tasa de detección frente a biopsia sistemática con US convencionales (80% son CaPcs). No obstante un 20% de los pacientes con RMmp y US negativos tiene un CaP. El ***acceso transperineal*** permitiría biopsiar la zona anterior y transicional prostática e incrementar la tasa de detección al 37%.

La concordancia entre biopsia sistemática y dirigida es del 63,9%. No obstante, sigue siendo necesaria la biopsia sistemática, ya que hasta en el 40% de casos se detectan tumores en distintas localizaciones con las dos técnicas. Un estudio reciente ofrece ventajas en la biopsia dirigida por fusión RMMp (40%) frente al fusión cognitiva (24%) (22); mientras que otros autores no encuentran diferencias entre biopsia dirigida por fusión cognitiva o real, ni acceso transperineal frente a transrectal. Así en 626 pacientes "naive", la biopsia guiada por US transrectales tuvo tasa similar de detección de CaPcs frente a la guiada por RMmp (23% vs 25%). Si bien es cierto, que la biopsia dirigida por RMmp detectó menos CaP clínicamente insignificantes (14% vs 25%) (23). En otro estudio multicéntrico donde 665 pacientes con lesiones PI-RADS >3 fueron randomizados a recibir biopsia RMmp-EcoTR fusión, fusión cognitiva y fusión in bore. No se apreciaron diferencias significativas en la detección de CaPcs (34, 33 y 34% respectivamente) (24).

¿Qué nos aporta la RMmp en este escenario? ¿Cuáles son sus limitaciones? La RMmp en centros con radiólogos expertos, consigue incrementar el VPN (80-90%) y reducir el número de biopsias innecesarias (hasta un 14-27%). La sensibilidad global es del 47-50%, pero se incrementa al 80% en la lesión index y al 72% en tumores >1cm (25). La RMmp prostática ofrece mejor rendimiento en rebiopsia (54%) que en paciente "naive". Reduce también la detección de CaP clínicamente insignificante en pacientes con biopsia previa negativa (18%) y en los "naive" (49%). Mejora el VPN (63-98%) e incrementa la detección de Gleason Score >7 (32%). Identifica lesiones situadas en la zona anterior de la glándula. La concordancia con las piezas de prostatectomía radical es del 69%. Así, las guías de la EAU y NCCN las situan en rebiopsia con persistencia de sospecha de CaP (10).

No obstante, la RMmp también presenta unas **limitaciones** que debemos tener en cuenta. Las *lesiones pequeñas (<1 cmt), de bajo grado, multifocales, no lesiones index y con PSA-densidad bajos*, son las que más fácil pueden no ser identificadas (25). En un estudio reciente, la RMmp detectó el 10%, 19%, 54%, y 78% de los tumores de 1–5, 6–10, 11–20, y >20 mm, respectivamente (26). La RMmp no identifica el carcinoma mucinoso ni el adenocarcinoma cribiforme. Este patrón puede estar presente hasta en el 40% de los patrones Gleason 4 y se asocia a peor pronóstico (27). Presenta igualmente dificultades para identificar tumores en *zona apical, dorsolateral y en zona transicional* (28). En una revisión sistemática que incluía 9.613 pacientes con biopsia prostática guiada por RMmp; la tasa de detección fue superior en las biopsias de repetición 82,6% (88,2% CaPCs); reduciéndose al 69,9% en los pacientes "naive" (10). Una RMmp prostática negativa pierde un 12% CaPcs, por ello todavía no podemos tomar la decisión de no realizar una biopsia sistemática en este escenario. Hasta un 11% de las lesiones no-index presentaban CaP agresivos. El VPN en patrón Gleason score 4+3 fue del 74%, lo que significa que en uno de cada cuatro pacientes con RMmp negativa se puede omitir éste diagnóstico (7,10).

A pesar de una década de RMmp prostática, la *variabilidad interobservador* es importante en la asignación del reisgo PI-RADS. Una lesión PI-RADS 3 informada por un radiólogo puede tener el mismo riesgo de CaPcs (34%) que otra informada PI-RADS 5 por otro (50%). De igual modo su VPN disminuye con el aumento de la prevalencia de la enfermedad con la edad (29). La *calidad de los informes de RMmp no es la ideal*, hasta el **34%** de los informes no son apropiados, haciéndose compleja su recomendación general. La curva de aprendizaje es larga y se requieren radiólogos expertos para optimizar resultados. Se requieren como criterio de calidad informar <15-20% de PI-RADS 3; y que los PI-RADS >4 correspondan a >65% de CaPcs. Extrapolar los resultados publicados en la literatura a nuestra práctica cotidiana es arriesgado, se hace necesario una validación interna en la interpretación de la RMmp en cada centro (11).

Entonces, **¿qué pueden aportar los microultrasonidos de alta resolución?** Los MUS en estudios iniciales ofrecen mejor tasas de detección de CaP en biopsia comparada con los US convencionales. Así, Paulovich y cols. comparando ambas técnicas en un estudio piloto en 25 pacientes, demostró una sensibilidad y un valor predicitivo negativo de **65,2%** vs 37,7% y 70,7% vs 55,2% respectivamente a favor de MUS en la detección de CaP (12). Se han establecido unos patrones ecográficos en correlación con los hallazgos histológicos, que han permitido definir una escala similar al PI-RADS empleado en RMmp. Esta escala se denomina PRI-MUS (Figura 4). En principio esta clasificación no parece aplicable a zona anterior ni transicional prostática. De igual modo, 5 investigadores validaron la escala PRIMUS en 100 cilindros con CaP en 93 pacientes, objetivando un AUC 0,60 (rango 0,57-0,63) con buena correlación entre nivel y riesgo de CaP. Así, existe correlación lineal, incrementándose **10,1%** riesgo de CaP en cada nivel (95% IC, 9,3-10,8) (13). Otro detalle interesante, aunque muy prelimiar, insinúa que pudiera existir un patrón ecográfico en microultrasonidos definido como PRI-MUS 5 ("sombras irregulares "finger-like"); que pudieran estar en correlación con un patrón cribiforme histológico no detectado en RMmp (30). En nuestra serie preliminar de 96 pacientes, la sensibilidad en la detección de CaP de los MUS fue del **59,37%**, cifras que casi duplican a las habituales (**29%**) en la biopsia guiada por ultrasonidos convencionales.

El protocolo PRI-MUS ha permitido reducir el número de biopsias innecesarias. Así, en un estudio NCT02079025 sobre 100 biopsias prostáticas transrectales MUS-guiadas, donde dos investigadores independientes diferenciaron el riesgo, se constató una sensibilidad del 98,7% y un VPN del 95,5%. Se detectaron 45 CaPcs y la sensibilidad por muestra fue del 96%, permitiendo evitar **11%** de biopsias innecesarias y mejorar el AUC del 60,2% a 71,2% (31). Otro estudio reciente, ha validado la eficacia del protocolo PRI-MUS en 142 pacientes "naive" biopsiados mediante MUS transrectales. Se detectó CaP en **56%** de los casos, donde el 60% de ellos fueron CaPcs. El área bajo la curva fue de 0.70, con sensibilidad y VPN del 100%, y especificidad del 30% para CaPcs y algo menor para CaP global (S 92%, VPN 76% y E 30%) (32). Un estudio comparativo de biopsia sistematica frente a biopsia guiada por MUS en 67 pacientes detectó 56,7% de CaP; donde el 55,3% eran CaPcs. Los MUS detectaron un 21% de los CaPcs que se hubiesen escapado de la biopsia sistematica; permitiendo un incremento en el diagnóstico neto del **26%** (de 44,8% a 56,7%) (33).

En nuestra serie inicial, las áreas asignadas como PRI-MUS 4 y 5 (39% y 15% respectivamente) resultaron positivas a CaPcs en 54% de las mismas. Si añadimos las zonas con CaP Gleason Score 6 se alcanza un 59% (101/171 cilindros positivos) de correlación histológica, sugiriendo una validación preliminar de la escala de riesgo PRI-MUS, a pesar de estar en la curva de aprendizaje. De hecho, el 37% de las áreas sospechosas fueron asignadas a PRI-MUS 3, si bien es cierto que en este colectivo se

detectaron 28% de CaPcs, y 5 más de CaP Gleason score 6. De manera que si contemplamos todas las áreas etiquetadas de PRI-MUS superior o igual a 3, se alcanza una sensibilidad del 82% en la detección de CaPcs Gleason Score >7, con VPN del 93%. La detección de CaPcs en PRI-MUS 1 y 2 fue del 1,2% y 16,3% respectivamente. En las series con amplia experiencia de RMmp; se detecta CaP en 75% de PIRADS 5, 55% de PIRADS 4, 24% de PIRADS 3, y 21% de los PI-RADS 2. El VPP se incrementa con cada grado de sospecha radiológica (64%, 85%, y 92% para PI-RADS 3, 4, y 5, respectivamente) (26).

En otro escenario, se ha valorado la capacidad de los MUS en detectar enfermedad extracapsular. Así, en un estudio inicial sobre 11 pacientes que recibieron prostatectomía radical, donde 8 tenían enfermedad extracapsular en la pieza final, los MUS detectaron un "halo" o "anillo" irregular hipoecoico en la cápsula prostática con buena correlación histológica (34). Los MUS nos ofrecen mayores detalles anatómicos de la glándula prostática que pueden ser contemplados en aras a planificar una actuación terapéutica posterioir.

¿Qué datos comparativos tenemos con RMmp y MUS? La RMmp presenta dificultades para detectar lesiones en el cuerno anterior del ápex; y falsos positivos en prostatitis y en zona transicional por la hiperplasia benigna prostática (27). Un interesante estudio reciente en 588 pacientes con biopsia prostática por RMmp que recibieron prostatectomía radical, se objetivó que la RMmp detectó 45% de todas las lesiones (65% CaPcs) y el 80% de los CaP de alto grado. De las lesiones no detectadas por RMmp, 61% eran inferiores a 1 cm y sólo el 10,4% superiories a 2 cmts. Del mismo modo, de las lesiones no detectadas, el 74% fueron lesiones únicas y el 31% múltiples. Concluyendo que la RMmp detecta menos del 50% de todas las lesiones y menos de 2/3 de los focos de CaPcs (26).

En un estudio comparativo con US convencionales transrectales en 191 lesiones biopsiadas en 108 pacientes (74% fueron CaPcs), la RMmp detectó 74% y los US el 61% de las lesiones. Los US detectaron más CaP insignificantes (39%) y perdieron lesiones en zona anterior (79%), zona anterior medioprostática (50%) y zona anterior del ápex (23%). La RMmp incrementó diagnóstico en zona anterior, pero presentó dificultades en detectar lesiones en región dorsolateral (58%) y apical (37%) (28). Datos iniciales de un grupo reducido de 20 pacientes con sospecha clínica de CaP y disponibilidad de RMmp, a los que se realizó biopsia guiada por ecografía transrectal con MUS, nos permitió establecer algunas comparaciones preliminares entre ambas modalidades. Así, 11 pacientes presentaron CaPcs con 25 zonas afectadas. La RMmp predijo correctamente 28% de las zonas y 45% de los pacientes. Los MUS detectaron 68% zonas y 91% de los pacientes, resultando un VPN 92,9% y 70,3% de sensibilidad por zona, frente al 91% y 28% respectivamente de la RMmp (35). Recientemente tenemos datos comparativos de RMmp y MUS, donde se aprecia ventaja de los MUS en zona periférica, y en especial en el ápex prostático y cuerno anterior del mismo. En 84 pacientes con 33 lesiones con biopsia positiva dirigida y Gleason >6, se observa que la RMMp muestra beneficio en margen lateral (88% vs 50%), zona anterior y transicional; y los MUS en zona basal (100% vs 67%) y en ápex (84% vs 74%) con buena concordancia entre ambas técnicas (55%) (36).

En un estudio similar sobre 104 pacientes con sospecha clínica de CaP y lesión PI-RADS >3 en RMmp, se compararon resultados de biopsia guiada por MUS frente a RMmp para CaPcs. Los MUS detectaron lesiones en 80% de los pacientes, donde el 58% eran PRI-MUS 4. La tasa de detección global de CaP fue de 54%. De los 21 pacientes donde no se detectaron lesiones con MUS, 13 presentaron biopsia negativa sistematica y dirigida, y en 6 pacientes se diagnosticó CaP insignificante y 2 CaPcs. Así, la sensibilidad de MUS por paciente fue del 94% y especificidad del 28% en predecir CaPcs, con un VPN del 90%. Los mismos parámetros para RMmp no pudieron ser determinados al incluir en el estudio sólo pacientes con RMmp positiva PI-RADS >3. El VPP fue de 40% para MUS y de 34% para RMmp. De las 55 lesiones no concordantes con RMmp, MUS detectó 9 (16%) CaPcs y 2 (4%) CaP insignificante. Las 2 zonas no detectadas por MUS y si por RMMp fueron en la zona transicional. En esta serie, el riesgo de CaPcs fue del 34%, pero sólo del 9,5% en aquellos pacientes donde los MUS no detectaron lesiones, sugiriendo un alto VPN (37).

En un metaanálisis de datos multicéntricos donde participó nuestra institución, se comparó RMmp y MUS en la detección de CaPcs (Gleason >6). Se reclutaron 280 pacientes en 5 centros diferentes. Se realizó biopsia prostática sistematica y muestras adicionales de lesiones PI-RADS >2 y PRI-MUS >2. La RMmp demostró alta sensibilidad del 83% pero con VPN de 69%, mientras que los MUS ofrecieron sensibilidad del 95% y un VPN del 82%, pero con menor especificidad (17% vs 25%). Ambas modalidades reflejaron bajo VPP (43 y 44%). Así, los MUS ofrecen una alta sensibilidad como modalidad atractiva para la biopsia prostática, si bien su baja especificidad impide todavía excluir la biopsia en nuestros pacientes (38).

En nuestra serie prelimiar, se analizaron 79 pacientes con RMmp previa y áreas sospechosas PI-RADS superior o igual a 3. Se detectó CaP en 51,8% de los pacientes (41/79); en sintonía con otras series similares (54% de CaP y 34% de CaP cs); aunque con mayor número de CaPcs al ser un grupo seleccionado con alta sospecha de CaP (37). De esos 41 pacientes con CaP histológico, 40 pacientes fueron detectados por MUS y 28 por RMmp, con sensibilidad de 98% frente al 68%; y un VPP del 51% y 59% respectivamente. Si analizamos por zonas, 117 cilindros positivos fueron detectados por MUS frente a 42 de RMmp, con una sensibilidad por zona de los MUS del 82% frente al 30% de la RMmp. Este dato es sorprendente dado que contamos con radiólogos expertos y el colectivo viene representado por pacientes con alguna lesión PI-RADS >3. En otras series, la RMmp detecta más lesiones que los MUS. Una explicación, puede estar en relación a un sesgo en relación a un menor número de muestras obtenidas en la biopsia dirigida por RMmp realizada al finalizar la biopsia sistematica. La baja especificidad y VPP estan en relación a la curva de aprendizaje y al elevado número de muestras por paciente (15,2 cilindros/paciente).

En nuestra serie, un total de 21 zonas positivas (14,5%) no fueron detectadas por ninguna de las dos pruebas de imagen y fueron recogidas en la biopsia sistematica; y 5 zonas fueron detectadas sólo por la RMmp. Lo que sugiere que esta baja especificidad nos impide en la actualidad prescindir de la biopsia sistemática. Por otro lado, los casos no detectados por MUS estaban en zona transicional y anterior fundamentalmente, lo que confiere un carácter complementario a ambas modalidades. Datos similares se recogen en otras series, donde la concordancia de MUS y RMmp fue del 45%; y donde en el 20,1% de las zonas no detectadas por MUS; 6 fueron CaPcs y 2 CaP no clínicamente significativo (37).

Otro escenario interesante es el de las **lesiones PI-RADS 3**. Se informa un promedio de 19-36% de lesiones PI-RADS 3 en las RMmp, donde entre 6-37% presenta un CaP. En el estudio PROMIS se recomienda no biopsiar estas lesiones, pero hasta un 18% pueden tener CaPcs. La detección de CaP varía del **12-33%** en este grupo. En un estudio en 141 pacientes con lesiones prostáticas PI-RADS 3 en seguimiento con RMmp; sólo el 76,6% cambiaron la clasificación, y el tiempo medio fue de 12,4 meses, siendo sólo CaP el 14,8%-18% de las mismas (39). En otro estudio reciente mediante biopsia de fusión-RMmp sobre áreas PI-RADS 3, sólo se detectó CaP en 13%, siendo 3,3% CaPcs (40). En estos casos se recomienda repetir la RMmp en 9-12 meses y seguir la cinética de los biomarcadores disponibles; siendo la decisión individualizada en cada paciente.

¿Pueden los microultrasonidos recalificar estas lesiones PI-RADS 3? En un estudio multicéntrico en 41 pacientes, donde el 54% presentaban lesiones PI-RADS 3; la escala PRI-MUS fue capaz de recalificar estas lesiones. Así, sin sospecha en PRI-MUS <3 se reduce el riesgo de encontrar CaP desde más de la mitad al 25%. Con riesgo similar PRI-MUS 3 la tasa detección es del 50% mientras que con riesgo PRI-MUS >3 se incrementa la detección del 30% hasta el 70% (41). De modo que los MUS pudieran, junto con otras variables como cinética PSA y biomarcadores, resultar útiles en recalificar pacientes PI-RADS 3. Permitiendo así, seleccionar candidatos o no a biopsia prostática reduciendo el número de biopsias innecesarias, tan elevado en este colectivo.

Si analizamos aquellos pacientes con PI-RADS 3 y su recalificación con PRI-MUS score en nuestra serie, se recoge que de los PI-RADS 3 detectados en RMMp 23% (18/79), todos los casos con CaPcs 6/18 (33%) fueron recalificados a PRI-MUS 4 ó 5. A la inversa, de los casos PRI-MUS 3, el 33% eran CaPcs; de los cuales 3/4 fueron calificados como PI-RADS 2 y 1/4 PI-RADS 4. Los casos etiquetados con PI-RADS 3 con MUS negativos era improbable que tuvieran CaP, mientras que con PRI-MUS 3 y RMmp negativa la probabilidad era la misma independientemente del riesgo PI-RADS. Con ello, se insinua que los PRI-MUS 3 se correlacionan más con la presencia de CaP que los PI-RADS 3.

En nuestra serie preliminar se registran un 37% de PRI-MUS 3; lo que sin duda está en relación con la curva de aprendizaje. No obstante, el 28% de las áreas asignadas a este riesgo, resultaron CaPcs en su correlación histológica. En una segunda fase de datos no publicados, hemos apreciado una reducción de PRI-MUS 3 con el consiguiente incremento de PRI-MUS 4 y 5 (del 28% al 39%). Lo que sin duda guarda relación con la mejora en la interpretación y el feed-back obtenido al contrastar nuestros resultados histológicos.

CONCLUSIONES

En la búsqueda del "santo grial" en el diagnóstico del cáncer de próstata y en la década de la resonancia magnética multiparamétrica, los microultrasonidos de alta resolución se presentan de manera preliminar, como una técnica de imagen coste-efectiva, sencilla de aprender y con alta eficacia en la biopsia prostática.

Entre las ventajas de los MUS destaca que no se trata de una modalidad de diagnóstico completamente nueva para el urólogo, lo que le permite un solo dispositivo sin necesidad del radiólogo y fácil de encajar en la dinámica de trabajo habitual. El riesgo PRI-MUS ha demostrado evidencia científica de su utilidad y reproducibilidad en la práctica clínica. La biopsia prostática en tiempo real es realizada por el urólogo y cuenta con la retroalimentación del resultado histológico de las biopsias, lo que permite acelerar la curva de aprendizaje individual. Los MUS arrojan altas tasas de detección de CaP que casi duplican a las obtenidas con ultrasonidos convencionales. Basándonos en nuestros datos preliminares, su sensibilidad es equiparable a la de la RMMP, siendo superior en la zona periférica (dorsolateral y apical) de la próstata, donde asientan la mayoría de lesiones.

Pero también existen algunas limitaciones como: su limitada penetración actual (50 mm) que permite excelente resolución en zona periférica, pero presenta más dificultades en la detección de tumores en la zona anterior y transicional, especialmente en glándulas grandes (>100 gramos) (está en desarrollo una ampliación a 65mm en un futuro inmediato). En la actualidad sólo se dispone de plano longitudinal para estudio microultrasónico, no siendo disponible el corte axial simultáneo para guiar la biopsia prostática. Recientemente se incorpora un software para fusión (que permite trabajar a nivel transrectal y transperineal). De este modo, se facilita la fusión cognitiva (donde se incorporan las zonas sospechosas marcadas en la RMmp) y la fusión real (donde se sincronizan los microultrasonidos con la RMmp) permitiendo su identificación en tiempo real.

En conclusión podemos decir que los MUS son una modalidad de imagen con resultados prometedores que aporta información anatómica muy detallada, pero de momento no ofrece información funcional. Presentan una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo, siendo necesario mejorar su especificidad y valor predictivo positivo. Su aplicación para terapias focales puede ser interesante, pero todavía necesitamos la RMmp por la información funcional que aporta. El objetivo final sería incorporar los MUS en el algoritmo diagnóstico inicial ante sospecha de CaP por elevación de biomarcadores, optimizar la tasa de detección en primera biopsia minimizando la necesidad de realizar RMmp al duplicar la tasas de detección en esta situación; haciéndolo coste-efectivo. Otra alternativa sería complementarse con la RMmp incrementando la eficacia en la realización de la biopsia de fusión, reduciendo biopsias innecesarias y aumentando diagnóstico de CaP clínicamente significativos.

El futuro del MUS requiere de más estudios aleatorizados multicéntricos, pero sin duda abre la puerta a los límites de la imaginación en la búsqueda del santo grial del diagnóstico de CaP localizado clínicamente significativo. Un avance es la integración de la fusión cognitiva y real con los microultrasonidos, así como la oportunidad de microultrasonidos multiparamétricos en un futuro no muy lejano.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. Gretzer M, Partin A. PSA levels and the probability of prostate cancer on biopsy. Eur Urol supp.2002;1:21-27.
2. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?. J Urol 2001;166:1679–83.
3. Hendriks RJ et al. Prostate Cancer. Prostatic disease 2016;20:12-9.
4. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS et al. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer: A systematic Review. Eur Urol Focus 2018 in press.
5. Narayan VM, Konety BR, Warlick C: Novel biomarkers for prostate cancer: An evidence-based review for use in clinical practice: Int J Urol 2017;24:352-360.
6. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. Eur Urol 2016;70:45-53.
7. Ahmed HU, El-Shater, Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet 2017;389:815-22.
8. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M et al. The PICTURE study: daignosis accuracy of multiparametric MRI in men requering a repeat prostate biopsy. Br J Canc 2017;116:1159-1165.
9. Panebianco V, Barchetti G, Simone G et al. Negative multiparametric resonance imaging for prostate cáncer: What´s next? Eur Urol 2018;74: 48-54.
*10. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. Eur Urol 2017;72:250-66.
*11. Walz J. The "PROMIS" of magnetic resonance imaging cost effectiveness in prostate cancer diagnosis? Eur Urol 2018;73:31-2.
**12. Paulovich CP, Cornish TC, Mullins JK et al. High-resolution ultrasound: Pilot study of a novel technique imaging clinically localized prostate cáncer. Urol Oncol 2014;32:27-32.
**13. Ghai S, Eure G,Fradet V,et al. Assessing cancer risk on novel 29MHz micro-ultrasound images of the prostate: creation of the micro- ultrasound protocol for prostate risk identification. J Urol 2016;196:562-9.

14. Watanabe H, Kato H, Kato T, et al. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1968;59(4):273-279.
15. Weaver R, Noble M, Weigel J. Correlation of ultrasound guided and digitally directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. J Urol. 1991;145(3):516-518.
16. Guichard G, Larre S, Gallina A et al. Extended 21-Sample Needle Biopsy Protocol for Diagnosis of Prostate Cancer in 1000 Consecutive Patients. Eur Urol 2007;52:430-5.
17. Taverna G, Morandi G, Seveso M, et al. Colour Doppler and micro-bubble contrast agent ultrasonography do not improve cancer detection rate in transrectal systematic prostate biopsy sampling. BJU Int 2011;108:1723-7.
18. Salomon G, Schiffmann J. Real-time elastography for the detection of prostate cancer. Curr Urol Rep 2014;15:392.
19. Javed S, Chadwick E, Edwards AA, et al. Does prostate HistoScanning play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies. BJU Int 2014;114:541-8.
20. Kuru TH, Fütterer JJ, Schiffmann J et al. Transrectal ultrasound (US), Contrast-enhance US, Real time elastography, Histoscanning, Magnetic resonance imaging and MR-US fusion biopsy in the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol Focus 2015;1:117-126.
21. Walz J, Graefen M, Chun FKH et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol 2006;50: 498-505.
22. Kaufmann S, Russo GI, Bamberg et al. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. World J Urol. 2018. 36(5):761-768.
*23. van der Leest M, Cornel E, Israel B et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. Eur Urol 2018 in press.
*24. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M et al. The FUTURE Trial: A multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. Eur Urol 2018 in press.
25. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging- ultrasound fusion guidance. J Urol 2015;193:87-94.
**26. Johnson DC, Raman SS, Mirak SA et al. Detection of individual prostate cancer foci via multiparametric magnetic resonance imaging: Eur Urol 2018 in press.
27. Truong M, Feng C, Hollenberg G, et al. A comprehensive analysis of cribriform morphology on MR/US fusion biopsy correlated with radical prostatectomy specimens. J Urol 2018;199:106-13.
*28. Schouten MG, van der Leest M, Pokorny M, et al. Why and where do we miss significant prostate cancer with multi-parametric magnetic resonance imaging followed by magnetic resonance-guided and transrectal ultrasound-guided biopsy in biopsy-naive men? Eur Urol 2017;71:896-903.
29. Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P et al. Prostate magnetic resonance imaging interpretation varies substantially across radiologists . Eur Urol Focus 2017;17:S2405-S4569.
*30. Lin J, Wodlinger B, Mcgrath Th et al. Correlating Micro-Ultrasound sonographic features and PRI-MUS ranking of prostate cancer lesions with underlying histo-pathology. Eur Urol Suppl 2017;16(9),e2618.
*31. Wodlinger Bm Ghai s, Eure G. Micro-ultrasound of the prostate, PRI-MUSTM protocol guidance along with clinical variables: Combined approach for reducing unnecessary biopsies. Eur Urol Suppl 2016; 15(12);e1513.
32. Luger F, Gusenleitner A, Kaar J et al. A prospective validation of the diagnostic accuracy of PRI-MUS for prostate cáncer risk identification Eur Urol Suppl 2018; 17(13);e2763.
33. Abouassaly R, Klein EA, El-shefai A et al. Improving standard transrectal prostate biopsy results using High-resolution micro-Ultrasound for real-time targeting of suspicious areas. Eur Urol Suppl 2018; 17(14);e2807.
34. Staerman F: Can High resolution micro-ultrasound detect extra-prostatic extension? A new sonographic feature. Eur Urol Suppl 2018; 17(13);e2762.
**35. Astobieta A, Sánchez A, De la Cruz I et al. Inital results comparing 29 MHz micro-ultrasound with multi-prametric MRI for targeted prostate biopsy: Relative sensitivity to clinically significant prostate cáncer. Eur Urol Suppl 2017;16(9);e2616.
36. Lughezzani G, Maffei D, Lazzeri M et al. Where do micro-ultrasound and MRI find prostate cancer? A target localization study? Eur Urol suppl 2018.
**37. Lughezzani G, Saita A, Lazzeri M et al. Comparison od the diagnostic accuracy of micro-ultrasound and magnetic resonance imaging/ultrasound fusion target biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. Eur Urol, 2018 in press.
**38. Lughezzani G, Astobieta A, Staerman F et al. Comparison of Micro-Ultrasound and multiparametric MRI imaging for prostate cancer: An international Meta-analysis. EUR Urol Suppl 2018; 17(13);e2766.
39. Steinkohl F, Gruber L, Bektic J et al. Retrospective analysis of the development of PIRADS 3 lesions over time: when is a follow-up MRI reasonable? World J Urol 2018 36(3): 367-373.
40. Cata E, Andras I, Tamas-Szora A. MRI-TRUS fusion prostate biopsy of PIRADS score 3 lesions. Eur Urol Suppl 2018; 17(12);e2629.
*41. Salomon G, Lughezzani G, Astobieta A. Risk stratification for equivocal PI-RADS 3 results: Can Micro-Ultrasound help determine which men to Biopsy?.Eur Urol Suppl 2018; 17(13);e2765.