



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Biopsia de próstata por fusión guiada por robot
Artemis™: análisis de resultados

Artemis™ robot-guided fusion prostate biopsy:
analysis of results

Autor/es

Carlota Bandrés Beltrán

Director/es

Jorge Rioja Zuazu

Departamento de Cirugía
Facultad de Medicina de Zaragoza
2021-2022

ÍNDICE

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS | 2 |
| 2 | ÍNDICE DE TABLAS..... | 3 |
| 3 | ÍNDICE DE FIGURAS..... | 4 |
| 4 | RESUMEN | 5 |
| 5 | ABSTRACT..... | 6 |
| 6 | INTRODUCCIÓN | 7 |
| 7 | HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 14 |
| 8 | MATERIAL Y MÉTODOS..... | 15 |
| 9 | RESULTADOS..... | 19 |
| 9.1 | RESULTADOS DEMOGRÁFICOS..... | 19 |
| 9.2 | POSITIVIDAD GLOBAL EN LA RM Y EN LA BIOPSIA | 19 |
| 9.3 | POSITIVIDAD DE LA BIOPSIA TARGET Y SISTEMÁTICA..... | 20 |
| 9.3.1 | BIOPSIA TARGET..... | 20 |
| 9.3.2 | BIOPSIA SISTEMÁTICA..... | 21 |
| 9.4 | CORRELACIÓN ENTRE BIOPSIA TARGET Y BIOPSIA SISTEMÁTICA..... | 21 |
| 9.5 | CORRELACIÓN ENTRE PI-RADS Y GRADO DE GLEASON | 22 |
| 9.5.1 | BIOPSIA TARGET POSITIVA..... | 22 |
| 9.6 | PARÁMETROS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA..... | 23 |
| 9.6.1 | PARÁMETROS GLOBALES | 23 |
| 9.6.2 | PARÁMETROS PARA RMmp CON PI-RADS 3 | 23 |
| 9.6.3 | PARÁMETROS PARA RMmp CON PI-RADS >3 | 24 |
| 10 | DISCUSIÓN..... | 25 |
| 11 | LIMITACIONES..... | 30 |
| 12 | CONCLUSIONES..... | 31 |
| 13 | BIBLIOGRAFÍA..... | 32 |

1 GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **ASAP:** *Atypical small acinar proliferation* (Proliferación acinar focal atípica)
- **ISUP:** *International Society of Urological Pathology* (Sociedad Internacional de Patología Urológica)
- **NICE:** *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido)
- **PI-RADS:** *Prostate Imaging-Reporting and Data System* (Sistema de procesamiento de datos y generación de reportes para imágenes de próstata)
- **PSA:** *Prostate-specific antigen* (Antígeno prostático específico)
- **PSA-D:** Densidad de PSA
- **RM:** Resonancia magnética
- **RMmp:** Resonancia magnética multiparamétrica
- **TR:** Tacto rectal
- **TRUS:** *Transrectal ultrasound* (Ecografía transrectal)
- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **VPP:** Valor predictivo positivo

2 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías PI-RADS V.2.1 para la zona periférica o la zona transicional

Tabla 2. Diagnóstico de carcinoma de próstata clínicamente significativo según el resultado de RMmp

Tabla 3. Frecuencia de cáncer de próstata según la categoría PI-RADS en RMmp.

Tabla 4. Frecuencia de cáncer de próstata en la biopsia target en función del PI-RADS en RMmp.

Tabla 5. Distribución de las biopsias target según su grado de Gleason.

Tabla 6. Tabla de contingencia para RMmp

Tabla 7. Tabla contingencia de RMmp en lesiones PI-RADS 3

Tabla 8. Tabla contingencia para RMmp PI-RADS >3

3 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de realización de biopsia según los resultados de RM

Figura 2. Sistema semi-robótico Artemis™

Figura 3. Imágenes de fusión entre TRUS y RM.

Figura 4. Imágenes tridimensionales creadas por el robot Artemis™ con las punciones correspondientes a la biopsia target y a la biopsia sistemática. Cortes transversal y sagital.

4 RESUMEN

Objetivos: el objetivo de este trabajo es valorar la rentabilidad diagnóstica de la biopsia de próstata por fusión guiada por robot Artemis™ en pacientes con sospecha clínica y radiológica (RMmp) de cáncer de próstata.

Material y métodos: se realiza un estudio descriptivo de una serie de 100 pacientes sometidos a biopsia de próstata por fusión guiada por robot Artemis en el periodo entre febrero de 2020 y febrero de 2022. Se registraron los datos demográficos, radiológicos y anatomopatológicos de todos los pacientes.

Resultados: se realizaron 100 biopsias a pacientes con una mediana de PSA de 6ng/ml y una mediana de PSA-D de 0,15 ng/ml/cc. 85 pacientes presentaron RMmp positiva, de los cuales 57 presentaron biopsia positiva (PI-RADS >3). Hasta un 14% de los pacientes presentaron biopsia sistemática positiva en cilindros fuera de la zona target y hasta un 3% presentaron biopsia sistemática positiva y target negativa. La sensibilidad global de la RMmp previa a la biopsia es de 96,61% y el valor predictivo negativo de la misma es de 86,7%. Ningún paciente presentó complicaciones mayores (sepsis, retención aguda de orina, hemorragia) y todos los procedimientos se realizaron de manera ambulatoria.

Conclusiones: la biopsia de próstata por fusión guiada por robot Artemis™ es una técnica segura, con una tasa muy baja de complicaciones y que no requiere hospitalización. Tiene una alta tasa de diagnóstico de carcinoma clínicamente significativo en pacientes con sospecha radiológica previa en RMmp. La efectividad diagnóstica del cáncer de próstata de este procedimiento es mayor al realizar tanto biopsia target como biopsia sistemática.

Palabras clave: biopsia de próstata por fusión, robot Artemis, biopsia sistemática, biopsia target, cáncer de próstata.

5 ABSTRACT

Objectives: the main objective of this study is to assess the diagnostic rentability of fusion guided prostate biopsy by Artemis robot in patients with clinical and radiological suspicion of prostate cancer.

Material and methods: a descriptive study of 100 patients subjected to fusion guided prostate biopsy by Artemis robot between February 2020 and February 2022 was carried out. Demographic, radiologic and anatomopathological data of each patient were registered.

Results: a hundred of biopsies were performed to patients with a PSA median value higher than 6ng/ml and a PSA-D median value higher than 0,15 ng/ml/cc. 85 patients had a positive mpMRI of which 57 had a positive biopsy. Up to 14% of the patients presented positive systematic biopsy the cores out of the target zone and up to 3% presented positive systematic biopsy and negative target biopsy. Global sensitivity of MRI before biopsy is 96.61% and its negative predictive value is 86.7%. Patients did not present major complications (sepsis, acute urinary retention, hemorrhage) and all procedures could be done on an outpatient basis.

Conclusions: fusion guided prostate biopsy with Artemis™ robot is a secure technique with a low complication rate and no need for hospitalization. It has a high diagnostic rate of carcinoma in patients with previous radiological suspicion with mpMRI. Diagnostic effectiveness of prostate cancer of the robot is higher when performing both target and systematic biopsies.

Keywords: fusion prostate biopsy, Artemis robot, systematic biopsy, target biopsy, prostate cancer.

6 INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata supone un importante problema de salud pública en todo el mundo, ya que es uno de los tumores malignos más comúnmente diagnosticados en los hombres.¹ Es el segundo cáncer en frecuencia a nivel global y es el cáncer más frecuente entre los varones. La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) estimó que en 2020 se diagnosticaron 1.414.259 casos de cáncer de próstata en el mundo, lo que supone un 7,8% del total de cánceres (excluidos los tumores cutáneos no melanoma). Se produjeron 375.304 muertes por esta causa en ese mismo año.² La mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido de forma general en muchos países (América del Norte, Oceanía, Europa y países desarrollados de Asia), debido a los programas de detección precoz y la mejora en las técnicas diagnósticas y terapéuticas. La mortalidad es mayor en países menos desarrollados, como el Caribe o países de África del Sur.³

En España, como en el resto de países europeos, el cáncer de próstata es el más frecuente entre los hombres, habiéndose notificado 30.884 casos en el año 2021.² El cáncer de próstata en España supone la tercera causa de muerte por cáncer en hombres, tras el cáncer de pulmón (primera causa) y el de colon (segunda causa) ⁴. En Aragón se diagnosticaron 1073 casos nuevos de cáncer de próstata en el año 2021, siendo la tercera causa de muerte por cáncer entre los varones (201 fallecimientos en 2021 en Aragón), por detrás del cáncer de pulmón y de colon ⁵.

El cáncer de próstata aumenta con la edad, siendo excepcional antes de los 40 años. Aumenta la incidencia a partir de la quinta década de la vida y alcanza su pico máximo después de los 65 años (REF). No se conoce la etiología del proceso, pero sí se han descrito factores de riesgo relacionados: edad avanzada, etnia, antecedentes familiares, factores ambientales, hormonales y genéticos. En general, el cáncer de próstata es asintomático y en caso de presentar síntomas, estos serán de carácter miccional: disminución del flujo urinario, urgencia miccional, tenesmo vesical, aumento de la necesidad de empuje para iniciar la micción, etc. Los síntomas como dolor óseo, hematuria,

insuficiencia renal o fracturas patológicas son propios de fases más avanzadas de la enfermedad.⁶

Tradicionalmente el diagnóstico precoz de cáncer de próstata se ha basado en la determinación sérica del Antígeno Prostático (PSA) con cifras superiores a 4 ng/ml y/o en un tacto rectal (TR) sospechoso. De esta forma, ante un paciente con niveles de PSA elevados, presencia de síntomas miccionales y/o un tacto rectal con resultado sospechoso, se indicaba la realización de una biopsia de próstata. Esto suponía que se diagnosticaban muchos cánceres de próstata no significativos.⁷

En aras de aumentar la tasa de cáncer clínicamente significativo y disminuir la tasa de cáncer clínicamente no significativo se ha generalizado el uso de la resonancia magnética (RM) de próstata, en concreto la Resonancia Magnética Multiparamétrica (RMmp) con la que disponemos de una herramienta más para indicar una biopsia. La RMmp comprende diferentes indicadores que permiten distinguir el tejido prostático normal del tumoral: evalúa secuencias T2 de alta resolución, que permiten una valoración de la anatomía de la próstata, la técnica de difusión, que evalúa la celularidad de las lesiones (se requieren sistemas de alto nivel de difusión para una correcta distinción entre el tejido sano del neoplásico), y la técnica de perfusión que permite estudiar la vascularización de la próstata. La secuencia T1 será una herramienta de apoyo en el diagnóstico de metástasis óseas, adenopatías pélvicas o hemorragias.⁸

La biopsia, si está indicada, diagnosticará la presencia de un carcinoma de próstata y permitirá el análisis histológico del tejido y establecimiento del grado de Gleason como factor pronóstico, así como permitirá establecer un grupo de riesgo (NCCN) para guiar el tratamiento⁹.

Según el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), está indicada la resonancia magnética a aquellos pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata. La RMmp tiene utilidad para identificar qué pacientes requieren una biopsia, así como para servir de guía la misma.¹⁰

En función de los resultados observados en las imágenes de RMmp, los radiólogos establecen una clasificación PIRADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System V.2.1) ¹¹(Tabla 1) sobre las lesiones identificadas: las lesiones PIRADS 1 y 2 se consideran de baja probabilidad de ser cáncer clínicamente significativo, PIRADS 3 implica un resultado intermedio, PIRADS 4 y 5 son de alta probabilidad de ser cáncer clínicamente significativo. Por ello, los pacientes con lesiones de probabilidad alta o intermedia de presentar cáncer significativo en RM son candidatos a la realización de una biopsia de próstata. Debido al alto valor predictivo negativo de los protocolos de RMmp (alrededor de 90%), la tasa de cáncer clínicamente significativo detectado por biopsia tras una RMmp considerada negativa (sin lesiones sugestivas de cáncer clínicamente significativo) es del 8%, siendo la mayoría lesiones microfocales. La RMmp mostró una sensibilidad de entre 74% y 80% y una especificidad de entre 80% y 93% para la detección de carcinoma de próstata clínicamente significativo. ¹²

| CATEGORÍA PI-RADS | HALLAZGOS RADIOLÓGICOS | RIESGO DE CARCINOMA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO |
|--------------------------|---|---|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> - Sin anomalías (zona periférica). - Nódulo completamente encapsulado (zona de transición) | Muy bajo |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> - Hiper o hipointensidad lineal y/o en cuña (zona periférica). - Nódulos atípicos mayormente encapsulados o no encapsulados circunscritos homogéneos. Hipointensidad ligera homogénea entre nódulos. (zona transicional) | Bajo |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> - Hipo o hiperintensidad focal (zona periférica). - Señal heterogénea con límites imprecisos o no clasificable (no 2 ni 4-5) (zona transicional). | Intermedio |

| | | |
|---|---|----------|
| | | |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> - Hipo o hiperintensidad focal marcada. (Zona periférica) - Hipointensidad moderada homogénea lenticular o no circunscrita. (Zona transicional) | Alto |
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> - Hipo o hiperintensidad focal marcada de 1,5cm o más o enfermedad extracapsular definida. (Zona periférica) - Hipointensidad moderada homogénea lenticular o no circunscrita de 1,5cm o más o enfermedad extracapsular definida. (Zona de transición) | Muy alto |

Tabla 1. Categorías PI-RADS V.2.1 para la zona periférica o la zona transicional.

Existen dos maneras de realizar las biopsias: la biopsia sistemática, que consiste en recoger muestras de toda la próstata de forma ordenada, y la biopsia target, en la que se intenta biopsiar una lesión que se ve en la RMmp. (Figura 1)

Existen diversas técnicas para la realización de la biopsia de próstata: la biopsia transrectal eco-dirigida, transperineal eco-dirigida, e incluso en el interior de una RM. Globalmente, las biopsias de próstata se realizan eco-dirigidas, bien de manera transperineal o transrectal.

La técnica de biopsia transrectal sistemática eco-dirigida (TRUS), en la que se obtienen 10-12 muestras de tejido prostático de forma sistemática para su análisis. Según Stempel, CV et al ¹², la biopsia guiada por TRUS presenta una sensibilidad del 48% y una especificidad del 96%.

Cuando se identifica una lesión en RMmp, se realiza una biopsia por fusión. Esta se puede realizar por fusión cognitiva, en la que el cirujano fusiona en su cerebro las imágenes, o a través de un software que fusione las imágenes de la RM y la ecografía, que es la imagen que guía la biopsia. La biopsia por fusión ha demostrado ser superior a la biopsia sistemática, ya que es capaz de detectar lesiones clínicamente significativas incluso en hombres con biopsias previas con resultado negativo. ¹³

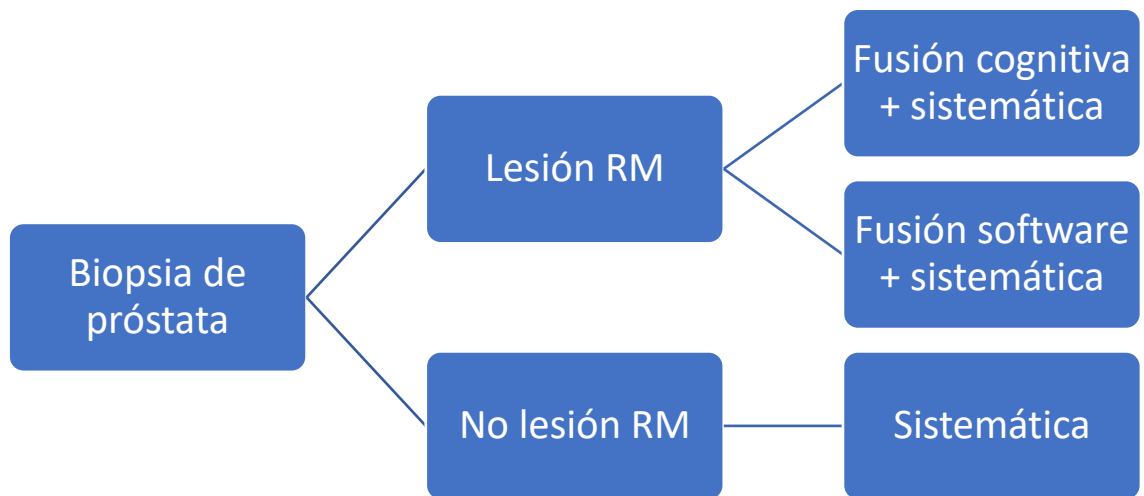


Figura 1. Algoritmo de realización de biopsia según los resultados de RM

Gracias a la generalización de la RMmp, técnica de imagen que permite detectar lesiones de próstata, así como evaluar la anatomía prostática, nace la denominada “biopsia por fusión”^{14,15}, concepto que surge al fusionar dos técnicas de imagen, la ecografía y la RMmp. De esta forma, se realizan las biopsias “por fusión”: se puede utilizar el método cognitivo (sin ayuda de software ni hardware), más accesible y económico, o se puede realizar la llamada “fusión por software”, en la que un sistema informático fusiona las imágenes de la ecografía y de la RMmp, permitiendo visualizar en la TRUS las imágenes obtenidas previamente con la RMmp. Existen múltiples sistemas (Biopsee, Koelis, Artemis™, etc.) para llevar a cabo las biopsias por fusión con software.^{15,16}

Antes de realizar una biopsia por fusión RMmp-TRUS, el radiólogo caracteriza la anatomía prostática (volumen y dimensiones) y marca las lesiones en la imagen RMmp, puntuándolas mediante el sistema PIRADS V.2.1. Además, la imagen se procesa para dividir la próstata en segmentos y marcar los objetivos de la biopsia. Tras ello, se exporta la imagen procesada al sistema software y se fusiona con las imágenes obtenidas por ecografía en el momento de la biopsia, cuyo resultado es una imagen tridimensional de la próstata del paciente.¹⁷

Existen sistemas de software de fusión que no requieren hardware añadido para realizar la biopsia, mientras que existen otros sistemas que sí lo precisan, como es el caso del Robot Artemis™ (Figura 2): presenta un brazo semi-robótico articulado, sobre el que se monta la sonda de ultrasonido y que permite su estabilización, reduciendo los errores por movimiento del transductor. De esta forma, el robot garantiza la precisión de la guía de la aguja. Este dispositivo permite la evaluación tanto prospectiva como retrospectiva del procedimiento de biopsia, a diferencia de la fusión sin hardware añadido, que solo permite una evaluación retrospectiva ^{14,15}.



Figura 2. Sistema semi-robótico Artemis™. (Fuente: G. Chéchile. Biopsia robótica de próstata con el sistema robótico Artemis. Junio 2020. Barcelona.)

El proceso de registro de las imágenes de fusión es muy importante para realizar la biopsia, ya que pequeñas variaciones de 1-2 mm en la orientación de las imágenes a la hora de fusionarlas puede hacer incluso que la lesión pase desapercibida. El robot Artemis, tiene una característica única con respecto a otros sistemas de fusión, en el momento del registro de las imágenes. Este se lleva a cabo mediante dos métodos de fusión, la fusión rígida y la elástica. La fusión rígida consiste en trasladar manualmente la imagen de la TRUS sobre la imagen de RMmp y alinearlas entre sí, para obtener la imagen de fusión. Este método, no permite corregir los cambios que pueda sufrir la próstata durante el tiempo entre la realización de la RMmp y la ecografía intraoperatoria.¹⁶ La fusión elástica, que se lleva a cabo utilizando un algoritmo del software, que permite corregir los cambios en la forma y el tamaño de la glándula a partir de la imagen estática de la RMmp, deformando su contorno para alinear correctamente las imágenes.^{18,19}

La biopsia con robot ArtemisTM se lleva a cabo bajo anestesia general, el urólogo realiza 5-6 punciones en la zona target y 12 punciones de forma sistemática (biopsia por sextantes)¹⁷. El paciente no requiere ingreso ni sondaje y las complicaciones más frecuentes son la hemospermia, la hematuria y la rectorragia. La tasa de complicaciones graves como la retención aguda de orina o las infecciones es muy baja.

ArtemisTM es el único sistema semi-robótico para biopsia de próstata por fusión que se utiliza en España y permite mayor precisión tanto para localizar lesiones como para realizar la biopsia¹⁷. El grupo Creu Blanca de Barcelona publicó en un estudio reciente que el robot ArtemisTM detectó la presencia de cáncer en el 89% de las biopsias que realizaron en pacientes con lesiones detectadas en RMmp. De ellos, un 63% tenían biopsias negativas previas. Sus resultados mostraron que el robot ArtemisTM detecta un 26% de casos de cáncer que no se diagnostican con otras técnicas.²⁰ Es por ello, que, tras la instalación y puesta en marcha de este sistema en un centro de nuestra ciudad, nos planteamos la siguiente hipótesis y objetivos.

7 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En este contexto, nos planteamos la hipótesis de que la biopsia por fusión guiada con el Robot Artemis™, en lesiones sospechosas en RMmp tiene un rendimiento diagnóstico superior, que cuando no hay lesiones visibles en la RMmp.

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia de la biopsia por fusión guiada por robot Artemis™.

Los objetivos secundarios son:

- Analizar la seguridad del método en cuanto a complicaciones
- Análisis de resultados en función de la lesión en RMmp

8 MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional descriptivo sobre el rendimiento diagnóstico del cáncer de próstata mediante biopsia fusión guiada por robot Artemis™ en un grupo de 100 pacientes varones. Las biopsias se realizaron entre los meses de abril de 2020 y febrero de 2022, en el centro médico “Policlínica Sagasta” de Zaragoza.

La información sobre los pacientes procede de una base de datos anonimizada facilitada por dicho centro, por lo que no se ha tenido acceso a ninguna historia clínica, ni información de carácter personal de los pacientes. Las variables recogidas son: nivel de PSA sérico, valor de PSA-D, volumen prostático medido por TRUS, resultados de la RMmp previa a la biopsia (lesión sí/no, PI-RADS de la lesión o lesiones, extensión extracapsular sí/no, volumen prostático medido por RMmp) resultados del análisis anatómico-patológico (lesión sí/no, grado de Gleason de la lesión o lesiones, número de cilindros afectados de cada zona, milímetros afectados de cada cilindro) y presencia de carcinoma clínicamente significativo, que se define por afectación >5mm y/o > 2 cilindros afectados y/o grado de Gleason >6.²¹

Criterios de inclusión en el estudio:

- PSA >4ng/ml y/o tacto rectal sospechoso de malignidad
- PSA-D>1,5ng/ml/cc
- Lesiones en RMmp previa a la biopsia caracterizadas como PI-RADS 3, 4 o 5 (intermedia y alta probabilidad de cáncer de próstata).

Procedimiento asistencial de la biopsia: el paciente ingresa en la clínica el día de la intervención, previa firma del consentimiento informado. Se utiliza anestesia general, con intubación orotraqueal y sondaje vesical. El paciente se coloca en posición de litotomía y se fija para evitar movimientos durante el proceso, ya que pequeñas variaciones en la posición suponen cambios con respecto a la imagen de fusión, lo que resta exactitud en las punciones. Se realiza una TRUS intraoperatoria con el objetivo de que el software del robot

forme junto a la RMmp una imagen de fusión que guíe la biopsia (*Figura 3*) y se procede a los métodos de fusión rígido y elástico.

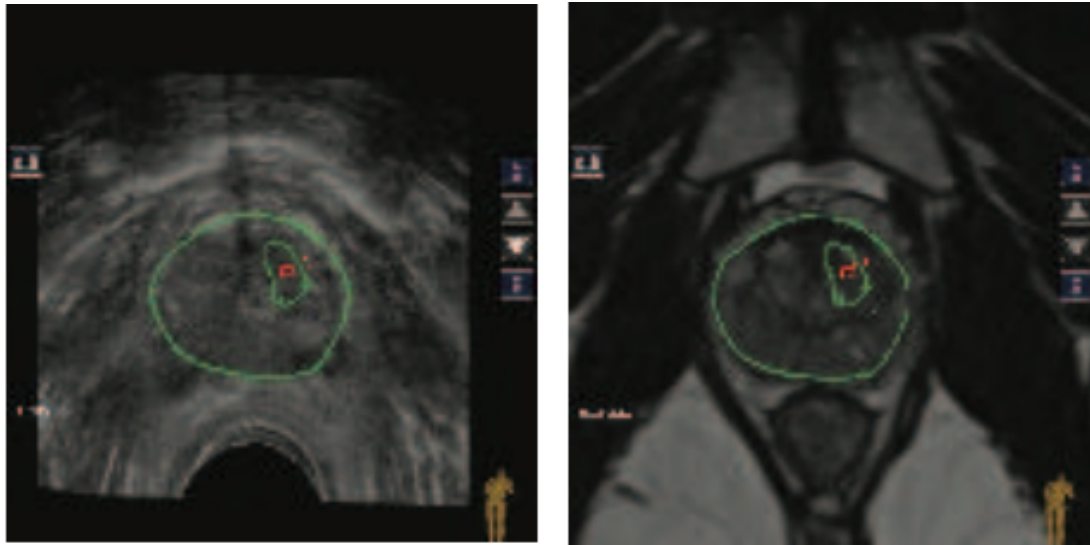


Figura 3. Imágenes de fusión entre TRUS y RM.

Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia sistemática y biopsia target. El cirujano realiza primero 5 o 6 punciones en la zona target (biopsia target), y posteriormente realiza las 12 punciones correspondientes a los sextantes (biopsia sistemática) todas guiadas por el brazo robotizado (*Figura 4*). Los pacientes, son dados de alta en el mismo día de la intervención tras la recuperación anestésica en la clínica y micción espontánea.

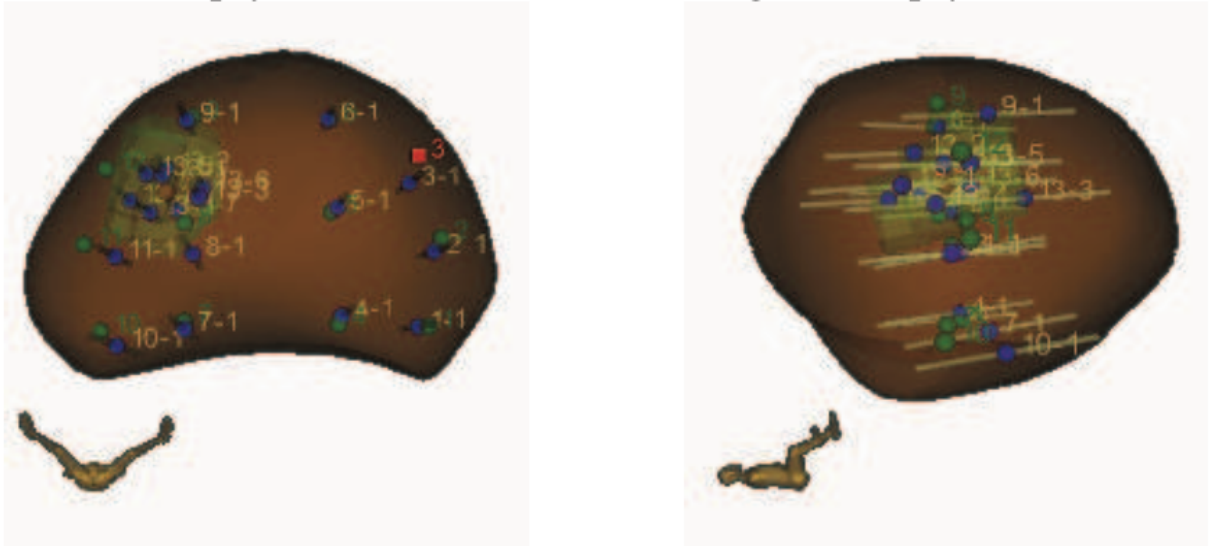


Figura 4. Imágenes tridimensionales creadas por el robot Artemis™ con las punciones correspondientes a la biopsia target y a la biopsia sistemática. Cortes transversal y sagital.

Procedimiento de investigación: El estudio se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS y el programa Excel. Se han calculado los siguientes parámetros estadísticos:

- Media, desviación típica y mediana de la edad de los pacientes y del nivel sérico de PSA.
- Se calculó el PSA-D con el volumen prostático estimado mediante RMmp.
- Frecuencia de lesión en la RM y en la biopsia.
- Frecuencia de lesión confirmada por biopsia en función del resultado positivo o negativo de la RMmp.
- Frecuencia de cáncer de próstata diagnosticado en la biopsia en los pacientes con lesiones identificadas en la RMmp en función de la categoría PI-RADS.
- Frecuencia de afectación en la biopsia target y en la biopsia sistemática según la categoría PI-RADS en RMmp
- Correlación entre biopsia target y biopsia sistemática.
- Distribución de las lesiones según el grado de Gleason asignado en cada categoría PI-RADS de la RMmp, tanto en la biopsia target como en la biopsia sistemática.

- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la RMmp prostática. Tablas de contingencia con análisis estadístico chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher.

9 RESULTADOS

9.1 RESULTADOS DEMOGRÁFICOS

- Edad: media 65,2 años (desviación típica 8,97)
- PSA: media 7,19 ng/ml (desviación típica 4,05), mediana 6 ng/ml.
- PSA-D: media 0,15 ng/ml (desviación típica 0,08), mediana 0,12 ng/ml/cc.

Se realizó una RM prostática previa a todos los pacientes, para reconstrucción tridimensional de los volúmenes y anatomía prostática y de la lesión a biopsiar.

Todos los pacientes fueron sometidos a la biopsia por fusión guiada por robot Artemis™ de forma ambulatoria, según protocolo descrito, bajo anestesia general y sin requerir sondaje posterior a la intervención.

No hubo complicaciones potencialmente graves (retención aguda de orina, infecciones). Algunos pacientes referían molestias leves en el postoperatorio, así como leve hematuria y hemospermia, pero no rectorragia, ni prostatitis.

9.2 POSITIVIDAD GLOBAL EN LA RM Y EN LA BIOPSIA

De los 100 pacientes incluidos en el estudio, 85 de ellos presentaba una o varias lesiones en la próstata identificadas en la RM. En los 15 pacientes restantes no se identificaron lesiones en la RMmp, los cuales fueron sometidos a este tipo de biopsia por preferencia del abordaje transperineal. En 59 de los casos totales la biopsia fue POSITIVA.

Dentro del total de pacientes que presentaron lesiones en la RMmp, 57 tuvieron una biopsia positiva (67,1%). Solo en 2 de los 15 pacientes con RMmp negativa, la biopsia fue positiva (13,3%). (*Tabla 2*)

| | | LESIÓN EN LA BIOPSIA (sextantes y/o target) | |
|-------------------|----|---|------------|
| | | SÍ | NO |
| LESIÓN EN LA RMmp | SÍ | 57 (67,1%) | 28 (32,9%) |
| | NO | 2 (59%) | 13 (86,7%) |

Tabla 2. Diagnóstico de carcinoma de próstata clínicamente significativo según el resultado de RM (Fuente: elaboración propia)

Dentro de los pacientes en los que la RM fue positiva, se analiza la frecuencia de cáncer clínicamente significativo según la categoría PI-RADS asignada en la prueba. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (Tabla 3):

| | | LESIÓN EN LA BIOPSIA (sextantes y/o target) | |
|---------------------------------------|---|---|------------|
| | | SÍ | NO |
| CATEGORÍA PI-RADS ASIGNADA EN LA RMmp | 3 | 12 (38,7%) | 19 (61,3%) |
| | 4 | 36 (83,7%) | 7 (16,3%) |
| | 5 | 9 (81,8%) | 2 (18,2%) |

Tabla 3. Frecuencia de cáncer de próstata según la categoría PI-RADS en RM. (Fuente: elaboración propia)

9.3 POSITIVIDAD DE LA BIOPSIA TARGET Y SISTEMÁTICA

Con respecto al total de pacientes, la biopsia target fue positiva en 57 casos y la biopsia sistemática fue positiva en 42 casos.

9.3.1 BIOPSIA TARGET

Dentro de los 85 pacientes con lesiones en RMmp, 56 presentaron biopsia positiva en el target (65,9%).

Según la categoría PI-RADS, asignada en RMmp, las frecuencias de biopsia target positiva fueron las siguientes: PI-RADS 3: 12 (38,7%), PI-RADS 4: 36 (83,7%), PI-RADS 5: 8 (72,7%). (Tabla 4)

| | | LESIÓN EN LA BIOPSIA TARGET | |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|------------|
| | | POSITIVO | NEGATIVO |
| CATEGORÍA PI-RADS ASIGNADA EN LA RMmp | 3 | 12 (38,7%) | 19 (61,3%) |
| | 4 | 36 (83,7%) | 7 (16,3%) |
| | 5 | 8 (65,9%) | 3 (34,1%) |

Tabla 4. Frecuencia de cáncer de próstata en la biopsia target en función del PI-RADS en RM. (Fuente: elaboración propia)

9.3.2 BIOPSIA SISTEMÁTICA

Dentro de los 85 pacientes con lesiones en RMmp, 41 presentaron biopsia sistemática positiva (48,2%). De los pacientes sin lesiones en RMmp, 1 caso presentó biopsia sistemática positiva (6,7%).

9.4 CORRELACIÓN ENTRE BIOPSIA TARGET Y BIOPSIA SISTEMÁTICA

Se analiza la correlación entre ambas biopsias. Las frecuencias se distribuyen de la siguiente forma:

- Ambas biopsias negativas: 41 pacientes (41%). En este apartado se incluyen las biopsias negativas y las lesiones tipo ASAP (proliferación acinar atípica).
- Biopsia target negativa y biopsia sistemática positiva: 3 (3%)
- Biopsia target positiva y biopsia sistemática positiva (*in target*): 25 (25%). En este apartado se incluyen las biopsias que presentan lesiones tanto en el target como en los núcleos de la biopsia sistemática incluidos en el target.
- Biopsia target positiva y biopsia sistemática positiva (*out target*): 14 (14%). En este apartado se incluyen las biopsias que presentan lesiones en el target y en los núcleos de la biopsia sistemática que están fuera de la zona target.

- Biopsia target positiva y biopsia sistemática negativa: 17 (17%).

9.5 CORRELACIÓN ENTRE PI-RADS Y GRADO DE GLEASON

9.5.1 BIOPSIA TARGET POSITIVA

Dentro de los pacientes con biopsia target positiva, se estudia la distribución por grados de Gleason en función de la categoría PI-RADS asignada (Tabla 5):

- Lesiones PI-RADS 3: 8 pacientes (66,7%) presentaban grado de Gleason 6 (3+3) y 4 pacientes (33,3%) presentaron grado de Gleason 7 (3 pacientes 3+4 y 1 paciente 4+3).
- Lesiones PI-RADS 4: 11 pacientes (30,6%) presentaban grado de Gleason 6, 18 pacientes (50%) presentaba Gleason 7, de los cuales 10 tenían (3+4) y 8 tenían (4+3). 5 pacientes (13,9%) presentaba Gleason 8 y 2 pacientes (5,6%) tenían Gleason 9.
- Lesiones PI-RADS 5: solo 1 paciente (12,5%) presentaba lesión con Gleason 6, 2 pacientes con Gleason 7 (3+4) y 3 pacientes con Gleason 7 (4+3). Los 2 restantes (25%) presentaban lesiones Gleason 9.

| | | GLEASON 3+3 ISUP 1 (%) | GLEASON >3+3 ISUP>1 (%) |
|---|----------|-----------------------------------|--|
| CATEGORÍA PI-RADS ASIGNADA EN RMmp | 3 | 8 (66,7%) | 4 (33,3%) |
| | 4 | 11 (30,6%) | 25 (69,4%) |
| | 5 | 1 (12,5%) | 7 (87,5%) |

Tabla 5. Distribución de las biopsias target según su grado de Gleason

9.6 PARÁMETROS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

9.6.1 PARÁMETROS GLOBALES

Se estudian los parámetros de precisión diagnóstica de la RMmp en el cáncer de próstata (*Tabla 6*): se obtiene una sensibilidad del 96,61% y una especificidad de 31,71%. El valor predictivo positivo (VPP) es del 67,06% y el valor predictivo negativo (VPN) es del 86,67%, $p < 0,001$.

| | | LESIÓN EN LA BIOPSIA (sextantes y/o sistemática) | | |
|-------------------|-------|--|----|-------|
| | | SÍ | NO | TOTAL |
| LESIÓN EN LA RMmp | SÍ | 57 | 28 | 85 |
| | NO | 2 | 13 | 15 |
| | TOTAL | 59 | 41 | 100 |

Tabla 6. Tabla de contingencia para RMmp

9.6.2 PARÁMETROS PARA RMmp CON PI-RADS 3

Se obtiene una sensibilidad de 85,71%, especificidad de 40,63%, VPN de 86,67% y un VPP de 38,71% (*Tabla 7*), $p < 0,09$.

| | | LESIÓN EN LA BIOPSIA (sextantes y/o sistemática) | | |
|-------------------------------|-------|--|----|-------|
| | | SÍ | NO | TOTAL |
| LESIÓN EN LA RMmp (PI-RADS 3) | SÍ | 12 | 19 | 31 |
| | NO | 2 | 13 | 15 |
| | TOTAL | 14 | 32 | 46 |

Tabla 7. Tabla contingencia de RMmp en lesiones PI-RADS 3

9.6.3 PARÁMETROS PARA RMmp CON PI-RADS >3

Se obtiene una sensibilidad de 95,74%, especificidad de 40,63%, VPN de 86,67% y un VPP de 70,31% (*Tabla 8*), $p < 0,001$.

| | | LESIÓN EN LA BIOPSIA (sexantes y/o sistemática) | | |
|--------------------------------|-------|---|----|-------|
| | | SÍ | NO | TOTAL |
| LESIÓN EN LA RMmp (PI-RADS >3) | SÍ | 45 | 9 | 54 |
| | NO | 2 | 13 | 15 |
| | TOTAL | 47 | 22 | 69 |

Tabla 8. Tabla contingencia para RMmp PI-RADS >3

10 DISCUSIÓN

La evolución de la tecnología de RMmp en el campo de la imagen prostática ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de cáncer de próstata, ya que permite identificar con alto nivel de seguridad aquellos pacientes que precisan una biopsia y aquellos que pueden seguir con vigilancia/seguimiento activo. En el estudio de Rozas, G et al.²², se demuestra la alta sensibilidad (97,6%) y especificidad (76,8%) de la técnica para detectar carcinomas clínicamente significativos y el alto valor predictivo negativo (99%), que permite excluir a los pacientes que no precisan biopsia.

Las imágenes de RMmp utilizadas en las biopsias por fusión se han asociado a una mayor tasa de detección de cáncer de próstata de alto grado, al compararlo con la biopsia sistemática tradicional guiada por imagen ecográfica. Así lo pone de manifiesto el estudio de Adhoot, M et al., publicado en 2020²³, en el cual el uso de la RMmp previa a la biopsia dirigida a la zona target (sumada a la sistemática) supuso una tasa de diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo en el 91,2% de los 466 pacientes incluidos. En nuestro estudio, se obtuvo una tasa de diagnóstico de carcinoma clínicamente significativo del 67,1%, teniendo en cuenta el tamaño muestral del mismo.

Rouvière, O et al.²⁴ ya en 2016, demostraron en su estudio que la combinación entre la biopsia target y la biopsia sistemática tradicional con RMmp previa al procedimiento tenía un mayor rendimiento diagnóstico del cáncer de próstata que la biopsia sistemática aislada. De los 215 pacientes que se incluyeron en su estudio, 105 (42%) presentaron carcinoma clínicamente significativo: de ellos, solo 15 fueron diagnosticados por biopsia sistemática aislada, 23 por biopsia target aislada y 67 se diagnosticaron por biopsia combinada. Entre ambas biopsias aisladas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de carcinoma de próstata clínicamente significativo, pero el estudio demostró que sí existían diferencias significativas cuando se realizaban ambas biopsias. Es decir, la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo mejora cuando se

combinan ambas técnicas. En nuestro estudio, se obtiene una tasa de diagnóstico del 67,1% realizando ambos tipos de biopsia.

En el artículo de revisión *Resonancia magnética multiparamétrica y cáncer de próstata, ¿Qué hay de nuevo?*²⁵, Catalá, V et al., apoyan el uso de la RMmp ajustada a las indicaciones clínicas y aplicando el sistema PI-RADS V.2 para la detección del cáncer de próstata. La RMmp está ampliamente extendida en la práctica clínica habitual y recogido en las guías clínicas.

De acuerdo con la literatura, hemos obtenido en nuestro estudio una alta sensibilidad y valor predictivo negativo globales de la RMmp para la detección de carcinoma clínicamente significativo.

Además, se ha confirmado en el presente estudio la hipótesis de que un resultado positivo en la RMmp, previa a la realización de la biopsia con el robot, permite obtener un mayor número de biopsias positivas. Se ha comprobado que existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que presentaron lesiones en la RMmp y el que no presentó lesiones en la RMmp, con un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. Se ha obtenido el mismo resultado para lesiones en RMmp PI-RADS 4 o 5 (alta y muy alta probabilidad de carcinoma clínicamente significativo).

Sin embargo, en el grupo de pacientes que presentaban solo lesiones PI-RADS 3 (lesiones intermedias) en la RMmp previa no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de positivos de la biopsia con respecto a aquellos pacientes sin lesiones en la RMmp. Este hecho se debe probablemente al tamaño muestral que tiene este estudio.

Las biopsias por fusión pueden llevarse a cabo, como ya se ha mencionado, de forma cognitiva o por software. En los últimos años, se han desarrollado distintos sistemas de software para llevar a cabo las biopsias por fusión, como es el caso del sistema semi-robótico Artemis™.

El presente estudio pretende demostrar la rentabilidad diagnóstica que presenta el robot Artemis™ para la detección del cáncer de próstata: los resultados obtenidos muestran una alta tasa de verdaderos positivos, pero está limitado por el tamaño muestral y por el hecho de que no se puede comparar con otras técnicas de biopsia por fusión.

Sin embargo, se han publicado recientemente diversos estudios en los que se comparan grupos de pacientes sometidos a biopsia por fusión cognitiva y otros a biopsia por fusión por software. En el estudio retrospectivo de Yamada, Y et al.²⁶, se comparó un grupo de pacientes sometidos a biopsia de próstata por fusión cognitiva con otro grupo en el que se llevó a cabo dirigida por software. Aunque los resultados analizados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, el porcentaje de cáncer clínicamente significativo diagnosticado por biopsia dirigida por software es superior al detectado por fusión cognitiva en las lesiones de pequeño tamaño. En el artículo de revisión de Angileri, S et al, se llega a la conclusión de que el principal problema del uso del software es su elevado coste.²⁷

Kaushal, R et al.²⁸ en 2019 publicaron un estudio de 131 pacientes sometidos a biopsia target y sistemática mediante el robot Artemis. En él se obtiene una tasa diagnóstica de carcinoma clínicamente significativo superior al 90%, siendo mayor en los PI-RADS 4 y 5.

En nuestro estudio también se obtienen tasas de diagnóstico más altas para PI-RADS 4 (83,7%) y para PI-RADS 5 (81,8%). En los casos en los que existen lesiones PI-RADS 3 en la RMmp previa (riesgo intermedio de carcinoma clínicamente significativo), nuestro estudio muestra una tasa de biopsias positivas del 38,7%.

Los estudios que se han hecho con la técnica de biopsia por fusión guiada por robot tienen tamaños muestrales entorno a 400 pacientes y en muchos de ellos no se encuentran diferencias clínicamente significativas entre la biopsia por fusión cognitiva y la biopsia por fusión con software. A pesar de ello, las tasas de diagnóstico de la biopsia por fusión con software son superiores a las

detectadas con biopsia cognitiva. Por ello, sería necesario ampliar el análisis de esta técnica mediante estudios comparativos de mayor tamaño muestral y meta-análisis posteriores para valorar si las diferencias entre ambos procedimientos son estadísticamente significativas.^{23, 26, 29,30}

Dentro de los sistemas de software para realizar biopsias de próstata por fusión, el más utilizado es Artemis™ ya que permite la reconstrucción tridimensional de la próstata y por lo tanto una mayor precisión diagnóstica, con alta seguridad en el procedimiento. Esto se ve reflejado en los datos de nuestro estudio, así como en el estudio de análisis de las diferentes plataformas de software para biopsia por fusión de Galante, M et al.³¹

Los pacientes de este estudio no presentaron en ningún caso complicaciones mayores (sepsis, retención urinaria, hemorragia), solo presentaron manifestaciones consideradas variantes de la normalidad (hemospermia, hematuria) que se resolvieron de forma autolimitada sin requerir tratamiento. La baja tasa de complicaciones de la biopsia con robot Artemis y de otros sistemas de software está documentada en diversos estudios: la posibilidad del robot de utilizar la vía transperineal para tomar las muestras, se ha asociado a una menor tasa de complicaciones infecciosas comparado con el abordaje transrectal.²⁹

En este estudio, además, se ha comprobado que existe hasta un 14% de pacientes que presentan biopsias positivas tanto en target como en los núcleos de la biopsia sistemática que se hallan fuera de la zona target. Además, se registraron 3 casos (3%) con biopsias que presentaron positividad en la biopsia por sextantes con negatividad en la biopsia target. Los tres casos presentaron Gleason 6 (3+3). Estos datos apoyan la idea de que es necesario realizar la biopsia combinada, tanto del target como la sistemática.

La realización de la biopsia combinada sigue siendo un tema muy debatido hoy en día entre los especialistas en el cáncer de próstata. Existen diferentes estudios y revisiones sobre este aspecto, como es el estudio de Preisser, F et al.³² publicado en 2019 presenta una tasa de diagnóstico de carcinoma clínicamente significativo del 59% mediante biopsia combinada, frente a un 51%

de la biopsia sistemática aislada y un 53% de la biopsia target aislada. Lo mismo concluye el estudio de Fu, ZY et al.³³, afirmando que la realización de ambas biopsias en la misma intervención mejora la tasa de diagnóstico de carcinoma clínicamente significativo con una baja tasa de complicaciones.

Dadas las publicaciones de los distintos autores mencionadas y los resultados de este estudio, parece coherente continuar realizando los dos tipos de biopsia de próstata, reduciendo el número de falsos negativos. En este último aspecto, el robot Artemis™ ha demostrado reducir la tasa de falsos negativos, lo que supone un problema característico en el cáncer de próstata.^{17,21}

La biopsia de próstata por fusión guiada por el robot Artemis™ ha demostrado ser una técnica de precisión y segura para llevar a cabo la biopsia, aunque los estudios existentes requieren ampliación con otros de mayor tamaño muestral y meta-análisis al respecto³⁴, ya que la técnica es reciente. Por otro lado, aunque las técnicas de imagen multiparamétrica han permitido una mejor delimitación de la zona target, los diferentes estudios reflejan la necesidad de realizar tanto biopsia sistemática como biopsia target ante la sospecha clínica y radiológica de cáncer de próstata.

11 LIMITACIONES

Como limitaciones del estudio caben destacar el tamaño muestral, la imposibilidad de comparación con otra técnica de biopsia por fusión, así como la variabilidad de la información de la RM de próstata, al ser muchos de ellos pacientes derivados de otros centros.

12 CONCLUSIONES

PRIMERA. – La biopsia de próstata por fusión guiada por el sistema semi-robótico Artemis TM es una técnica segura, con una tasa de complicaciones muy baja y reproducible en nuestro medio.

SEGUNDA. – La resonancia magnética multiparamétrica previa a la realización de la biopsia ha demostrado ser una herramienta de alta sensibilidad y valor predictivo negativo que permite una mayor precisión en el diagnóstico de lesiones y facilita la toma de muestras al delimitar la zona de la lesión (target), lo que aumenta la rentabilidad diagnóstica de la técnica de biopsia con el robot.

TERCERA. – Debido a la tasa de biopsias que presentan un resultado negativo en el target con un resultado positivo en la sistemática, sigue siendo necesaria la realización de la biopsia combinada en la detección del cáncer de próstata.

CUARTA. - La tasa de diagnóstico de cáncer clínicamente significativo en la biopsia target, lo convierten en una herramienta muy útil para evitar el sobretratamiento de cáncer de próstata.

13 BIBLIOGRAFÍA

1. Kelvin A. Moses, Preston C. Sprenkle, et al. *NCCN Guidelines: Prostate Cancer Early Detection*. Version 1.2022. National Comprehensive Cancer Network, 2022.
2. *Las cifras de cáncer en España*, 2022. Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-09-38029-9.
3. Sigrid V. Carlsson, Andrew J. Vickers. *Screening for Prostate Cancer*, Medical Clinics of North America, Volume 104, Issue 6, 2020, Pages 1051-1062, ISSN 0025-7125, SBN 9780323789530, Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712520300857>.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D et al. *Cancer incidence in Spain*, 2015. Clin Transl Oncol 2017; 19: 799-825.
5. *Informe dinámico de cáncer de próstata*. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en: <https://observatorio.contraelcancer.es/informes/informe-dinamico-cancer-de-prostata>. Acceso el 23/05/2022.
6. J. Etxeberria, M. Guevara, C. Moreno-Iribas, R. Burgui, I. Delfrade, Y. Floristan, M. Montesino, E. Ardanaz. *Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en Navarra (España)*. Anales Sis San Navarra vol.41 no.1 Pamplona ene./abr. 2018.
7. Catalona W. J. (2018). Prostate Cancer Screening. *The Medical clinics of North America*, 102(2), 199–214.
8. Lopez, L. M. R., Castaño, M. F. M., & López, C. T. (2020). Papel de la Resonancia Multiparamétrica de próstata en pacientes con sospecha de cáncer de próstata: Revisión sistemática de la literatura. *Revista Neuronum*, 6(2), 198-217.
9. A. Heidenreich, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, M. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H.P. Schmid, T. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado, Actas Urológicas Españolas, Volume 35, Issue 9, 2011, Pages 501-514, ISSN 0210-4. (
10. Islas L, Martínez JI, Ruiz A, Ruvalcaba JC, Benítez A, Beltrán G, Yáñez A, Rivera MC, Jiménez RC, Reynoso J. Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención, Journal of Negative and No Positive Results, Volumen 5, nº9, Madrid, septiembre 2020, pages 1010-1022. ISSN 2529-850X.

11. Paniagua, M et al. Nuevos criterios PIRADS V.2.1: Un enfoque práctico. Edición Virtual, 35 Congreso Internacional de la SERAM. Mayo 2021
12. Stempel CV, Dickinson L, Pendsé D. MRI in the Management of Prostate Cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2020 Aug;41(4):366-372. doi: 10.1053/j.sult.2020.04.003. Epub 2020 May 7. PMID: 32620227.
13. Mottet, N; Cornford, P; Briers, E et al. *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
14. Schoots IG, Padhani AR. Delivering Clinical impacts of the MRI diagnostic pathway in prostate cancer diagnosis. *Abdom Radiol (NY).* 2020 Dec;45(12):4012-4022. doi: 10.1007/s00261-020-02547-x. PMID: 32356003; PMCID: PMC7716818.
15. Omer A, Lamb AD. Optimizing prostate biopsy techniques. *Curr Opin Urol.* 2019 Nov;29(6):578-586. doi: 10.1097/MOU.0000000000000678. PMID: 31567434.
16. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017 Feb 25;389(10071):815-822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28110982.
17. G. Chéchile. Biopsia robótica de próstata con el sistema robótico Artemis. Junio 2020. Barcelona. Disponible en: <https://farmacosalud.com/biopsia-robotica-de-prostata-con-el-sistema-artemis/>
18. Hale, G. R., Czarniecki, M., Cheng, A., Bloom, J. B., Seifabadi, R., Gold, S. A., Rayn, K. N., Sabarwal, V. K., Mehralivand, S., Choyke, P. L., Turkbey, B., Wood, B., & Pinto, P. A. (2018). Comparison of Elastic and Rigid Registration during Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: A Multi-Operator Phantom Study. *The Journal of urology*, 200(5), 1114–1121.
19. Perlis N, Lawendy B, Barkin J. How I Do It - MRI-ultrasound fusion prostate biopsy using the Fusion MR and Fusion Bx systems. *Can J Urol.* 2020 Apr;27(2):10185-10191. PMID: 32333739.
20. Septiembre, 2019. *El robot Artemis detecta un 26% de casos de cáncer que pasan desapercibidos con otras técnicas.* Noticias Cruz Blanca. URL: <https://www.creu-blanca.es/noticia-interior/107/el-robot-artemis-detecta-un-26-de-casos-de-cancer-que-pasan-desapercibidos-con-otras-tecnicas.html>

21. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):135-145
22. Rozas, G. Q., Saad, L. S., Melo, H., Gabrielle, H., & Szejnfeld, J. (2019). Impact of PI-RADS v2 on indication of prostate biopsy. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*, 45(3), 486–494. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0564>
23. Ahdoot, M., Wilbur, A. R., Reese, S. E., Lebastchi, A. H., Mehralivand, S., Gomella, P. T., Bloom, J., Gurrarn, S., Siddiqui, M., Pinsky, P., Parnes, H., Linehan, W. M., Merino, M., Choyke, P. L., Shih, J. H., Turkbey, B., Wood, B. J., & Pinto, P. A. (2020). MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine*, 382(10), 917–928.
24. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, Decaussin-Petrucci M, Dubreuil-Chambardel M, Magaud L, Remontet L, Ruffion A, Colombel M, Crouzet S, Schott AM, Lemaitre L, Rabilloud M, Grenier N; MRI-FIRST Investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):100-109.
25. Catalá, V., Vilanova, J. C., Gaya, J. M., Algaba, F., & Martí, T. (2017). Resonancia magnética multiparamétrica y cáncer de próstata: ¿qué hay de nuevo? *Radiología*, 59(3), 196-208.
26. Yamada Y, Shiraishi T, Ueno A, Ueda T, Fujihara A, Naitoh Y, Hongo F, Ukimura O. Magnetic resonance imaging-guided targeted prostate biopsy: Comparison between computer-software-based fusion versus cognitive fusion technique in biopsy-naïve patients. *Int J Urol*. 2020 Jan;27(1):67-71. doi: 10.1111/iju.14127. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31587386.
27. Angileri, S. A., Di Meglio, L., Petrillo, M., Arrichiello, A., Pandolfi, M., Rodà, G. M., Granata, G., Ierardi, A. M., Donat, D., Paolucci, A., & Carrafiello, G. (2020). Software-assisted US/MRI fusion-targeted biopsy for prostate cancer. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 91(10-S), e2020006.
28. Kaushal, R., Das, C. J., Singh, P., Dogra, P. N., & Kumar, R. (2019). Multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion biopsies increase the rate of cancer detection in populations with a low incidence of prostate cancer. *Investigative and clinical urology*, 60(3), 156–161.

29. Liang L, Cheng Y, Qi F, Zhang L, Cao D, Cheng G, Hua L. A Comparative Study of Prostate Cancer Detection Rate Between Transperineal COG-TB and Transperineal FUS-TB in Patients with PSA ≤ 20 ng/mL. *J Endourol.* 2020 oct; 34(10):1008-1014.
30. Sugano, D., Kaneko, M., Yip, W., Lebastchi, A. H., Cacciamani, G. E., & Abreu, A. L. (2021). Comparative Effectiveness of Techniques in Targeted Prostate Biopsy. *Cancers*, 13(6), 1449.
31. Galante Romo MI, Ciappara Paniagua M, Moreno Sierra J. Biopsias de fusión. Análisis de las plataformas de software [Fusion biopsy. Analysis of fusion software platforms.]. *Arch Esp Urol.* 2019 Oct;72(8):794-803. Spanish.
32. Preisser F, Theissen L, Wenzel M, Humke C, Bodelle B, Köllermann J, Kluth L, Banek S, Becker A, Roos F, Chun FK, Mandel P. Performance of Combined Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided and Systematic Biopsy of the Prostate in Biopsy-naïve Patients and Patients with Prior Biopsies. *Eur Urol Focus.* 2021 Jan;7(1):39-46.
33. Fu ZY, Sun LG, Zhang G, Gu YF, Bei ML, Hu J, Chen YC, Zhang J. [MRI/TRUS cognitive fusion combined with 12-core systematic transperineal prostate biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer: A report of 208 cases]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2021 May;27(5):421-425.
34. Hsieh PF, Chang TY, Lin WC, Chang H, Chang CH, Huang CP, Yang CR, Chen WC, Chang YH, Wang YD, Huang WC, Wu HC. A comparative study of transperineal software-assisted magnetic resonance/ultrasound fusion biopsy and transrectal cognitive fusion biopsy of the prostate. *BMC Urol.* 2022 Apr 29;22(1):72.