



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

## **TESI DOCTORAL**

**Aportació de l'estudi multiparamètric (morfològic, amb difusió, perfusió i espectroscòpia) de la pròstata amb RM de 3 Tesla sense bobina endorectal en la detecció, estadificació i maneig dels pacients amb sospita de càncer de pròstata. Correlació morfològica, funcional, metabòlica, clínica i patològica.**

**Autora: Guadalupe Aguilar Sànchez**

**Programa Doctorat en Medicina  
Departament de Medicina**

**Directors:**

**Josep Lloreta Trull  
José Antonio Lorente Garín**

**Tutor:**

**Jaume Ferrer i Sancho**

**Barcelona, 2020**

## AGRAÏMENTS

Al meu marit Joan pel seu amor i la seva paciència.

Amb tendresa als meus fills Joan, Pau i Miquel per la seva paciència, els seus ànims i la seva estima (“t’ho juro per la mare”). Jo cercava el sentit de la vida i ells me’l van donar.

Als meus pares que estarien contents i que sempre van estar al meu costat i continuen als meus pensaments.

Als meus germans que són molts (inclòs el Santi que ja no hi és però el penso). Especialment a la Mites, la Marisi, el Cote i la Cristina, tres dels quals són metges vocacionals i soferts.

A tots els qui, amb la seva feina diària, essent tants com són, han permès que pugui recollir aquestes dades, especialment als companys de la Secció de Radiologia Abdominal i Genitourinària del Servei de Diagnòstic per la Imatge, als uropatòlegs, als uròlegs i als metges de Medicina Nuclear.

Un record agraït a les tècniques i infermeres que han estat sempre al nostre costat per aportar el millor de si mateixes.

Un record agraït a la Núria Gasset, sempre a punt per ajudar i tan resolutiva.

Al codirector Pep Lloreta Trull pel seu coneixement infinit dels processos microscòpics que ens configuren quan estem sans i quan estem malalts i pel seu caràcter, tan especial. Al seu costat he après el que no està escrit.

Al codirector José Antonio Lorente Garín per la seva inestimable ajuda com a uròleg, especialment quan vaig iniciar aquest projecte i no tenia clar com fer-lo i, després, per finalitzar-lo.

Al meu tutor Jaume Ferrer i Sancho per la seva ajuda com a metge clínic però també com a filòleg i escriptor, la qual cosa m’ha permès accomplir de forma una mica decent un repte més, que era escriure la tesi en català i que fos mínimament correcta.

A l’estadístic i matemàtic Xavier Duran per la seva paciència infinita, els seus coneixements i la seva amabilitat

## ACRÒNIMS I ABREVIATURES



## ACRÒNIMS I ABREVIATURES

ADC	coeficient de difusió aparent
AVU	anastomosi vesico-uretral
BE	bobina endorectal
BTR	biòpsia transrectal
CAD	<i>computer-aided detection</i> o detecció assistida per ordinador
CDV	camp de visió
CP	càncer de pròstata
CPcns	càncer de pròstata no significatiu clínicament
CPcs	càncer de pròstata clínicament significatiu
DCE	<i>dynamic contrast enhancement</i>
EDC	estudi dinàmic amb contrast
EFA	estroma fibromuscular anterior
ETR	ecografia transrectal
ERM <sup>1</sup> H	espectroscòpia de RM de protó
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FNV	feixos neurovasculars
FOV	<i>field of view</i>
FSE	<i>fast-spin-eco</i>
HBP	hiperplàsia benigna de pròstata
HBE	hiperplàsia benigna estromal
HBG	hiperplàsia benigna glandular
ND	nòdul dominant
NSA	nombre senyals adquirides
PR	prostatectomia radical
PRES	<i>point resolved spectroscopy</i>

PRL	prostatectomia radical laparoscòpica
PRLAR	prostatectomia radical laparoscòpica assistida per robot
PSA	antigen específic prostàtic
PTM	pròtesi total de maluc
RB	recurrència bioquímica
RCS	ràtio contrast soroll
RM	ressonància magnètica
RMD	ressonància magnètica amb imatges ponderades en difusió
RME	ressonància magnètica amb espectroscòpia
RMmp	ressonància multiparamètrica
ROI	<i>region of interest</i>
RSS	ràtio senyal soroll
RT	radioteràpia
RTU	resecció transuretral
SE	Eco de spín o <i>spin eco</i>
TE	temps de eco
THRIVE	<i>T1-Weighted High Resolution Isotropic Volume Examination</i>
TR	tacte rectal
TSE	<i>turbo-spin-eco</i>
VS	vesícula seminal
ZC	zona central de la pròstata
ZP	zona perifèrica de la pròstata
ZT	zona transicional de la pròstata

# ÍNDEX

<b>RESUM</b> .....	<b>9</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	<b>26</b>
<b>1.1. Definició</b> .....	<b>26</b>
<b>1.2. Epidemiologia</b> .....	<b>26</b>
<b>1.3. Mètodes diagnòstics</b> .....	<b>29</b>
1.3.1. Tacte rectal .....	29
1.3.2. PSA .....	29
1.3.3. Biòpsia prostàtica.....	31
<b>1.4. ANATOMIA DE LA PRÒSTATA PER RM</b> .....	<b>33</b>
1.4.1. La uretra prostàtica i el verumontanum .....	34
1.4.2. Les vesícules seminals i els conductes ejaculadors .....	36
1.4.3. Les zones de la pròstata .....	38
1.4.4. Pseudocàpsula periprostàtica .....	43
1.4.5. Feixos neurovasculars .....	44
1.4.6. Limfàtics periprostàtics i vasculatura .....	44
<b>1.5. ANATOMIA PATOLÒGICA DE LA PRÒSTATA</b> .....	<b>45</b>
1.5.1. Tipus de teixit per al diagnòstic .....	45
1.5.2. Histologia normal de la pròstata.....	45
1.5.3. Neoplàsia intraepitelial o PIN d'alt grau .....	50
1.5.4. Histologia del càncer de pròstata .....	51
1.5.5. Factors pronòstics i predictius en càncer de pròstata .....	56
<b>1.6. ADQUISICIÓ DE LA IMATGE RM</b> .....	<b>58</b>
1.6.1. Introducció a la RM prostàtica .....	58
1.6.2. Intensitat del camp magnètic .....	59
1.6.3. Intensitat de gradient .....	60
1.6.4. Antenes receptores.....	60
1.6.5. Preparació del pacient .....	61
1.6.6. Protocol d'adquisició .....	62
1.6.7. Prevenció d'artefactes .....	66
<b>1.7. ESPECTROSCÒPIA PER RM</b> .....	<b>67</b>
1.7.1. Fonaments de la Espectroscòpia per RM (ERM) .....	67
1.7.2. Característiques metabòliques de la pròstata sana .....	68
1.7.3. Canvis metabòlics i funcionals al càncer de pròstata.....	69
1.7.4. Canvis metabòlics amb l'anatomia zonal i l'edat .....	72
1.7.5. ERM i agressivitat del càncer .....	73
<b>1.8. RM MULTIPARAMÈTRICA (RMmp)</b> .....	<b>74</b>
1.8.1. Seqüència ponderada en T1 .....	74
1.8.2. Seqüència ponderada en T2 .....	74
1.8.3. Seqüència ponderada en Difusió (DW) .....	77
1.8.4. Estudi dinàmic amb contrast (EDC).....	78
<b>1.9. SISTEMA D'AVALUACIÓ PI-RADS</b> .....	<b>80</b>
1.9.1. Introducció .....	80
1.9.2. PI-RADSV2.1 .....	82
<b>1.10. RM A L'ESTADIFICACIÓ CLÍNICA</b> .....	<b>87</b>
1.10.1. RMmp en la detecció de malaltia T3.....	89

1.10.2.	Invasió de vesícules seminals .....	90
1.10.3.	Afectació ganglionar.....	90
<b>2.</b>	<b>HIPÒTESI.....</b>	<b>93</b>
<b>3.</b>	<b>OBJECTIUS .....</b>	<b>93</b>
3.1.	Objectiu principal .....	93
3.2.	Objectius secundaris.....	93
<b>4.</b>	<b>MATERIAL I MÈTODES.....</b>	<b>95</b>
4.1.	Instrumentalització.....	95
4.1.1.	Ecògraf i agulles de biòpsia .....	95
4.1.2.	RM de 3Tesla.....	95
4.2.	Disseny de l'estudi .....	95
4.3.	Participants .....	97
4.4.	Descripció de les Variables.....	97
4.4.1.	Variables clíniques i generals .....	97
4.4.2.	Variables radiològiques.....	98
4.4.3.	Variables anatomopatològiques de la biòpsia amb agulla.....	99
4.4.4.	Variables anatomopatològiques de la peça de prostatectomia radical.....	99
4.5.	Comparació entre variables .....	100
4.6.	Procediments .....	102
4.6.1.	RM de pròstata .....	102
4.6.2.	Biòpsies prostàtiques ecoguiades .....	104
4.6.3.	Processament de les mostres de biòpsia d'agulla .....	105
4.6.4.	Processament de les peces de prostatectomia radical.....	105
4.6.5.	Anàlisi anatomopatològic de les biòpsies d'agulla.....	107
4.6.6.	Anàlisi anatomopatològic de la peça de prostatectomia radical .....	107
4.7.	Aspectes ètics .....	108
4.8.	Metodologia estadística.....	109
4.8.1.	Processament de dades .....	109
4.8.2.	Elaboració estadística .....	109
<b>5.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>111</b>
5.1.	Resultats de les variables generals.....	111
5.2.	Resultats de l'anàlisi de les variables relacionades amb la RM multiparamètrica (RMmp) i l'Espectroscòpia (ERM) .....	113
5.2.1.	Seqüència ponderada en T1 .....	113
5.2.2.	Seqüència ponderada en T2 .....	114
5.2.3.	Seqüència ponderada en difusió.....	117
5.2.4.	Estudi dinàmic amb contrast (EDC).....	128
5.2.5.	Estudi espectroscòpic .....	131
5.3.	Resultats de la relació entre la categoria PI-RADS de la RM i les variables AP de les biòpsies i de la prostatectomia radical .....	136
5.4.	Biòpsies analitzades.....	139
5.5.	Resultat de les variables clíniques combinades amb el resultat AP de les biòpsies i de la prostatectomia radical .....	139
5.6.	Resultats del subgrup de pacients que van sortir de la Vigilància Activa (VA) .....	142
<b>6.</b>	<b>DISCUSSIÓ.....</b>	<b>143</b>

<b>6.1.</b>	<b>Influència dels artefactes en la qualitat de la RM .....</b>	<b>143</b>
<b>6.2.</b>	<b>Arguments per fer la RM abans de la biòpsia .....</b>	<b>146</b>
<b>6.3.</b>	<b>Paper de la RM per dirigir la biòpsia .....</b>	<b>149</b>
<b>6.4.</b>	<b>Variables clíniques i càncer de pròstata .....</b>	<b>153</b>
6.4.1.	Tacte rectal (TR) .....	153
6.4.2.	Antigen específic prostàtic (PSA) .....	154
<b>6.5.</b>	<b>Canvis morfològics, funcionals i metabòlics detectats als pacients amb sospita clínica de càncer de pròstata.....</b>	<b>155</b>
6.5.1.	Seqüències ponderades en T1 i T2.....	155
6.5.2.	Paper de l'estudi dinàmic amb contrast .....	156
6.5.3.	La RM Difusió a l'estudi multiparamètric.....	163
6.5.4.	Paper de la Espectroscòpia per RM de protó (ERM 1H) .....	165
<b>6.6.</b>	<b>Comparació de la puntuació PI-RADS de la RM amb els resultats AP de les biòpsies i la PR.....</b>	<b>166</b>
<b>6.7.</b>	<b>Volum tumoral i fals-negatius per RM.....</b>	<b>167</b>
<b>6.8</b>	<b>Aportació del la RM en l'estadificació loco-regional dels pacients amb càncer de pròstata .....</b>	<b>168</b>
6.8.1.	Estadi T2.....	170
6.8.2.	Estadi T3a.....	171
6.8.3.	Estadi T3b.....	179
6.8.4.	Estadi T4.....	181
6.8.5.	Estadi N .....	182
<b>6.9.</b>	<b>Resultat dels pacients que han sortit del programa de vigilància activa (VA).....</b>	<b>185</b>
<b>6.10.</b>	<b>Correlació entre les troballes de la RM i els canvis anatomopatològics subjacents</b>	<b>185</b>
6.10.1.	Diferències tissulars del senyal per RM a la pròstata sana .....	185
6.10.2.	Contingut de la llum glandular .....	188
6.10.3.	Hiperplàsia benigna de pròstata (HBP) .....	189
6.10.4.	Atròfia glandular .....	197
6.10.5.	HBP, atròfia glandular i inflamació.....	199
6.10.6.	Càncer de pròstata .....	203
6.10.7.	Correlació entre la RM i la AP a les vesícules seminals .....	214
6.10.8.	Metàstasi ganglionar tumoral.....	217
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>223</b>
<b>8.</b>	<b>PERSPECTIVES DE FUTUR .....</b>	<b>224</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>227</b>
<b>10.</b>	<b>ANNEX .....</b>	<b>250</b>

## RESUM

### 1. Objectius

El nostre objectiu principal ha estat valorar l'aportació de les imatges morfològiques de la RM de pròstata, l'estudi ponderat en difusió, la perfusió i l'espectroscòpia en el diagnòstic, estadificació i maneig clínic dels pacients amb sospita de càncer de pròstata (per tacte rectal i/o elevació del PSA) correlacionant-les amb els resultats anatomopatològics.

Altres objectius que ens hem marcat han estat:

- Revisar la qualitat dels estudis per RM de la pròstata i analitzar les diferents causes que poden deteriorar-la.
- Argumentar la idoneïtat de realitzar la RM abans de les biòpsies, revisant el seu paper en l'optimització de la indicació de biòpsia o repetició de biòpsia prostàtica guiada amb ecografia transrectal, dirigint-la topogràficament amb aquesta tècnica.
- Revisar per un costat el paper de les variables clíniques (TR i PSA) i per l'altre la puntuació per categories del sistema PI-RADS amb RMmp, confrontant-les amb els resultats anatomopatològics de les biòpsies i de la prostatectomia radical.
- Correlacionar les troballes de la RM multiparamètrica amb l'anatomia patològica final per tal d'entendre i explicar els canvis que es detecten a les diferents modalitats de la imatge de RM.

### 2. Disseny de l'estudi

Vàrem revisar 419 pacients que tenien resultats anatomopatològics per RTU, biòpsia i/o prostatectomia i es van seleccionar aquells que tenien una o més ressonàncies magnètiques realitzades a la nostra institució.

El nostre grup d'estudi es una cohort retrospectiva de 368 pacients valorats de forma multidisciplinària a l'Hospital del Mar, als quals se'ls va fer una o més ressonàncies magnètiques de pròstata, una o més biòpsies prostàtiques i a alguns d'ells una prostatectomia radical (PR) o van rebre tractament radioteràpic.

Només s'han inclòs a la Tesi els pacients que disposaven d'un o més estudis de RM dins d'un interval de temps inferior o igual a 224 dies respecte la biòpsia i/o la prostatectomia. En aquells pacients amb més d'una RM hem seleccionat la més propera a l'estudi anatomopatològic. Ha estat un criteri de selecció o inclusió personal amb el propòsit d'incorporar el màxim nombre de pacients de forma raonable. Hem trobat que l'interval de temps entre la darrera biòpsia i la prostatectomia radical o el tractament radioteràpic ha sigut habitualment de 3-4 mesos i, per l'estudi per imatge de RM, hem considerat que

podíem ampliar aquest temps a 7 mesos (en realitat 224 dies que es el límit on podíem incloure una part dels nostres pacients).

Un total de 321 pacients tenen resultat anatomopatològic per RTU i/o biòpsia amb una RM associada dins l'interval definit.

Un total de 183 pacients tenen resultat anatomopatològic de la peça de prostatectomia radical.

El total dels 368 pacients està format per quatre grups diferents:

1. Pacients amb RM i resultat anatomopatològic de RTU i/o biòpsia, sigui tumoral o no.
2. Pacients amb RM i resultat AP de neoplàsia per biòpsia tractats amb prostatectomia radical (PR).
3. Pacients amb RM i resultat AP de neoplàsia per biòpsia tractats amb radioteràpia i hormonoteràpia (RT+HT).
4. Pacients amb RM i resultat AP de neoplàsia per biòpsia sense possibilitat de rebre un tractament amb intenció radical.

Hem fet una anàlisi de variables clíniques i generals, de variables radiològiques relacionades amb les diferents modalitats de la RMmp i les biòpsies ecoguiades així com de les variables anatomopatològiques corresponents al resultat de les biòpsies amb agulla i al resultat de la peça de prostatectomia radical.

Hem comptabilitzat el nombre de biòpsies i ressonàncies magnètiques per pacient. Hem tingut en compte els diferents artefactes que es poden produir a les diferents seqüències durant l'estudi (sang, moviment, gas, pròtesi metàl·lica...) i hem intentat analitzar la possible repercussió en el diagnòstic final.

Hem revisat els resultats de les variables clíniques (TR i PSA) i els hem confrontat amb els resultats anatomopatològics de les biòpsies i de la prostatectomia radical. Hem comparat la variable clínic-radiològica de puntuació amb el sistema PI-RADS amb els resultats anatomopatològics de les biòpsies i de la prostatectomia radical.

Les variables relacionades amb les diferents modalitats de la RM s'han combinat amb les variables anatomopatològiques relacionades amb la biòpsia (percentatge de tumor dret, percentatge de tumor esquerre, presència d'adenocarcinoma acinar, grau histològic global i grup de grau ISUP-OMS dret i esquerre) així com amb les variables anatomopatològiques relacionades amb la prostatectomia radical (volum tumoral, grau de Gleason del focus dominant, grau histològic global, grup de grau ISUP-OMS i agrupament de grups pronòstics A (ISUP 1 i 2) i B (ISUP 3,4 i 5).

Hem intentat establir la capacitat diagnòstica d'aquestes variables de la RM per separat i combinades amb el sistema PI-RADS i/o amb l'estadificació clínic-radiològica local T i N comparant-les amb el resultat anatomopatològic final.

Hem analitzat un subgrup de pacients amb diagnòstic anatomopatològic de CP de baix risc que han seguit un programa de vigilància activa (VA) comparant les dades clíniques, radiològiques i anatomopatològiques només del subgrup que ha sortit del programa de VA.

També hem analitzat els resultats obtinguts en l'estadificació T i N per ressonància magnètica fent una comparació amb els resultats anatomopatològics (pT i pN) d'acord amb la 8a edició de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging System*.

Totes les dades recollides s'han inclòs a una base de Excel de Microsoft Office per Mac.

S'ha depurat la base de dades identificant errors, corregint-los i confirmant les dades perdudes.

Per a la gestió de les dades i l'anàlisi estadística s'ha utilitzat el programa Stata versió 15.1. (1).

### 3. Resultats

#### 3.1. Relació de les diferents modalitats de RM per separat amb les variables AP de les biòpsies i de la prostatectomia radical (PR)

- Respecte a la seqüència ponderada en T1, del total de 368 pacients, 142 pacients es van fer l'estudi per RM un cop realitzada la biòpsia. D'aquests pacients, 132 (92.9%) van presentar canvis hemorràgics en major o menor grau a la seqüència axial ponderada en T1 al mes, als dos mesos, als quatre mesos i alguns pacients fins als set mesos després de realitzada la biòpsia.
- Respecte a la seqüència ponderada en T2 hem trobat canvis del senyal T2 relacionats amb la presència d'hemorràgia glandular i anomalies a la pseudocàpsula periprostàtica que han condicionat l'estadificació T per RM.

Hem comparat els resultats de l'estadificació clínic-radiològica T de la RM amb l'estadi patològic T (pT) al grup de pacients que han estat tractats amb prostatectomia radical. Els resultats han estat que la RM ha sobreestimat l'estadi T en 12 de 165 pacients (7.27%) i ha subestimat l'estadi T en 29 de 165 pacients (17.58%).

No obstant això, l'estadificació del tumor T per part de la RM concorda amb l'estadificació patològica T (pT) en 124 pacients de 165, que correspon a un 75.15%.

Hem analitzat l'efecte de tenir hemorràgia a la pròstata en el moment de l'estudi per RM amb la discordança i hem vist que la presència d'hemorràgia a la pròstata tendeix a generar més errors en l'estadificació, encara que l'associació no ha sigut estadísticament significativa.

Hem analitzat la relació entre la presència d'afectació de vesícules seminals per RM (crT3b), l'absència agrupada d'afectació de vesícules seminals per RM (crT2 i crT3a) i la presència o no d'infiltració de vesícules seminals per anatomia patològica (pT3b no o pT3b si). Els resultats han mostrat que la RM prediu l'estat de les vesícules seminals



amb alta fiabilitat, i això condueix a plantejar-se realitzar una biòpsia dirigida a pacients seleccionats i també a modificar l'opció de tractament.

Respecte l'anàlisi entre el resultat de la RM i l'estadi ganglionar (N), es van avaluar 78 pacients sotmesos a limfadenectomia durant el procediment quirúrgic de la prostatectomia radical i es va determinar el seu estat patològic (pN). En quant a la validesa diagnòstica, la RM va obtenir una sensibilitat del 20.0% (3/15) que indica que la probabilitat de classificar correctament els ganglis patològics és baixa, però una especificitat del 98.4% (62/63) a l'hora de determinar que els ganglis no significatius per imatge RM són negatius a l'estudi anatomopatològic. Les dades mostren també que el valor predictiu negatiu (VPN) és del 83.8% (62/74) i el valor predictiu positiu (VPP) és del 75.0% (3/4).

Cal destacar que l'estadificació clínic-radiològica N per part de la RM concorda amb l'estadificació patològica N (pN) en 65 pacients de 78, que correspon a un 83.3%.

- Respecte a la seqüència ponderada en difusió hem analitzat les imatges ponderades en difusió amb factor b2000 i factor b3000 quan el tenien, classificant les lesions detectades segons el grau d'hiperintensitat de senyal en lleu, moderada i marcada. El mapa d'ADC l'hem classificat de forma visual qualitativa en funció del grau d'hipointensitat de senyal de les lesions detectades en lleu, moderada i marcada.

Hem avaluat per separat la relació de la gradació del senyal de la lesió predominant amb factor b2000, factor b3000 i mapa d'ADC de la RM Difusió amb les variables AP de les biòpsies i de la prostatectomia radical mitjançant una anàlisi multivariant.

Quan relacionem la intensitat de senyal de la lesió predominant amb factor b2000 amb les variables AP de les biòpsies hem vist que el 84.2% de pacients que mostren moderada intensitat de senyal i el 93.6% de pacients que presenten marcada intensitat de senyal a la RM Difusió tenen adenocarcinoma acinar. També hem observat que a mida que augmenta el percentatge de tumor a les biòpsies augmenta la hiperintensitat de senyal amb factor b2000. Hem detectat una relació estadísticament significativa entre la intensitat de senyal amb factor b2000 i el grup de grau ISUP-OMS quan hem agrupat els grups 1 i 2 (Grup A) i els grups 3,4 i 5 (Grup B).

Quan relacionem la intensitat de senyal de la lesió predominant amb factor b3000 amb les variables AP de les biòpsies hem observat que el 63.6% dels pacients que mostren moderada intensitat del senyal tenen adenocarcinoma acinar a les biòpsies i el 95.1% dels pacients que presenten marcada intensitat de senyal a la RM Difusió tenen adenocarcinoma acinar. Aquestes dades han resultat estadísticament significatives. També hem detectat una relació estadísticament significativa entre la intensitat de senyal amb factor b3000 i el grup de grau ISUP-OMS quan hem agrupat els grups 1 i 2 (Grup A) i els grups 3,4 i 5 (Grup B).

Podem destacar que el 75.0% de pacients amb moderada intensitat de senyal amb factor b3000 tenen un grau histològic global de 3+3=6 i el 25.0% de pacients tenen un grau histològic global de 3+4=7, no identificant cap pacient ISUP 3,4 o 5 amb moderada intensitat de senyal b3000. Resultat rellevant encara que no estadísticament

significatiu que mostra la pràctica absència de pacients amb lesió predominant moderadament hiperintensa que pertanyin a grups de grau de pitjor pronòstic.

L'anàlisi multivariant que creua el grau d'hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de la lesió predominant amb les variables AP de les biòpsies mostra una clara relació estadísticament significativa entre el percentatge de tumor a les biòpsies i el grau d'hipointensitat de senyal al mapa d'ADC.

Pel que fa al grau histològic global de les biòpsies tant al costat dret com a l'esquerra, veiem que existeix una relació estadísticament significativa entre la gradació de la hipointensitat de senyal i el grau histològic global.

Quan relacionem la intensitat de senyal de la lesió predominant amb factor b2000 amb les variables AP de la PR hem vist que a mida que augmenta el volum tumoral augmenta la intensitat de senyal amb factor b2000 de la RM Difusió seguint una tendència rellevant si bé no estadísticament significativa.

També hem pogut observar que quan la intensitat de senyal amb factor b2000 és lleu o moderada a la RM Difusió es pot descartar amb alta probabilitat que es tracti d'un alt grau a la peça de prostatectomia, tant pel que es refereix al focus dominant com a la peça quirúrgica completa. Això pot tenir implicacions terapèutiques rellevants durant la cirurgia, ajudant potencialment a l'uròleg en la presa de decisió de preservació neurovascular en aquesta zona.

Quan relacionem la intensitat de senyal de la lesió predominant amb factor b3000 amb les variables AP de la PR hem vist que quan augmenta el volum tumoral augmenta la intensitat de senyal amb factor b3000 de la RM Difusió seguint una tendència rellevant, si bé no estadísticament significativa. Les dades resulten rellevants encara que no estadísticament significatives quan relacionem la intensitat de senyal amb factor b3000 i l'agrupament dels grups pronòstics A (ISUP 1 i 2) i B (ISUP 3,4 i 5).

L'anàlisi multivariant que creua el grau d'hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de la lesió predominant amb les variables AP de la PR mostra que a mida que augmenta el volum tumoral augmenta la hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de forma estadísticament significativa.

La gradació de la hipointensitat de senyal al mapa d'ADC es correlaciona de forma estadísticament significativa amb el grau histològic global de la peça de prostatectomia i amb el grup de grau ISUP-OMS quan fem l'agrupament dels grups pronòstics A (ISUP 1 i 2) i B (ISUP 3, 4 i 5).

- Respecte l'estudi dinàmic amb contrast (EDC) el mètode d'interpretació que hem utilitzat es la valoració qualitativa. Els tumors mostren una captació precoç del contrast en fase arterial respecte el parènquima prostàtic del voltant a causa de la falta d'estanqueïtat dels vasos tumorals.

Els resultats de combinar les variables AP de les biòpsies amb la positivitats o no de l'estudi dinàmic amb contrast mostren que dels 125 pacients amb estudi dinàmic amb contrast positiu, 116 pacients que corresponen al 92.8% tenen adenocarcinoma acinar a les biòpsies, amb un valor p de 0.010 que resulta estadísticament significatiu.

També podem veure que hi ha una associació estadísticament significativa entre la positivitat de l'estudi dinàmic amb contrast i el grup de grau ISUP-OMS quan fem l'agrupament dels grups pronòstics A (ISUP 1 i 2) i B (ISUP 3, 4 i 5).

L'anàlisi multivariant que creua les variables AP de la PR amb l'estudi dinàmic amb contrast ens permet concloure que l'EDC negatiu s'associa de forma estadísticament significativa amb els tumors de millor pronòstic per grau de Gleason, tant en el focus dominant com a la peça quirúrgica completa com per agrupament ISUP, mentre que la presència de captació de contrast en fase arterial precoç a l'EDC té una relació estadísticament significativa amb els tumors de pitjor pronòstic.

- Respecte la relació entre l'espectroscòpia per RM tumoral o no i els resultats de les variables AP de les biòpsies hem detectat una relació estadísticament significativa entre el percentatge de tumor esquerre de les biòpsies amb l'estudi tumoral per ERM. Aquesta relació al costat dret no és estadísticament significativa i pensem que la causa d'aquesta diferència entre esquerra i dreta (com ens ha passat a altres modalitats) està relacionada amb la recollida de dades del grau histològic global de cada costat de la pròstata per separat.

També hem observat una associació estadísticament significativa entre la presència d'adenocarcinoma acinar a les biòpsies i els canvis metabòlics tumorals per Espectroscòpia.

El grau histològic global de les biòpsies per a cada costat també mostra una associació estadísticament significativa amb el resultat espectroscòpic tumoral.

Respecte la relació entre l'espectroscòpia per RM tumoral o no i els resultats de les variables AP de la PR hem observat que no hi ha una relació estadísticament significativa entre el volum tumoral de la prostatectomia radical i el resultat tumoral de l'Espectroscòpia, tot i que les dades resulten rellevants.

### 3.2. Puntuació PI-RADS de la lesió predominant i variables anatomopatològiques de les biòpsies i de la prostatectomia radical (PR)

- L'anàlisi multivariant entre la puntuació PI-RADS de la lesió predominant amb les variables AP de les biòpsies mostra que hi ha una relació estadísticament significativa entre totes les variables relacionades amb les biòpsies i la categorització PI-RADS per RM.  
Un 100% del pacients categoritzats com PI-RADS 5 tenen adenocarcinoma a les biòpsies i un 90% dels pacients categoritzats com PI-RADS 4 tenen adenocarcinoma a les biòpsies. No obstant això, hi ha un 10% dels pacients categoritzats com PI-RADS 4 que no tenen adenocarcinoma i la raó pot ser perquè no s'hagi incidit a la lesió sospitosa per biòpsia o perquè es tracti d'un fals positiu per patologia benigna.  
Analitzant les dades veiem que quan la puntuació PI-RADS de la lesió dominant a les biòpsies és igual o inferior a 3, en un 88% de casos el grau de Gleason es  $3+3=6$  o  $3+4=7$ . Aquests resultats poden ajudar a decidir entre fer biòpsia per fusió cognitiva i/o vigilància activa.

- L'anàlisi multivariant entre la puntuació PI-RADS de la lesió predominant amb les variables AP de la PR mostra que hi ha una relació estadísticament significativa entre el volum tumoral i la puntuació PI-RADS, per la qual cosa a mida que augmenta el volum tumoral augmenta la puntuació PI-RADS.

Quan a la RM prequirúrgica la puntuació PI-RADS és igual o menor a 3 els pacients mai tenen un grau de Gleason al focus dominant o un grau histològic global de Gleason de la peça de prostatectomia superior a 8 i el 80% tenen un grup de grau ISUP-OMS de bon pronòstic (ISUP 1 i 2). Aquesta dada pot ajudar hipotèticament a la presa de decisions intraoperatòries de preservació neurovascular.

### 3.3. Resultat de les variables clíniques combinades amb el resultat AP de les biòpsies i de la prostatectomia radical

- Quan relacionem el tacte rectal amb el resultat AP de les biòpsies veiem que un 98.9% dels pacients amb tacte rectal positiu tenen adenocarcinoma acinar. No obstant això, també veiem que el 75.8% dels pacients amb tacte rectal negatiu (122 pacients) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

Quan relacionem el tacte rectal amb el resultat AP de la PR podem veure que existeix una associació estadísticament significativa entre el volum tumoral i el tacte rectal. També s'aprecia una associació estadísticament significativa entre el resultat del tacte rectal i el grup de grau ISUP-OMS.

- Quan relacionem els valors de PSA i el resultat AP de les biòpsies veiem que un 73.3% dels pacients amb PSA < 4 ng/ml (11 pacients de 18) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies. També podem observar que l'associació entre els diferents valors de PSA i els diferents grups de grau ISUP-OMS és estadísticament significativa.

Quan relacionem els valors de PSA i el resultat AP de la PR veiem que existeix una associació estadísticament significativa entre el volum tumoral i els diferents valors de PSA i a mida que augmenta el volum tumoral augmenten els valors de PSA.

### 3.4. Resultats del subgrup de pacients que van sortir de la Vigilància Activa (VA)

39 pacients en vigilància activa VA al nostre centre presenten estudis de RM fets a la nostra institució amb un interval de temps inferior o igual 224 dies respecte a la biòpsia.

A 5 pacients d'aquest subgrup se'ls va practicar una prostatectomia radical. Dos pacients van ser categoritzats com PI-RADS 4 per RM, van tenir un estadi patològic pT3a N0 i pT3a N0, al primer l'estadi va ser coincident amb el descrit per RM i al segon, on la RM tenia dubtes entre T2-T3 N0, l'estadi patològic va ser pT3a N0. Destaca un darrer pacient que va ser categoritzat com PI-RADS 3 per RM, va ser operat per paràmetres clínics i el volum tumoral va ser de 0.01cc.

## 4. Correlació radio patològica

Hem fet una correlació de les imatges anatòmiques per RM a les seqüències morfològiques amb l'anatomia patològica benigna que ens ha ajudat a millorar la nostra interpretació de la RM.

També hem pogut fer una correlació de les troballes amb les diferents modalitats d'imatge de RM amb les alteracions anatomopatològiques subjacents tant benignes com malignes, a les biòpsies guiades per ecografia transrectal, a la peça de prostatectomia i als ganglis quan s'han extret, per tal de clarificar el significat de tot allò que detectem per RM ja sigui patologia benigna o maligna.

## 5. CONCLUSIONS

1. La capacitat de les variables clíniques TR i PSA és limitada a l'hora de detectar càncer de pròstata clínicament significatiu i la inclusió de la RM com a variable clínic-radiològica pot ajudar a fer un diagnòstic menys invasiu i més discriminatiu de la patologia prostàtica així com a millorar l'estadificació prèvia al tractament. Així podrem ajudar a evitar un gran nombre de biòpsies innecessàries i alguns tractaments innecessaris que, per una banda milloraran la qualitat de vida dels pacients i per l'altra generaran un important estalvi econòmic en el cost sanitari actual.
2. Recomanem practicar la RM multiparamètrica de pròstata abans de fer la biòpsia prostàtica, tant per evitar les alteracions tissulars que es produeixen després de la biòpsia com per ajudar a discriminar entre pacients candidats o no a biòpsia o repetició de biòpsia i per optimitzar la presa de mostres de la biòpsia amb l'objectiu d'augmentar la detecció de càncer de pròstata clínicament significatiu.
3. A la RMmp, la seqüència ponderada en difusió amb factors b ultra alts (b2000 i b3000) combinada amb el mapa d'ADC és la principal per detectar càncer de pròstata clínicament significatiu. Els factors b ultra alts ajuden a localitzar i interpretar restriccions de difusió menys evidents al mapa d'ADC.
4. L'estudi dinàmic amb contrast és una seqüència essencial que considerem imprescindible i els resultats que hem obtingut li donen un valor pronòstic, donat que ajuda a millorar l'estratificació del risc i el maneig del pacient.
5. El nostre estudi posa de manifest el valor de l'Espectroscòpia per a la detecció de càncer de pròstata clínicament significatiu. Tot i que per raons de tipus pràctic i econòmic, aquesta tècnica ha estat exclosa del sistema PI-RADS, creiem que a les institucions acadèmiques s'ha de seguir utilitzant i millorar la seva aplicació.
6. La correlació radio-patològica permet conèixer millor el substrat anatomopatològic i els mecanismes microscòpics que estan relacionats amb les diferents lesions que podem detectar per ressonància magnètica. Aquest coneixement redunda en un augment de la precisió del diagnòstic per imatge de RM de la pròstata que va més enllà del sistema PI-RADS.

## **ABSTRACT**

### **1. Objectives**

Our main objective has been to assess the contribution of the morphological images of the prostate MRI, diffusion-weighted imaging (DWI), dynamic contrast enhancement (DCE), and MR spectroscopy in the diagnosis, staging, and clinical management of patients with suspected prostate cancer (by digital rectal examination and / or PSA elevation) correlating them with the anatomopathological results.

Other objectives we have set have been:

- Review the quality of MRI studies of the prostate and analyze the different causes which can damage it.
- Argue the suitability of performing MRI before biopsies, reviewing their role in optimizing the indication for biopsy or repetition of guided prostate biopsy with transrectal ultrasound (TRU), directing it topographically with this technique.
- Review on the one hand the role of clinical variables (DRE and PSA) and on the other the score by categories of the PI-RADS system with mpMRI, confronting them with the anatomopathological results of biopsies and radical prostatectomy (RP).
- Correlate the findings of MR imaging with the final pathological anatomy in order to understand and explain the changes that are detected in the different modalities of the MR imaging.

### **2. Study design**

We reviewed 419 patients who had anatomopathological results for TUR, biopsy and/or prostatectomy and those with one or more MRI made in our institution were selected.

Our study group is a retrospective cohort of 368 patients evaluated in a multidisciplinary way at the Hospital del Mar, who had one or more prostate MRI, one or more prostate biopsies, and in some cases a radical prostatectomy (RP) or received radiotherapy treatment.

Only patients with one or more MRI studies were included in the Thesis within a time interval less than or equal to 224 days with respect to the biopsy and/or the prostatectomy. In those patients with more than one MRI, we selected the closest one of the anatomopathological study. It has been a personal selection or inclusion criterion with the purpose of incorporating the maximum number of patients in a reasonable manner. We found that the time interval between the last biopsy and the radical prostatectomy or the radiotherapy treatment has usually been 3-4 months and, for the MRI imaging study, we considered that we could extend this time to 7 months (actually 224 days which is the limit where we could include a part of our patients).

A total of 321 patients have anatomopathological results by TUR and/or biopsy with an associated MRI within the defined range.

A total of 183 patients have anatomopathological results of the piece of radical prostatectomy.

The total of 368 patients consists of four different groups:

1. Patients with MRI and anatomopathological result of TUR and/or biopsy, either tumor or no.
2. Patients with MRI and AP result of biopsy neoplasia treated with radical prostatectomy (PR).
3. Patients with MRI and AP result of biopsy neoplasia treated with radiotherapy and hormone therapy (RT + HT).
4. Patients with MRI and AP result of neoplasm by biopsy without possibility of receive treatment with radical intent.

We have done an analysis of clinical and general variables, of radiological variables related to the different modalities of mpMR and ultrasound-guided biopsies as well of the anatomopathological variables corresponding to the result of the biopsies with needle and to the result of the piece of radical prostatectomy.

We counted the number of biopsies and MRIs per patient. We have taken into account the different artifacts that can be produced in the different sequences during the study (blood, movement, gas, metal prosthesis ...) and we tried analyze the possible impact on the final diagnosis.

We reviewed the results of the clinical variables (DRE and PSA) and compared them with the anatomopathological results of biopsies and radical prostatectomy. We compared the clinical-radiological score variable with the PI-RADS system with the anatomopathological results of biopsies and radical prostatectomy.

The variables related to the different modalities of MRI have been combined with anatomopathological variables related to biopsy (tumor percentage right, tumor percentage left, presence of acinar adenocarcinoma, global histological grade and right and left ISUP-OMS degree group) as well as with the anatomopathological variables related to radical prostatectomy (tumor volume, Gleason degree of the dominant focus, global histological grade, ISUP-OMS grade group, grouping of prognostic groups A (ISUP 1 and 2) and B (ISUP 3,4 and 5)).

We have attempted to establish the diagnostic capability or potential of these MRI variables separately and combined with the PI-RADS system and/or clinical-radiological staging local T and N comparing them with the final anatomopathological result.

We analyzed a subgroup of patients with anatomopathological diagnosis of low risk PC who have followed an active surveillance (AS) program by comparing clinical data, radiological and anatomopathological studies only of the subgroup that has left the program of AS.



We also analyzed the results obtained in the T and N staging by MRI making a comparison with the anatomopathological results (pT and pN) accordingly with the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging System.

All data collected has been included in a Microsoft Office Excel database for Mac.

The database has been debugged, identifying errors, correcting them and confirming the lost data.

The Stata version 15.1 program has been used for data management and statistical analysis (280).

### 3. Results

#### 3.1. Relation of the different modalities of MR separately with the AP variables of biopsies and radical prostatectomy (RP)

- Regarding the T1-weighted sequence, of the total of 368 patients, in 142 patients the MRI study was performed after the biopsy. Of these patients, 132 (92.9%) showed hemorrhagic changes to a greater or lesser degree in the axial T1-weighted sequence at one month, at two months, at four months, and some patients up to seven months after the biopsy was performed.
- Regarding the T2-weighted sequence we found T2 signal changes related with the presence of glandular hemorrhage and abnormalities in the periprostatic pseudo capsule that have conditioned T staging by MRI.

We compared the results of clinical-radiological staging T (crT) of MRI with pathological stage T (pT) in the group of patients who were treated with radical prostatectomy. The results were that MRI overestimated stage T in 12 of 165 patients (7.27%) and underestimated stage T in 29 of 165 patients (17.58%). However, the staging of T tumor by MRI agrees with the pathological T staging (pT) in 124 patients of 165, which corresponds to 75.15%.

We analyzed the effect of having prostate hemorrhage at the time of the MR study with the discrepancy and we saw that the presence of prostate hemorrhage tends to generate more staging errors, although the association has not been statistically significant.

We analyzed the relationship between the presence of seminal vesicles involvement by MRI (crT3b), the grouped absence of involvement of seminal vesicles by MRI (crT2 and crT3a) and the presence or absence of infiltration of seminal vesicles by pathological anatomy (pT3b no or pT3b yes). The results have shown that MRI predicts the condition of the seminal vesicles with high reliability, and this leads to the idea of performing a guided biopsy at selected patients and also to modify the treatment option.



Regarding the analysis between the MRI result and the lymph node stage (N), 78 patients undergoing lymphadenectomy were evaluated during the surgical procedure of radical prostatectomy and their pathological status (pN) was determined. In terms of diagnostic validity, MRI obtained a sensitivity of 20.0% (3/15) indicating that the probability of correctly classifying pathological ganglia is low, but a specificity of 98.4% (62/63) in determining that nonsignificant nodes by MRI imaging are negative to the anatomopathological study. The data also show that the negative predictive value (NPV) is 83.8% (62/74) and the positive predictive value (PPV) is 75.0% (3/4). It should be noted that the clinical-radiological staging N by MRI agrees with the pathological staging N (pN) in 65 patients out of 78, which corresponds to 83.3%.

- Regarding the diffusion-weighted sequence, we analyzed the diffusion-weighted (DW) images with b value 2000 and b value 3000 when they had it, classifying the detected lesions according to the degree of mild, moderate and marked signal hyper intensity. We classified the ADC map visually qualitatively according to the degree of signal hypo intensity of the lesions detected in mild, moderate and marked. We separately evaluated the signal gradation ratio of the predominant lesion with b value 2000, b value 3000, and ADC map of DW MRI with the AP variables of biopsies and radical prostatectomy using a multivariate analysis.

When we relate the signal intensity of the predominant lesion with b value 2000 with the AP variables of the biopsies we have seen that 84.2% of patients showing moderate signal intensity and 93.6% of patients presenting marked signal intensity on DW MRI have acinar adenocarcinoma. We also have observed that as the percentage of tumor in biopsies increases, signal hyperintensity with b value 2000 increases too. We detected a statistically significant relationship between signal intensity with b value 2000 and the group ISUP-OMS degree group when we grouped groups 1 and 2 (Group A) and groups 3, 4 and 5 (Group B).

When we relate the signal intensity of the predominant lesion with b value 3000 with the AP variables of the biopsies we have observed that 63.6% of patients who show moderate signal intensity on DW MRI have acinar adenocarcinoma on the biopsies and 95.1% of the patients who show marked signal intensity on DW MRI have acinar adenocarcinoma. These data have resulted statistically significant. We also detected a statistically significant relationship between the signal intensity with b value 3000 and the ISUP-OMS grade group when we grouped groups 1 and 2 (Group A) and groups 3, 4 and 5 (Group B).

We can highlight that 75.0% of patients with moderate signal intensity with b value 3000 have an overall histological grade of  $3 + 3 = 6$  and 25.0% of patients have an overall histological grade of  $3 + 4 = 7$ , not identifying any ISUP patient 3,4 or 5 with moderate b value 3000 signal intensity. Relevant result though not statistically significant showing the practical absence of patients with predominant lesion moderately hyperintense belonging to worse grade groups prognosis.

The multivariate analysis that crosses the degree of signal hypo intensity on the ADC map of the predominant lesion with the AP variables of the biopsies shows a clear

statistically significant relationship between the percentage of tumor in biopsies and the degree of signal hypo intensity on the ADC map.

Regarding the overall histological grade of the biopsies on both the right and left side, we see that there is a statistically significant relationship between the gradation of the signal hypo intensity and overall histological grade.

When we relate the signal intensity of the predominant lesion to b value 2000 with the AP variables of RP we have seen that as the tumor volume increases, increases the signal intensity with b value 2000 on DW MRI following a relevant trend although not statistically significant.

We have also been able to observe that when the signal intensity with b value 2000 is mild or moderate on DW MRI can be ruled out with a high probability that it is a high degree in the prostatectomy piece, both in terms of the dominant focus and the complete surgical piece. This may have relevant therapeutic implications during surgery, potentially assisting the urologist in making decisions of neurovascular preservation in this area.

When we relate the signal intensity of the predominant lesion with b value 3000 with the AP variables of the RP we have seen that when the tumor volume increases, the signal intensity with b value 3000 on DW MRI increases as well following a relevant trend, although not statistically significant. The data turn out relevant although not statistically significant when we relate the signal intensity with b value 3000 and the grouping of prognostic groups A (ISUP 1 and 2) and B (ISUP 3,4 and 5).

The multivariate analysis that crosses the degree of signal hypo intensity on the ADC map of the predominant lesion with the AP variables of the RP shows that as the tumor volume increases, signal hypo intensity on the ADC map increases too in a statistically significant way.

The signal hypo intensity gradation on the ADC map is correlated in form statistically significant with the overall histological grade of the piece of prostatectomy and with the grouping of prognostic groups A (ISUP 1 and 2) and B (ISUP 3,4 and 5).

- Regarding the dynamic contrast enhancement (DCE) the method of interpretation that we have used is qualitative assessment. Tumors show early uptake of contrast in arterial phase with respect to the surrounding prostate parenchyma due to the lack of tightness of tumor vessels.

The results of combining the AP variables of the biopsies with the positivity or not of the dynamic contrast enhancement show that of the 125 patients with positive DCE, 116 patients corresponding to 92.8% have adenocarcinoma acinar in biopsies, with a p value of 0.010 which is statistically significant. We can also see that there is a statistically significant association between the positivity of the DCE and the ISUP-OMS degree group when we do the grouping of prognostic groups A (ISUP 1 and 2) and B (ISUP 3, 4 and 5).

The multivariate analysis that crosses the AP variables of the RP with the DCE allows us to conclude that negative DCE is statistically significant associated with tumors with the

best prognosis by Gleason grade, both in focus dominant as in the complete surgical piece as per ISUP grouping, while the presence of early arterial phase enhancement in DCE has a statistically significant relationship with the worst prognosis tumors.

- Regarding the relationship between tumor or non-tumor MR Spectroscopy (MRS) and the results of AP variables of the biopsies we detected a statistically significant relationship between the percentage of left tumor in biopsies with tumor study by MRS. This relationship on the right side is not statistically significant and we think that the cause of this difference between left and right (as has happened to others modalities) is related to the collection of data from the overall histological grade of each side of the prostate separately.

We also have observed a statistically significant association between presence of acinar adenocarcinoma in biopsies and tumor metabolic changes by MR Spectroscopy. The overall histological grade of the biopsies for each side also shows a statistically significant association with tumor spectroscopic outcome.

Regarding the relationship between tumor or non-tumor MR Spectroscopy and the results of AP variables of RP we have observed that there is no statistically significant relationship between the tumor volume of radical prostatectomy and the tumor result of MR Spectroscopy, although the data are relevant.

### **3.2. PI-RADS score of the predominant lesion and anatomopathological variables of biopsies and radical prostatectomy (PR)**

- Multivariate analysis of the PI-RADS score of the predominant lesion with the AP variables of the biopsies show that there is a statistically significant relationship among all variables related to biopsies and PI-RADS categorization by MRI.

100% of patients categorized as PI-RADS 5 have adenocarcinoma on biopsies and 90% of patients categorized as PI-RADS 4 have adenocarcinoma on biopsies. However, there are 10% of patients categorized as PI-RADS 4 who do not have adenocarcinoma and the reason may be that the lesion has not been included in the biopsy sample or because it is a false positive for benign pathology.

Analyzing the data we see that when the PI-RADS score of the dominant lesion in the biopsies is equal to or less than 3, in 88% of cases the degree of Gleason is  $3 + 3 = 6$  or  $3 + 4 = 7$ . These results can help clinician decide between cognitive fusion biopsy and/or active surveillance.

Multivariate analysis of the PI-RADS score of the predominant lesion with the AP variables of the RP show that there is a statistically significant relationship between tumor volume and PI-RADS score, so as the tumor volume increases the PI-RADS score increases too.

When in presurgical MRI the PI-RADS score is equal to or less than 3 patients they never have a degree of Gleason in the dominant focus or an overall histological degree of Gleason of the prostatectomy piece over 8 and 80% have a grade group ISUP-OMS of good prognosis (ISUP 1 and 2). This data may hypothetically aid intraoperative neurovascular preservation decision making.

### 3.3. Result of clinical variables combined with AP result of biopsies and radical prostatectomy

- When we relate the digital rectal examination (DRE) to the AP result of the biopsies we see that a 98.9% of patients with positive DRE have acinar adenocarcinoma. However, we also see that 75.8% of patients with negative DRE (122 patients) have prostate adenocarcinoma in the AP result of biopsies.

When we relate the DRE to the AP result of the RP we can see that it exists a statistically significant association between tumor volume and rectal touch. There is also a statistically significant association between the outcome of rectal touch and the ISUP-WHO degree group.

- When we relate the PSA values and the AP result of the biopsies we see that 73.3% of patients with PSA < 4 ng / ml (11 patients of 18) have adenocarcinoma of prostate to the AP result of biopsies.

We can also observe that the association between the different values of PSA and the different ISUP-OMS degree groups is statistically significant.

When we relate the PSA values and the AP result of the RP we see that exists a statistically significant association between tumor volume and different values of PSA and as tumor volume increases PSA values increase.

### 3.4. Results of the subgroup of patients who left Active Surveillance (VA)

39 patients in active surveillance (AS) at our center present MRI studies done at our institution with a time interval less than or equal to 224 days with respect to the biopsy. Radical prostatectomy was performed on 5 patients in this subgroup. Two patients were categorized as PI-RADS 4 by MRI, had a pT3a N0 pathological stage and pT3a N0, in the first the stage coincided with that described by MRI and in the second, where the MRI had doubts between T2-T3 N0, the pathological stage was pT3a N0. It stand out one last patient who was categorized as PI-RADS 3 by MRI, was operated on by parameters clinicians and tumor volume was 0.01cc.

### 3.5. CONCLUSIONS

1. The capacity of the clinical variables DRE and PSA is limited when it comes to detection clinically significant prostate cancer and the inclusion of MRI as a clinical-radiological variable can help make a less invasive and more discriminatory diagnosis of prostate pathology as well as to improve staging. So we can help avoid a large number of unnecessary biopsies and some unnecessary treatments which, on the one hand, will improve the quality of life of patients and, on the other hand they will generate significant economic savings in the current healthcare cost.
2. We recommend performing mpMR before performing the biopsy prostate, both to prevent tissue alterations that occur after the biopsy to help discriminate between patients who are candidates or not for biopsy or repeat biopsy and to optimize biopsy

sampling with the aim of increasing the detection of clinically significant prostate cancer.

3. In mpMR, the diffusion weighted sequence with ultra-high b values (b2000 and b3000) combined with the ADC map is the main one to detect clinically significant prostate cancer. Ultra-high b factors help to localize and read less obvious diffusion restrictions on the ADC map.
4. Dynamic contrast enhancement (DCE) is an essential sequence that we consider necessary and the results we have obtained give it a prognostic value, as it helps to improve risk stratification and patient management.
5. Our study highlights the value of MR Spectroscopy for the detection of clinically significant prostate cancer. Although for practical and economic reasons, this technique has been excluded from the PI-RADS system, we believe that at academic institutions should continue to be used and their application improved.
6. The radio-pathological correlation allows a better understanding of the anatomopathological substrate and the microscopic mechanisms that are related to the different lesions that we can detect on MRI. This knowledge results in an increase in the diagnostic accuracy by MRI of the prostate going further beyond the PI-RADS system.

## INTRODUCCIÓ

## 1. INTRODUCCIÓ

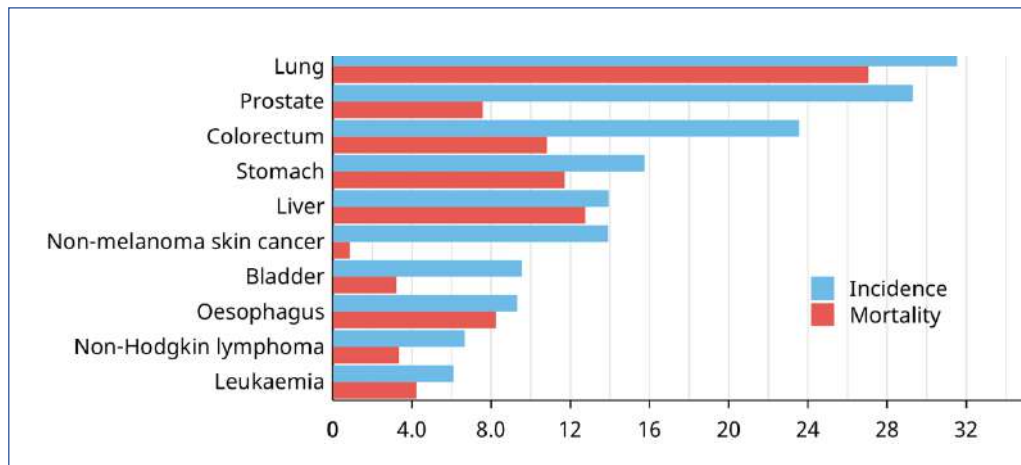
### 1.1. Definició

L'adenocarcinoma de pròstata és un carcinoma invasiu compost per cèl·lules epitelials prostàtiques neoplàsiques amb diferenciació secretora. Les glàndules es disposen en diferents patrons morfològics formant glàndules, cordons, cèl·lules soltes, estructures cribiformes i llençols, en què característicament les cèl·lules basals estan absents.

### 1.2. Epidemiologia

El càncer de pròstata és el segon càncer més diagnosticat i la sisena causa de mort per càncer entre els homes a tot el món, amb aproximadament 1.276.106 (7,1%) nous casos de càncer i 358.989 (3,8%) morts el 2018 (2).

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) proporciona taxes d'incidència i mortalitat del càncer estimades per a tots els països del món a la seva base de dades GLOBOCAN (Gràfica 1), amb les estimacions més recents per al 2018 (2).

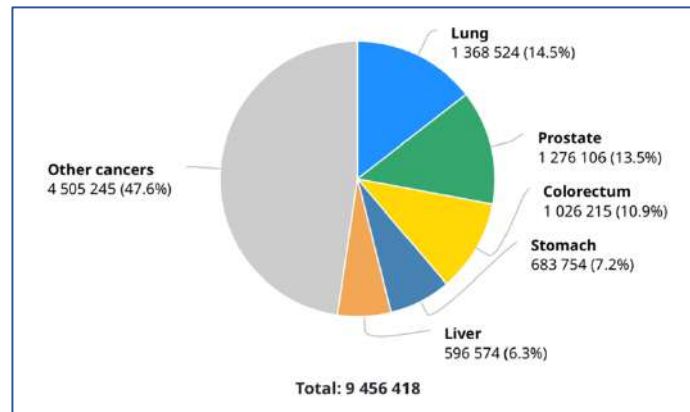


Gràfic 1 - Taxes d'incidència i mortalitat mundials en homes estandarditzades per edat.  
Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>).  
International Agency for Research on Cancer 2020.

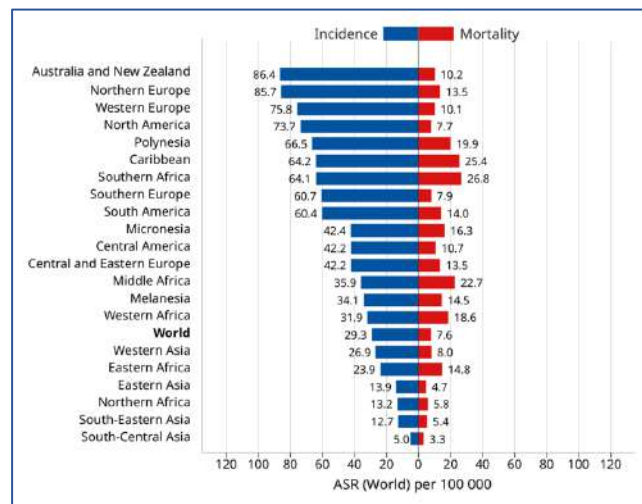
El càncer de pròstata (CP) representa el tumor masculí diagnosticat més freqüentment al món occidental (Gràfica 3).

Segons dades de l'Observatori del Càncer de l'AECC (Associació Espanyola Contra el Càncer), el càncer de pròstata és el primer en incidència entre els homes a Espanya i representa la tercera causa de mort després del càncer de pulmó i el càncer colorectal. A Catalunya és la neoplàsia maligna més freqüentment diagnosticada en homes, excloent-ne els casos de càncer de pell no melanoma.

Espanya, segons dades de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*) ha passat d'una incidència estimada estandarditzada de 28,01/100.000 el 1993 a 70,22/100.000 en 2010. En 2018 es van estimar 31.728 nous casos diagnosticats a Espanya amb 139 casos per cada 100.000 homes.



Gràfic 2 - Nombre de casos nous de càncer en homes, totes les edats 2018.  
Global Cancer Observatory.  
International Agency for Research on Cancer.



Gràfic 3 - Taxes d'incidència i mortalitat per càncer de pròstata estandarditzades per edat.  
Global Cancer Observatory.  
International Agency for Research on Cancer.

El fort increment de la incidència a la majoria de països en les darreres dècades (3) s'atribueix generalment a l'augment de la detecció de neoplàsies de pròstata indolents (és a dir, l'ús de proves d'antigen específic de la pròstata [PSA] com a eines de detecció) (4), una exposició potencialment augmentada a factors de risc desconeguts (5) acompanyats d'una disminució sostinguda de la mortalitat (6), que a Espanya va començar a finals dels anys noranta (7).

El CP es considera generalment una malaltia dels homes grans. A Espanya, l'edat mitjana del pacient a la mort el 2015 va ser de 80,6 anys (8). No obstant això, es produeix un nombre creixent de nous diagnòstics en homes de 65 anys i la incidència en aquests grups d'edat augmenta a un ritme més elevat que el dels grups d'edat més avançats (3). Alguns autors han suggerit que el CP que afecta els homes més joves pot constituir un subtipus clínic diferent; en aquest sentit, els factors genètics tenen un paper més rellevant en aquest subgrup (9), i diversos estudis clínics han informat que el CP d'etapa avançada d'inici precoç té un pronòstic més pobre i una supervivència menor que els tumors diagnosticats en grups d'edat més avançada (3,10,11).



Dades recents indiquen que a partir dels 30 anys s'inicia la transformació maligna de les glàndules prostàtiques i que el 20-25% de pacients menors de 50 anys tenen algun focus de càncer a les glàndules (12).

S'espera que la càrrega mundial de càncer de pròstata creixi fins a gairebé 2,3 milions de casos nous i 740 000 morts el 2040 simplement a causa del creixement i l'envelliment de la població (2).

L'edat avançada, la raça negra i els antecedents familiars de la malaltia són els únics factors de risc ben establerts per al càncer de pròstata (13). Hi ha algunes evidències sobre el greix corporal, l'alçada assolida per a adults, els lactis, la dieta rica en calci i les baixes concentracions de seleni i alfa-tocoferol plasmàtics que augmenten el risc de càncer de pròstata (14).

Estudis anteriors van reportar variacions internacionals importants en la incidència de càncer de pròstata a llarg termini i en les tendències i taxes de mortalitat. Es creu que aquestes variacions reflecteixen diferències regionals en la distribució de poblacions amb un grau variable de susceptibilitat genètica (per exemple, africans amb més risc i asiàtics amb menys risc) i en la disponibilitat i accés a l'assistència mèdica (15), especialment diferències regionals en el diagnòstic de càncers latents mitjançant cribratge basat en antigen específic de la pròstata (PSA) i cirurgia per a una hiperplàsia benigna de pròstata (16).

Cal destacar que les taxes d'incidència del càncer de pròstata als EUA i Canadà van disminuir notablement seguint les recomanacions del *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) contra el cribratge de càncer de pròstata basat en PSA per a homes de 75 anys el 2008 (17) i per a tots els homes el 2012 (18). Aquests descensos es van limitar a la malaltia en un estat inicial, mentre que la incidència en un estadi avançat va augmentar (19–23).

Seguint les recomanacions de l'USPSTF contra el cribratge basat en PSA, moltes organitzacions de salut pública d'arreu del món han actualitzat les recomanacions de cribratge del càncer de pròstata. Als Estats Units, l'*American Cancer Society* el 2010 (24) i l'*American Urological Association* el 2009 (25) van recomanar que els homes amb risc mitjà, amb edat de 50 anys i amb esperança de vida de deu anys més, decidissin sobre les proves de PSA després d'haver estat informats sobre els avantatges, les incerteses i els riscos associats a les proves. El 2018, la USPSTF va revisar les seves directrius i va recomanar la presa de decisions informada per a persones d'entre 55 i 69 anys a partir de dades de seguiment de 13 anys sobre els beneficis addicionals del cribratge de l'assaig aleatori europeu (26).

L'Associació Europea d'Urologia va recomanar a l'any 2013 que es pogués oferir un cribratge de PSA a homes amb esperança de vida d'almenys 10 anys (27). D'altra banda, l'*European Code Against Cancer*, elaborat per l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC), no recomana el cribratge del càncer de pròstata (28).

Katy J.L. Bell i col. van fer una revisió sistemàtica de la prevalença del càncer de pròstata incidental a estudis d'autòpsia utilitzant només dades de grans estudis primaris de gran qualitat i van corroborar les estimacions generals de prevalença específica per edat de les altres revisions. Van concloure que com més acuradament busquem el càncer de pròstata, més probabilitats tenim de trobar-lo. Avaluar amb el sistema de classificació de puntuació de Gleason, va més que duplicar les probabilitats de trobar càncer i, tot i que no és estadísticament significatiu, es va estimar que l'ús d'una tinció immunohistoquímica específica per ajudar al diagnòstic, va augmentar les probabilitats més de tres vegades. Consideren els seus resultats estimacions conservadores i que la veritable taxa de prevalença de càncer pot ser encara més elevada (29). Això reforça la màxima que "qualsevol excusa per biopsiar la pròstata té una excel·lent possibilitat edat-dependent de ser positiva" (30). Això és més cert que mai, ja que la pràctica patològica recent augmenta la probabilitat de fer-ne un diagnòstic de càncer.

La discrepància entre el nombre de diagnòstics de CP i el nombre de morts associades a CP reflecteix la dificultat per identificar el petit nombre de pacients que alberguen càncer de pròstata clínicament significatiu (CPcs).

### 1.3. Mètodes diagnòstics

El diagnòstic actual del càncer de pròstata es basa en una triada diagnòstica que consta d'una primera fase de cribatge basada en l'anàlisi dels nivells de PSA (Prostate Specific Antigen o Antigen Específic Prostàtic) en sèrum, el tacte rectal i una fase diagnòstica, la biòpsia prostàtica ecoguiada.

#### 1.3.1. Tacte rectal

La majoria de CP es troben a la zona perifèrica i poden ser detectats per tacte rectal (TR) quan el volum és  $\geq 0,2$  ml. En aproximadament el 18% dels casos, el CP es detecta només per un TR sospitós, independentment del valor de PSA (31). Un TR sospitós en pacients amb un valor de PSA  $\leq 2$  ng/ml té un valor predictiu positiu del 5-30% (32). Un TR anormal s'associa amb un major risc de tenir un grau de Gleason més alt i és una indicació per realitzar la biòpsia (33,34).

#### 1.3.2. PSA

El PSA és una proteasa serina similar a la quimotripsina regulada per andrògens, que forma part de la família de les proteases conegudes com a cal·licreïnes codificades per un cúmul de gens ubicats al cromosoma humà 19q13.4,5,6 (35,36) i, per tant, també s'anomena cal·licreïna humana (hK). El PSA se sintetitza a nivells alts a l'epiteli ductal i acinar de la pròstata (37). Es troba en teixit prostàtic normal, hiperplàstic, tumoral primari i tumoral metastàtic. Es segrega cap a la llum dels conductes prostàtics mitjançant exocitosi i esdevé un component del plasma seminal, arribant al sèrum per difusió des de les cèl·lules luminals a través de la membrana basal epitelial i de l'estroma prostàtic, podent travessar la membrana basal capil·lar i les cèl·lules epitelials i introduir-se en els limfàtics (38).

El PSA actiu enzimàticament es confina normalment a la glàndula prostàtica mitjançant una arquitectura glandular prostàtica ajustada i ordenada. En conseqüència, només algunes fuites de PSA a la circulació i la seva concentració sèrica ( $<4$  mg/L) és un milió de vegades inferior a la del plasma seminal (0,5-5 g/L) (39).

El PSA total sèric mesurable (PSAt) comprèn una forma complexa (PSAc, 70-90%), lligada a inhibidors de la proteasa (principalment alfa1-antiquimotripsina) i una forma no complexa (PSA lliure o PSAll) (40). Recentment s'ha descobert que el PSA lliure existeix en almenys tres formes moleculars: proPSA, PSA benigne (PSAB) i PSA inactiu intacte (PSAi), constituint aproximadament el 33%, el 28% i el 39% del PSA lliure respectivament (41). El PSAB és una forma degradada de PSA que és idèntica al PSA madur natiu amb 237 aminoàcids però que conté dues escissions d'enllaços peptídics interns a Lys182 i Lys145. Estudis immunohistoquímics han demostrat que el PSAB s'expressa preferentment a la zona de transició de la pròstata i s'associa amb una hiperplàsia patològica benigna de pròstata (HBP) (42).

El 1991, Catalana i col·ls van reportar un estudi a gran escala basat en la població que examinava l'ús del PSA i el tacte rectal (TR) per al cribatge de CP (43). Aquest estudi va demostrar que els valors de PSA sèric eren un complement útil al TR per a una millora en la detecció del CP.

La FDA va aprovar oficialment el PSA per a la detecció de CP el 1994, definint 4,0 ng/ml com el límit superior de la normalitat. Després de la seva introducció clínica, aviat es va descobrir que al voltant del 20% dels pacients amb CP tenien un valor de PSA total inferior a 4 ng/ml (44).

El PSA total (PSAt) normal estàndard internacional actual entre 0,0 ng/ml i 4,0 ng/ml no té en compte els canvis de PSA relacionats amb l'edat, a causa de les variacions en el volum de la pròstata relacionades amb el desenvolupament de la hiperplàsia benigna de pròstata (HPB). Al començament de la història del PSA, els investigadors van introduir el concepte de PSA total ajustat

per edat. Partin va confirmar l'augment de l'especificitat dels intervals de PSA ajustats per edat. Va trobar que la detecció potencial de CP va augmentar un 18% en homes més joves i va disminuir en un 22% en homes grans (44).

En diversos estudis s'ha informat que hi ha una associació entre els valors basals de PSA a una edat jove i el risc de CP. Aquest PSA basal augmentat també s'associa amb característiques tumorals més agressives i una major taxa de progressió bioquímica després del tractament. Loeb i col·ls van examinar la utilitat de la determinació del PSA basal en 13.943 homes menors de 60 anys en un gran assaig prospectiu de detecció de CP als Estats Units, en què es va fer una biòpsia per a un PSA > 2,5 ng/ml o troballes sospitoses al TR (45). Els homes de 40 anys d'alt risc amb un PSA basal entre 0,7 ng/ml (mediana específica per edat) i 2,5 ng/ml tenien un risc de CP 14,6 vegades superior en comparació amb aquells amb un PSA basal inferior a la mediana específica per edat. De la mateixa manera, els homes de 50 anys amb un PSA de 0,9 ng/ml (mediana específica per edat) a 2,5 ng/ml tenien un risc de CP 7,6 vegades superior, en comparació amb els homes de 50 anys amb un PSA inferior a la mediana específica per edat.

Per tant, la determinació del PSA basal pot ser útil per a l'estratificació del risc i per individualitzar els protocols de detecció.

Les guies de l'Associació urològica nord-americana van desaconsellar les proves rutinàries de PSA per a homes asimptomàtics de risc mitjà menors de 55 anys (46). Per a altres persones amb un risc més elevat (per exemple, aquells amb antecedents familiars o de raça afroamericana) es van recomanar decisions individualitzades, especialment per a aquells amb antecedents familiars de CP d'inici precoç (abans dels 55 anys) i/o CP en múltiples parents de primer grau o en diverses generacions.

Tot i que alguns homes entre 40-50 anys i principis dels cinquanta es beneficiaran de les proves de PSA, l'evidència suggereix que els danys probablement superaran els beneficis a la majoria dels homes amb un risc mitjà.

- **PSA lliure**

Part del PSA circulant no forma complexos amb antiproteases sèriques, com ara inhibidors de proteasa serina i altres classes d'antiproteases (47). Aquesta forma de PSA es va definir com a PSA lliure (PSAll). La importància clínica del PSA lliure es va investigar com a proporcionalment relacionada amb el PSA total. Es va trobar que els homes amb CP tenen una proporció inferior de PSA lliure respecte al total (ràtio de PSA lliure) que els que no en tenen. Catalana i col·ls van ser els primers a demostrar la seva utilitat en 773 homes amb valors de PSA de 4-10 ng/ml i TR normal (48). El seu estudi, va incloure 773 homes amb un valor de PSA entre 4 ng/ml i 10 ng/ml i un TR normal i es va mesurar el PSA lliure i total abans de la biòpsia de pròstata. L'ús d'un límit inferior al 25% va donar una sensibilitat del 95%, tot reduint les biòpsies innecessàries en un 20%; la seva associació era independent de PSA total.

Després d'aquestes dades preliminars, diversos estudis van confirmar la correlació d'un percentatge de PSA lliure més baix amb una major probabilitat de CP en biòpsia i van obrir el camí a l'aprovació per la FDA de la ràtio de PSA lliure per al seu ús en el rang de PSA 4-10 ng/ml (49,50). Després de l'evidència preliminar, altres investigadors van avaluar el rendiment clínic de la ràtio PSA lliure/PSA total per a altres intervals. Partin i col·ls van demostrar que el percentatge de PSA lliure té un bon rendiment per a diferents intervals. Un valor de tall de PSA lliure <20% va tenir una sensibilitat del 95% en una cohort de 219 homes amb nivells de PSA de 2-20 ng/ml (51). En d'altres estudis es va establir la utilitat de la ràtio de PSA lliure en el rang de PSA 2-4 ng/ml. Catalana i col·ls van trobar que amb un valor de tall < 27%, la sensibilitat era del 90% i es podien reduir un 18% de les biòpsies innecessàries (52). Van demostrar que la ràtio de PSA lliure es podia utilitzar per predir una futura diagnosi de càncer agressiu (53). De fet, van trobar que els homes amb resultats patològics adversos (estadi clínic T3, ganglis limfàtics o metàstasi òssia, puntuació Gleason > 7)

tenien una ràtio de PSA lliure significativament inferior fins a 10 anys abans del diagnòstic que aquells amb patologia més favorable ( $p = 0,008$ ), mentre que el PSA total no va diferenciar entre els grups.

Finalment, segons alguns autors, la ràtio de PSA lliure podria ajudar els uròlegs en el procés de presa de decisions després d'una biòpsia inicial negativa, ja que la ràtio de PSA lliure va tenir el millor rendiment a la segona o tercera biòpsia o més (54,55).

La ràtio de PSA s'ha d'utilitzar amb precaució perquè pot estar afectada negativament per diversos factors preanalítics i clínics (per exemple, inestabilitat de PSA lliure a 4°C i a temperatura ambient, característiques d'assaig variables i HBP concomitant a pròstates grans) (56). Tot i això, continua tenint un valor per estratificar el risc de CP en homes amb un PSA total de 4-10 ng/ml i un TR negatiu. El càncer de pròstata es va detectar per biòpsia en el 56% dels homes amb PSA lliure/PSA total <0,10, però només en el 8% amb PSA lliure/PSA total > 0,25 ng/ml (52).

La ràtio de PSA no té cap ús clínic si el PSA sèric total és > 10 ng/ml o durant el seguiment del CP conegut.

Finalment, la manipulació prostàtica (TR, biòpsia i instrumentació uretral) augmenta el component de PSA lliure del PSA total i, com passa amb el PSA total, la variabilitat entre assaigs és un problema potencial quan es compara el rendiment diagnòstic del PSA lliure entre estudis.

- **Densitat del PSA**

El concepte de densitat de PSA (DPSA) va ser introduït per Benson i col·ls basant-se en que el teixit del CP allibera més PSA per unitat de volum que el teixit de la HBP. Com que el PSA està influenciat pel volum de la pròstata, van introduir el concepte de correlació de PSA i volum prostàtic (57). La densitat del PSA es defineix com el PSA sèric total dividit pel volum de la pròstata, determinat per la mesura realitzada amb ecografia transrectal (ETR).

Com més gran sigui la densitat del PSA, més probable és que el CP sigui clínicament significatiu. Avui un dels valors de tall més utilitzats és el 0,15. No obstant això, els darrers anys s'han plantejat dubtes sobre la utilitat clínica de la densitat del PSA. El valor de la DPSA pot ser limitat, ja que depèn molt de l'operador que realitzi la mesura del volum prostàtic i a més, el volum de la pròstata en homes amb HBP no sempre es correlaciona amb els valors sèrics de PSA, ja que es registren variacions entre individus en funció de la proporció del component epitelial respecte el component estromal. Catalana i col·ls van detectar que utilitzant el valor de tall de 0.15 es deixarien de detectar gairebé el 50% dels càncers.

Més enllà del seu ús en el cribratge, la DPSA també prediu l'agressivitat del CP. Per exemple, Kundu i col·ls van demostrar que l'augment de la DPSA es va associar a un major risc de malaltia no òrgan confinada, puntuació de Gleason  $\geq 7$  i augment del volum tumoral després de la prostatectomia radical (58). Pacients amb CP i una DPSA baixa (<0,15), sense patró Gleason 4 o 5, amb menys de tres cilindres de biòpsia positius i una afectació <50% de qualsevol cilindre de biòpsia eren més propensos a tenir càncer sense significat patològic (59). Koe i col·ls van examinar retrospectivament la capacitat de la DPSA preoperatòria per predir els resultats patològics i oncològics en pacients amb CP d'alt risc que van ser sotmesos a prostatectomia radical (PR), i van trobar que la DPSA podria ser un predictor independent de característiques patològiques avançades i recurrència bioquímica en pacients amb CP d'alt risc tractats amb PR. La DPSA es pot utilitzar per fer una estratificació del risc dels pacients amb CP d'alt risc (60).

### 1.3.3. Biòpsia prostàtica

El PSA és una proteïna secretada per les glàndules prostàtiques. Quan els nivells de PSA en sèrum se situen per sobre de 4ng/ml i/o quan el pacient presenta un tacte rectal sospitós, l'uròleg determina la necessitat de practicar una biòpsia, que permetrà establir el diagnòstic definitiu del

mateix pacient.

Actualment, l'única forma definitiva de confirmar la presència de CP és mitjançant l'anàlisi patològica de mostres de teixit obtingudes a partir de la biòpsia de la pròstata. Convencionalment, les biòpsies de pròstata impliquen l'extracció sistemàtica de 12 o més mostres de teixit de diferents parts de la pròstata de forma guiada per ecografia transrectal (ETR). Aquest procediment es coneix sovint com a biòpsia sistemàtica "cega" perquè la imatge per ultrasons ofereix una diferenciació de contrast dels teixits limitada entre càncer de pròstata i altres alteracions benignes.

Es coneix que les biòpsies sistemàtiques de pròstata guiades per ecografia provoquen una sobre detecció de càncer clínicament no significatiu que condueix a un possible tractament excessiu i a una subdetecció de càncer clínicament significatiu que pot resultar letal (64–66).

La imatge multiparamètrica per RM (RMmp) proporciona una millor visualització i localització del càncer de pròstata clínicament significatiu en comparació amb la imatge ecogràfica (67).

- **Biòpsia guiada per RM intra *gantry***

Les lesions identificades a la RM com a sospitoses d'acollir CP es poden biopsiar de forma dirigida dins del *gantry* de la RM.

En una cohort de 265 pacients amb una biòpsia transrectal prèvia negativa, Hoeks i col·ls (68) van utilitzar la biòpsia intra *gantry* guiada per la RM amb una ràtio de detecció de càncer del 41%, el 87% dels quals van ser clínicament significatius. En una revisió sistemàtica realitzada per Overduin i col·ls (69), que incloïa 10 estudis, la biòpsia intra *gantry* guiada per RM va detectar CP entre el 8% i el 59% (mitjana: 42%) i del 81% al 93% dels càncers detectats van ser clínicament significatius. Els avantatges d'aquesta tècnica són l'orientació precisa de la lesió, la documentació precisa del lloc de la mostra de biòpsia, l'obtenció de menys cilindres per a cada pacient i l'augment de la detecció de tumors clínicament rellevants. Tanmateix, s'han reportat una àmplia gamma de durades del procediment, en gran mesura depenent del nombre de mostres extretes i de l'experiència de l'operador (70,71). El repte més gran d'aquesta tècnica es disminuir el temps del procediment, ja que augmenta el malestar del pacient i augmenta les despeses (68,72).

- **Biòpsia prostàtica de fusió guiada ecogràficament**

Les biòpsies de pròstata dirigides mitjançant la fusió de les imatges de la RM amb les imatges de l'ecografia ofereixen una alternativa viable i rendible a la biòpsia guiada dins de la RM. La imatge de fusió combina la imatge en temps real i el cost-efectivitat de l'ecografia amb les capacitats de detecció i localització de lesions de la RM per al diagnòstic del càncer de pròstata.

En un primer moment es porta a terme una RM multiparamètrica de pròstata al pacient, la qual representa els aspectes anatòmics i funcionals de la glàndula. En un segon temps el radiòleg analitza les imatges de la RM i avalua aquells focus que considera poden albergar CP clínicament significatiu i emet un informe. En un tercer moment les regions d'interès clínicament sospitoses (ROIs) s'alineen amb les imatges ecogràfiques durant el procediment, ja sigui de forma cognitiva o en temps real de forma algorítmica fent servir un programa de fusió d'imatge



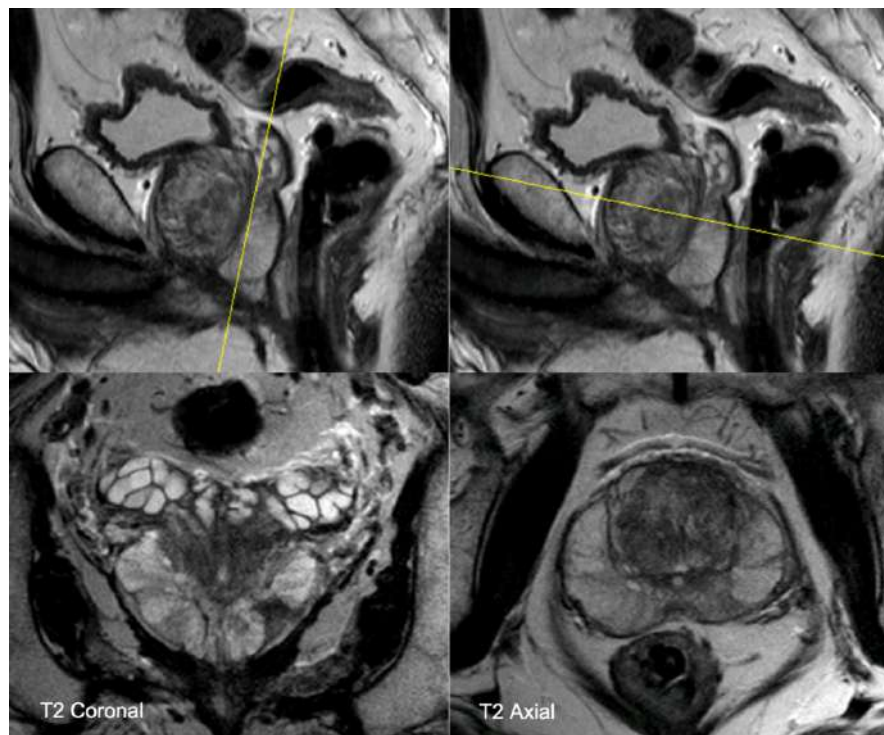
#### 1.4. ANATOMIA DE LA PRÒSTATA PER RM

La glàndula prostàtica és un òrgan de forma cònica ubicat a l'espai subperitoneal, anterior al recte i posterior a la sínfisi púbica. La base del con està unida al coll de la bufeta urinària i la uretra prostàtica discorre a prop de la superfície anterior de la base. L'apex descansa a la superfície superior del diafragma urogenital i contacta amb la superfície medial dels músculs elevadors de l'anús (77).

La pròstata normal mesura aproximadament 4x3x3 cm i pesa aproximadament de 15 a 20 grams (78). El volum mitjà mesurat per la imatge de RM en un grup de 420 voluntaris sans entre 21 i 25 anys va ser d'11,5 ml (rang, 1,6-20,6). En canvi, en 503 pacients amb imatge RM i una mitjana d'edat de 60 anys (rang, 38-83), el volum mitjà de la pròstata va ser de 39,6 ml (rang, 13,0-169,8).

A la imatge RM, el pla coronal s'inclina paral·lelament a la superfície rectal i el pla axial s'adquireix perpendicularment a aquest (Figura 5). Aquest pla coronal discorre paral·lel al pla de la uretra distal, que és el pla anatòmic que McNeal va utilitzar per descriure les relacions de les diferents zones de la pròstata (81).

Utilitzem unes convencions generals quan ens referim a la pròstata en seccions patològiques o en imatges. La pròstata es divideix en tres parts aproximadament iguals al llarg de la seva extensió craniocaudal, la base, la porció mitja i l'apex. No hi ha delimitadors anatòmics entre aquestes parts.



*Figura 1 - Imatges de RM ponderades en T2 que mostren l'orientació de l'estudi en el pla sagital per tal d'adquirir imatges coronals i l'orientació perpendicular a aquest per adquirir l'estudi axial*

En una sèrie d'articles a partir de finals dels anys seixanta i abastant els anys setanta i vuitanta, John McNeal va ser pioner en una nova comprensió anatòmica de la pròstata basada en zones en lloc de lòbuls (79,80), que es va conèixer com anatomia zonal de la pròstata i el seu segueix sent el model anatòmic actual (81). McNeal va descriure 4 zones diferents de la pròstata, la zona perifèrica (ZP), la zona central (ZC), la zona de transició (ZT) i l'estroma fibromuscular anterior

(EFMA). L'anàlisi de McNeal de l'anatomia i la histologia de la pròstata va ser oportuna per a la radiologia, perquè els primers estudis sobre imatge digital per ressonància magnètica (RM) sorgits als anys vuitanta es van beneficiar d'aquesta nova anatomia zonal de la pròstata. Abans de la RM, la tomografia computeritzada (TC) i l'ecografia tenien una capacitat limitada de representar l'anatomia zonal de la pròstata (82,83).

#### 1.4.1. La uretra prostàtica i el verumontanum

La uretra prostàtica és el punt de referència anatòmic principal per descriure tota la anatomia topogràfica de la pròstata. La uretra està formada per dos segments, uretra proximal i uretra distal, cadascun dels quals mesura aproximadament 15 mm de longitud i estan separats pel verumontanum. Quan es valora en el pla sagital, la uretra fa una angulació de 350 en el punt mig del seu curs des del coll vesical (proximal) fins a l'àpex (distal), immediatament proximal al verumontanum (45–48). L'angulació pot ser variable entre individus i es veu afectada pel desenvolupament d'hiperplàsia benigna de pròstata (HBP).

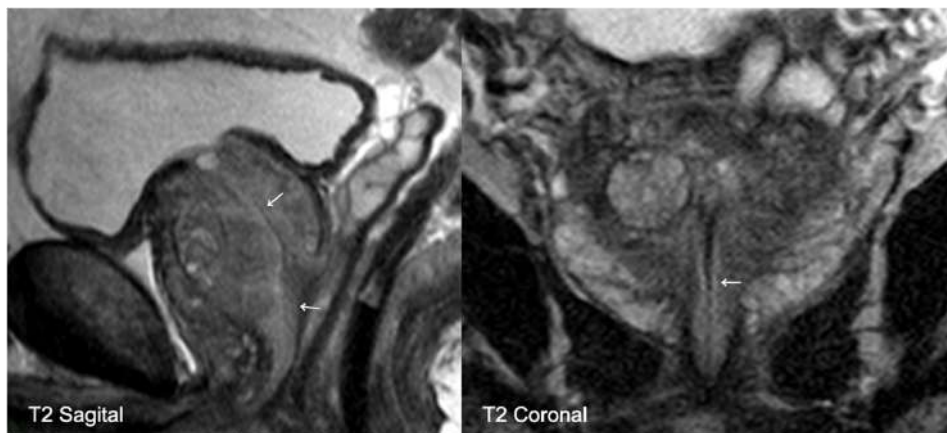


Figura 2 - Imatge sagital ponderada en T2 que mostra el trajecte uretral a dins de la glàndula (sagetes) amb l'angulació mitja característica. La imatge coronal mostra la uretra prostàtica distal (sageta).

L' esfínter uretral preprostàtic (intern) és un esfínter de múscul llis que embolcalla completament la uretra proximal des de la base de la glàndula fins la base del verumontanum. La regió glandular periuretral està constituïda per conductes minúsculs dispersos i sistemes acinars inefectius limitats pel múscul llis periuretral de l'esfínter preprostàtic (46). Anteriorment, les fibres de l'esfínter uretral preprostàtic no formen anells complets i acaben dins del teixit de l'estroma fibromuscular anterior (EFA).

La paret uretral està constituïda per fibres de múscul llis orientades longitudinalment. Envoltant aquesta capa muscular longitudinal interna, hi ha una altra capa muscular estriada de disposició circular. Les dues capes constitueixen l'anomenat esfínter uretral intern (EUI), que s'estén des del coll de la bufeta fins al final de la uretra membranosa. L'EUI presenta el gruix màxim a nivell proximal, al coll de la bufeta, i aquest gruix es redueix progressivament a mesura que s'estén cap a la uretra membranosa. L'EUI envolta la uretra membranosa al llarg de tota la seva circumferència. A la cara anterior l'EUI es fusiona amb l'estroma fibromuscular anterior (EFA).

Els dos conductes ejaculadors discorren en un pla paral·lel a la uretra distal i s'obren a la llum uretral a l'utricle prostàtic. L'utricle prostàtic es una vesícula piriforme que ocupa el centre i la base de la pròstata i que és la resta dels conductes de Müller en l'home.

El verumontanum és una zona prominent de teixit glandular-estromal que sobresurt de la paret uretral posteriorment cap a la llum (46,48). El verumontanum es disposa al segment uretral distal amb la base a nivell de l'angulació uretral (47). Distal al verumontanum, la uretra distal es troba

parcialment envoltada per musculatura estriada que forma una banda semicircular discontinua posteriorment, on els seus feixos s'ancoren a la superfície anterior de la zona perifèrica (49).

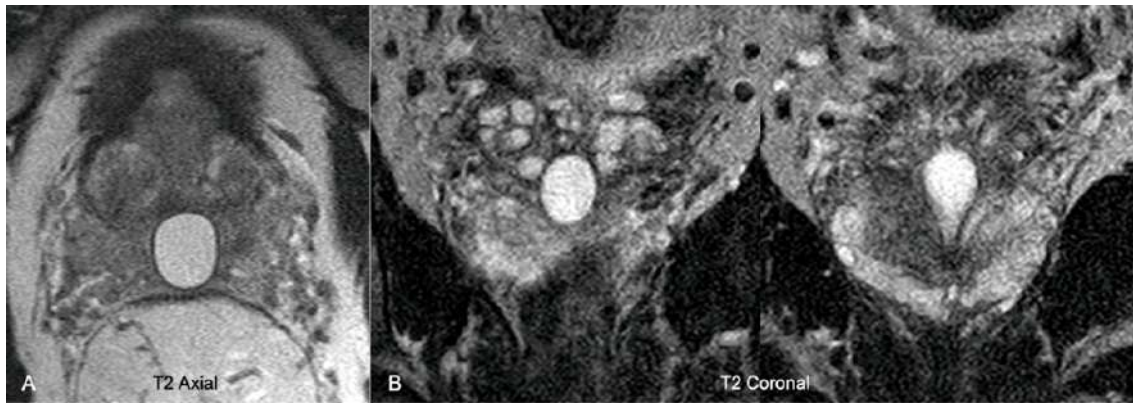


Figura 3 - Quist d'utricle. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra formació quística ubicada a utricle prostàtic. B) Imatges coronals ponderades en T2 que demostren millor la dilatació quística de l'utricle i la relació anatòmica amb les estructures adjacents.

Aquesta musculatura estriada es fusiona en un punt més distal amb l'esfínter uretral extern o distal (EUE), més enllà de l'àpex prostàtic (47). L'EUE es localitza distal a l'àpex prostàtic en estreta relació anatòmica amb el sòl pelvià però es independent de la musculatura del sòl pelvià (50,51). Envoltat la uretra membranosa i s'estén des de l'àpex prostàtic fins a l'entrada de la uretra en el bulb penià (Fig. 4). La longitud de la uretra membranosa es variable i oscil·la entre els 6 a 24 mm. Una major longitud s'associa a una recuperació més ràpida de la continència urinària després de la cirurgia. La lesió de l'esfínter durant la resecció transuretral (RTU) prostàtica o més habitualment durant la prostatectomia radical (PR), pot causar incontinència urinària (49,51).

La uretra es pot delimitar habitualment per RM (Figura 8). La uretra distal és més fàcil de veure i presenta un centre d'alta intensitat de senyal envoltat de la paret muscular de menor intensitat del senyal i del teixit periuretral (52,53).

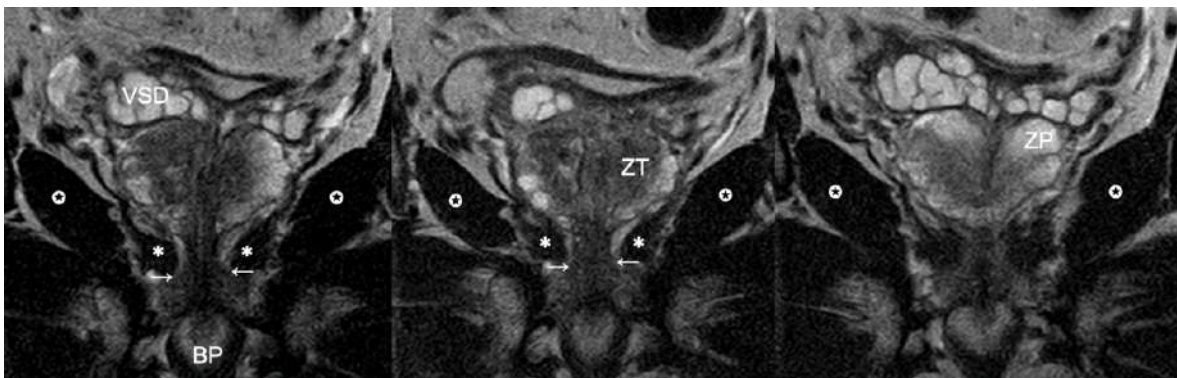


Figura 4 - Imatges coronals ponderades en T2 que mostren la uretra membranosa des de l'àpex prostàtic fins arribar al bulb penià (BP). ZP, zona perifèrica; ZT, zona transicional; VSD, vesícula seminal dreta; musculatura elevadora de l'anus (\*); múscul obturador intern (⊗).



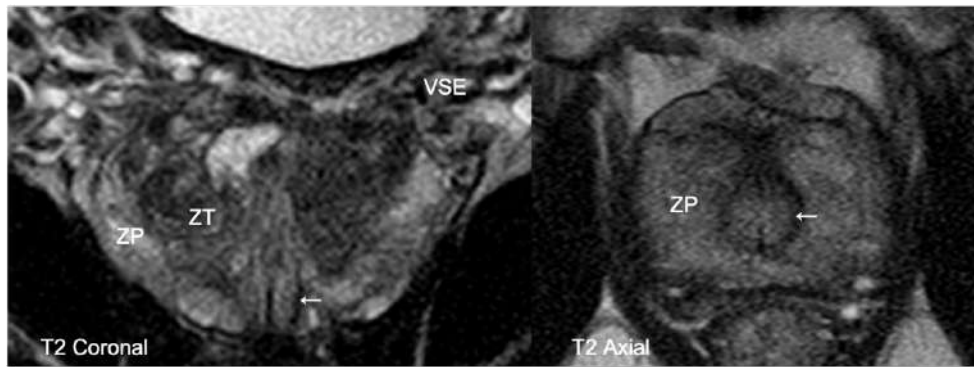


Figura 5 - Imatges coronal i axial ponderades en T2 que mostren la uretra prostàtica distal (sagetes). El centre es hiperintens i la paret muscular i el teixit periuretral hipointensos

El verumontanum mostra un senyal T2 elevada (85) i, a l'estudi de Vargas i col·ls (90) es va identificar per RM en el 93% dels pacients.

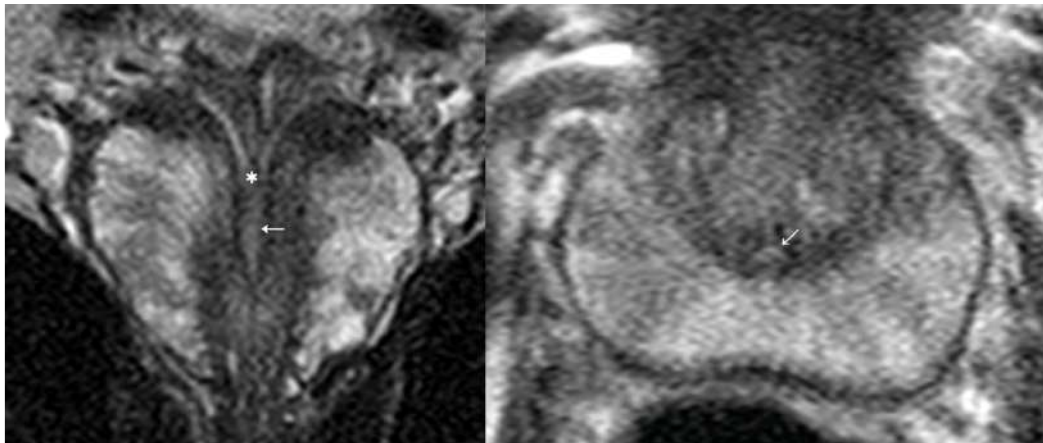


Figura 6 - Imatges coronal i axial ponderades en T2. Verumontanum (asterisc) al punt on conflueixen els conductes ejaculadors. Uretra prostàtica (sagetes) on s'aprecia la banda muscular semicircular anterior.

#### 1.4.2. Les vesícules seminals i els conductes ejaculadors

Les vesícules seminals (VS) són glàndules dependents dels andrògens amb una relació complexa entre la mida i l'edat cronològica. Això es reflecteix en una varietat de mida i intensitat del senyal a les imatges RM. La intensitat del senyal de les vesícules seminals es pot comparar amb la intensitat del senyal dels tres teixits adjacents: múscul, greix i orina.

En les imatges eco d'espín (SE) ponderades en T1, la intensitat del senyal de les vesícules seminals adultes normals és similar o lleugerament superior a la del múscul esquelètic i sempre superior a la de l'orina. En les imatges ponderades en T2, les vesícules seminals poden presentar una intensitat de senyal menor, similar o superior a la intensitat de senyal de la orina o del greix. Les convolucions de les vesícules seminals i la baixa intensitat del senyal de la càpsula es veuen millor a les imatges ponderades en T2, però es poden veure a les imatges ponderades en T1 quan s'utilitza contrast (Fig. 7). Després de la injecció de gadolíni, la paret de les vesícules seminals el capta i es pot visualitzar el seu aspecte convolut a les imatges ponderades en T1.

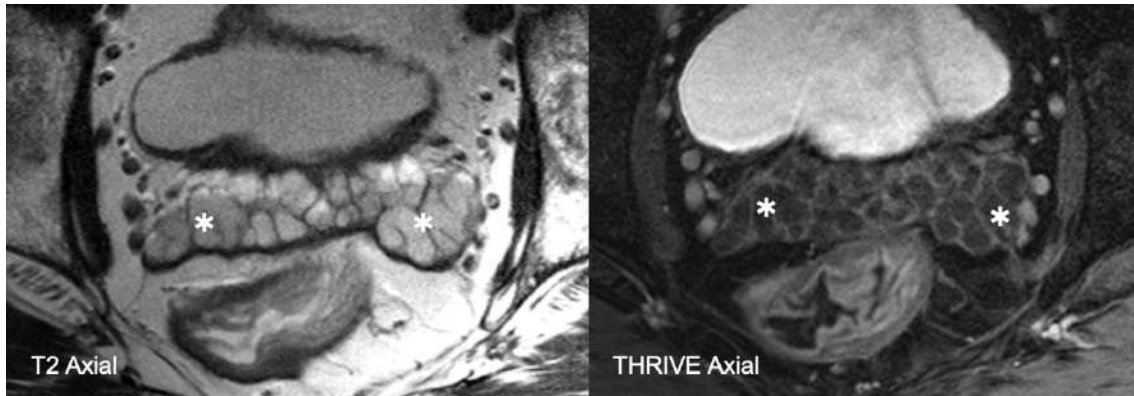


Figura 7 - Imatge axial ponderada en T2 que mostra les vesícules seminals disteses i hiperintenses en T2 (asteriscs). Imatge axial amb contrast (THRIVE) que mostra la fina captació de les parets de les vesícules seminals en condicions normals (asteriscs).

La vesícula seminal normal mesura de 4,5 a 5,5 cm de llarg i 2 cm d'ample. A nois prepuberals, les vesícules seminals són petites. Les vesícules solen ser més amples a la cinquena i la sisena dècades, probablement a causa de l'estasi i la distensió associats a l'aparició freqüent d'hiperplàsia prostàtica benigna i a la compressió associada dels conductes ejaculadors. Les vesícules seminals disminueixen de mida després dels 70 anys. Tanmateix, a cada grup d'edat existeix una àmplia gamma de mesures.

Es pot observar asimetria de la mida de les vesícules seminals entre els subjectes normals. Tot i aquesta possible asimetria en la mida, la intensitat del senyal és simètrica tant en les imatges ponderades en T1 com en T2.

Les VSs estan ubicades per sobre de la pròstata i se situen entre la bufeta urinària per davant i el recte per darrera (Fig. 8). L'angle entre les vesícules seminals i el pla horitzontal (normalment entre 500 i 600) varia segons el grau de distensió de la bufeta i del recte.

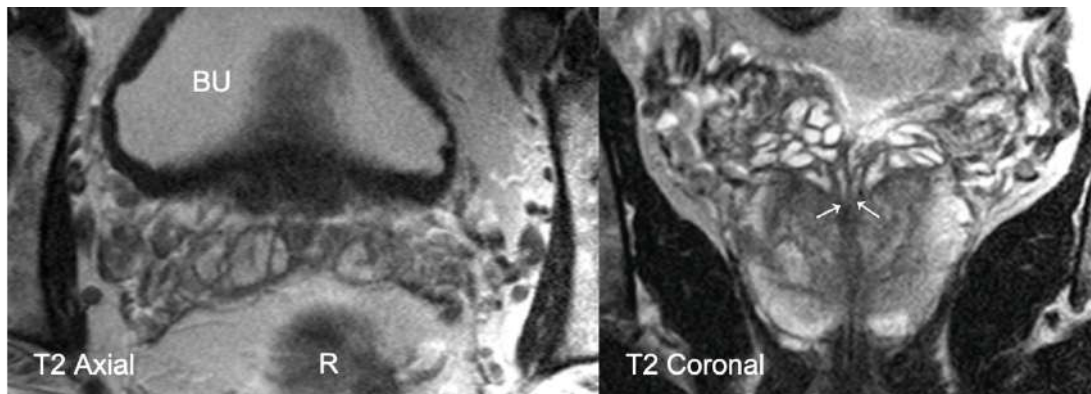


Figura 8 - Imatge axial ponderada en T2 que mostra la situació de les vesícules seminals (deplecionades) entre la bufeta urinària (BU) i el recte (R). Imatge coronal que mostra la confluència entre conductes deferents i vesícules seminals per formar els conductes ejaculadors (sagetes).

Els conductes ejaculadors son un punt de referència important per identificar l'anatomia zonal de la pròstata. Quan els conductes deferents entren a la base prostàtica es fusionen amb els conductes de les vesícules seminals per formar els conductes ejaculadors (54). Els conductes ejaculadors s'estenen caudalment des de la base prostàtica fins al verumontanum al llarg del mateix pla que la uretra distal. Els orificis dels conductes ejaculadors s'obren a la convexitat mitja del verumontanum (45).

Per RM els conductes ejaculadors poden presentar intensitat de senyal en T2 baixa o alta (47). Les vesícules seminals mostren alta senyal T2 pel seu contingut líquid. Les vesícules seminals disminueixen de mida després de l'ejaculació en la majoria dels pacients (55).

### 1.4.3. Les zones de la pròstata

D'acord amb la descripció de McNeal de la pròstata, els conductes s'irradien des de diferents parts de la uretra i configuren les diferents zones de la pròstata. Dos grups de conductes sorgeixen del segment uretral proximal. Com ja s'ha esmentat, els conductes minúsculs derivats del segment uretral proximal estan confinats per l'esfínter preprostàtic i, per tant, la regió glandular periuretral continua essent molt petita, només una fracció de la mida de la zona de transició circumdant. Més distalment, dins del segment uretral proximal, un segon conjunt de conductes surten dels recessos posterolaterals de la paret uretral en un sol punt, al marge inferior de l'esfínter preprostàtic, proximal al punt de l'angulació uretral (81). Aquests conductes s'estenen lateralment i després es corben anteromedialment de forma brusca formant la zona de transició (81,86). Aquests conductes creixen cap a la bufeta en relació íntima amb l'esfínter preprostàtic.

Dues sèries de conductes sorgeixen del segment uretral distal. Els conductes derivats de la convexitat del verumontanum, agrupats en un cercle reduït al voltant dels conductes ejaculadors, es ramifiquen cap a la base de la pròstata al llarg dels conductes ejaculadors en el pla coronal formant la zona central (ZC) de la glàndula (81).

Finalment dues fileres de conductes surten dels recessos laterals de la paret uretral posterior del verumontanum i de la uretra distal i s'irradien lateralment per conformar la zona perifèrica (ZP). Els conductes més proximals que tenen els seus orificis a la base del verumontanum es fan més grans que els ductes més apicals i s'estenen més proximalment i lateralment per sobre del nivell del verumontanum, fet que explica l'extensió superior de la ZP fins a prop de la base de la glàndula posterior a la ZC.

- **Zona perifèrica**

La zona perifèrica es el component glandular principal de la glàndula prostàtica (86) i constitueix el 70% del teixit glandular (81). Constitueix la superfície dorsal, lateral i apical de la pròstata i s'estén anteriorment de forma variable.

Aplicant el mapa sectorial de la versió 2 del PI-RADS (PI-RADS v2) (94) la ZP es pot subdividir en tres seccions: postero-medial, postero-lateral i lateral anterior a base, sector mig i àpex de la glàndula, a cada costat de la línia mitjana.

Les seccions anteriors a banda i banda tenen forma de banyes i per això s'anomenen habitualment banyes anteriors. A l'àpex les banyes es corben anteriorment formant un anell gairebé complet de ZP que envolta la uretra.

A la porció glandular mitja la zona perifèrica constitueix el teixit posterior, lateral i la major part del teixit anterolateral.

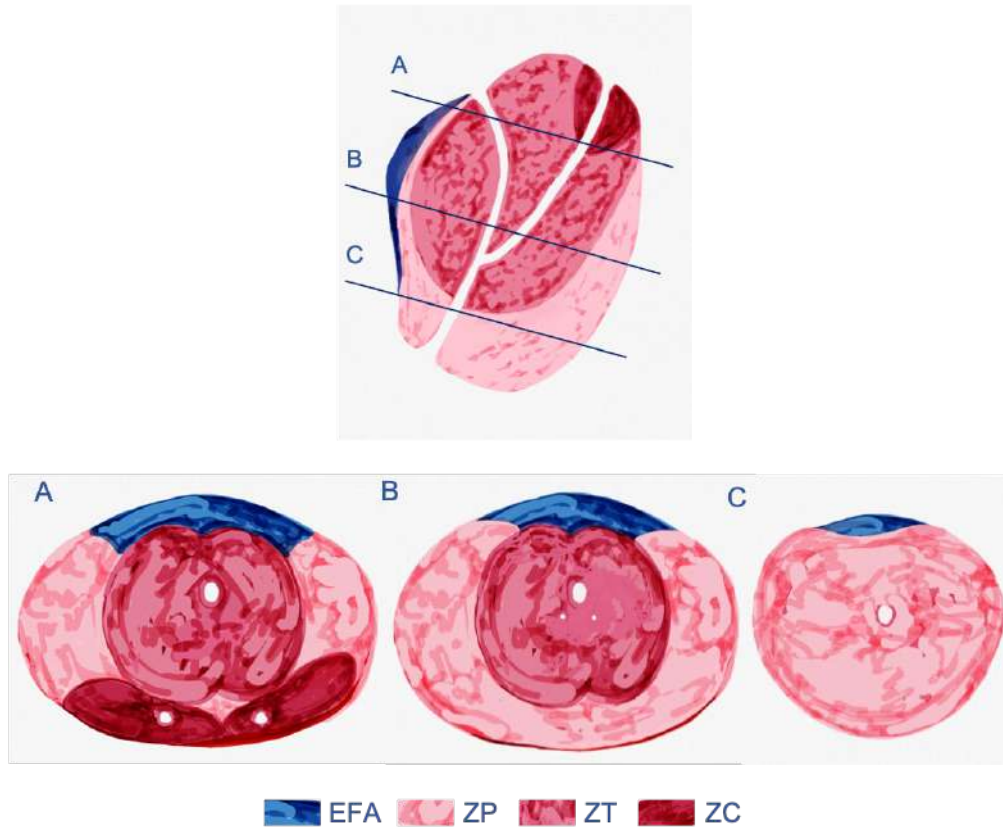


Figura 9 - Dibuix de l'anatomia zonal de la pròstata. Imatges axials de la pròstata a tres nivells que exemplifiquen les diferents zones de la pròstata i l'estroma fibromuscular anterior. A) Base prostàtica amb ZC, ZT, ZP i EFA. B) Porció mitja que mostra ZT, ZP i EFA: C) Àpex prostàtic que inclou ZP i EFA.

Cap a la base la ZP envolta la ZT i la ZC (89). La zona central substitueix en gran mesura els segments postero-medials a la porció prostàtica basal.

Quan la ZT creix per hiperplàsia benigna de pròstata, les banyes anteriors de la ZP queden comprimides i desplaçades cap a les porcions més laterals de la glàndula (86).

Per imatge de RM la zona perifèrica normal presenta una alta intensitat de senyal en seqüències T2 i es pot delimitar fàcilment respecte la resta de zones i estructures del voltant.

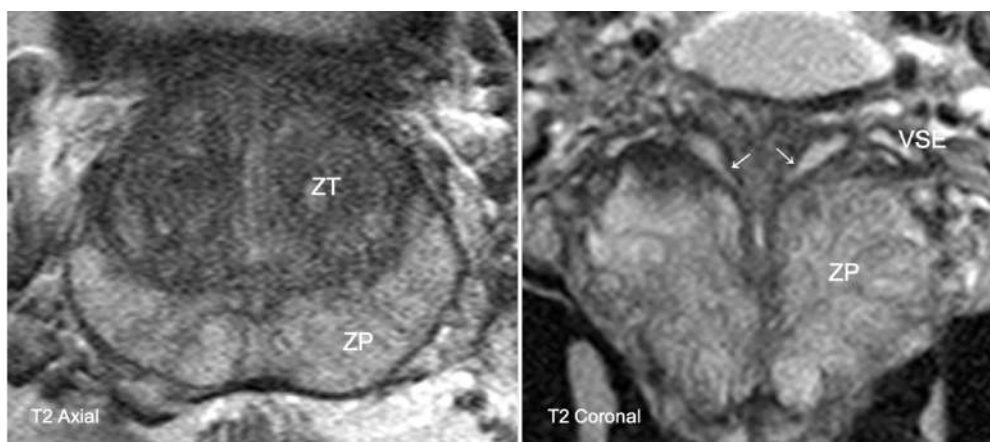


Figura 10 - Imatge axial ponderada en T2 que mostra la zona perifèrica (ZP) hiperintensa en T2 i la zona transicional amb una intensitat de senyal menor. Imatge coronal en un pla posterior que mostra la zona perifèrica hiperintensa i l'entrada dels conductes ejaculadors a la base de la pròstata (sagetes).



- Zona central

La CZ és un teixit glandular amb forma de con aplanat que envolta els conductes ejaculadors a la base de la pròstata, amb el seu àpex al verumontanum (84,89,95). Constitueix el 25% de la pròstata glandular en adults joves i el seu volum disminueix gradualment després dels 35 anys (95).

Segons McNeal, hi ha una diferència histològica "dramàtica" entre la ZC i la ZP (81). En comparació amb la ZP, els àcins de la ZC són més grans i irregulars (81,89). Hi ha crestes o septes nombroses cobertes d'epiteli que es projecten des de les parets dels àcins cap a la llum, formant un característic pont romà i una llacuna intraglandular (81,96). La capa de cèl·lules basals de la zona central és prominent, les cèl·lules epitelials són més multitudinàries i contenen citoplasma eosinòfil granular més opac. L'estroma de la ZC és compacte i es distingeix de l'estroma de la ZP el qual està format per feixos de músculs disposats de manera lliure i entrelaçats aleatòriament (89). Aquestes diferències histològiques entre la ZC i la ZP, en particular l'estroma més compacte i la disminució del contingut de líquid luminal, poden explicar les diferències que presenten a les imatges RM ponderades en T2 (83,85,97). Les diferències histològiques entre la ZC i la resta del teixit glandular de la pròstata es poden explicar pel seu origen embriològic. Mentre que la ZP i la ZT deriven del sinus urogenital, la ZC deriva del conducte de Wolff i, per tant, presenta algunes característiques histològiques que s'assemblen a les de les vesícules seminals i els conductes ejaculadors (98).

La distinció entre la CZ i la ZP per RM és coneguda des de fa temps: des dels primers articles sobre imatge RM de la pròstata de Hricak i col·ls (85). Van descriure que, en les seqüències ponderades en T2 obtingudes amb RM de 0,3 Tesla, es va identificar la ZC en 31 de 32 homes d'entre 25 i 35 anys, però només en 8 de 23 pacients de 40 anys o majors. La disminució de mida de la ZC amb l'edat així com la seva compressió i obliteració per augment de la ZT, expliquen la disminució de la visualització de la ZC amb l'edat (78). En contraposició, la distinció entre ZC i ZT en imatges de RM ha estat àmpliament acceptada de forma recent.

Estudis inicials de RM prostàtica van suggerir que la ZC no es podia diferenciar de la ZT i es va utilitzar àmpliament el terme glàndula central per referir-se a la combinació de ZC i la ZT (78,90,99). Més recentment, Vargas i col·ls (90) han demostrat que en una població sotmesa a estudis de RM per a l'avaluació del càncer de pròstata amb una edat mitjana de 60 anys, la ZC era visible, almenys parcialment, en el 81% al 84% dels pacients. De la mateixa manera, en una població comparable, Hansford i col·ls (97) van poder identificar la ZC en el 92% al 93% dels pacients amb imatges ponderades en T2 i en el 78% al 88% dels pacients en mapes de coeficient de difusió aparent (ADC). Van suggerir que els lectors amb experiència en imatge de RM de pròstata podrien identificar de forma bastant fiable la ZC. El sistema PI-RADS v2 descoratja des d'aleshores l'ús del terme glàndula central, perquè no reflecteix l'anatomia zonal tal com es visualitza o es reporta en exemplars patològics (94).

A la imatge de RM la ZC s'identifica al voltant dels conductes ejaculadors des de la base de la pròstata fins al verumontanum, a banda i banda de la línia mitjana, i mostra una intensitat de senyal baixa i homogènia a seqüències ponderades en T2 i un ADC baix (83,90). Gupta i col·ls (100) han demostrat que l'ADC de la ZC normal és inferior a l'ADC d'altres zones de la pròstata i es superposa a l'ADC del teixit cancerós de la pròstata. La senyal T2 i l'ADC de la ZC benigne o normal poden, per tant, emascarar un càncer de pròstata.

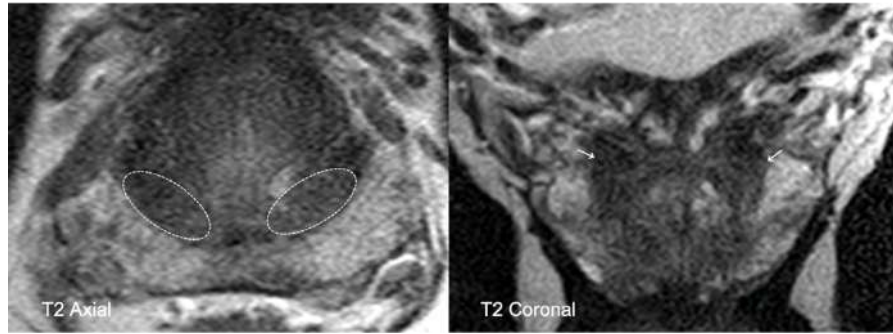


Figura 11 - Imatges axial i coronal ponderades en T2 que mostren la zona central (ZC) bilateral, hipointensa respecte la ZP i simètrica.

El coneixement de l'anatomia zonal de la pròstata i la capacitat d'identificar la ZC és, per tant, molt important. La ZC es pot diferenciar de la ZP en imatges coronals al mateix pla de la uretra distal (85,90). L'aspecte simètric a banda i banda de la línia mitjana és especialment útil per diferenciar la CZ d'altres causes de canvis de senyal T2 i ADC (Fig. 12).

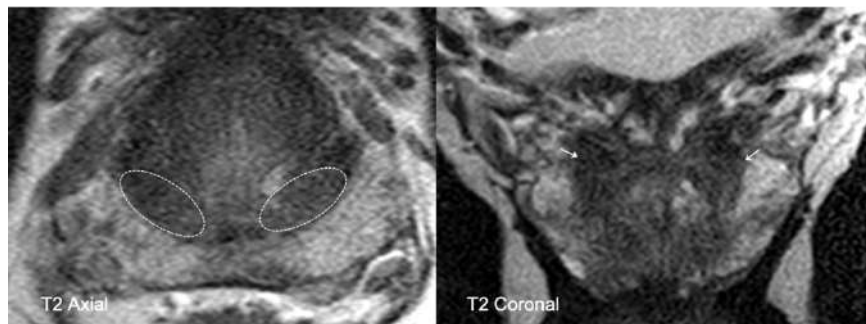


Figura 12 - Imatges axial i coronal ponderades en T2 que mostren la zona central (ZC) bilateral, hipointensa respecte la ZP i simètrica

- Zona transicional

La zona transicional està formada per dos lòbuls localitzats anteromedialment a la porció mitja i a la base de la glàndula, envoltant la uretra proximal.

Els àcins i els ductes de la ZT són similars als de la ZP, no obstant, són menys nombrosos i estan envoltats per un estroma més dens (101).

En adults joves, la ZT constitueix un 5% del teixit glandular de la pròstata i presenta una intensitat de senyal T2 baixa i homogènia (85).

La majoria dels pacients que es realitzen una RM de pròstata presenten hiperplàsia benigna en un grau variable i, per tant, l'aparença de la ZT varia significativament respecte la descripció clàssica. La ZT pot augmentar de mida de forma significativa per hiperplàsia benigna, fet que causa una deformitat significativa de la pròstata i una extensió per sota del nivell del verumontanum, que arriba a l'àpex en alguns casos (85).

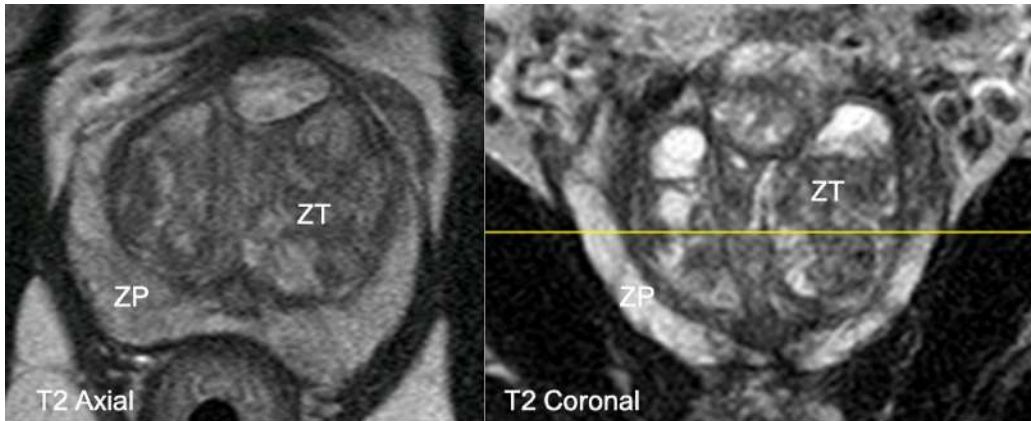


Figura 13 - Imatge axial potenciada en T2 que mostra la ZT hiperplàstica, en la qual destaca nòdul anterior de predomini glandular. Imatge coronal potenciada en T2 que mostra l'efecte compressiu de la ZT sobre la ZP.

La ZT es delimita bé de la ZP per una banda concèntrica de teixit fibromuscular i teixit glandular comprimit, que es fa més marcat quan existeix HBP (47,52,56). Aquesta banda ha estat anomenada històricament "càpsula quirúrgica" (Figura 14) perquè defineix el pla quirúrgic per a l'adenomectomia i presenta una intensitat de senyal baixa tant en imatges ponderades en T2 com a mapes d'ADC, a causa del dens teixit fibromuscular compactat (56).

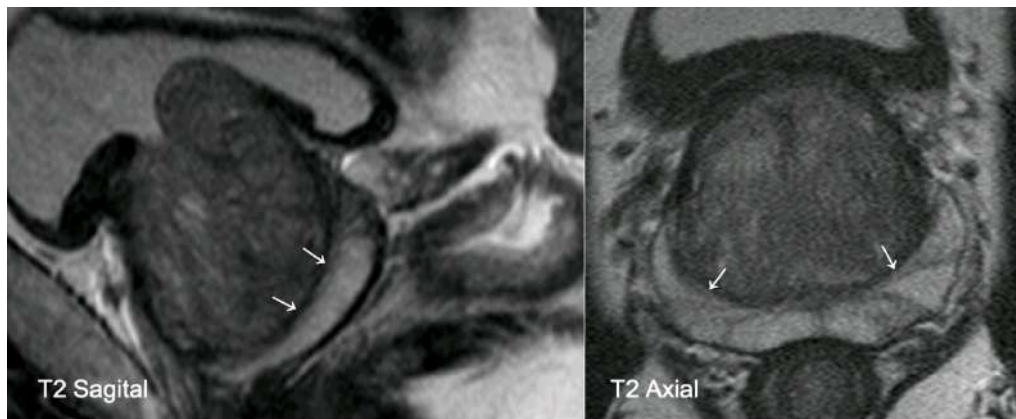


Figura 14 - Imatges sagital i axial ponderades en T2 que mostren la banda hipointensa que separa la ZP de la ZT i correspon a la "càpsula quirúrgica" (sagetes). Pacient amb hiperplàsia benigna de predomini estromal.

- Estroma fibromuscular anterior

L'estroma fibromuscular anterior (EFA) és el principal teixit no glandular de la pròstata. Està format per múscul llis que es barreja amb les fibres musculars que envolten la uretra formant una banda de teixit fibromuscular. L'extrem superior es barreja amb la musculatura llisa i esquelètica de la bufeta, coll vesical i esfínter preprostàtic. Descendeix com un davantal de teixit muscular i forma tota la superfície anterior de la pròstata i tornant a contactar amb la uretra a l'extrem distal de l'àpex prostàtic (81,84,86,95). La seva massa i consistència varien considerablement des de la base a l'àpex. Els seus marges laterals es fonen amb la pseudocàpsula prostàtica i es fusionen amb la pròstata glandular.

Per RM l'EFMA presenta un senyal T2 marcadament baix, un ADC baix i un baix senyal en difusió (85,95,102) i sovint és hipovascular; mostra un patró de captació tipus 1 a l'estudi dinàmic amb contrast (102). El seu gruix disminueix en edats avançades i quan augmenta la mida prostàtica, probablement per l'efecte compressiu de la HBP (99).

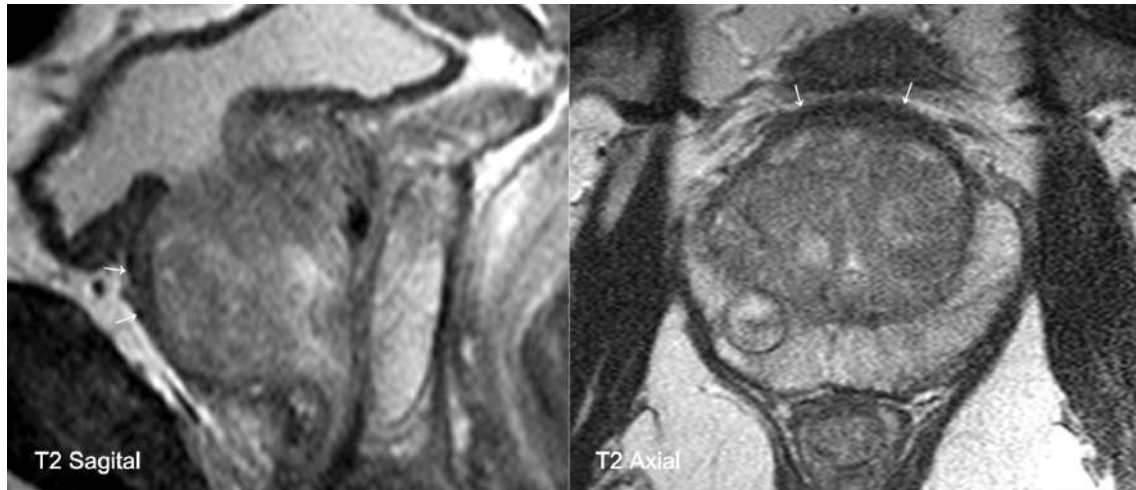


Figura 15 - Imatges sagital i axial ponderades en T2 que mostren la banda hipointensa antero-superior (sagetes) que correspon a l'estroma fibromuscular anterior.

#### 1.4.4. Pseudocàpsula periprostàtica

La pseudocàpsula està formada per una banda de teixit fibromuscular disposat de forma concèntrica i inseparable de l'estroma prostàtic. Presenta de 0,5 a 3 mm de gruix i no és una autèntica càpsula en el sentit anatómic o histològic (82,101,103) i per això l'anomenem pseudocàpsula.

Per RM es mostra com una fina línia hipointensa que rodeja la pròstata a les seqüències ponderades en T2 i serveix per determinar l'existència o no d'extensió extraprostàtica del tumor (Fig. 16).

La fàscia periprostàtica posterior i la fàscia posterior de les vesícules seminals cobreixen la superfície posterior de la pròstata i les vesícules seminals separant-les del recte. Ambdues juntes conformen la fàscia de Denonvillier, que es va descriure a la literatura radiològica per RM com a una intensitat de senyal inferior a la de la paret rectal o de la ZP de la pròstata (47,57).

La fàscia de Denonvillier sovint es fusiona amb la pseudocàpsula periprostàtica a la línia mitja posterior (50). A nivell posterolateral bilateral, la fàscia de Denonvillier està separada de la pròstata per un teixit connectiu areolar que conté el paquet neurovascular o feixos neurovasculars (FNV) (50).

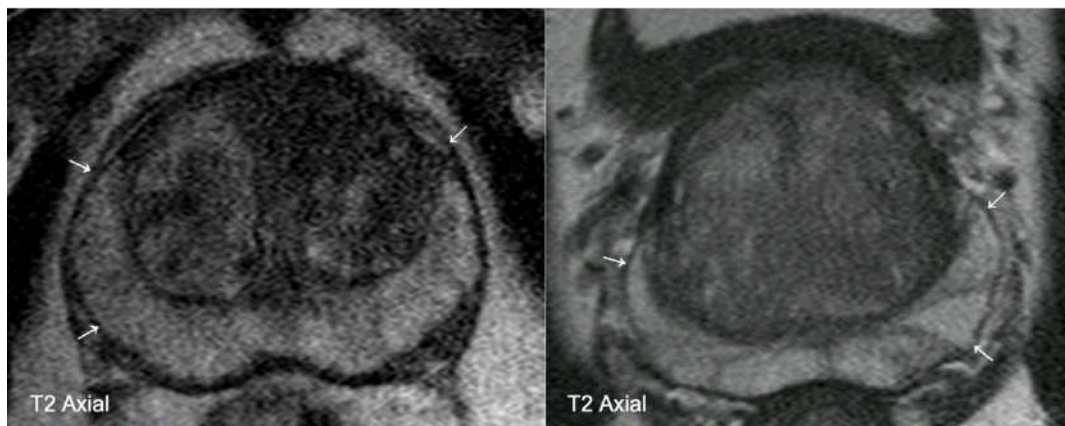


Figura 16 - Imatges axials potenciades en T2 que mostren la fina línia hipointensa que correspon a la pseudocàpsula periprostàtica (sagetes) i que envolta de forma continua la major part de la superfície prostàtica.



#### 1.4.5. Feixos neurovasculars

Les fibres nervioses que innerven els cossos cavernosos distals a l'apex prostàtic sorgeixen del plexe pelvià, que es troba lateral al recte a l'alçada de les vesícules seminals (50). Aquestes fibres nervioses van acompanyades d'una estructura vascular i configuren els feixos neurovasculars.

Els feixos neurovasculars (FNV) es disposen postero-lateralment a la pròstata, a les 5 hores i a les 7 hores de forma bilateral. Configuren dues àrees triangulars entre les capes de la fàscia periprostàtica que son amples a la base i s'estrenyen cap a l'apex (58). A la regió apical els plexes neurovasculars es localitzen molt a prop de l'esfínter uretral i de l'apex prostàtic (50). Dels FNV sorgeixen petites branques que es ramifiquen sobre la superfície de la pròstata i penetren la pseudocàpsula.

L'anatomia neural periprostàtica pot variar substancialment. Kiyoshima i col·ls (59) van informar que el 52% de les pròstates no tenien una configuració neurovascular definida i els vasos i nervis s'estenien per tota la cara lateral. S'ha demostrat que les fibres nervioses es disposen per la superfície lateral de la pròstata des de les 7 a les 10 hores i des de les 5 fins a les 2 hores (50). Lee i col·legues van registrar resultats similars (60) i també van observar que una part important dels nervis (aproximadament un 20%) es trobava a la superfície anterior de la pròstata.

La cirurgia amb intenció de preservar la funció erèctil després de la prostatectomia intentarà com a mínim preservar els plexes neurovasculars a les 5 hores i les 7 hores, així com la fàscia lateral i la fàscia de Denonvillier circumdants. S'han descrit modificacions de les tècniques quirúrgiques que tenen per objectiu preservar nervis més propers a la superfície de la pròstata i al llarg de la superfície lateral (50,61). La posició anterior al recte a les 6 hores ha estat descrita repetidament com escassa en fibres nervioses.

Les imatges per RM poden delimitar aquestes àrees triangulars de disposició postero-lateral a les 5 hores i a les 7 hores. Mostren senyal grassa i contenen estructures hipointenses puntiformes de petita mida que corresponen a una combinació de vasos i feixos de nervis que discorren perpendicularment al pla de la imatge. Cal destacar que les fibres nervioses són microscòpiques i no es veuen durant una cirurgia de rutina.

#### 1.4.6. Limfàtics periprostàtics i vasculatura

Els limfàtics de la pròstata acompanyen el drenatge venós a territori obturador, ilíac intern, ilíac extern, ilíac comú i presacre. Aquests limfàtics formen una xarxa a la superfície de la glàndula i els ganglis obturadors es consideren l'esglaó primari del drenatge limfàtic.

Els ganglis limfàtics periprostàtics son poc freqüents i només es troben en un 4,4% de les peces de prostatectomia (109) i més típicament a prop de la base. Es poden veure ocasionalment a imatges de RM (95) però distingir gangli maligne de benigne no és possible de forma fiable.

L'aportació arterial de la pròstata és molt variable amb múltiples patrons freqüents descrits però també múltiples patrons addicionals infreqüents. Les artèries de la pròstata procedeixen de l'artèria vesical inferior i de l'artèria hemorroïdal mitja.

La vascularització venosa prostàtica inclou la vena dorsal profunda del penis que penetra al diafragma genital i es subdivideix en el plexe venós superficial, els plexes venosos laterals i les branques perforants que travessen la fàscia endopelviana i la fàscia prostàtica. El drenatge a la vena ilíaca interna es realitza a través de la vena vesical inferior on conflueixen el plexe venós prostàtic, el plexe obturador i el plexe pudend així com el plexe venós hemorroïdal (zona posterior de la pròstata i vesícules seminals).

Les venes ubicades per davant del plexe seminal es pensa que actuen com guies d'expansió tumoral extraprostàtica, especialment a l'apex.

## 1.5. ANATOMIA PATOLÒGICA DE LA PRÒSTATA

### 1.5.1. Tipus de teixit per al diagnòstic

Les biòpsies de cilindre amb agulla són el tipus de mostra majorment utilitzada, que s'obté mitjançant l'ecografia transrectal amb agulla de 18G. Se solen obtenir entre 10-12 cilindres i alguns cilindres addicionals de nòduls sospitosos (110).

La biòpsia de saturació consisteix en l'obtenció de més de 20 cilindres quan la sospita de càncer persisteix tot i biòpsies prèvies negatives.

Aquests cilindres han de ser inclosos de forma separada en càpsules de parafina per al seu adequat processament per després fer talls de 3 micres de gruix en almenys 3 nivells per a tinció hematoxilina-eosina (110,111) fet que redueix les possibilitats de no diagnosticar un microcarcinoma.

El diagnòstic incidental de carcinoma de pròstata en material procedent de cirurgies de resecció transuretral (RTU) pot variar entre el 5-8% segons les sèries (112,113).

La peça de prostatectomia ha de ser pesada amb i sense les vesícules seminals, mesurada en totes les seves dimensions i tintada amb dos colors per determinar el costat dret i esquerre. Posterior a això s'ha de fixar en formol al 10% durant 24 hores. Els marges de l'àpex i la base han de ser separats i tallats en el pla parasagital per ser avaluats per separat. Un cop fixada la peça es realitzen talls de 3-4 mm de gruix a través del pla perpendicular a la superfície rectal. Es poden incloure en macro-blocs o en blocs convencionals segons el protocol de tallat establert a cada centre. Les vesícules seminals també s'han d'incloure, i un tall representatiu de la zona de transició entre la base prostàtica, el teixit connectiu i les vesícules seminals. Si a més s'ha fet limfadenectomia aquests ganglis s'inclouen també.

La peça de prostatectomia s'inclou íntegrament. Un cop fets els blocs, són processats i tenyits amb hematoxilina eosina. Si es segueix aquest protocol els patòlegs son capaços de diagnosticar el 98% dels càncer de pròstata amb Gleason  $\geq 7$ , el 100% dels marges positius i el 96% dels casos amb extensió extraprostàtica (114).

### 1.5.2. Histologia normal de la pròstata

Histològicament, la pròstata consta de cèl·lules epitelials i estromals. Les cèl·lules epitelials es disposen a les glàndules túbul-alveolars que consisteixen en conductes que es ramifiquen des de la uretra i acaben en els àcins. Les glàndules presenten un contorn irregular amb ondulació luminal i invaginacions papil·lars.

Microscòpicament, la pròstata normal d'un home adult entre 20 i 50 anys d'edat està constituïda per un sistema glandular ramificat ducte-acinar envoltat d'un estroma fibromuscular dens (115–117). Normalment, els ductes i àcins de la zona perifèrica (ZP) es distribueixen uniformement però son de mida i forma irregular. Els àcins es mostren com evaginacions rodones i l'estroma conté cèl·lules de múscul llis i fibroblasts. Les glàndules normals de la zona transicional (ZT) son similars a les de la ZP però l'estroma es més compacte i presenta feixos musculars llisos entrelaçats.

Les glàndules de la zona central (ZC) estan disposades de forma més densa que a la ZP i la ZT, son més grans i més complexes que les glàndules de la ZP i de la ZT. Mostren projeccions intraluminals o crestes, cobertura papil·lar, ocasionalment arcs epitelials (pot romà) i glàndules cribiformes que imiten la neoplàsia intraepitelial prostàtica (PIN). Els àcins estan revestits

principalment per cèl·lules secretores luminals i cèl·lules basals. La ràtio epiteli-estroma es 2:1 a la ZC comparada amb la ràtio de la ZT i ZP que és d'1:1 (115–117).



Figura 17 - Cortesia de la Dra. P. Troncoso M.D. Anderson Center. Tall transversal d'una pròstata normal amb poc teixit hiperplàstic on es reconeix molt bé la diferència entre la ZT i la ZP, que estan separades per una franja de teixit fibromuscular llis orientat circularment i desproveït de glàndules. Es mostra el verumontanum (V) en forma de piràmide truncada. Observem una zona de teixit neurovascular que s'introdueix a la pròstata al marge post-lateral dret corresponent als feixos neurovasculars (FNV). A la imatge no es recull el costat esquerre. Conductes ejaculadors dret (CED) i esquerre (CEE), identificant per davant l'utricle prostàtic (U) i el múscul que l'envolta. Morfologia uretral normal en forma de i grega (Y) invertida.

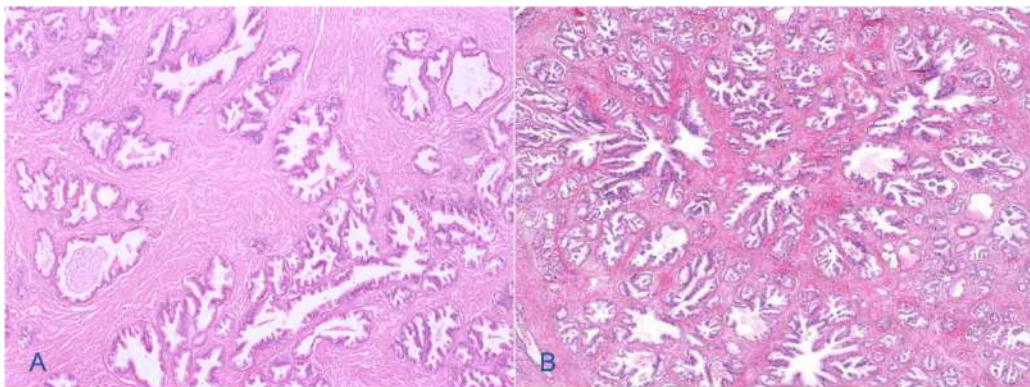


Figura 17 - A) Teixit glandular i estroma prostàtic normal de zona perifèrica d'una persona relativament jove, apreciand una proporció equilibrada entre glàndules i estroma. B) Teixit glandular hiperplàstic d'acord amb home d'edat més avançada.



Figura 18 - Cortesia de la Dra. P. Troncoso M.D. Anderson Center. Tall transversal de glàndula prostàtica hiperplàstica. S'aprecien múltiples àrees d'hiperplàsia nodular (HN) mixta fibromuscular llis i glandular que comprimeix i atrofia la ZP i causa dilatació quística d'algunes glàndules de la ZT. La uretra es troba comprimida pel sobre creixement de la ZT i modifica la seva morfologia que ara és de i llatina (i).



La porció proximal del conducte prostàtic està revestida de cèl·lules urotelials. La porció distal dels conductes prostàtics, així com alguns àcins, poden presentar epiteli cuboïdal i columnar barrejat amb uroteli.

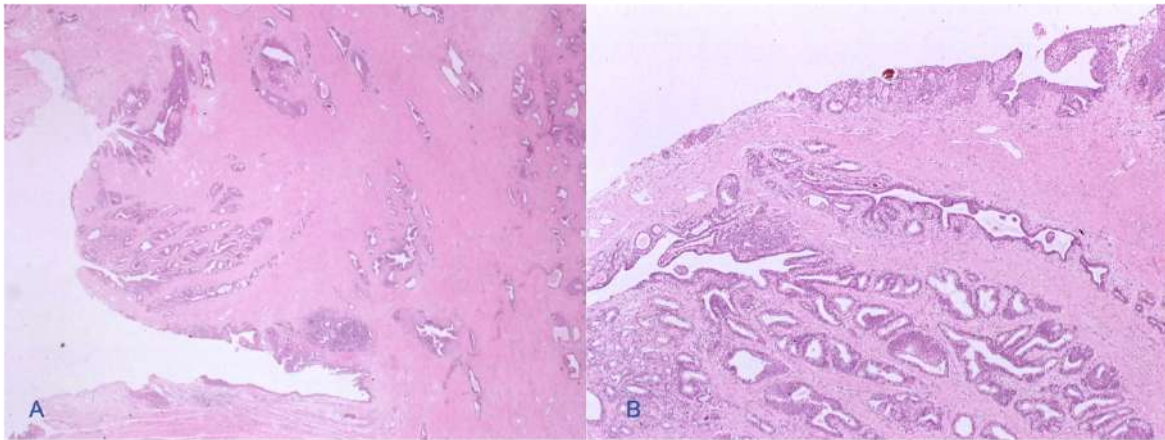


Figura 19 - A) Uretra prostàtica normal a la zona del verumontanum constituïda per estroma fibromuscular llis i glàndules periuretrals. B) Aproximació de les glàndules periuretrals i dels conductes prostàtics que aboquen al verumontanum.

Les cèl·lules de la capa basal sovint tenen una morfologia rodona o oblonga, però poden ser planes, fusiformes, cuboïdals i triangulars. Tenen una escassa quantitat de citoplasma dens i un nucli petit i hiper Cromàtic. Estan situades a la perifèria de les glàndules, per sota de les cèl·lules secretores i constitueixen el tipus cel·lular proliferatiu dominant en la pròstata normal (118).

L'índex de proliferació de l'epiteli prostàtic normal es extremadament baix, amb un 0.2% de cèl·lules proliferants per dia, valor que s'equilibra amb una ràtio de mort cel·lular del 0.2%.

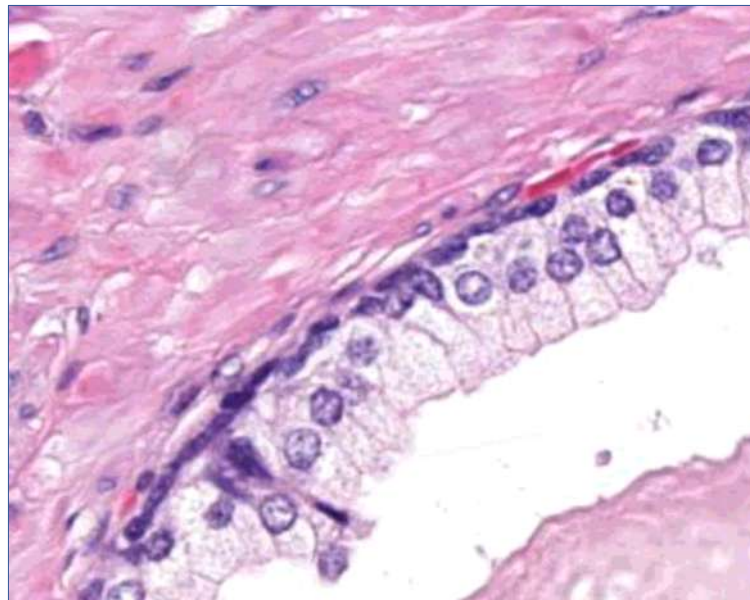
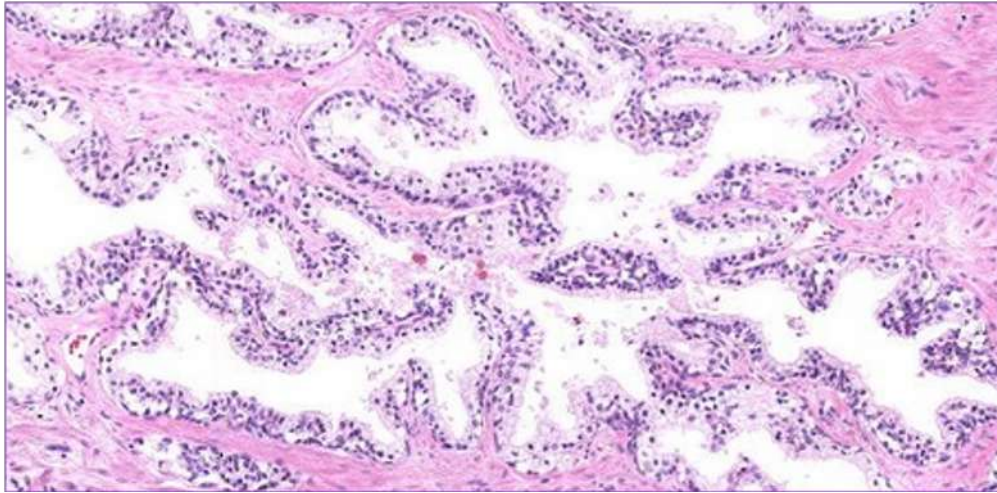


Figura 20 - Cèl·lules basals i cèl·lules luminals. S'aprecien les cèl·lules basals ubicades a la perifèria de la glàndula, que presenten un nucli petit i hiper Cromàtic. Les cèl·lules luminals o secretores mostren un citoplasma clar ocupat per múltiples vacúols petites i secretores

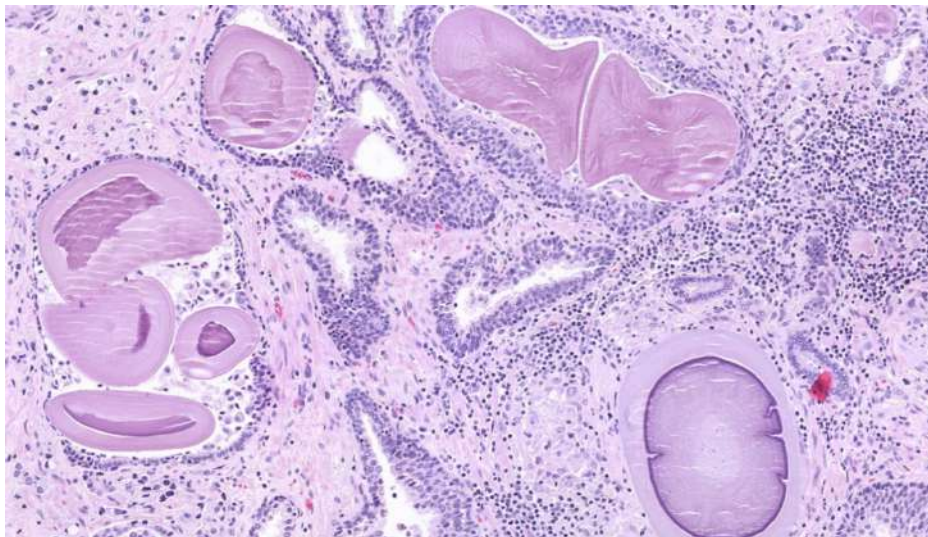
Les cèl·lules secretores o luminals constitueixen el 73% del volum epitelial, tenen una forma columnar o cuboïdal amb citoplasma clar i pàl·lid a causa de la presència d'un gran nombre de petits vacúols secretors. El citoplasma clar es el tret distintiu de les cèl·lules secretores prostàtiques normals. Tenen un nucli petit i rodó amb cromatina fina i uniformement dispersa (117).



*Figura 21 - Glàndules prostàtiques normals. La glàndula prostàtica normal presenta contorns irregulars amb plegament papil·lar luminal. Comprèn principalment dos tipus de cèl·lules: cèl·lules secretores luminals (cúbiques o cilíndriques, fent una capa contínua) i cèl·lules basals (ovalades i discontinues). Les cèl·lules secretores tenen una morfologia columnar o cuboide amb citoplasma clar i pàl·lid i nuclis pseudoestratificats. Les cèl·lules basals són petites, planes i estan situades a la perifèria de la glàndula, a sota de les cèl·lules secretores.*

Les cèl·lules neuroendocrines són la segona població cel·lular de l'epiteli prostàtic normal. Són una petita minoria la qual constitueix el 0.4% de la població cel·lular epitelial prostàtica total de l'adult. Es tracta d'una població cel·lular post-mitòtica amb diferenciació terminal (119).

La presència de pigment de lipofuscina (lípid oxidat i polimeritzat) és freqüent i està present a l'epiteli de les tres zones, mostra una coloració marró-daurada o gris-marronosa a blava a les tincions d'hematoxilina eosina (H&E).



*Figura 22 - Cossos amilacis, atròfia i inflamació crònica. Els cossos amilacis són concrecions de la secreció prostàtica de morfologia rodona i ovalada de color rosat i morat, que habitualment es localitzen a les llums glandulars i les poden dilatar. Els cossos amilacis comprimeixen i atrofien l'epiteli. Identifiquem canvis inflamatoris associats amb presència de limfòcits a l'interstici i alguna cèl·lula plasmàtica. Aquests canvis inflamatoris causen una hiperplàsia reactiva de les cèl·lules basals.*

El contingut intraluminal de les glàndules prostàtiques normals inclou secrecions i cèl·lules epitelials degenerades, cossos amilacis i càlculs. Els cossos amilacis són secrecions solidificades i sovint tenen una estructura laminada concèntrica, com els anells del tronc d'un arbre o com les



partícules de midó, semblança de la que deriva el seu nom (120). Habitualment tenen una coloració rosada o morada, son extremadament freqüents a la pròstata normal i sovint es calcifiquen.

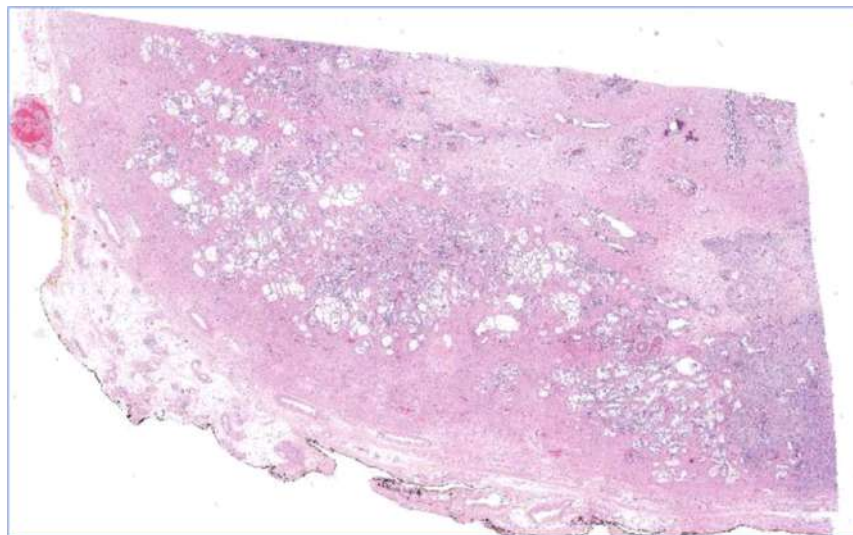
Els càlculs també son extremadament freqüents i es localitzen als ductes grans de disposició central. Tenen una mida variable i macroscòpicament solen ser múltiples, rodons o ovalats i de color marró amb àrees blanques o grises. Contenen principalment fosfat càlcic però també poden contenir oxalat càlcic, carbonat-apatita i hidroxiapatita (62). Els càlculs sovint son una troballa incidental en el context d'una prostatitis i en la HBP. Son més freqüents a les glàndules benignes però la seva presència no exclou malignitat (63).

Certs materials intraluminals son rars a la llum glandular normal i freqüents als processos neoplàsics. Aquests materials inclouen secrecions acel·lulars amorfes rosades, secreció mucinosa tenyida de blau i cristal·loides (64).

Entre els productes secretats per les cèl·lules luminals, el més important és el PSA. Les cèl·lules secretores normals de l'epiteli prostàtic mostren una tinció immunohistoquímica per PSA i fosfatasa àcida intensa, difusa i uniforme.

Les estructures no epitelials de la pròstata inclouen la pseudocàpsula, esfínter preprostàtic, esfínter estriat, estroma fibromuscular anterior i estroma interglandular que inclou cèl·lules de múscul llis, fibroblasts, vasos i nervis.

La "pseudocàpsula" periprostàtica es una banda de teixit fibromuscular de 0.5 a 3 mm de gruix disposat concèntricament, que resulta inseparable de l'estroma prostàtic i de la fàscia del voltant. Aquesta banda envolta la pròstata de forma incompleta, donat que no envolta l'apex, a més de ser discontinua i de gruix molt variable. Està constituïda per feixos de múscul llis disposats transversalment i col·làgena. Al coll vesical tampoc existeix pseudocàpsula que separi la bufeta urinària i la pròstata, hi ha només una fusió de feixos de múscul llis.



*Figura 23 - Quadrant d'una secció fina de la pròstata que mostra la pseudocàpsula periprostàtica constituïda per teixit adipós i teixit estromal. Vas periprostàtic trombosat.*

Per fora de la pròstata aquesta banda es continua amb la fàscia pelviana i la fàscia recte-vesical (de Denonvilliers). La fàscia de Denonvilliers es una beina entre el recte i la pròstata que cobreix la superfície posterior de la pròstata i les vesícules seminals. Es important l'excisió completa d'aquest teixit fascial a la prostatectomia radical, donat que el càncer de pròstata es pot estendre dins d'ella (65). L'esfínter estriat uretral està en continuïtat directa amb la pròstata.

El drenatge limfàtic de la pròstata és principalment cap a l'obturador i després els ganglis ilíacs interns. Una menor proporció de drenatge es produeix a través del grup presacre i dels ganglis ilíacs externs (66).

Histològicament, els ganglis pelvians normals contenen una quantitat apreciable de teixit adipós (dificultant les seccions congelades). Tenen trabècules fibroses nodulars que poden estar hialinitzades, amb o sense calcificació.

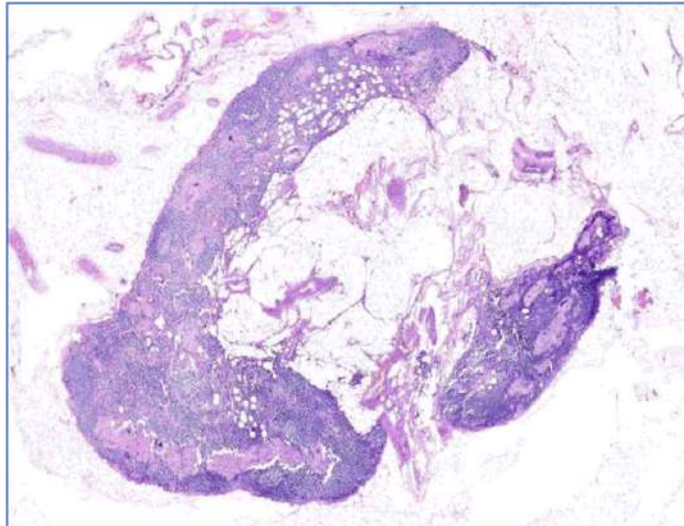


Figura 24 - Imatge d'un gangli ilíac normal on es poden observar les tres textures histològiques: el greix, l'estroma esclerosat de color rosa i el teixit ganglionar normal de color blau i format per limfòcits.

### 1.5.3. Neoplàsia intraepitelial o PIN d'alt grau

La neoplàsia intraepitelial prostàtica (PIN) d'alt grau es defineix com àcins i conductes prostàtics d'arquitectura benigna però coberts per cèl·lules atípiques. Aquestes cèl·lules atípiques comparteixen canvis genètics, morfològics, histològics i immunohistoquímics amb el CP, però no tenen la invasió de la membrana basal. És una lesió histològica existent en un 2,7 a 14,2% de les biòpsies de pròstata (67–69).

Tradicionalment s'havia considerat el PIN d'alt grau com un factor de risc per a càncer de pròstata i per això la identificació de PIN d'alt grau a la biòpsia sense CP concomitant determinava la indicació d'una re-biòpsia immediata.

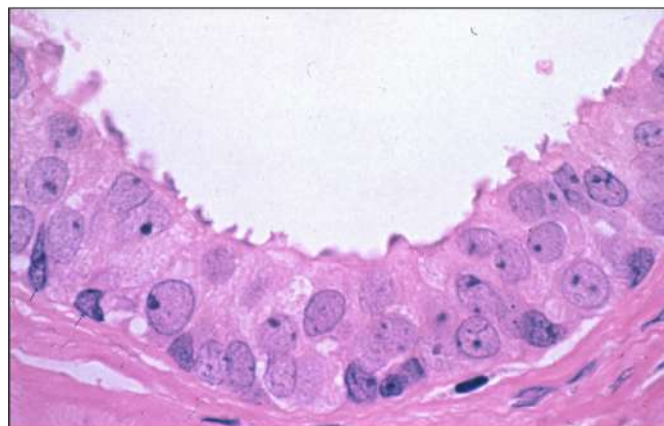


Figura 25 – Neoplàsia intraepitelial (PIN) d'alt grau. S'aprecien cèl·lules luminals amb nuclèol prominent i cromatina laxa però encara hi ha cèl·lules basals (sagetes) i per això és un PIN.

Així doncs, la importància clínica del PIN d'alt grau rau en la seva estreta relació amb l'adenocarcinoma prostàtic; però, el sentit d'aquesta relació ha sofert modificacions amb el temps. Els primers estudis duts a terme en els anys 80 i 90 mostraven taxes elevades de càncer en la re-biòpsia, al voltant d'un 50% (70–72). Per contra, els treballs més recents comuniquen taxes molt inferiors, entre un 20-25% (69,73,74), o fins i tot inferiors (75). Aquesta tendència ha estat clarament descendent amb evidència en l'actualitat que un PIN d'alt grau no suposa un major risc de presentar CP (75).

#### 1.5.4. Histologia del càncer de pròstata

La majoria de càncers de pròstata sorgeixen a la zona perifèrica i alguns poden donar lloc a un tacte rectal anòmal. Histològicament, el carcinoma de pròstata té una constel·lació de característiques arquitectòniques, citoplasmàtiques, nuclears i intraluminals. Arquitecturalment, les glàndules dels carcinomes prostàtics formadors de glàndules són més nombroses del normal i presenten típicament un patró de creixement a l'atzar, s'orienten perpendicularment les unes a les altres i se separen de forma irregular per feixos fibromusculars. També mostren un patró de creixement infiltratiu, amb glàndules malignes situades entre glàndules benignes.

Quan el càncer de pròstata es fa més indiferenciat perd parcial o totalment la diferenciació glandular i forma estructures cribiformes, glàndules fusionades, glàndules pobrament definides, cordons sòlids o fileres i cèl·lules soltes (sense formar glàndula). La transformació neoplàstica dels àcins prostàtics va associada a la pèrdua de la capa de cèl·lules basals.

El càncer de pròstata generalment mostra cèl·lules amb nuclis més grans i nuclèols prominents. Es veuen poc freqüentment mitosis i cossos apoptòtics, tot i ser més comú veure'ls que a les glàndules benignes. Les figures de mitosi és més freqüent trobar-les en peces de prostatectomia que en biòpsies i en tumors d'alt grau que en adenocarcinomes ben diferenciats (126).

Els canvis en el citoplasma de les cèl·lules d'adenocarcinoma també poden ser útils en el diagnòstic de malignitat. El citoplasma sol ser més amfòfilic comparat amb el citoplasma clar i pàl·lid de les glàndules normals que l'envolten (126).

Hi ha tres característiques de l'adenocarcinoma que no tenen les glàndules normals: la fibroplàsia mucinosa, les glomerulacions i la invasió perineural (127). Altres característiques no menys importants, però si menys freqüents són la presència de continguts intraluminals i la resposta de l'estroma al tumor.

A vegades es poden trobar secrecions luminals a les glàndules neoplàsiques de tipus material mucinos blau o secreció amorfa rosada acèl·lular. Pel que fa a la resposta inflamatòria es diu que sol ser escassa o estar absent.

El concepte de nòdul dominant (ND) va ser introduït inicialment per McNeal referint-se al nòdul que més probablement presenta el comportament biològic més agressiu entre els nòduls multifocals i, per tant, presumiblement dicta el comportament biològic tumoral global.

En 2005, el consens de la *International Society of Urological Pathology* (ISUP) va recomanar l'ús del ND a les peces de prostatectomia, per fer la gradació i obtenció de mostra a banc de teixit per a la investigació (128). Però la definició de ND resultava ambigua, i no aclaria quin paràmetre patològic s'havia d'utilitzar (mida tumoral, grau de Gleason o estadificació) per definir quin era el ND. A una reunió de consens de la ISUP al 2009 no es va arribar a un acord respecte els paràmetres que defineixen el ND a la peça de prostatectomia (129).

Actualment, el ND es defineix en general com el nòdul tumoral de major mides en el context de malaltia multifocal (128,130–132). No obstant, el volum tumoral major, el grau de Gleason més alt i els paràmetres d'estadificació no sempre coincideixen en el mateix nòdul tumoral (130,132).



El concepte de càncer de pròstata clínicament significatiu (CPcs) va sorgir progressivament i la seva rellevància clínica es basa en estudis previs que indiquen que el CP de baix grau, petit i òrgan confinat, pot ser indolent i es poc probable que progressi a biològicament significatiu sense tractament (128,133).

Fins ara, els criteris més utilitzats per definir un CP no significatiu clínicament es basen en l'avaluació patològica de la peça de PR i inclouen tres factors pronòstics ben establerts: patró Gleason menor o igual a 6 sense presència de patró 4 o 5, malaltia òrgan confinada sense extensió extraprostàtica (EEP), sense infiltració de vesícules seminals i sense invasió ganglionar, essent el volum tumoral  $<0.5\text{cm}^3$ .

Càncer de pròstata no significatiu clínicament (CPnsc)
Gleason $\leq 6$ sense patró 4 o 5.
Malaltia òrgan confinada (sense EEP, infiltració de vesícules seminals i invasió ganglionar)
Volum tumoral $<0.5\text{ cm}^3$

Taula 1 - Càncer de pròstata no significatiu clínicament (CPnsc)

Els criteris patològics per a CP no significatiu clínicament podrien millorar-se incorporant altres factors diferents de les característiques patològiques, com ara l'edat, el nivell d'antigen específic prostàtic (PSA) i les comorbiditats (134).

Es molt important diferenciar pacients amb CP significatiu versus no significatiu clínicament a partir de la biòpsia prostàtica. Els homes amb CP no significatiu clínicament es poden beneficiar d'una vigilància activa (VA) mentre que els que tenen CPcs requereixen un tractament definitiu com la prostatectomia o la radioteràpia.

Els criteris patològics de la biòpsia més utilitzats pel càncer de pròstata no significatiu clínicament (CPnsc) són els criteris d'Epstein que inclouen absència de patró 4 o 5, menys de tres cilindres biòpsics positius per tumor i afectació tumoral no superior al 50% del cilindre (135).

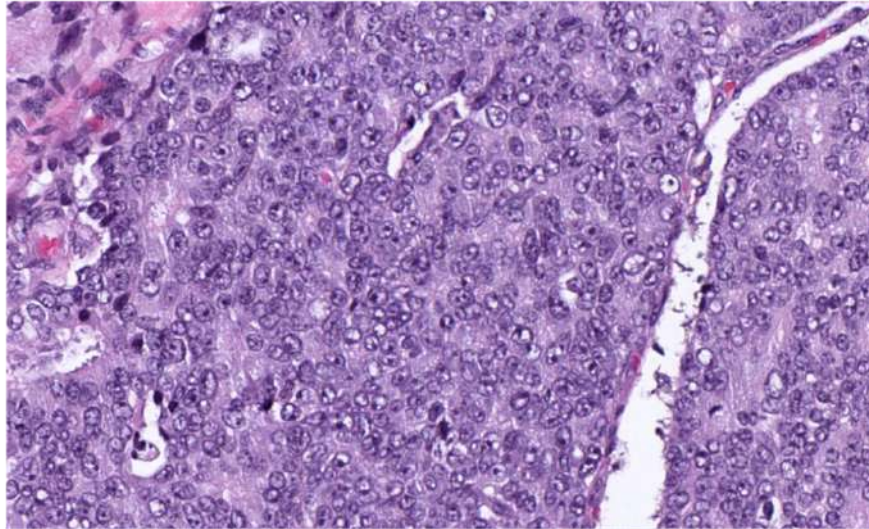
Criteris patològics d'Epstein de CPnsc
Absència de patró de Gleason 4 o 5
Menys de tres cilindres positius per tumor
Afectació tumoral $\leq 50\%$ del cilindre

Taula 2 - Criteris patològics d'Epstein de CPnsc.

La variant histològica de càncer de pròstata més freqüent és l'adenocarcinoma acinar usual.

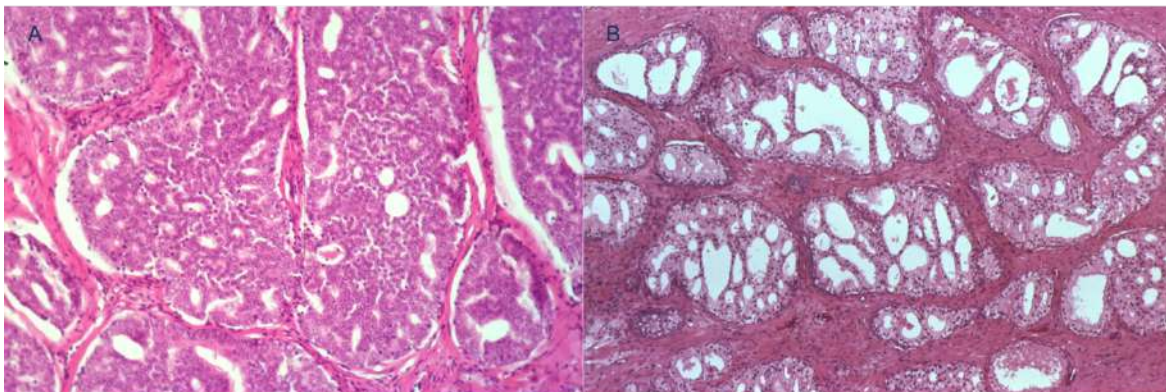
Els criteris morfològics que s'apliquen en el diagnòstic de càncer són:

1. Arquitecturals: basats en el patró infiltratiu de les glàndules a augments baixos (X100) (distorsió arquitectural, espai interglandular irregular, mida variable de les glàndules, contorns glandulars irregulars).
2. Citològics: basats en les característiques nuclears a grans augments (X250, X400) mida nuclear gran, hipercromàsia i presència de nuclèol prominent ( $> 1,50\text{ mm}$ ), per la qual cosa els talls s'han de ser fins i amb una tinció H&E ben contrastada.



*Figura 26 - Imatge que mostra els criteris citològics de malignitat del càncer de pròstata. Augment de mida del nucli amb nuclèol prominent.*

A la reunió de la ISUP del 2014 es van tractar qüestions no resoltes en el consens realitzat en el 2005 i es va aprofundir en certs detalls de la gradació del càncer de pròstata, basats en l'evidència generada des del 2005. Es va acordar que tot patró cribriforme i glomerular s'ha de classificar com a Gleason 4 i es va acceptar que la gradació per als tumors mucinosos s'ha de basar en el patró arquitectònic subjacent i no ser influenciat pel component mucinos.

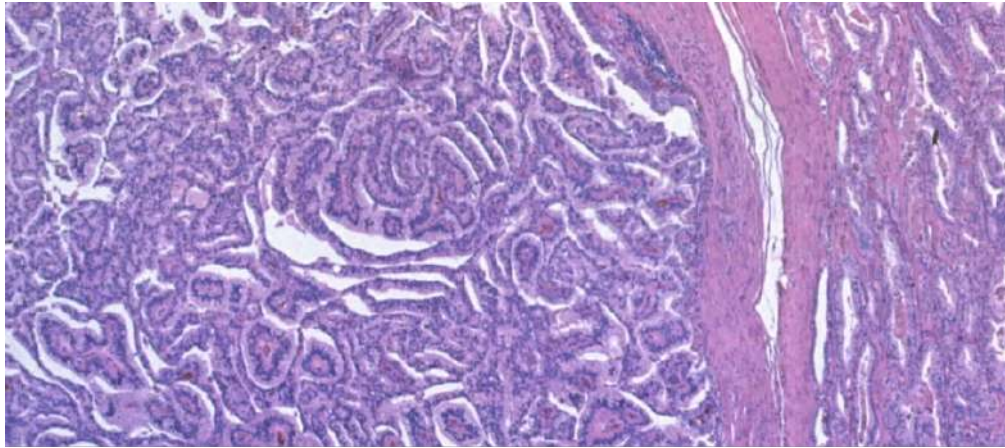


*Figura 27 - Exemples de patró cribriforme. A) Patró de Gleason 4 on es veuen glàndules fusionades entre si que no arriben a separar-se. Son glàndules hipernefroides. B) Patró cribriforme amb les llums glandulars més dilatades.*

D'altra banda, el carcinoma intraductal (CID) de pròstata que s'ha destacat com un important factor pronòstic advers en l'última dècada, no ha de ser qualificat sinó que únicament se li assignarà una escala de Gleason al component invasiu associat (76).

Les variants de carcinoma prostàtic no-acinar constitueixen el 5-10% dels carcinomes primaris de pròstata i presenten una pitjor evolució. Inclouen el carcinoma sarcomatoide, adenocarcinoma ductal, carcinoma urotelial, carcinoma escatós i adenoescatós, carcinoma de cèl·lules basals i tumor neuroendocrí (carcinoma de cèl·lula petita).

La variant histològica no-acinar més freqüent es l'adenocarcinoma ductal amb una incidència (adenocarcinoma ductal pur i adenocarcinoma ductal-acinar mixt) del 3% de tots els carcinomes prostàtics, i es més freqüent la forma mixta. Microscòpicament es caracteritza per un epitelí columnar pseudoestratificat també anomenat anteriorment endometriode, endometrial, papil·lar o adenocarcinoma papil·lar ductal. Tenen una pitjor evolució que l'adenocarcinoma prostàtic acinar usual.



*Figura 28 - ADC Ductal o endometrioides. S'aprecia una estructura glandular i papil·lar complexa amb molta densitat cel·lular i amb un diàmetre glandular molt superior al normal.*

Recentment s'han redefinit múltiples tipus histològics de CP amb diferents troballes clinicopatològiques. El carcinoma intraductal de pròstata (CID) representa la propagació del carcinoma invasiu dins els conductes i àcins benignes preexistents i està fortament associat a càncers de pròstata invasius d'alt grau (Gleason 4 o 5) i de gran volum (77). Les glàndules del CID són més grans que les glàndules de la ZP normal i mostren contorns marcadament irregulars i ramificats. Els grans àcins i conductes estan ocupats per cèl·lules epitelials malignes amb preservació de les cèl·lules bassals i amb la presència d'un patró cribriforme sòlid o dens. Quan aquestes troballes no estan presents, el diagnòstic de CID es pot fer si hi ha comedo-necrosi no focal afectant més de dues glàndules, o marcada atípia nuclear, per la qual cosa els nuclis han de ser 6 vegades més grans que els nuclis benignes adjacents (77).

Diferents estudis han establert que el CID de pròstata representa una forma agressiva de CP i és un paràmetre patològic advers tant a la peça de prostatectomia radical com a les biòpsies. La presència de CID s'associa a altres troballes patològiques adverses de la peça de PR que inclouen graus de Gleason més alts, volums tumorals més grans i major probabilitat d'extensió extraprostàtica, invasió de vesícules seminals i metàstasis ganglionars. També s'associa a la disminució de la supervivència lliure de progressió bioquímica i a la recurrència bioquímica postquirúrgica.

La diferenciació neuroendocrina (NE) es pot produir de nou amb o sense CP concurrent, o com un fenotip transformat sorgint d'un càncer de pròstata prèviament tractat. El fenotip neuroendocrí s'associa generalment a un comportament clínic més agressiu i un pronòstic menys favorable que el del CP convencional.

El sistema de gradació de Gleason desenvolupat per Donald Gleason l'any 1967 continua sent la pedra angular en el maneig del càncer de pròstata. És un sistema simple i raonablement reproduïble. Es considera el paràmetre clau per planificar el tractament així com el factor pronòstic més important en la predicció de troballes patològiques a la prostatectomia radical, recaiguda bioquímica (augment del PSA després del tractament), recidiva local i metàstasis a distància després del tractament i mortalitat específica per CP. El sistema assigna patrons histològics de l'1 al 5, essent l'1 el més diferenciat i el 5 el menys diferenciat. La puntuació de Gleason és la suma del patró més comú i del segon patró més comú i va del 2 al 10 (78). Hi ha hagut diverses modificacions des dels seus inicis, en resposta als canvis en la pràctica clínica en el diagnòstic i tractament del càncer de pròstata. Les més significatives es van introduir en el 2005 sota els auspicis de la *International Society of Urological Pathology* (ISUP) tot i que després es van fer més modificacions. El sistema de classificació contemporani resultant es coneix com el sistema de classificació Gleason modificat per l'ISUP el 2005. No obstant això, és important subratllar que els



canvis proposats per l'ISUP el 2005 simplement van codificar el que ja s'havia utilitzat a la pràctica de molts patòlegs. El canvi més important es la definició estricta de cada grau. El grau de Gleason comença al 3 i la puntuació de Gleason comença al 6 en mostres biòpsiques i a les peces de resecció transuretral (RTU) i a les prostatectomies radicals s'accepta el patró 2, molt poc freqüent.

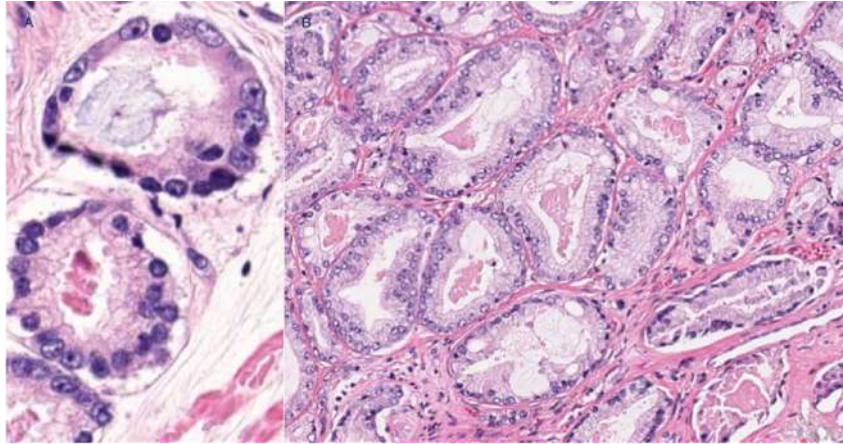


Figura 29 - Exemple de patró Gleason 3. A) S'aprecien glàndules ben formades que presenten cèl·lules tumorals patró Gleason 3. B) S'aprecien altres glàndules més grosses normals que presenten cèl·lules basals i cèl·lules luminals.

El patró **Gleason 3** es defineix com glàndules correctament formades amb cèl·lules tumorals. Es reconeix atípia citològica i el nuclèol visible a baix augment.

El patró **Gleason 4** pot ser de dos tipus:

- Glàndules mal definides amb llum glandular pobrament formada.
- Glàndules fusionades, amb patró cribriforme i hipernefroides.

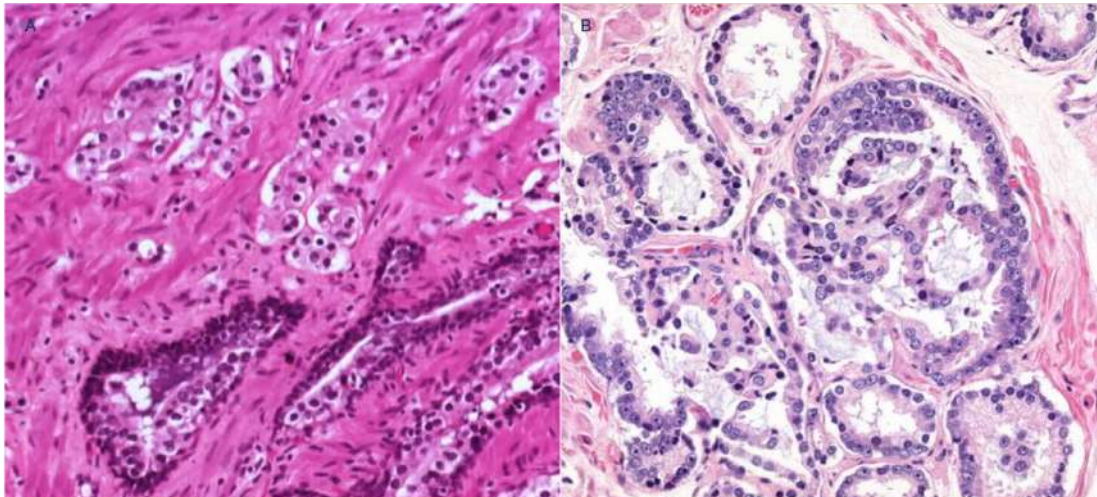


Figura 30 - Exemples de patró Gleason 4. A) Adenocarcinoma infiltrant entre cèl·lules preexistents. Les cèl·lules tumorals formen petits àcins o es disposen de forma desordenada o en grups irregulars. B) Patró Gleason 4 glomeruloide.

El patró **Gleason 5** està constituït per cèl·lules tumorals soltes o formant fileres, sense formar glàndules.

El sistema de gradació de Gleason modificat va proposar la inclusió de qualsevol patró terciari d'alt grau (grau 4 o grau 5) en la puntuació final de Gleason en biòpsies d'agulla. Això va fer que es reassignessin molts càncers Gleason 6 a càncers Gleason 7. L'efecte immediat d'aquest canvi va

ser que els càncers Gleason 6 es van tornar més homogenis en el seu comportament clínic exhibint un excel·lent pronòstic quan eren diagnosticats als cilindres de biòpsia i a les peces de PR.

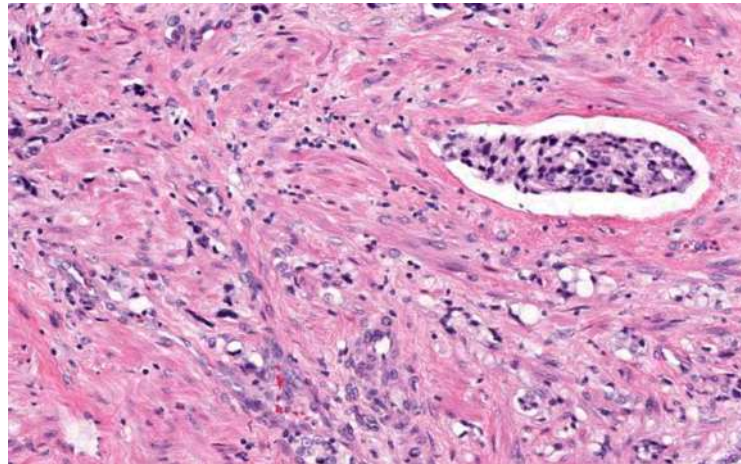


Figura 31 - Exemple de patró Gleason 5. La imatge mostra en detall cordons de cèl·lules marcadament atípiques característiques del patró Gleason 5. S'aprecia un vas limfàtic amb la llum ocupada per un trombe tumoral.

L'excel·lent pronòstic del CP Gleason 6 va provocar un debat sobre si el CP GS 6 a peces de prostatectomia radical s'hauria d'etiquetar com a càncer. L'opinió generalitzada és que l'etiqueta de càncer s'ha de mantenir per als tumors GS 6, ja que aquestes lesions són morfològicament i genèticament similars al CP de grau superior i poden envair el teixit extraprostàtic. A més, el CP GS 6 a cilindres de biòpsia de pròstata augmenta de grau de Gleason a la prostatectomia radical en una proporció substancial dels casos.

El sistema de classificació Gleason modificat per l'ISUP el 2005 ha estat comprimit en els anomenats grups de grau (79). L'agrupació de graus es basa en el patró histològic d'arranjament o col·locació de les cèl·lules canceroses a les seccions hematoxilina-eosina. Cinc patrons de grau bàsics s'utilitzen per generar l'escala histològica de Gleason que va de l'1 al 5 (80–83). El grup de grau es l'estratificació d'escala de grau histològic en grups amb valor pronòstic rellevant (Taula 3). Aquesta gradació té un valor pronòstic per la recurrència bioquímica (80,81) així com en la mortalitat per càncer de pròstata (82). AJCC Nivell d'evidència I.

Definició dels grups de grau (ISUP 2014)		
Grup de grau	Escala de Gleason	Patró de Gleason
1	≤ 6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 o 10	4+5, 5+4 o 5+5

Taula 3 - Definició de grups de grau (ISUP 2014).

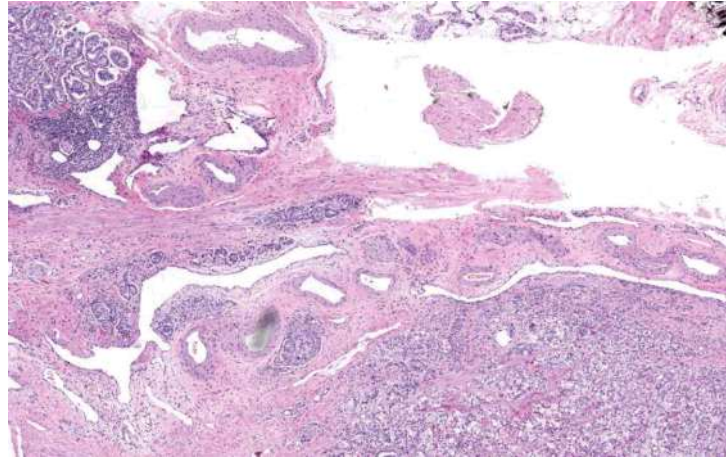
Aquesta gradació té un valor pronòstic per la recurrència bioquímica (80,81) així com en la mortalitat per càncer de pròstata (82). AJCC Nivell d'evidència I.

#### 1.5.5. Factors pronòstics i predictius en càncer de pròstata

El factor pronòstic i predictiu més important basat en mostres de teixit és el grau de Gleason. El grau de Gleason a la biòpsia serveix per predir les troballes histològiques a la peça de prostatectomia, l'estadi postoperatori, estimar el risc de progressió de la malaltia amb o sense tractament amb intenció curativa i la mortalitat específica associada a càncer (84–86).

Després del Gleason, l'estadi patològic a la peça de prostatectomia es el factor pronòstic més important per predir recurrència i mortalitat específica (87).

L'extensió extraprostàtica va resultar ser un predictor significatiu independent a una anàlisi multivariant (88).



*Figura 32 - Exemple d'extensió extraprostàtica. Identifiquem al límit de la pròstata abundants cèl·lules tumorals que s'estenen en forma de múltiples masses irregulars per tot el teixit extraprostàtic de la zona.*

L'estat del marge quirúrgic es un predictor de la recurrència bioquímica. L'extensió del marge quirúrgic afecte es correlaciona amb l'evolució i el grau de Gleason i es un predictor independent de recurrència a moltes sèries (89,90).



## 1.6. ADQUISICIÓ DE LA IMATGE RM

### 1.6.1. Introducció a la RM prostàtica

La ressonància magnètica (RM) és un fenomen que es produeix en els nuclis dels àtoms amb nombre imparell de protons. Consisteix bàsicament en l'emissió de senyal de radiofreqüència (RF) mesurable que generen aquests nuclis després d'haver estat estimulats amb polsos de RF, en presència d'un fort camp magnètic extern. L'anàlisi del senyal de RF emesa pels àtoms d'hidrogen presents en l'organisme mitjançant un potent ordinador s'utilitza per produir imatges anatòmiques o funcionals.

Des que es va informar per primer cop de l'ús de la RM per a la pròstata a principis de la dècada dels vuitanta, aquesta modalitat d'imatge s'ha convertit en una eina no invasiva establerta per a l'avaluació del càncer de pròstata (CP) (91,92).

Els avenços en hardware i software han donat lloc a una adquisició més ràpida de les imatges, millores en la qualitat de la imatge i el desenvolupament de seqüències de pols que tenen la capacitat d'examinar les propietats dels teixits, com la cel·lularitat i la perfusió, millorant així la capacitat de la imatge de RM per distingir entre teixits benignes i malignes.

Al 2009 Ahmed HU i col·ls (93) ja consideren la RM prostàtica una tècnica amb un paper determinant i plantegen utilitzar-la abans de practicar la biòpsia prostàtica. Revisen les limitacions descrites a la literatura i recomanen estratègies per superar-les. Fins aquell moment, la visió prevalent es que la RM té un rol limitat en el maneig del càncer de pròstata. Alguns grups a França, Japó, Índia i Regne Unit (el propi autor) comencen a utilitzar-la amb aquesta finalitat.

A la reunió de consens de la *European Association of Urology* (EAU) del 2011 (94) es va concloure que si la precisió de la RMmp demostrava nivells que justificuessin l'adopció generalitzada, potser tindriem l'inici d'un test de triatge que, descartant la presència d'una malaltia clínicament significativa, podria donar lloc a menys homes que haguessin de sotmetre's a una biòpsia. La incorporació de la RMmp abans de la biòpsia en homes amb sospita de càncer de pròstata en aquell moment s'estava realitzant a pocs centres. Els avantatges d'aquest enfocament s'havien discutit ja en altres llocs (93). A més, els components de detecció i localització d'aquest test podrien ajudar en l'orientació de les biòpsies, com a via establerta de detecció del càncer de pròstata.

També es va considerar que les imatges de RM era probable que tinguessin un paper important en les estratègies de preservació dels teixits a la vigilància activa (95) i en la teràpia focal (96). Aquestes dues estratègies es diferencien lleugerament segons els seus requeriments del repte diagnòstic pur, ja que caldria repetir la RMmp amb el pas del temps per detectar un possible canvi de categoria.

Malgrat aquests avenços, variacions significatives en l'adquisició, interpretació i informe de les imatges entre les diferents institucions han donat lloc a un rendiment heterogeni de la imatge de RM de pròstata i han limitat l'adopció i l'acceptació generalitzada d'aquest mètode (97).

Tanmateix, a causa de la variabilitat dels equips de RM disponibles, inclosos els nivells de software i l'experiència dels tècnics en ressonància magnètica, pot resultar un desafiament aconseguir imatges de bona qualitat per a la detecció, localització, estadificació i seguiment del CP.

Com a primer pas cap a l'estandardització de la imatge per RM de pròstata reduint la variabilitat, el 2012, la *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) va desenvolupar unes directrius basades en consensos amb l'objectiu d'establir uns paràmetres tècnics mínims acceptables per a

la imatge multiparamètrica de pròstata, juntament amb un sistema d'avaluació per categories estructurades conegut com a *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) versió 1 (PI-RADS v1) (98).

En col·laboració amb l'*American College of Radiology* a través del *PI-RADS Steering Committee*, es va publicar la segona iteració de les directrius (PI-RADS v2) el desembre de 2014, aportant importants canvis al sistema (99).

Més recentment es va publicar la versió PI-RADS v2.1 (98–100). Tot i això, aquests requeriments només són especificacions tècniques i no descriuen la preparació del pacient ni com evitar els artefactes més comuns que es coneixen i que afecten la qualitat de la imatge.

### 1.6.2. Intensitat del camp magnètic

Un dels temes més freqüentment discutits sobre la imatge multiparamètrica de pròstata per RM és si cal utilitzar la intensitat de camp d'1,5 Tesla o 3 Tesla. Es recomana l'ús de màquines de 3 Tesla (99). Amb la RM de 3T es millora la resolució espacial de la imatge i es redueix el temps d'adquisició (101). La RM amb intensitat de camp d'1,5 Tesla s'hauria de considerar quan un pacient té un dispositiu implantat que condiciona la imatge RM i la seva presència pot generar artefactes que poden comprometre la qualitat de la imatge (per exemple, la pròtesi metàl·lica de maluc).

El motiu de la preferència de la RM de 3T a la RM d'1,5 T és l'augment de la ràtio senyal-soroll (RSS), la qual cosa resulta en una major resolució espacial i, per tant, en una millor qualitat de la imatge. El desavantatge de la RM de 3T és l'augment del risc d'artefactes, especialment de susceptibilitat (que es tradueix en una distorsió geomètrica) i artefactes fantasma (102). Hi ha seqüències que disminueixen aquests artefactes, però poden donar lloc a un augment del temps d'adquisició de la imatge i/o disminució de la RSS.

Ullrich i col·ls van comparar la RM d' 1.5T i la de 3T i van demostrar que la RSS i la ràtio "contrast-soroll" (RCS) per a les imatges ponderades en T2 són comparables per a les dues intensitats de camp. No obstant això, per a les imatges ponderades en difusió, la RSS i la RCS són significativament inferiors a la RM d'1,5T (103). Com que la difusió és especialment important per reconèixer el CPcs a la zona perifèrica (ZP), es prefereix l'estudi amb RM de 3T.

Per tant, es recomana l'ús de la ressonància magnètica 3T per a la imatge de pròstata fins que properes investigacions demostrin que el valor diagnòstic de la RM 1,5T és suficient (Taula 4).

Taula resum de recomanacions i nivell d'evidència per l'adquisició de la RMmp (104)		NE	Grau
Intensitat del camp magnètic	Es prefereix RM de 3T envers RM d'1,5T	3	B
Intensitat del gradient	Utilitzar els gradients més potents per augmentar la qualitat de la imatge , especialment la difusió	3	B
Bobines receptores	Antena de cos i columna, no es necessària la bobina endorectal	1	A
Preparació del pacient	Valorar contraindicacions per la RM	2	B
	Administrar agent espasmolític si no hi ha contraindicacions	2	B
	No és necessari el dejuni	5	D
	Considerar administrar micro-ènema previ a la prova	3	B



	Col·locar catèter endorectal previ a l'estudi si gas al recte	5	D
	Demandar al pacient que s'abstingui d'ejacular 3 dies abans	2	B
Protocol d'adquisició	T2 axial i com a mínim un altre pla ortogonal (sagital o coronal)	3	B
	Interfase pròstata/recte a la imatge sagital com a guia de l'angulació en el pla coronal	3	B
	Pla axial perpendicular al pla coronal	3	B
	RMD adquirida en el pla axial amb una petita shim box en la mateixa posició i codificació de fase que la imatge T2	3	B
	RMD amb múltiples valors b, b50-100, b400-500, b800 i un valor b alt com a mínim 1400s/mm <sup>2</sup>	3	B
	RMC adquirit en el pla axial, en la mateixa posició i direcció de codificació de fase que T2 i DW	3	B
	RMC s'adquireix amb una elevada resolució temporal <15s	3	B
	Formació tècnic RM	Tècnics especialment formats en RM de pròstata es altament recomanable	5

RMC=estudi dinàmic amb contrast; RMD=imatge ponderada en difusió; BE=bobina endorectal; RMmp= RM multiparamètrica; MRI=imatge de ressonància magnètica; T2=imatge ponderada en T2; NE= Nivell d'evidència.

Taula 4 - Resum de recomanacions i dels nivells d'evidència per a l'adquisició de la RMmp (104).

### 1.6.3. Intensitat de gradient

La RSS i la RCS de les imatges també depenen del valor màxim i del temps d'ascens dels gradients del camp magnètic. Això és així, especialment en el cas de la difusió (RMD), on la qualitat de la imatge es altament dependent de la intensitat del gradient (105–108). Gradients més potents permeten un temps d'eco (TE) més curt, proporcionant una RSS més alta i per tant, una millor qualitat de la difusió (109,110).

### 1.6.4. Antenes receptores

El més habitual es utilitzar una antena receptora de superfície de cos i de columna. Alguns centres utilitzen una bobina endorectal addicional (BE) que consisteix en una antena receptora ubicada en un baló, que s'insereix al recte abans de l'estudi per RM.

El valor de la bobina endorectal ha estat àmpliament analitzat (111–113). Resulta útil a màquines de RM antigues o amb baixa intensitat de camp. Investigacions realitzades per Husband i col·ls (114) i Sosna i col·ls (115) van demostrar que els artefactes de la bobina endorectal són la causa principal de la disminució de la qualitat de la imatge.

Recentment s'han produït múltiples millores de hardware i software que permeten obtenir una imatge multiparamètrica de pròstata de bona qualitat sense fer servir BE (99,116). Moltes RM modernes d'1,5 T no requereixen una BE per garantir una qualitat d'imatge acceptable. Per tant, el Comitè PI-RADS no prescriu l'ús de BE, afirmant que es poden obtenir resultats fiables i satisfactoris a RM d'1.5T i 3T sense l'ús de BE. Aquesta posició es basa en una revisió sistemàtica de Fusco i col·ls (116) que van concloure que les noves màquines RM d'1.5T i 3T poden obtenir una

qualitat d'imatge acceptable sense l'ús d'una BE. Per tant, es recomana fer la RMmp de pròstata sense bobina endorectal (taula 4).

### 1.6.5. Preparació del pacient

La qualitat de la imatge millora si s'utilitzen agents espasmolítics, ènema de neteja, catèter rectal i si el pacient s'absté d'ejacular 3 dies abans de la prova.

Les principals contraindicacions per fer l'estudi RM son la presència d'implants, cossos estranys metàl·lics, al·lèrgia al contrast i alteració de la funció renal (taula 5).

Shellock i Crues (117) van publicar un article de revisió que descriu els efectes biològics de la RM i les directrius de seguretat dels procediments de RM.

Contraindicacions potencials
Marcapassos no segurs, desfibril·ladors implantats, sistemes de neuroestimulació, implants coclears o bombes de medicació
Cossos estranys metàl·lics, per exemple, fragments oculars, bales o metralla
Clips vasculars metàl·lics ferromagnètics
Correctors dentals o implants metàl·lics
Claustrofòbia severa
Per l'administració de gadolini
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antecedent recent de reacció al contrast utilitzat a la RM</li><li>• Funció renal alterada (<math>FG &lt; 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2</math>)</li></ul>
FG=Filtrat glomerular

Taula 5 - Contraindicacions potencials per realitzar la RM.

Les directrius relatives a les contraindicacions dels agents de contrast i la funció renal es descriuen a les recomanacions de l'ESUR sobre medis de contrast (118).

La biòpsia transrectal (BTR) causa hemorràgia i inflamació de la glàndula prostàtica que es pot perllongar en el temps. El fet de que s'aprecii durant més temps a la zona perifèrica que a la zona central a les seqüències ponderades en T1 es pot atribuir a l'efecte anticoagulant del citrat, ja que aquest es troba en major quantitat a la zona perifèrica (119,120). Tot i que no s'ha definit l'interval de temps òptim entre la biòpsia transrectal i l'estudi per RM, per minimitzar l'efecte d'aquests canvis en la interpretació de les imatges, es recomana un interval d'almenys 6 setmanes, especialment quan es realitza l'estudi per estadificar al pacient. Tanmateix, aquest interval es pot modificar en funció de circumstàncies individuals, perquè alguns estudis han demostrat que la imatge de RMmp, quan s'interpreta correctament, té una precisió adequada per a la detecció i estadificació de la malaltia, fins i tot en presència de canvis postbiòpsics (120,121). Per evitar confusions s'ha de fer una valoració acurada de la difusió i el mapa d'ADC en correlació amb la imatge ponderada en T1 on els canvis post biòpsia es manifesten com a zones amb intensitat de senyal intermèdia o alta (122).

L'administració d'agents espasmolítics com la buscapina (butilbromur d'escopolamina) o el glucagó disminueix el moviment peristàltic, evitant les imatges borroses o desdibuixades. L'efecte dels espasmolítics va ser estudiat per Slough i col (123) que van demostrar una millor qualitat de les imatges ponderades en T2 en el grup de pacients que va prendre espasmolític. No obstant això, no van trobar una millora significativa en la qualitat de la imatge ponderada en difusió o en el grau

de distorsió de la difusió. Per tant, l'administració d'agents espasmolítics millora la qualitat de la imatge potenciada en T2 i es recomana per a la preparació dels pacients. Sempre tenint en compte les contraindicacions i els efectes secundaris d'aquests fàrmacs.

La distensió rectal per gas té un efecte negatiu sobre la qualitat de la imatge ponderada en T2 i, especialment, sobre la difusió (124). Es considera recomanable fer una preparació intestinal prèvia i es demana al pacient que es posi un ènema (Micralax) abans de fer l'exploració (125). L'aire dins el recte pot produir artefactes de susceptibilitat que distorsionen la difusió. Caglic i col·ls (124) van informar sobre una forta correlació positiva entre l'augment de femta i aire rectal amb les distorsions i artefactes de la difusió. Per tant, una altra opció per reduir aquests artefactes és disminuir la quantitat d'aire al recte mitjançant la inserció d'un catèter rectal abans de l'examen RM.

Una altra preparació esmentada a les recomanacions PI-RADS sense consens és la sol·licitud d'abstenir-se d'ejacular durant 3 dies abans de l'examen RM.

Diversos articles han examinat la influència de l'ejaculació abans de l'examen RM de la pròstata. Els principals resultats van ser una reducció significativa del volum de les vesícules seminals (VS) després de l'ejaculació i, per tant, una disminució de la capacitat d'avaluar la possible invasió de vesícules seminals en pacients amb càncer conegut (126–128). A més, es va produir una reducció significativa del valor del coeficient de difusió aparent de la pròstata (ADC) i una disminució de la intensitat de senyal T2 a la zona perifèrica (ZP) (55,127,128). Per això, resulta raonable sol·licitar als pacients que s'abstinguin d'ejacular durant 3 dies abans de la realització de la prova.

Respecte els artefactes relacionats amb el moviment del pacient, el més efectiu per minimitzar-los es fer una bona preparació i conscienciació del pacient. El pacient ha d'estar el més confortable possible. Un coixí sota els genolls pot ajudar a relaxar al pacient i a disminuir el moviment de les cames. Les instruccions han de ser clares i la comunicació del tècnic amb el pacient resulta clau.

#### 1.6.6. Protocol d'adquisició

Segons les recomanacions de la versió 2.1 del Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS v2.1), el protocol mínim consisteix en una combinació d'adquisicions ponderades en T2 d'alta resolució en almenys dos plans, inclòs sempre un pla axial, i dues tècniques de RM funcional: difusió en el pla axial (DW) i estudi dinàmic amb contrast (DCE) (100).

Com que l'adquisició de seqüències està influenciada per la disponibilitat i la capacitat de l'equip, es recomana als centres optimitzar protocols d'imatge per obtenir la millor qualitat i més consistent.

Per determinar la posició d'una lesió a la RMmp de pròstata, és important utilitzar un vòxel, gruix de tall i posició de tall similar, per coincidir entre les diferents seqüències. A més, això ajudarà a determinar la ubicació exacta de la lesió al fer la biòpsia.

A la taula 6 es presenten els paràmetres de seqüència mínims recomanats per fer una RMmp de 3T.

	Paràmetres de seqüència mínims recomanats a RM de 3T						
	T2 sagital	TSE	T2 TSE coronal	T2 axial	TSE	EPI DWI axial	EDC axial
TR (ms)	5590		5000	5660		3200	3.62
TE (ms)	101		101	104		63	1.27
Angle d'inclinació	160		160	160		-	14
Camp de visió (CDV)	180		192	192		256	192

Matriu mida	320	320	320	128	224
Talls/gruix (mm)	19/3	15/3	19/3	19/3	26/3
Gap (%)	20	20	20	20	-
Mida vòxel	0.6x0.6x3	0.6x0.6x3	0.6x0.6x3	2x2x3	0.9x0.9x3
Mitjanes/NEX	2	2	2	b50-3, b400-8, b800-12	-
Direcció codificació de fase	H>>F	D>>E	D>>E	D>>E	D>>E
Amplada de banda (Hz, Px)	200	200	200	1502	490
Valors b (s/mm <sup>2</sup> )	-	-	-	50,400,800,1400	-
Temps aproximat	2:31	2:15	2:33	4:50	2:50

*Taula 6 - Paràmetres de seqüència mínims recomanats. EDC=estudi dinàmic amb contrast; DWI=imatge ponderada en difusió; EPI=imatge eco-planar; CDV=camp de visió; NEX=nombre d'excitacions; Px=píxels; TE=temps d'eco; TR=temps de repetició; TSE=turbo espín eco.*

- **Imatge ponderada en T2**

La imatge ponderada en T2 ofereix un excel·lent contrast dels teixits tous i una representació detallada de l'anatomia zonal de la pròstata, les vesícules seminals i els feixos neurovasculars (FNV). La imatge T2 d'alta qualitat es considera crítica per l'estadificació local del CP, perquè aquest mètode ajuda a identificar la presència d'extensió extraprostàtica (EEP) dels tumors i l'afectació de les vesícules seminals i dels feixos neurovasculars (FNV) (129,130). Segons PI-RADS v2, la seqüència T2 també hauria de ser el paràmetre dominant utilitzat per valorar lesions a la zona de transició (ZT). Les seqüències bidimensionals (2D) fast-spin-eco (FSE) o turbo-spin-eco (TSE) proporcionen imatges amb alta relació senyal-soroll (RSS) i alta resolució espacial. Aquestes imatges s'adquireixen en el vertader pla sagital, pla coronal oblic i pla axial oblic. Primer s'obté la imatge sagital per ajudar a definir el rang de cobertura i la orientació dels plans axial i coronal. Les imatges T2 axials s'han d'obtenir de forma perpendicular a l'eix llarg de la pròstata. Per orientar el pla coronal es pot utilitzar de guia la interfase pròstata-recte en la imatge sagital. Aquesta angulació permet una visualització òptima de la possible extensió tumoral a les vesícules seminals. El pla axial hauria de situar-se ortogonal al recte, és a dir, perpendicular al pla coronal (98).

La direcció de codificació de fase es un paràmetre important per la seqüència ponderada en T2. Una direcció de fase de l'esquerra a la dreta s'utilitza en les plans axial i coronal per evitar la projecció d'artefactes de moviment intestinal sobre la pròstata.

Les imatges axials ponderades en T1, en difusió (DW) i l'estudi dinàmic amb contrast (DCE) s'han d'obtenir en el mateix pla que la imatge ponderada en T2 axial, per facilitar la correlació precisa de les troballes observades amb aquestes seqüències polsades.

A la ZP, el càncer de pròstata pot ser reconegut com una lesió rodona o mal definida amb baixa intensitat de senyal sobre un fons d'alta intensitat de senyal corresponent a la ZP normal. A la zona de transició (ZT), el CP pot ser més difícil de reconèixer perquè les intensitats de senyal baixes de la hiperplàsia benigna de pròstata poden imitar el CP. És fonamental disposar d'una imatge ponderada en T2 d'alta qualitat per poder classificar les lesions de la ZT, per avaluar l'extensió extraprostàtica i per planificar les biòpsies de fusió.

- **Imatge ponderada en T1**

La imatge ponderada en T1 és útil per detectar canvis després de la biòpsia prostàtica que poden afectar la interpretació d'altres seqüències de pols. En general, utilitzant seqüències eco

d'espín o eco de gradient amb o sense supressió grassa, es pot adquirir una imatge T1 immediatament abans de l'administració de contrast intravenós per identificar aquests canvis. A més, després de l'estudi dinàmic amb contrast (DCE), es pot obtenir una imatge T1 amb un gran camp de visió (FOV) per sota del nivell de la bifurcació aòrtica per a l'avaluació dels ganglis limfàtics i de possibles lesions òssies.

- **Imatge ponderada en Difusió**

La difusió (DW) es una tècnica d'imatge funcional que quantifica les propietats aleatòries del moviment brownià de les molècules d'aigua (difusió) al teixit. La imatge ponderada en difusió avalua el grau de cel·lularitat dels teixits mesurant la mobilitat o difusió de les molècules d'aigua dins dels teixits.

El grau de restricció a la difusió d'aigua en el teixit biològic està inversament correlacionat amb la cel·lularitat del teixit i la integritat de les membranes cel·lulars (11). La difusió de molècules també es produeix a través de teixits, especialment des de zones de difusió restringida fins a zones de lliure difusió. El desplaçament net de les molècules s'anomena coeficient de difusió aparent (ADC). Amb la imatge RM, es pot calcular l'ADC adquirint dues o més imatges amb una durada i una amplitud de gradient de camp magnètic diferent (factor b). El contrast del mapa ADC depèn del coeficient de difusió distribuït espacialment dels teixits adquirits i no conté valors T1 i T2 \* (12).

El paper de la imatge de difusió per RM en la localització del tumor a la pròstata ha estat molt reportat (13-16). No obstant això, el seu ús en l'estratificació del càncer de pròstata de baix i alt grau no ha rebut molta atenció i està limitat als graus de Gleason determinats per biòpsia (131,132).

La base física de les imatges ponderades en difusió radica en la sensibilitat natural de la seqüència de contrast de fase per captar i quantificar el moviment de les molècules d'aigua. El moviment descrit es aleatori i es coneix amb el nom de "brownià". En els teixits biològics, el coeficient de difusió no es l'única causa del moviment molecular, ja que la microcirculació sanguínia a la xarxa de perfusió capil·lar contribueix augmentant la difusió. Per això s'utilitza el terme "coeficient de difusió aparent" (ADC). Es pot considerar que les imatges de difusió es corresponen amb imatges T2 atenuades per una llei exponencial prenent com a variables d'entrada el factor de potenciació en difusió b escollit i l'ADC del teixit. El factor b determina inversament quanta contribució T2 té la imatge obtinguda. Es necessari disposar d'una imatge basal (b=0 s/mm<sup>2</sup>) ja que la intensitat del vòxel depèn del moviment molecular de l'aigua i del contrast T2 del propi teixit. L'augment del factor b produeix una disminució de la relació senyal/soroll que obliga a augmentar el nombre d'adquisicions per reduir el soroll aleatori.

El teixit prostàtic presenta una fracció més gran d'epiteli en comparació amb altres compartiments tissulars. En el càncer de pròstata d'alt grau, la difusió de l'aigua queda limitada o restringida. Els primers informes de l'aplicació amb èxit de les seqüències de pols d'imatge eco-planar en difusió per a l'avaluació de la pròstata es van produir a principis dels anys 2000 (133). Des d'aleshores, nombrosos estudis han demostrat el valor de la difusió en la detecció i caracterització del CP (134-136).

El CP mostra una intensitat de senyal elevada en difusió amb valors b alts i baixa intensitat de senyal als mapes d'ADC. Una seqüència de difusió típica consisteix en múltiples factors b, normalment b50-100, b400-500, b800-1000 i un factor b alt d'almenys b1400 s/mm<sup>2</sup>. Les imatges amb factor b alt milloren la caracterització del tumor, distingint entre CP i teixit normal o afeccions benignes (137).

La difusió (DW) es una seqüència essencial per a la detecció de càncer de pròstata i un predictor de l'agressivitat tumoral.

La difusió juga un paper clau en les directrius PI-RADS v2 i actualment es considera el paràmetre dominant per a l'avaluació de lesions a la zona perifèrica (ZP). En la valoració de lesions ubicades a zona transicional (ZT), la difusió juga un paper important però secundari donat que en aquesta zona es produeix un solapament important entre el càncer i els nòduls benignes de la hiperplàsia benigna de pròstata rics en component estromal (138).

Un paràmetre tècnic important per a la difusió és la selecció de factors b. Aquests factors es veuen afectats per la magnitud i la durada del gradient aplicat al teixit durant l'adquisició de les imatges.

S'aplica un model mono exponencial de caiguda de senyal amb valors b creixents per calcular els valors del coeficient de difusió aparent (ADC) (mesurats en mil·límetres quadrats per segon) i els valors de cada vòxel es mostren aleshores en una imatge que es coneix com a mapa d'ADC. Els mapes d'ADC s'interpreten conjuntament amb les imatges ponderades en difusió (DW) per determinar qualitativament la presència de restricció de difusió. Els mapes ADC també es poden utilitzar per obtenir una valoració quantitativa de lesions mitjançant la mesura dels seus valors d'ADC. Tot i que s'ha demostrat una correlació inversa entre els valors d'ADC i el grau del CP en diversos estudis (136,139), l'adopció clínica d'una avaluació quantitativa està limitada per molts factors, inclòs un solapament significatiu entre les condicions patològiques benignes i patològiques i la variabilitat dels valors de l'ADC en funció de la selecció de diferents grups de valors b, la intensitat del camp magnètic i el venedor de l'equipament de RM.

La qualitat de la imatge en difusió depèn de la relació senyal/soroll i la influència dels artefactes. Incrementant la relació S/S es poden adquirir imatges més detallades. La relació S/S s'afecta pels següents factors: intensitat del camp magnètic, densitat dels protons dels teixits, volum del vòxel, TR, TE, angle d'inclinació (flip angle), nombre d'excitacions (NEX), amplada de banda del receptor i tipus de bobina (109). Incrementant els valors b disminueix exponencialment la relació S/S. Per compensar la pèrdua de senyal que es produeix amb factors b alts, és important incrementar el nombre d'excitacions.

La difusió és molt sensible als artefactes causats per inhomogeneïtats del camp magnètic. Aquestes inhomogeneïtats poden ser causades per una pròtesi metàl·lica de maluc o per aire al recte. Aquests artefactes es poden minimitzar utilitzant un TE curt, però no es poden evitar per complet (110). Tanmateix, cal recordar que els temps d'eco no han de ser massa curts, per tal de permetre la difusió de l'aigua abans de l'adquisició de la imatge.

- **Imatge dinàmica amb contrast (DCE)**

L'estudi dinàmic durant l'administració d'un agent de contrast amb gadolini mostra de forma no invasiva la vascularització tissular i la permeabilitat microvascular (98). L'angiogènesi en el càncer de pròstata s'associa a un increment del nombre o densitat dels vasos que es troben pobrament organitzats i mal formats, presentant una permeabilitat capil·lar incrementada que condueix a una més ràpida i major captació de contrast de les lesions canceroses respecte el teixit sa circumdant (140).

L'estudi dinàmic amb contrast consisteix en l'adquisició de sèries ponderades en T1 abans, durant i després de l'administració d'un bolus d'agent de contrast amb gadolini de baix pes molecular. Aquestes imatges s'obtenen amb una resolució temporal alta (inferior a 15 segons) per tal de demostrar la captació precoç de contrast de les lesions. A més, PI-RADS només requereix una durada de l'adquisició d'almenys 2 minuts. Es recomanen tècniques de supressió grassa o la creació d'un conjunt de dades amb sostracció, pre-contrast i post-contrast, per facilitar l'avaluació visual de les característiques de la captació.

Per simplificar la interpretació de l'estudi dinàmic amb contrast, a la versió 2 de PI-RADS es fa una valoració visual qualitativa, de tal manera que una lesió es considera "positiva" si demostra una captació arterial precoç i té una anomalia de senyal corresponent en difusió o T2. La presència de rentat tardà ja no s'inclou com una troballa diagnòstica. A la versió 2 PI-RADS ja no es requereix un mètode semi quantitatiu per avaluar les corbes cinètiques de captació que representen la intensitat de senyal d'una lesió en funció del temps ( com es descrivia a la versió 1 de PI-RADS), ni sofisticats mètodes quantitius donat que no hi ha evidències suficients per afavorir-ne l'ús. A més, aquests mètodes requereixen un software específic de post processat de les imatges que normalment no estan disponibles als sistemes estàndard de comunicació i arxiu d'imatges.

L'absència de captació d'una lesió en fase precoç no exclou la possibilitat de que es tracti d'un càncer de pròstata clínicament significatiu (CPcs). El valor de l'estudi dinàmic amb contrast disminueix a la ZT, on lesions benignes com la prostatitis i la HBP poden mostrar un patró de captació similar.

A causa de la variabilitat significativa en els patrons de captació de les lesions canceroses i el solapament que es produeix amb patrons de captació de lesions benignes (prostatitis, hiperplàsia benigna de pròstata), l'estudi dinàmic amb contrast té un paper limitat en la caracterització del CP si es compara amb el T2 i la difusió .

Tot i així, es considera que l'estudi dinàmic amb contrast s'hauria d'incloure en tots els exàmens de RMmp de pròstata per no passar per alt el CPcs de petita mida (99). Tanmateix, es debat el valor de la RMmp sense estudi dinàmic amb contrast per detectar el CPcs (141). Els protocols curts de RM sense l'ús d'un agent de contrast poden millorar l'accessibilitat de la RM de pròstata (142).

#### 1.6.7. Prevenició d'artefactes

Els artefactes més comuns a la RMmp son el moviment, l'antena o estan relacionats amb el pacient. Els artefactes de moviment generen una imatge borrosa o artefactes fantasma i estan causats per moviments peristàltics intestinals, moviment de la glàndula, distensió vesical o moviment del pacient.

El més efectiu per minimitzar aquests artefactes es fer una bona preparació del pacient. El pacient ha d'estar el més confortable possible. Un coixí sota els genolls pot ajudar a relaxar al pacient i a disminuir el moviment de les cames. Les instruccions han de ser clares i la comunicació amb el pacient és clau.



## 1.7. ESPECTROSCÒPIA PER RM

En comparació amb altres mètodes de RM com l'estudi dinàmic amb contrast o la difusió, la RM Espectroscòpia resulta tècnicament més difícil i la seva optimització requereix experiència especialitzada en adquisició, post processament i interpretació.

Fa aproximadament 20 anys, es va demostrar que  $^1\text{H}$  ERM d'extractes de teixit de pròstata mostraven diversos senyals de metabòlits, incloent senyals de protons procedents de citrats i de compostos de colina, i que els de citrat disminuïen i els compostos de colina augmentaven en el càncer de pròstata (143,144).

Tot i que la ERM té un gran potencial en el diagnòstic del CP, no s'utilitza habitualment en la pràctica clínica de rutina. En la presa de decisions clíniques, el temps és preciós i, per tant, la informació rellevant ha d'estar disponible ràpidament, de forma fiable i d'una manera fàcilment digerible. Això encara no s'ha aconseguit de forma adequada a la ERM  $^1\text{H}$  de la pròstata. Es requeriria l'automatització completa en el post processament perquè la RME fos més accessible per a fins clínics.

A la RM de 3T, donat l'increment de la relació senyal/soroll es pot fer la ERM sense bobina endorectal.

### 1.7.1. Fonaments de la Espectroscòpia per RM (ERM)

La utilització directa d'una de les característiques diferencials de la RM, el desplaçament químic ( $\delta$ ), s'anomena explícitament espectroscòpia de RM (ERM).

La possibilitat d'estudiar els perfils metabòlics a localitzacions específiques de l'organisme mitjançant ERM ha obert noves vies per a la compressió dels processos bioquímics in vivo i la consegüent utilitat en el diagnòstic clínic.

La ERM permet obtenir informació metabòlica de diversos òrgans (cervell, mama, fetge, pròstata, ovari i còlon) mitjançant la detecció i quantificació de les senyals de ressonància de certes molècules presents a concentracions molt més baixes (aproximadament  $10^{-3}$  mol/g de teixit) que les de l'aigua (aproximadament 55 mol/g de teixit). Es valoren els senyals de protó  $^1\text{H}$  produïts pels diferents metabòlits dins del teixit.

L'entorn electrònic d'un mateix àtom en diferents molècules és diferent a causa de la resta d'àtoms que l'envolten. Aquest entorn electrònic diferent modifica el camp magnètic principal  $B_0$  provocant que el camp magnètic real ( $B_1$ ) observat per un nucli atòmic específic sigui diferent segons el grup atòmic i/o la molècula en la qual es trobi.

Aquesta diferència entre  $B_0$  i  $B_1$  s'anomena «constant d'apantallament» i està directament relacionada amb  $\delta$ . El valor de  $\delta$  per a cada àtom en una posició concreta d'una molècula és constant i depèn només de  $B_0$ . Per independitzar  $\delta$ , mesurat en Hz, del camp extern  $B_0$ , es normalitza al dividir-lo per  $B_0$  per obtenir un valor adimensional en parts per milió (ppm).

El resultat de la ERM és un conjunt d'espectres que reflecteixen la distribució d'intensitats d'energia absorbida o emesa. L'obtenció i l'anàlisi quantitativa dels espectres de RM permeten la identificació de la composició de la mescla del sistema estudiat, l'avaluació de la concentració de cada metabòlit identificat i la determinació qualitativa de l'entorn a través de la mobilitat relativa mitjançant l'amplada de les ressonàncies (145).

Per portar a terme l'estudi espectroscòpic de la pròstata utilitzem la modalitat multivòxel, que consisteix en practicar una codificació en fase, de tal manera que el volum de tota la pròstata es subdivideix virtualment en una sèrie de petits volums que configuren una matriu o graella



espectral, que ens informa de la distribució espacial i concentració dels diferents metabòlits. La informació espectral de la graella es pot representar en imatges generant la imatge espectroscòpica, que es pot considerar una tècnica més d'imatge molecular.

Mentre que la imatge RM mostra la distribució espacial, ponderada en T1 o en T2, de l'aigua i la grassa, un espectre de RM mostra, sota la forma d'una corba, la presència de certs compostos químics o metabòlits dins el volum anatòmic analitzat.

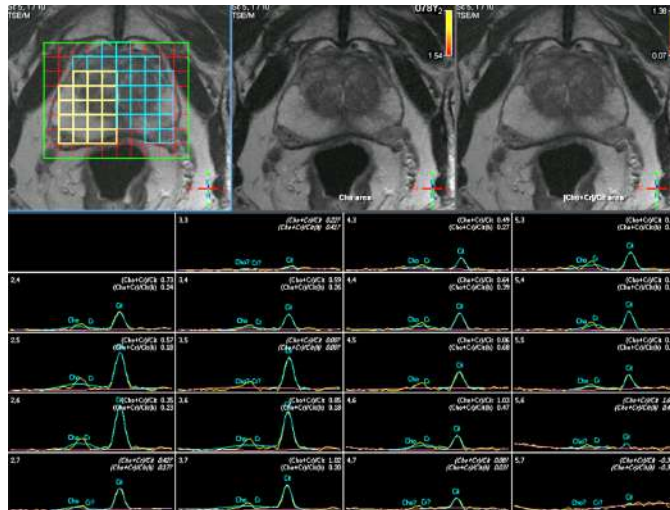


Figura 33 - Espectroscòpia de RM de protó (ERM <sup>1</sup>H). Secció de la pròstata analitzada amb la modalitat multivòxel, on es veuen les corbes metabòliques del teixit prostàtic inclòs a cada vòxel de l'àrea avaluada. Observem quocients colina+creatina/citrat dins de la normalitat amb les diferències zonals característiques. La ZP conté gran part del teixit glandular mostrant pics de citrat més alts que la ZT.

### 1.7.2. Característiques metabòliques de la pròstata sana

La pròstata humana té una capacitat singular d'acumular i secretar nivells elevats de citrat. Aquesta peculiaritat és tant més acusada com més gran sigui la proporció del component glandular. El citrat s'acumula tant a l'interior de les cèl·lules epitelials com dins dels conductes secretors de la pròstata.

El citrat es sintetitza normalment a les mitocondries a partir de l'acetil-CoA i l'oxalacetat en el conegut cicle metabòlic dels àcids tricarboxílics o cicle de Krebs (146). Els seus nivells en estat estacionari son relativament baixos al ser transformat en isocitrat per continuar amb la resta del cicle. No obstant, la cèl·lula epitelial prostàtica es comporta de forma diferent en aquest cicle metabòlic. L'enzim encarregat de la transformació del citrat en isocitrat, la cis-aconitasa, es troba inhibida (147). A això contribueixen els nivells extraordinàriament elevats de Zn<sup>2+</sup> que té l'epiteli prostàtic (148) i que es generen per l'existència d'un transportador específic de Zn<sup>2+</sup>, el qual és induït per testosterona i prolactina.

Aquest bloqueig del cicle de Krebs comporta una baixa eficiència en el metabolisme energètic de les cèl·lules epitelials (producció de 14 molècules d'ATP per molècula de glucosa oxidada), cosa que no impedeix abastir les demandes energètiques de la seva funció glandular. El metabolisme energètic de les cèl·lules epitelials sanes de la pròstata es basa fonamentalment en el procés de la glicòlisi. Aquesta característica distingeix les cèl·lules epitelials de la pròstata de la majoria d'altres tipus cel·lulars del cos humà, que metabolitzen el citrat aeròbicament a través del cicle de Krebs per transferir energia d'enllaç a fosfats rics en energia (sistema ADP-ATP).

La quantificació del citrat i la colina es pot fer in vivo mitjançant l'Espectroscòpia per RM de protó (ERM <sup>1</sup>H). En ERM els metabòlits s'identifiquen per la seva freqüència de ressonància, que

es basa en l'entorn químic dels àtoms d'hidrogen. Cada metabòlit ressona a una freqüència diferent, sovint es coneix com a desplaçament químic, que es mesura en parts per milió (ppm).

Els protons metilènics del citrat són els que generen el senyal característic d'aquest metabòlit que apareix a 2.65 ppm als espectres de protó de la glàndula prostàtica.

Altres ressonàncies d'interès són les de la creatina i la colina que ressonen a 3.25 ppm i 3.05 ppm respectivament. Les cèl·lules epitelials sanes també contenen altes concentracions de poliamines, particularment espermina.

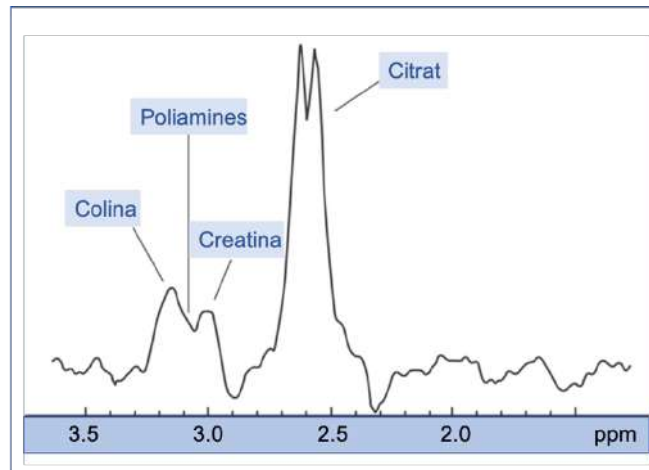


Figura 34 - Exemple de corba metabòlica normal que mostra les freqüències de ressonància dels diferents metabòlits. La colina i la creatina ressonen a 3.25 ppm, i el citrat ressona a 2.65 ppm.

### 1.7.3. Canvis metabòlics i funcionals al càncer de pròstata

A diferència de les cèl·lules epitelials sanes, les cèl·lules transformades del càncer de pròstata són molt demandants d'energia. Aquesta major demanda pot ser atesa per la desinhibició que experimenta la cis-aconitasa, ja que a diferència de l'epiteli prostàtic sa, els nivells de  $Zn^{2+}$  es troben tan reduïts com a la resta de cèl·lules no prostàtiques. Es a dir, les cèl·lules malignes no tenen bloquejat el seu cicle de Krebs i, per tant, recuperen la seva capacitat d'oxidar el citrat i d'aquesta manera aconseguen una capacitat energètica d'acord amb la seva activitat proliferativa (producció de 38 molècules d'ATP per molècula de glucosa oxidada). En conseqüència, es creu que la transformació de les cèl·lules epitelials de la pròstata, de secretores de citrat a oxidants de citrat, pot ser essencial en el procés de transformació maligna i metàstasi (149).

Quan l'epiteli prostàtic malignitza, les cèl·lules epitelials desdiferenciades perden la seva peculiaritat metabòlica per a la producció i acumulació de citrat (147), juntament amb la pèrdua de diferenciació. El càncer de pròstata provoca canvis en l'organització del teixit, que perd la seva morfologia ductal característica presentant una reducció significativa del volum de conductes glandulars (150,151). També es produeix una compressió dels conductes secretors dins la pròstata i disminueix l'espai disponible per a l'emmagatzematge del citrat.

Com el nivell de citrat, els nivells de poliamines es redueix dràsticament al càncer de pròstata.

Costello i col·ls (147) i Cornel i col·ls (144) van trobar una correlació entre els nivells de citrat i el percentatge d'estructures acinars visualitzades histològicament a peces de càncer de pròstata extretes.

Com més alt sigui el recanvi cel·lular del teixit cancerós, més citrat s'utilitza per al metabolisme energètic a les cèl·lules epitelials desdiferenciades de la pròstata (147,152,153). A més, el major

recanvi cel·lular, amb la proliferació de cèl·lules tumorals i l'acceleració de la mort cel·lular (apoptosi), es tradueix en un augment de molècules lliures que contenen colina dins del citosol i l'interstici de la pròstata (154). Les molècules que contenen colina són un component essencial de les membranes cel·lulars, molt més concentrades a les zones tumorals de la pròstata que en el teixit prostàtic sa.

La colina i els compostos que contenen colina estan implicats en la síntesi i degradació de la membrana i l'elevació dels nivells de colina a la ERM ja havia estat reportada en càncer humà (147,155,156).

El mecanisme per augmentar el pic de colina en càncer de pròstata és menys entès. Tot i això, sembla que de forma similar a altres càncers humans, l'elevació del pic de colina s'associa a canvis en la síntesi i degradació de la membrana cel·lular que es produeixen amb l'evolució del càncer (157). La fosfatidilcolina és el fosfolípid més abundant de les membranes biològiques i junt amb altres fosfolípids, com la fosfatidiletanolamina i els lípids neutres, formen l'estructura característica de la bicapa de les cèl·lules i regulen la integritat i la funció de la membrana (158). Els estudis d'alta resolució 31P i 1H ERM de les peces quirúrgiques de càncer de pròstata han demostrat que molts dels compostos implicats en la síntesi i hidròlisi de la fosfatidilcolina i la fosfatidiletanolamina (colina, fosfocolina (PC), glicerosfosfocolina (GPC), etanolamina, fosfoetanolamina (PE), glicerosfosfoetanolamina (GPE)) poden ser mesurats i són els principals contribuïdors de la magnitud de la ressonància *in vivo* de la "colina" (143,144,155,159,160). Hi ha evidències que mostren que els canvis en els nivells d'aquests metabòlits fosfolípids es poden correlacionar amb la proliferació cel·lular (161–164) i la diferenciació cel·lular (165–167). Els canvis en la densitat cel·lular també s'han de considerar per explicar els elevats pics de colina al càncer de pròstata.

La ERM és capaç de distingir entre teixit prostàtic sa, amb alta concentració de citrat i baixa concentració de molècules lliures que contenen colina i teixit prostàtic cancerós amb una concentració de citrat disminuïda i una concentració de molècules lliures que contenen colina augmentada (153,168–171).

Kurhanewicz i col·ls (168) van descriure la variació per ERM <sup>1</sup>H dels nivells de citrat i colina que es poden trobar a l'anatomia zonal normal de la pròstata sana, als diferents graus de càncer i a la hiperplàsia prostàtica benigna de composició glandular variable.

Per quantificar les diferències en els nivells mitjans de colina i citrat, van implementar la ràtio (colina + creatina)/citrat. Tot i que els nivells de creatina no són significativament diferents en els teixits, donat que la ressonància de la colina i la creatina en ocasions es solapen, la van incloure per aconseguir una quantificació més fàcil i sòlida.

Van detectar que la ràtio mínima a les zones amb càncer va ser superior a 0.86, que eren 3 desviacions estàndard per sobre de la ràtio mitjana de la zona perifèrica normal (168).

A la zona perifèrica (ZP) normal el citrat mostra una alta ressonància a 2.65 ppm i la colina i la creatina ressonen a 3.25 i 3.05 respectivament, mostrant uns nivells mitjos un 60% més baixos. Aquests alts nivells de citrat a la ZP normal són coherents amb dades morfològiques prèvies que indiquen que la ZP conté aproximadament el 75% del teixit glandular total de la pròstata normal (Figura 40).

La uretra, els conductes ejaculadors i el teixit del voltant mostren elevació dels nivells de colina a causa de la reducció del teixit glandular en aquestes zones (amb disminució del citrat) així com per la contaminació espectral que suposa la glicerosfosfocolina del líquid seminal.

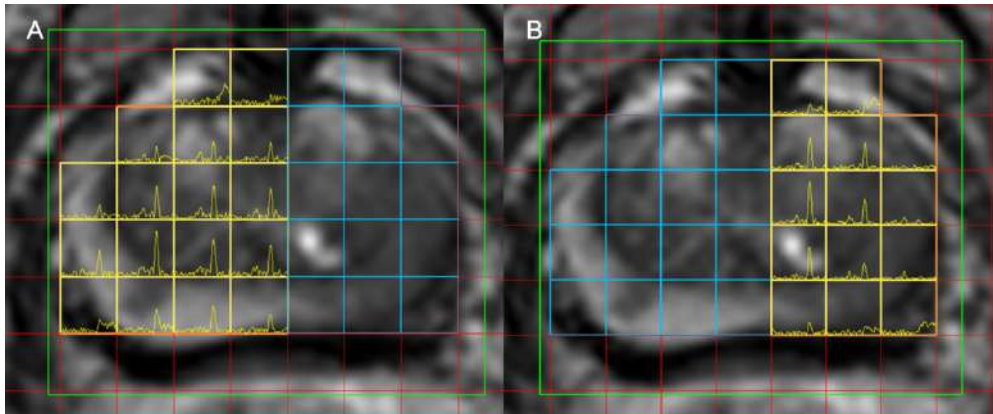


Figura 35 - Graella amb les corbes metabòliques dels diferents vòxels projectada sobre la imatge axial ponderada en T2, que demostra l'alteració de quocients a zona perifèrica esquerra de caràcter tumoral (B) i la preservació de les corbes metabòliques normals al lòbul prostàtic dret (A).

El càncer de pròstata presenta uns nivells mitjans de citrat significativament més baixos i uns nivells mitjans de colina significativament més alts (168). S'ha observat una reducció mitjana de tres vegades dels nivells de citrat i una duplicació dels nivells de colina de la pròstata a les regions amb càncer respecte a la zona perifèrica normal (168).

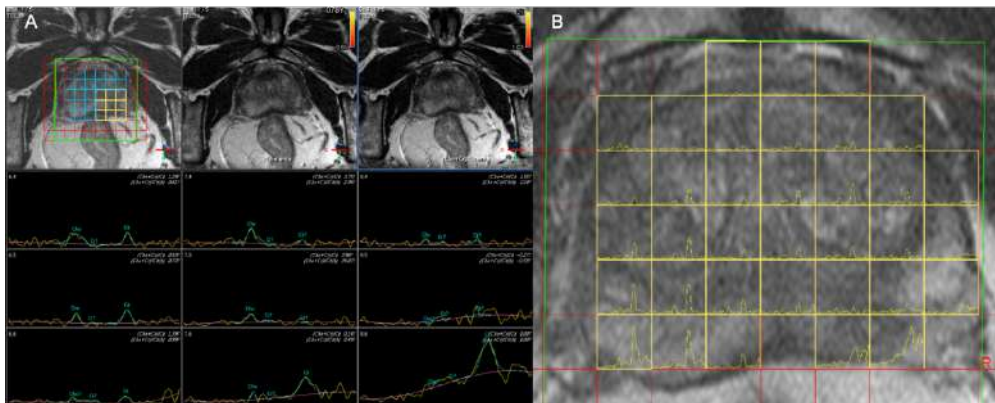


Figura 36 - A) Corbes metabòliques corresponents a l'àrea avaluada (color groc) que es mostra hipointensa en T2 i presenta quocients colina+creatina/citrat alterats identificant pics de colina corresponents al teixit tumoral. B) Projectió de les corbes metabòliques multivòxel sobre la imatge ponderada en T2 coincident.

La presència d'hiperplàsia benigna predominantment estromal a la ZT, com el càncer, mostra una intensitat de senyal baixa a la imatge ponderada en T2 i nivells baixos de citrats a la ERM, donant lloc a un solapament entre les dues patologies.

El CP usualment es mostra hipointens en T2 respecte a la zona perifèrica sana adjacent a causa de la pèrdua d'aigua. Aquesta característica no es específica de càncer perquè els artefactes per biòpsia, la inflamació, la fibrosi i el teixit estromal de la HBP es poden mostrar hipointensos respecte la ZP normal.

L'hemorràgia post biòpsia representa una limitació comuna per a la detecció precisa del càncer de pròstata. La informació metabòlica proporcionada per la RME pot ajudar a determinar si el teixit subjacent a una regió d'hemorràgia té càncer (172).

García Segura i col·ls (171) també van establir perfils espectrals característics de la hiperplàsia benigna de pròstata (HBP) i el càncer de pròstata (CP). Al CP es produeix una dràstica reducció del citrat com a marcador d'activitat glandular i predomina el pic de colina (3,2 ppm) com a metabòlit intermediari en el recanvi membranal i que, per tant, serveix com a marcador de proliferació.

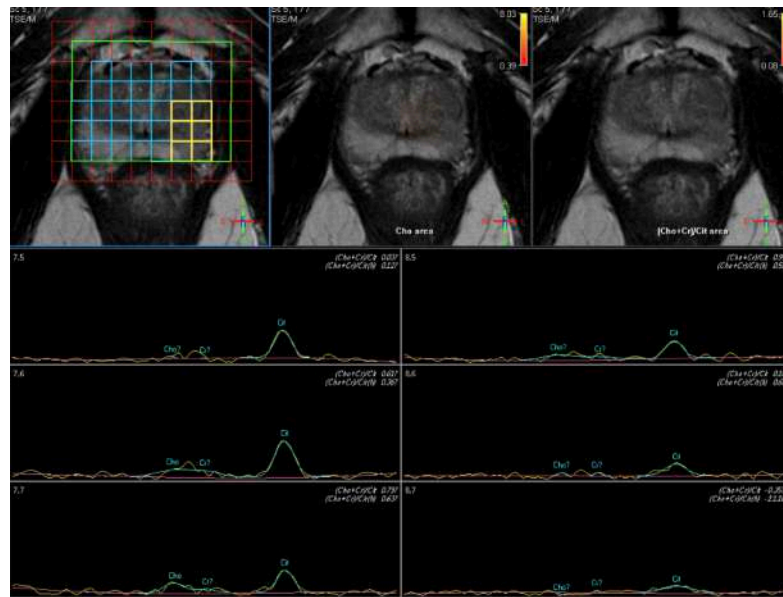


Figura 37 - Àrea hipointensa localitzada a ZP posterolateral esquerra (vòxels grans de la graella) que analitzada metabòlicament no presenta quocients tumorals i correspon a canvis inflamatoris.

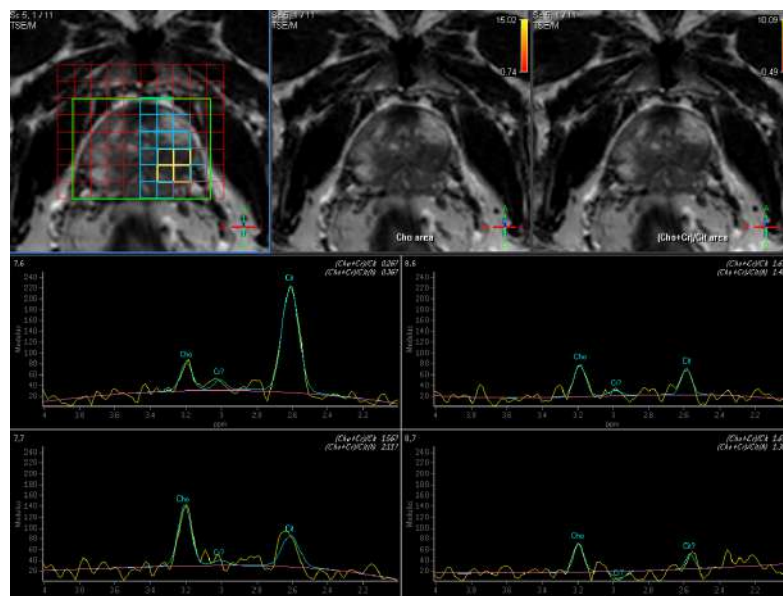


Figura 38 - Imatge axial ponderada en T2 alterada per la presència de canvis hemorràgics i de teixit tumoral. L'espectroscòpia demostra un focus tumoral (vòxels grans) afectant ZP posterior esquerra, observant quocients tumorals, disminució del citrat i pics de colina significatius al teixit tumoral.

El metabolisme prostàtic in vivo pot resultar alterat per la inflamació generant perfils espectrals similars als del CP, donant lloc a falsos positius per espectroscòpia (173). Aquesta alteració metabòlica s'explica pels canvis histològics que causa la inflamació. La llum glandular es troba comprimida per les cèl·lules inflamatòries i condiona una disminució dels nivells de citrat. Aquesta disminució del citrat es pot veure en la prostatitis crònica però també en el càncer de pròstata.

#### 1.7.4. Canvis metabòlics amb l'anatomia zonal i l'edat

La zona transicional (ZT) té una mida insignificant a l'adult jove (<35 anys) i amb l'edat es en aquesta zona on es produeix la hipertròfia prostàtica benigna (HPB), que genera canvis metabòlics



variables, depenent de la composició del teixit i que pot créixer fins a un volum important i, en alguns casos, pot causar símptomes clínics per compressió de la uretra. Contràriament, els nivells de citrat a la ZP normal no canvien amb l'edat.

La informació metabòlica proporcionada per l'ERM pot ajudar a determinar si els teixits subjacents a una regió amb hemorràgia després de la biòpsia són càncer. En un estudi de 175 pacients amb càncer de pròstata, que tenien canvis hemorràgics post-biòpsia, van trobar que l'addició de l'Espectroscòpia de RM a la imatge de RM va donar lloc a un augment significatiu ( $P < 0,01$ ) de la precisió (52,6% al 74,8%) i l'especificitat (26,6 % a 65,8%) per a la detecció de tumors que només amb la imatge de RM (172).

#### 1.7.5. ERM i agressivitat del càncer

Hi ha evidències que sostenen que la magnitud de l'elevació de la colina i la reducció de citrat està relacionada amb l'agressivitat del càncer (174–176) .

Un estudi RM/ERM de 26 pacients amb càncer de pròstata demostrat per biòpsia abans de la prostatectomia radical i el posterior examen patològic de secció detallada, va demostrar una forta correlació lineal entre la disminució del citrat i l'elevació de la colina amb el grau Gleason, una mesura patològica de l'agressivitat del càncer (78). Va haver una correlació significativa ( $P < .05$ ) de l'elevació de la colina, la ràtio (colina + creatina) / citrat i la reducció de citrat amb el grau de càncer. Es va trobar que la ràtio (colina càncer)/(colina normal) era el discriminant metabòlic més significatiu ( $P < .0001$ ) entre càncers d'alt grau (7 + 8) i càncers de baix grau (5 + 6) (177). L'activació de l'enzim colina quinasa condueix a l'augment de la producció de fosforilcolina, un segon missatger putatiu implicat en la proliferació cel·lular, en cèl·lules transformades ras-oncogen (164,178,179).

A més, s'ha trobat que l'administració d'inhibidors de la colina quinasa condueix a una profunda inhibició de la proliferació cel·lular (178,179). Aquests resultats donen suport a l'important paper de la colina quinasa i dels nivells elevats de colina i fosfocolina en l'agressivitat del càncer.

Tot i que les puntuacions histològiques continuaran sent la norma per confirmar la presència de càncer de pròstata i predir un comportament biològic, el potencial de la RME per proporcionar informació similar és molt emocionant. A causa de la gran heterogeneïtat dels càncers de pròstata i dels errors de mostreig de biòpsia, sovint no es detecten càncers o tenen una gradació imprecisa. En aquests casos, la ERM pot ser valuosa proporcionant una valoració addicional de la funció i organització cel·lulars, de forma no invasiva i al llarg de tota la glàndula.

Kobus i col·ls van concloure que la imatge espectroscòpica per RM i la imatge ponderada en difusió ofereixen un gran potencial per a l'avaluació no invasiva in vivo de l'agressivitat del càncer de pròstata i que ambdues modalitats tenen un rendiment comparable (180).

En resum, la espectroscòpia de RM de protó (ERM 1H) és l'única tècnica que permet obtenir una informació metabòlica in vivo ràpida i simultània aconseguint diferents imatges moleculars en una única adquisició. Aquesta tècnica es pot utilitzar-se amb seguretat per al control molecular clínic continuat de l'evolució de diverses patologies i pel seguiment de l'efectivitat terapèutica.

L'ERM és l'única modalitat de l'estudi de la pròstata per RM que proporciona informació biològica i bioquímica de la glàndula de forma incruenta o no invasiva.

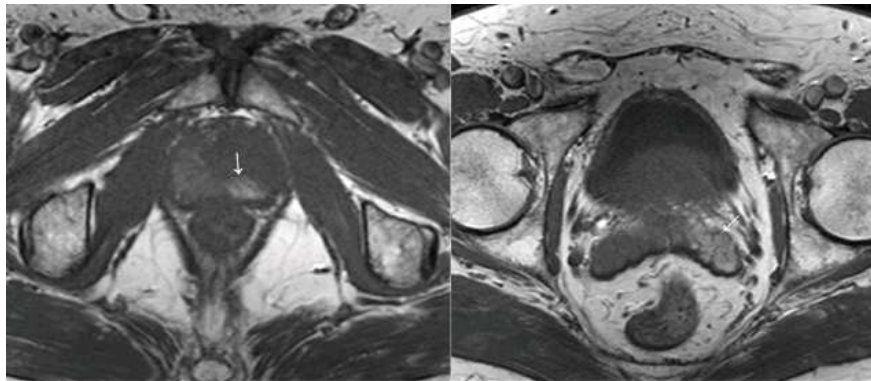
## 1.8. RM MULTIPARAMÈTRICA (RMmp)

Fins fa poc, l'estàndard de maneig per homes amb nivells elevats de PSA era sotmetre's a una biòpsia sistemàtica. Aquest mètode comporta un diagnòstic excessiu de tumors de baix risc, mentre que els tumors d'alt risc sovint es passen per alt.

El desenvolupament de la ressonància magnètica multi-paramètrica (RMmp) de la pròstata i la implementació del *Prostate Imaging and Reporting Data System* (PI-RADS) inicialment i després la versió 2 (*PI-RADSV2*) han permès als metges identificar les lesions candidates a biòpsia i comunicar-se millor amb el pacient pel que fa al risc de patir un CP clínicament significatiu (CPcs).

### 1.8.1. Seqüència ponderada en T1

La seqüència T1 resulta especialment útil per identificar hemorràgia intraprostàtica després de la biòpsia, que es manifesta com hiperintensitat de senyal normalment dins de la ZP i a les vesícules seminals. Els canvis hemorràgics poden persistir fins a 4,5 mesos (181).



*Figura 39 - Imatges axials ponderades en T1 que mostren la presència de canvis hemorràgics a la glàndula prostàtica i a la vesícula seminal esquerra (sagetes).*

Les imatges ponderades en T1 son útils per a la detecció de metàstasis ganglionars i òssies, especialment quan s'utilitza un camp de visió (FOV) ample. La menor resolució espacial de les imatges ponderades en T1 comparades amb les ponderades en T2 resulta acceptable amb l'objectiu d'augmentar la cobertura anatòmica i disminuir el temps d'adquisició.

### 1.8.2. Seqüència ponderada en T2

Les imatges ponderades en T2 s'utilitzen per discernir l'anatomia zonal de la pròstata, avaluar anomalies dins de la glàndula i valorar la possible invasió de vesícula/es seminal/s, EEP i afectació ganglionar.

La RM realitzada després de la biòpsia prostàtica mostra àrees de baixa intensitat de senyal a les seqüències ponderades en T2 que corresponen a artefactes causats per l'hemorràgia, que no es distingeixen de les àrees hipointenses corresponents a tumor. Aquest artefacte pot conduir a la sobreestimació de la càrrega tumoral en un 20% dels casos i generar errors en l'estadificació local, la qual cosa disminueix la precisió. L'alteració de senyal produïda per la sang requereix de 2 a 4 mesos per resoldre's (181). Si les àrees hipointenses en T2 presenten àrees coincidents hiperintenses en T1 hi ha una alta probabilitat de que corresponguin a hemorràgia. Els canvis hemorràgics que es mostren hiperintensos en T1, en ocasions es poden veure hiperintensos a les seqüències ponderades en T2 (Fig. 51).

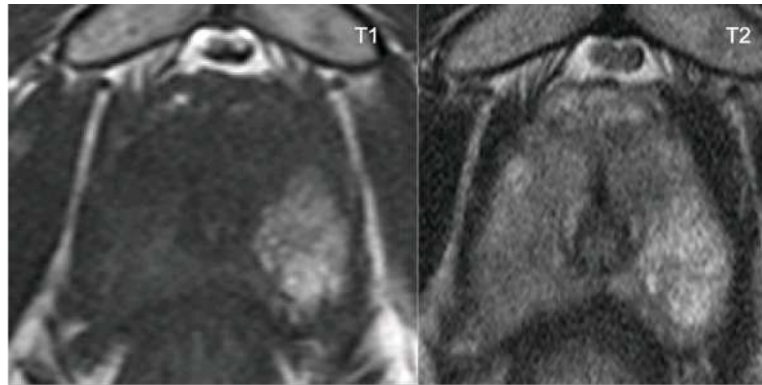


Figura 40 - Imatge axial ponderada en T1 que mostra àrea hemorràgica a zona perifèrica posterolateral esquerra. A la imatge axial ponderada en T2 aquesta àrea hemorràgica també presenta una intensitat de senyal augmentada.

El CPcs localitzat a la ZP usualment es mostra en T2 com una lesió focal hipointensa rodona o mal definida. Aquesta aparença no es específica i es pot presentar a diverses afeccions com la prostatitis, hemorràgia, atròfia glandular, hiperplàsia benigna, cicatrius relacionades amb biòpsia i després de tractament (hormonoteràpia, ablació, etc.) (182).

Els tumors situats a la zona de transició (ZT) són més difícils de detectar, ja que les característiques d'intensitat del senyal de la ZT i el càncer solen sobreposar-se (183). Àrees amb component estromal benigne predominant poden imitar o amagar CPcs. Els tumors malignes d'alt grau solen tenir una intensitat del senyal T2 inferior a la dels tumors de grau inferior.

Les troballes al CPcs a la ZT inclouen lesions homogènies no circumscrites, lesions moderadament hipointenses ("carbonet esborronat" o "empremta digital esborronada"), marges espiculats, morfologia lenticular, absència d'una càpsula hipointensa completa, invasió de l'esfínter uretral i de l'estroma fibromuscular anterior (98). A més d'aquestes troballes presents major es la probabilitat de detectar CPcs.

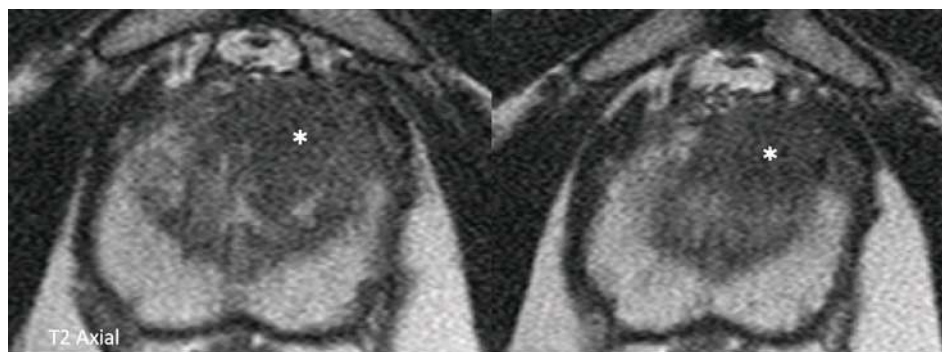


Figura 41 - Imatges axials ponderades en T2 que mostren lesió hipointensa infiltrativa que afecta la zona transicional esquerra, envaeix l'estroma fibromuscular anterior (asterisc) i afecta la banya anterior de la ZP esquerra, que correspon a un adenocarcinoma acinar Gleason 4+5=9.

Tant els càncers localitzats a la ZP com els ubicats a la ZT es poden estendre a través dels límits anatòmics. El comportament invasiu es detecta quan hi ha una extensió dins de la glàndula a través de les parts regionals de la pròstata, cap a les vesícules seminals o fora de la glàndula (EEP).

La marcada delimitació de la pseudocàpsula prostàtica a les seqüències ponderades en T2 resulta crucial per determinar si el tumor es troba òrgan-confinat (estadi  $T \leq 2$ ) o s'estén per fora de la glàndula (estadi  $\geq T3$ ).

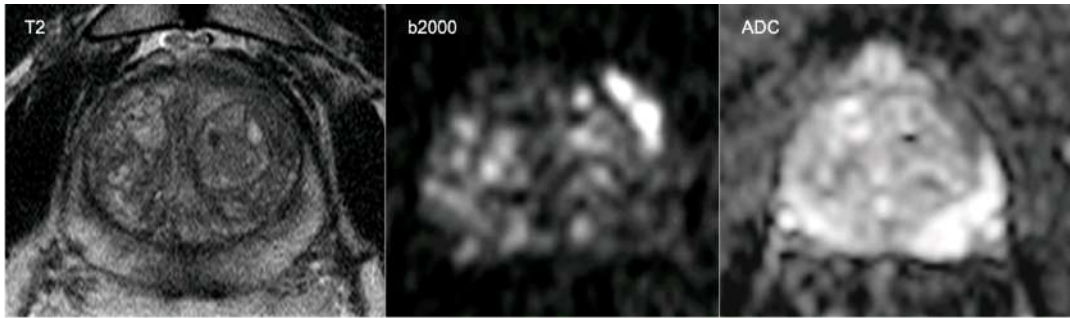


Figura 42 - Imatge axial ponderada en T2 que mostra focus hipointens de morfologia lenticular que afecta ZT. La seqüència de difusió amb factor b2000 mostra marcada hiperintensitat de senyal coincident. El mapa d'ADC mostra restricció de la difusió en aquesta localització.

Els signes d'EEP a imatges ponderades en T2 inclouen: feixos neurovasculars asimètrics, engruïxits o irregulars, bombament de la pseudocàpsula, marges irregulars o espiculats, obliteració de l'angle recte-prostàtic, interfície tumor-pseudocàpsula > 10 mm, disrupció pseudocapsular amb malaltia extraprostàtica mesurable o invasió de la paret vesical (98).

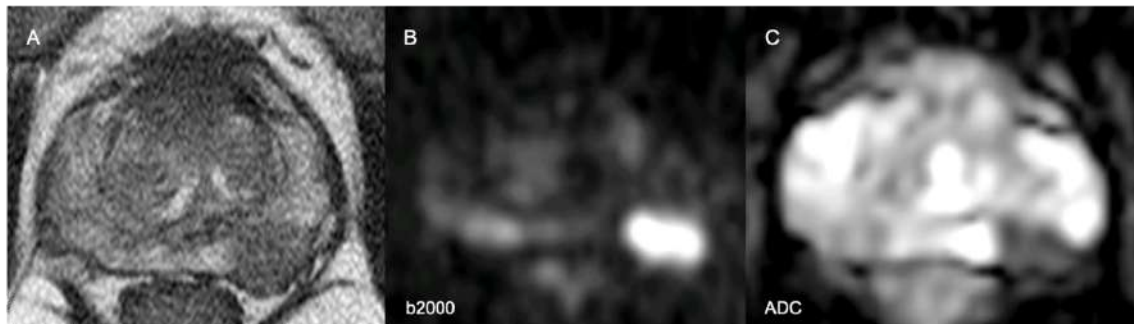


Figura 43 - Exemple d'estadi T3. A) Seqüència ponderada en T2 que mostra nòdul hipointens exofític a ZP posterolateral esquerra que produeix bombament de la pseudocàpsula. B) Imatge ponderada en difusió amb factor b2000 on la lesió es mostra marcadament hiperintensa. C) Mapa d'ADC on observem la marcada restricció de la lesió.

Els signes d'invasió de les vesícules seminals a les imatges ponderades en T2 són la hipointensitat focal o difusa dins de la vesícula seminal, la pèrdua de l'angle normal entre la base de la pròstata i la vesícula seminal i l'extensió directa del tumor des de la base de la pròstata cap a la vesícula seminal i els voltants (98).

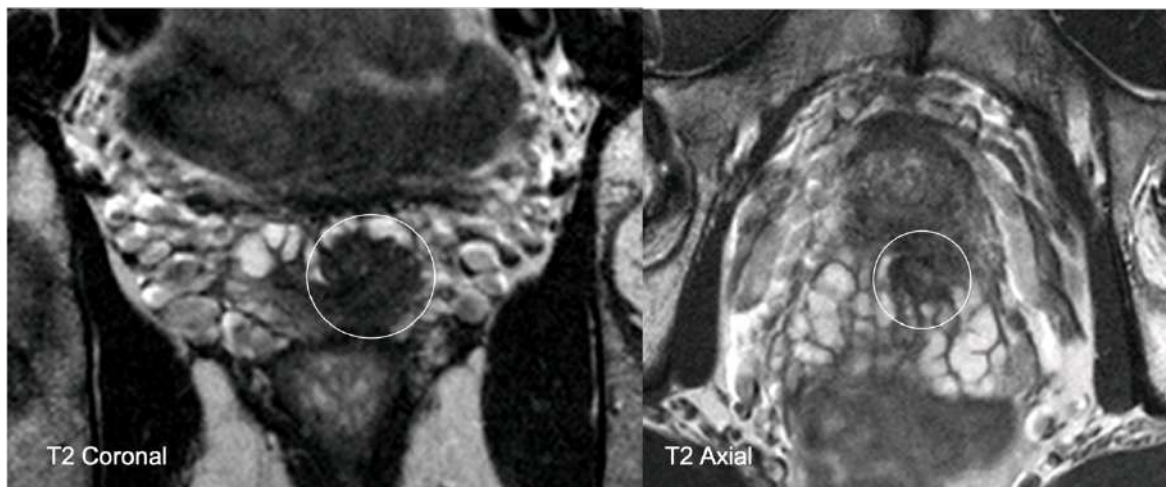


Figura 44 - Exemple d'infiltració tumoral de vesícula seminal. Imatges coronal i axial ponderades en T2 que mostren àrea hipointensa (cercles) corresponent a infiltració tumoral proximal de vesícula seminal esquerra.



### 1.8.3. Seqüència ponderada en Difusió (DW)

La imatge ponderada en difusió (DW) reflecteix el moviment aleatori de les molècules d'aigua i es un component clau a l'examen multiparamètric per RM. Ha d'incloure mapa d'ADC i imatges amb factor-b elevat.

Les imatges amb factor-b elevat han d'utilitzar valors b de com a mínim 1400 seg/mm<sup>2</sup> i mostren la preservació del senyal en zones de difusió restringida/impedida en comparació amb el teixits normals que presenten disminució del senyal a causa d'una major difusió entre l'aplicació de gradients amb diferents valors b. En comparació amb els mapes d'ADC sols, les imatges amb alt valor-b poden millorar la visibilitat de càncers clínicament significatius, sobretot en aquelles contigües o que envaeixen l'estroma fibromuscular anterior, en una localització subcapsular, a l'àpex i a la base de la glàndula. Per tant, actualment no hi ha un "valor b alt" òptim àmpliament acceptat més enllà del requisit establert d'un valor b  $\geq 1.400$  seg/mm<sup>2</sup>.

La forma més consistent d'avaluar l'habilitat dels valors d'ADC per estimar la puntuació de Gleason i el percentatge de patró 4 es correlacionar les mesures d'ADC amb les troballes de l'examen patològic de la peça de prostatectomia. Aquesta associació s'ha analitzat a múltiples estudis (136,184–192) i tots coincideixen en que existeix una relació inversa entre el valor de l'ADC i la puntuació de Gleason.

El sistema d'avaluació PI-RADS dona una puntuació per a les diferents alteracions detectables a la seqüència ponderada en difusió que son iguals a la zona perifèrica i a la zona transicional a la darrera modificació que correspon a la versió 2.1 (Taula 8).

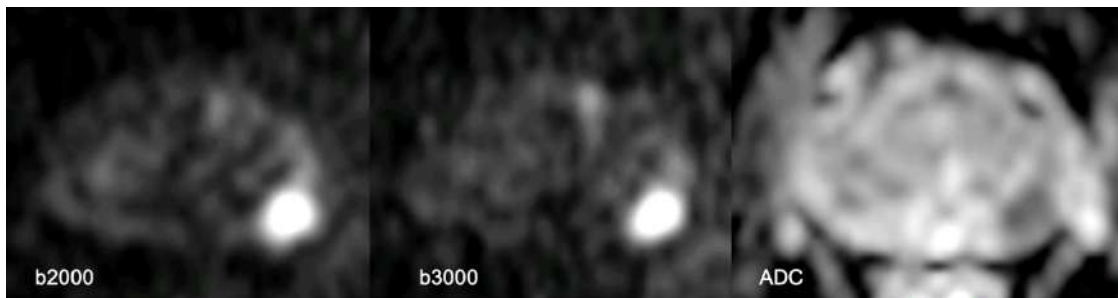


Figura 45 - Exemple de PI-RADS 4. Imatges de RM Difusió amb factor b2000 i b3000 que mostren focus marcadament hiperintens localitzat a ZP posterolateral esquerra. El mapa d'ADC mostra la restricció de la difusió que presenta la lesió i el seu diàmetre màxim és de 9 mm.

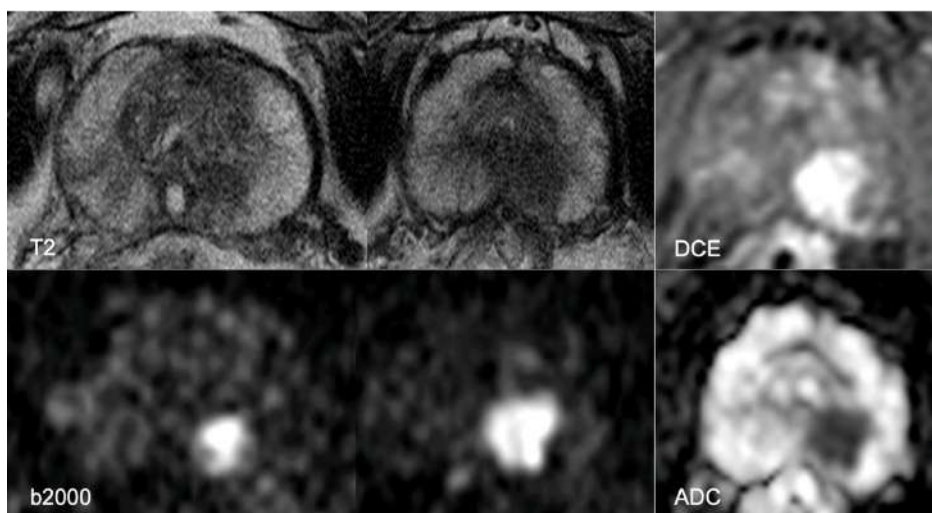


Figura 46 - Exemple de PI-RADS 5. Imatge axial ponderada en T2 que mostra lesió hipointensa de límits irregulars centrada a ZP posteromedial esquerra amb lleu participació de ZT. L'estudi dinàmic amb contrast mostra que és



*marcadament hipervascular en fase arterial precoç. Les dues imatges de RM Difusió amb factor b2000 mostren que son marcadament hiperintenses. El mapa d'ADC mostra marcada restricció de la lesió que mesura 20 mm de diàmetre major.*

#### 1.8.4. Estudi dinàmic amb contrast (EDC)

La RM dinàmica amb contrast (EDC) és una de les tres seqüències de pols que inclou la RMmp per a l'avaluació no invasiva de la pròstata en pacients amb sospita clínica o diagnòstic de càncer de pròstata.

L'angiogènesi és un pas clau per al creixement del càncer i es caracteritza per la proliferació de vasos sanguinis induït per les grans necessitats d'oxigen i nutrients. El patró dels vasos en l'angiogènesi tumoral no segueix la clàssica jerarquia arteriolar-capil·lar-vènula. Els vasos són més desorganitzats, anàrquics, permeables i tortuosos que la vasculatura normal (193).

La RM dinàmica amb contrast avalua de forma no invasiva aquest procés neoangiogènic. Es tracta de l'adquisició d'imatges amb seqüències ràpides eco de gradient abans, durant i després de la injecció endovenosa d'un quelat de gadolini de baix pes molecular.

El mètode d'interpretació més habitualment utilitzat es la valoració qualitativa. Els tumors mostren una captació precoç del contrast respecte el parènquima prostàtic del voltant a causa de la falta d'estanqueïtat dels vasos tumorals.

L'anàlisi qualitativa consisteix en desplaçar-se a través de les diferents sèries de forma dinàmica per tal de visualitzar una regió amb captació precoç del contrast dins les lesions. Això es pot aconseguir mitjançant l'estació de treball del PACS (*Picture Archiving and Communication System*) amb un ratolí de roda sense cap software addicional. El mètode qualitatiu és el mètode més senzill i es el que recomanen les directrius PI-RADS v2, que resumeixen aquesta avaluació de forma binària (negativa o positiva).

L'estudi dinàmic amb contrast (DCE) resulta positiu quan es detecta un focus de captació precoç que es correspon a una troballa sospitosa a la seqüència ponderada en T2 i/o a la difusió (194). La generació d'imatges amb sostracció resulta útil per millorar la precisió en la detecció dels focus captants, eliminant les àrees amb senyal augmentada corresponents a canvis hemorràgics postbiòpsics detectats a la seqüència T1 basal.

L'anàlisi semi quantitativa consisteix en analitzar la cinètica de captació dins d'una determinada regió d'interès (ROI) de la pròstata, i a la corba es considera tant la captació com el rentat. L'avaluació semi quantitativa es pot fer de dues formes diferents. Un dels mètodes és utilitzar el software per generar corbes d'intensitat del senyal-temps dins d'una regió sospitosa identificada a les imatges font o a altres seqüències. Aquestes corbes s'avaluen utilitzant un esquema basat en tres tipus de corbes. En aquest esquema, el tipus 1 es refereix a la captació creixent i persistent de contrast, que s'observa típicament en el teixit prostàtic benigne; el tipus 2 es refereix a un augment de la captació inicial ràpid seguit d'una meseta de captació, que s'observa tant en tumors com en processos inflamatoris benignes; i el tipus 3 fa referència a un augment de la captació ràpid amb descens posterior (rentat), que representa el tipus de corba més sospitosa de correspondre a un càncer de pròstata.

Si bé l'aproximació semi quantitativa va ser avalada al sistema PI-RADS v1, la seva major complexitat en comparació amb el mètode qualitatiu visual (inclosa la necessitat d'un software específic) així com una reproductibilitat i precisió discutibles (195), han dificultat l'ús clínic generalitzat i el mètode va ser eliminat a la versió 2 de PI-RADSv2.

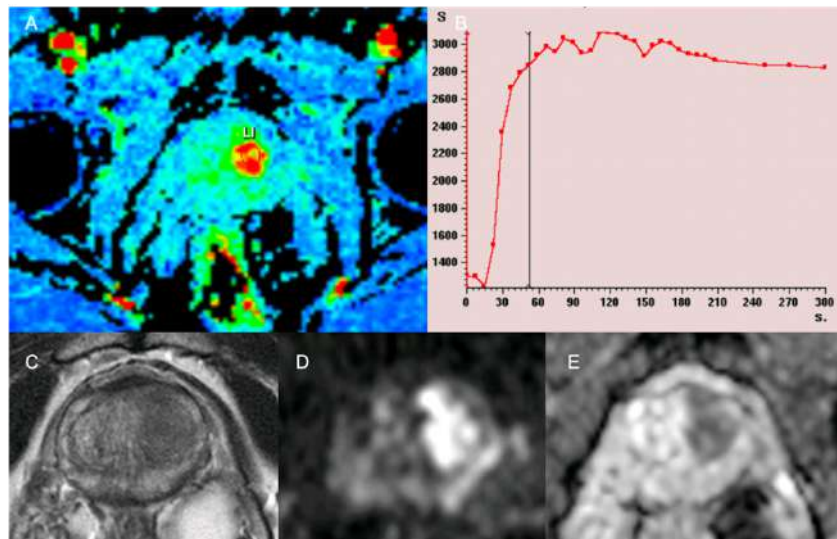


Figura 47 - Estudi dinàmic amb contrast A) Lesió hipervascular en fase arterial precoç localitzada a ZT esquerra B) Corba de perfusió corresponent que mostra ràpida captació del contrast en fase arterial precoç C) Imatge ponderada en T2 que mostra àrea hipointensa difícil de delimitar a ZT esquerra. D) La lesió és marcadament hiperintensa a la imatge ponderada en difusió amb factor b2000 i mostra restricció de la difusió al mapa d'ADC (E).

Si bé l'aproximació semi quantitativa va ser avalada al sistema PI-RADS v1, la seva major complexitat en comparació amb el mètode qualitatiu visual (inclosa la necessitat d'un software específic) així com una reproductibilitat i precisió discutibles (195), han dificultat l'ús clínic generalitzat i el mètode va ser eliminat a la versió 2 de PI-RADSv2.

Aquest mètode no apareix a la versió 1 ni a la versió 2 i 2.1 de PI-RADS donades les insuficients dades revisades publicades i la falta de consens dels experts per donar suport a la seva adopció de forma rutinària a la pràctica clínic (documents PI-RADS v2 i PI-RADS v2.1).

Actualment, les directrius PI-RADS v2 elaborades per l'American College of Radiology (ACR) i la European Society of Urogenital Radiology (ESUR) aconsellen que l'estudi dinàmic només afecti l'avaluació de lesions indeterminades (categoria 3 del sistema PI-RADSv2) a la zona perifèrica, augmentant l'avaluació global de les lesions a una categoria PI-RADS 4 quan l'EDC de la RM és positiu. Si bé PI-RADS v2 dóna suport a la notificació de la valoració de l'estudi dinàmic amb contrast per a les lesions de la zona de transició (ZT), actualment aquesta valoració no influeix en cap circumstància en la categoria d'avaluació general de la ZT. Aquesta decisió es va prendre essencialment a causa de la hipervascularització freqüent dins dels nòduls de la HBP, incloent tant la captació ràpida com el rentat, i d'aquesta forma es va limitar el valor diagnòstic de les troballes de l'EDC a la ZT (196).

Tot i que una troballa aïllada identificada únicament a l'estudi dinàmic amb contrast sense correlacions amb altres seqüències es considera benigna i no rep una categoria d'avaluació a PI-RADSv2, les troballes de l'estudi dinàmic amb contrast poden ajudar en l'avaluació d'una lesió equívoca identificada en altres seqüències i augmentar la confiança del lector en augmentar el grau de sospita d'una lesió subtil.

En particular, les troballes de l'EDC poden ser útils per avaluar possibles lesions a regions de la pròstata que siguin anatòmicament un rept, com la zona central, l'àpex distal i l'estroma fibromuscular anterior, així com les lesions semilunars subcapsulars.

L'EDC pot ser útil com a paràmetre alternatiu quan les seqüències principals es troben degradades per raons tècniques com artefacte de moviment a les seqüències ponderades en T2 o distorsions, artefactes de susceptibilitat o baixa relació senyal/soroll a la seqüència ponderada en difusió.

## 1.9. SISTEMA D'AVALUACIÓ PI-RADS

### 1.9.1. Introducció

Com a primer pas cap a l'estandardització de la imatge per RM de pròstata reduint la variabilitat, el 2012, l'*European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) va desenvolupar unes directrius basades en consensos amb l'objectiu d'establir uns paràmetres tècnics mínims acceptables per a la imatge multiparamètrica de pròstata, juntament amb un sistema d'avaluació per categories estructurades conegut com a Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) versió 1 (PI-RADS v1) (98).

El sistema PI-RADS assignava puntuacions individuals per seqüències ponderades en T2, en difusió i amb contrast.

La segona versió anomenada PI-RADS v2 s'utilitza des de fa 5 anys tot i que es va desenvolupar al desembre de 2014. Es va desenvolupar per un comitè directiu conjunt de l'*American College of Radiology*, l'*European Society of Urogenital Radiology* i la *AdMeTech Foundation*. L'objectiu va ser promoure una estandardització global disminuint les variacions en l'adquisició, interpretació i informe dels estudis amb RMmp de pròstata. Aquesta simplificació ajudava a reduir la variabilitat en la interpretació. Això es va aconseguir substituint el sistema de puntuació original més complex *Prostate Imaging and Reporting Data System* (PI-RADS) per una puntuació composta única (derivada de les puntuacions individuals), basada en imatges ponderades en T2, imatges de difusió (DWI) i seqüències dinàmiques amb contrast (*dynamic contrast-enhanced* (DCE)), que determinarien el nivell de sospita de càncer de pròstata. A PI-RADS v2 també s'introdueix el concepte de pols de seqüència dominant segons la zona de la pròstata a avaluar. S'implementa un lèxic simple i uniforme així com un mètode d'informe més ordenat i estandarditzat.

Al sistema PI-RADS v2 també es van establir uns paràmetres tècnics mínims acceptables per a la imatge de Ressonància Magnètica multiparamètrica de la pròstata (RMmp).

Un altre canvi introduït en la versió 2 de PI-RADS va ser l'exclusió de les troballes de la imatge espectroscòpica de RM (ERM) en la valoració de lesions. Aquesta tècnica requereix especial experiència i necessita temps; per tant, es va considerar poc pràctic mantenir un ús generalitzat.

PI-RADS 1	Molt baixa (és altament improbable que hi hagi un càncer clínicament significatiu)
PI-RADS 2	Baixa (és improbable que hi hagi un càncer clínicament significatiu)
PI-RADS 3	Intermèdia (la presència de càncer clínicament significatiu és equívoca)
PI-RADS 4	Alta (és probable que hi hagi un càncer clínicament significatiu)
PI-RADS 5	Molt alta (és altament probable que hi hagi un càncer clínicament significatiu)

Taula 7 - Gradació de la probabilitat de que el pacient tingui un CP clínicament significatiu (CPcs) en funció de les troballes de la RMmp.

PI-RADS v2 avalua la probabilitat de que el pacient tingui un CP clínicament significatiu (CPcs) basant-se en les característiques de les lesions a la RMmp, fent una classificació en 5 categories en funció de la probabilitat de que hi hagi un càncer (Taula 9). Amb aquesta categorització determina si es justifica la realització d'una biòpsia dirigida.

En l'actualitat el sistema PI-RADS v2 encara presenta certes limitacions que caldrà corregir per tal de millorar la seva precisió. Mehralivand i col·ls (197) van avaluar de forma prospectiva les ràtios de detecció de càncer per a cada categoria PI-RADSV2 i les van comparar amb les categories grup de grau Gleason de pacients als quals es va fer biòpsia sistemàtica i biòpsia TR guiada per RMmp prèvia. Tot i que van detectar unes ràtios de detecció progressivament més altes a mida que augmentava la categoria PI-RADSV2, la ràtio de detecció de càncer relativament baixa associada a la categoria 4 va ser decebedora. Aquesta troballa no ha estat infreqüent a altres revisions i es pensa que les regles subjectives i inclusives per puntuar la categoria 4 condueixen a la detecció de falsos positius per imatge.

Cal tenir en compte que la ràtio de detecció de càncer també pot estar influenciada pel risc global de presentar CPcs a la població estudiada, amb factors com l'edat, els valors de PSA i les troballes a biòpsies prèvies, que s'han de considerar (197).

Hi ha un alt grau de variació en el rendiment de PI-RADSV2 a diferents escenaris i per això van resultar claus els resultats de l'assaig PRECISION .

A l'any 2018, l'assaig PRECISION (Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not?) va aleatoritzar en dos grups 500 homes de 25 centres (en 11 països, la majoria europeus): els que se sotmetien a una biòpsia guiada només per RM i els que se sotmetien a una biòpsia estàndard per ecografia transrectal obtenint 10-12 cilindres. PI-RADS v2 es va utilitzar per al braç de la RM i es va detectar CPcs en 95 homes (38%) del grup de biòpsia dirigida per RM en comparació amb 64 de 248 homes (26%) del grup de biòpsia estàndard (diferència ajustada, 12 punts percentuals; IC del 95%, 4-20 punts per cent;  $p = 0.005$ ). D'altra banda, menys homes del grup de biòpsia dirigida per RM en comparació amb els homes del grup de biòpsia estàndard guiada per ecografia, van rebre un diagnòstic de càncer clínicament no significatiu (diferència ajustada, -13 punts percentuals; IC del 95%, -19 a -7;  $p < 0,001$ ). Donat que es tractava d'un assaig controlat aleatori multicèntric, l'assaig PRECISION proporciona un nivell 1 d'evidència per a la utilitat de la imatge RM utilitzant PI-RADSV2. L'ús de l'avaluació del risc amb RM abans de la biòpsia i de la biòpsia dirigida amb la RM va ser superior a la biòpsia estàndard guiada per ecografia transrectal en homes amb risc clínic de càncer de pròstata que no havien estat prèviament biopsiats (198).

Un punt de controvèrsia és si el valor predictiu negatiu de PI-RADSV2 es pot utilitzar per evitar biòpsies innecessàries. La RM és molt útil per ajudar els pacients a evitar biòpsies. Per exemple, Mehralivand i col·ls (197), utilitzant un model de predicció basat en la RM que incloïa les categories de PI-RADSV2, valors de PSA, volum de pròstata, estat de biòpsia prèvia, edat i ètnia del pacient van millorar la capacitat d'evitar la biòpsia (mesurada per l'ASC) des del 64% sense ressonància magnètica fins al 84% amb ressonància magnètica. Aquests resultats indiquen que la utilització de la RMmp podria reduir el nombre de biòpsies un 18% sense penalització en termes de no detectar CPcs (197).

Tot i haver estat molt ben acceptat en la comunitat urològica i radiològica, PI-RADSV2 té notables limitacions. Presenta un percentatge de falsos-positius superior a l'esperat a lesions categoria 4 i una pobre-moderada reproductibilitat entre lectors. La concordança es més alta a les categories 1 i 5 però empitjora notablement a les categories entremig (199,200). L'experiència del lector contribueix a augmentar la concordança (201,202).

De fet, en el futur, l'automatització d'aquest procés de forma que un algoritme determini una puntuació PI-RADS i el radiòleg supervisi aquest procés, podria ser una solució raonable.

PI-RADSV2 es va publicar sense provar, amb la idea que seria provat empíricament i es convertiria en un document viu que evolucionaria a mesura que apareguessin dades.

PI-RADSV2 va introduir diversos principis testables, com ara l'ús del concepte de seqüència dominant, l'ús limitat de la imatge dinàmica amb contrast (EDC) o la difusió per canviar una lesió de la categoria 3 a la categoria 4 i la implementació d'una longitud de 15 mm per lesions de categoria 5. Alguns investigadors han estudiat aquests preceptes més de prop com Green i cols (203) que van provar el principi de la seqüència dominant i van demostrar que la difusió (seqüència dominant en la ZP) va superar la imatge ponderada en T2 a la ZP tal com ho suggereix PI-RADSV2. Tanmateix, a la ZT la imatge ponderada en T2 no va superar clarament a la difusió, tal com indiquen les directrius PI-RADSV2. Tot i que hi havia una possible tendència a que la imatge ponderada en T2 fos la seqüència dominant en la ZT, aquesta tendència no tenia significació estadística. Aquestes dades retrospectives suggereixen que el principi de seqüència dominant pot no ser tan útil en la ZT. També van observar que la probabilitat de detectar càncer amb imatges positives amb l'EDC versus imatges negatives amb l'EDC per PI-RADSV2 a lesions categoria 3 va ser del 67,8% versus 40.0% respectivament ( $p=0.02$ ), advocant o suportant la integració de seqüències dinàmiques amb contrast. En general, per lesions categoria PI-RADSV2 2, 3 i 4 a imatges amb EDC positiu la probabilitat de detectar CP va ser del 15,7%, 16.0% i 9.2% superior respectivament respecte lesions amb EDC negatiu. Per tant, PI-RADSV2 pot millorar si es considera l'estudi dinàmic amb contrast (EDC) a més categories que a lesions categoria 3 de la ZP. Aquesta troballa s'hauria de tenir molt en compte donada la tendència popular d'eliminar del tot la seqüència dinàmica amb contrast per agilitzar l'examen i millorar la rendibilitat.

La imatge multiparamètrica per RM (RMmp) de la pròstata s'ha implementat de forma relativament ampla avui en dia. Es va rebre un gran impuls quan es va introduir la segona versió 2 del Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS v2) l'any 2015. El sistema PI-RADS v2 va permetre els informes estandarditzats i va proporcionar un marc important per educar els radiòlegs i millorar la comunicació amb els uròlegs. Ha estat àmpliament adoptat per clínics i investigadors (204).

PI-RADSV2 ha representat un gran pas endavant en el diagnòstic del CP però es un sistema en evolució i ha de continuar millorant amb el temps. Es un document viu que evolucionarà amb l'experiència clínica i les dades científiques acumulades.

### 1.9.2. PI-RADSV2.1

El comitè directiu de PI-RADS, en un procés basat en el consens, ha recomanat al 2019 diverses modificacions del PI-RADSV2 mantenint el marc d'assignació de puntuacions a seqüències individuals, utilitzant-les per obtenir una categoria d'avaluació global. Aquesta versió actualitzada s'anomena PI-RADSV2.1.

PI-RADSV2.1 ha estat dissenyat per millorar la detecció, localització, caracterització i estratificació de risc de pacients amb sospita de CP a la glàndula no tractada. L'objectiu general es millorar el resultat dels estudis RM als pacients.

Aquesta nova versió específica que el radiòleg hauria de disposar de la següent informació en el moment de realitzar i interpretar l'estudi de RM de la pròstata:

- Valor de PSA recent i històric de PSA.
- Dades i resultats de la biòpsia prostàtica incloent nombre de cilindres, localitzacions i puntuació de Gleason en cas de biòpsia positiva (amb el percentatge d'afectació del cilindre quan estigui disponible).
- Altres dades rellevants de la història clínica com les troballes del tacte rectal (TR), medicació (particularment alfa-blocadors, hormones/hormonoteràpia), infeccions de pròstata prèvies, cirurgia pelviana, radioteràpia i antecedents familiars.



El Comitè de Direcció de PI-RADS dona suport al desenvolupament continuat de metodologies prometedores d'imatge RM per a l'avaluació del càncer de pròstata i estadificació local (per exemple, metàstasis nodals) utilitzant eines de recerca noves i/o avançades no incloses en PI-RADS v2.1, com ara la imatge espectroscòpica RM *in vivo* (ERM), imatge tensor de difusió (ITD), imatge de curtosis de difusió (ICD), valoració de valors b múltiples de l'ADC fraccionat, moviment incoherent intra-vòxel (IVIM), imatge dependent del nivell d'oxigenació sanguínia (BOLD), agents ultra petits d'òxid de ferro paramagnètic (USPIO) i RM-PET. Es tindrà en compte la incorporació a futures versions de PI-RADS a mesura que es disposi de dades i experiència rellevants.

El principal objectiu de la RM es identificar i localitzar anomalies que corresponen a CPcs i la RMmp es capaç de detectar càncers de grau intermedi i d'alt grau amb volums <5 mm<sup>3</sup>, en funció de la localització i del teixit de fons que envolta la lesió. No obstant, no hi ha un acord universal en la definició de CPcs.

A PI-RADSV2.1 CPcs es defineix en patologia/histologia com puntuació Gleason > 7 (incloent 3+4 amb patró 4 prominent però no predominant) i/o volum > 0,5 cc i/o extensió extraprostàtica (EEP).

PI-RADSV2.1 utilitza la mateixa escala de 5 punts de la versió anterior basada en la probabilitat de que una combinació de troballes per RMmp en T2, difusió i EDC, es correlacionin amb la presència de CPcs per a cada lesió de la glàndula prostàtica.

Categories d'avaluació PI-RADSV2.1	
PIRADS 1	Molt baixa (la presència de CPcs és altament improbable)
PIRADS 2	Baixa (la presència de CPcs és improbable)
PIRADS 3	Intermèdia (la presència de CPcs és equívoca)
PIRADS 4	Alta (la presència de CPcs és probable)
PIRADS 5	Molt alta (la presència de CPcs és altament probable)

Taula 8 - Categories d'avaluació PI-RADSV2.1

El sistema PI-RADS dona una puntuació a les diferents lesions detectables a la seqüència ponderada en T2 a la zona perifèrica i a la zona transicional. La darrera modificació correspon a la versió 2.1 (Taula 9).

Puntuació	Zona perifèrica (ZP)
1	Senyal uniformement hiperintensa (normal)
2	Lleu hipointensitat lineal, cuneïforme o difusa, de marges usualment difuminats
3	Intensitat de senyal heterogènia o no circumscrita, arrodonida, moderadament hipointensa Inclou altres no qualificables com 2,4 o 5
4	Focus/massa circumscrita, homogènia i moderadament hipointens confinat a la pròstata < 15 mm de dimensió major
5	Igual que 4 però ≥ 15 mm de dimensió major o extensió extraprostàtica definida/comportament invasiu

Puntuació	Zona transicional (ZT)
1	Aparença normal de la ZT (infreqüent) o un nòdul rodó, completament encapsulat ("nòdul típic")
2	Nòdul majoritàriament encapsulat o nòdul homogeni circumscrit sense encapsulació ("nòdul atípic") o una àrea entre nòduls homogènia i discretament hipointensa
3	Intensitat de senyal heterogènia amb marges difuminats o imprecisos Inclou altres no qualificables com 2,4 o 5
4	Lenticular, no circumscrita, homogènia, moderadament hipointensa i < 15 mm de dimensió major
5	Igual que 4 però $\geq$ 15 mm de dimensió major o extensió extraprostàtica definida/comportament invasiu

Taula 9 - Avaluació PI-RADSv2.1 (any 2019) per a la seqüència ponderada en T2 (205).

També s'assigna una puntuació a les diferents lesions detectables a la seqüència ponderada en difusió que inclou ZP i ZT. Les puntuacions 2 i 3 han sofert modificacions a la versió PI-RADS 2.1.

Puntuació	Zona perifèrica (ZP) o zona transicional (ZT)
1	Sense anomalies al mapa d'ADC ni als valor-b alts
2	Morfologia lineal/cuneïforme hipointensa al mapa d'ADC i/o morfologia lineal/cuneïforme hiperintensa amb valor-b alt
3	Discreta hipointensitat al mapa d'ADC i/o hiperintensitat focal amb valor-b alt; pot ser marcadament hipointensa en ADC o marcadament hiperintensa amb valor-b alt, però no totes dues
4	Focal marcadament hipointensa al mapa d'ADC i marcadament hiperintensa amb factor-b alt < 15 mm de dimensió major
5	Igual que 4 però $\geq$ 15 mm de dimensió major o extensió extraprostàtica definida/comportament invasiu

Taula 10 - Avaluació PI-RADS per a la seqüència ponderada en difusió (DW) (205)

Tot i que la biòpsia hauria de ser considerada per a PI-RADS 4 o 5, però no per a PI-RADS 1 o 2, PI-RADS v2.1 no inclou recomanacions de maneig, ja que aquestes han de tenir en compte altres factors, apart de la RM que inclouen dades de laboratori, dades clíniques, preferències locals, experiència i estàndards assistencials. Així, per a troballes amb la categoria 3 d'avaluació PI-RADS, la biòpsia pot o no ser adequada, depenent de factors diferents a la RMmp.

Quan les seqüències ponderades en T2 i la difusió son de qualitat diagnòstica, l'estudi dinàmic amb contrast (EDC) juga un paper menor a l'hora de determinar la categoria d'avaluació. L'absència de captació precoç de contrast a una lesió afegeix usualment poca informació i la captació difusa (no localitzada) a una anomalia específica en T2 o difusió es pot veure en el context de la prostatitis.

A més, l'EDC no contribueix a la valoració global quan la lesió RM te una probabilitat baixa (PI-RADS 1 o 2) o alta (PI-RADS 4 o 5) de correspondre a càncer clínicament significatiu. No obstant això, quan una lesió a la ZP en difusió és PI-RADS 3, un EDC positiu pot augmentar la probabilitat de que la troballa correspongui a un càncer clínicament significatiu i pot actualitzar la categoria d'avaluació a PI-RADS 4.

Puntuació PI-RADS a Zona perifèrica (ZP)			
RMD	T2	EDC	PI-RADS
1	Qualsevol	Qualsevol	1
2	Qualsevol	Qualsevol	2
3	Qualsevol	-	3
		+	4
4	Qualsevol	Qualsevol	4
5	Qualsevol	Qualsevol	5

Taula 11 - Puntuació PI-RADS a Zona perifèrica (ZP). RMD=RM Difusió.

Puntuació PI-RADS a Zona transicional (ZT)			
T2	RMD	EDC	PI-RADS
1	Qualsevol	Qualsevol	1
2	≤ 3	Qualsevol	2
	≥ 4	Qualsevol	3
3	≤ 4	Qualsevol	3
	5	Qualsevol	4
4	Qualsevol	Qualsevol	4
5	Qualsevol	Qualsevol	5

Taula 12 - Puntuació PI-RADS a Zona transicional (ZT). RMD=RM Difusió.

L'únic canvi introduït a la versió 2.1 en la interpretació de les imatges de difusió a la categoria global d'avaluació PI-RADS es refereix a lesions localitzades a la ZT amb una puntuació de 2 a la seqüència ponderada a en T2.

Taula d'avaluació quan no es disposa d'una RM Difusió adequada			
Zona perifèrica (ZP) i Zona transicional (ZT)			
T2	RMD	EDC	PI-RADS
1	x	Qualsevol	1
2	x	Qualsevol	2
3	x	-	3
		+	4
4	x	Qualsevol	4
5	x	Qualsevol	5

Taula 13 - Taula d'avaluació quan no es disposa d'una RM Difusió adequada. RMD=RM Difusió.

Taula d'avaluació si no es disposa d'un estudi dinàmic amb contrast adequat (DCE)			
Zona transicional (ZT)			
T2	RMD	EDC	PI-RADS
1	Qualsevol	x	1
2	≤ 3	x	2
	≥ 4	x	3
3	≤ 4	x	3
	5	x	4
4	Qualsevol	x	4
5	Qualsevol	x	5
La ZP tindrà la categoria d'avaluació determinada per la RM Difusió.			

Taula 14 - Taula d'avaluació si no es disposa d'un estudi dinàmic amb contrast adequat (DCE). RMD=RM Difusió.

Si un component de l'examen de RMmp (T2, difusió, DCE) és tècnicament inadequat o no es va fer, s'hauria d'assignar la categoria d'avaluació PI-RADS "X" per a aquest component. Això ocorre més freqüentment amb la difusió. Atès que la difusió sovint és crucial per al diagnòstic de càncers clínicament significatius en la ZP, les dades inadequades o absents fan necessària la repetició d'aquest component de l'examen multiparamètric, si es pot solucionar la causa del fracàs. Si això no és possible, es pot fer una avaluació amb les altres seqüències de pols que es van obtenir mitjançant les taules següents. Tot i això, es tracta d'una limitació substancial i s'hauria de reconèixer clarament a l'informe de l'exploració, fins i tot si s'aplica a una sola zona de la pròstata.

Si les dues seqüències, difusió i estudi dinàmic amb contrast (DCE) son inadequades o estan absents, l'avaluació s'hauria de limitar a estadificar determinant si existeix o no EEP.

La versió PI-RADSV2.1 també inclou un sistemàtica d'informe radiològic així com plantilles per a la seva realització.

## 1.10. RM A L'ESTADIFICACIÓ CLÍNICA

La taxa de supervivència global del CP als cinc anys és relativament alta i ha passat del 83% als anys vuitanta al 99% entre del 2005 al 2011, a causa de la detecció precoç per un costat i la teràpia agressiva precoç a la malaltia d'alt risc. Malgrat l'elevada taxa de supervivència global als cinc anys, els resultats són variables i van des del 100% de supervivència en malaltia òrgan confinada fins a un 28% de supervivència en estadis més avançats.

Durant l'última dècada, hi ha hagut canvis significatius en l'enfocament del diagnòstic, la caracterització i el maneig del càncer de pròstata clínicament significatiu localitzat. Es realitza un cribratge més selectiu de la població, s'han integrat noves eines de diagnòstic i s'ha establert una major acceptació de la vigilància activa com a estratègia de maneig viable (206).

Aquestes tendències han impulsat la necessitat de fer una estadificació pretractament precisa amb l'objectiu d'estratificar el risc, per tal d'evitar el sobre tractament de malaltia de baix risc a favor de la vigilància activa i seleccionar la intervenció agressiva òptima precoç en malaltia d'alt risc.

L'estadificació clínica i patològica es realitza d'acord amb el sistema de classificació TNM 2010 de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que incorpora l'estadi T clínic (basat en el tacte rectal (TR)) i, si es possible, l'antigen prostàtic específic (PSA) i la puntuació de Gleason (207). La vuitena edició del *AJCC Cancer Staging Manual*, incorpora múltiples canvis importants en l'actual paradigma d'estadificació del CP. En particular, la vuitena edició inclou el grau del grup pronòstic de la pròstata a la valoració histopatològica, que es reporta juntament amb la puntuació de Gleason. Addicionalment, l'estadificació patològica ja no subcategoritza pT2 per emfatitzar el volum del tumor per sobre de la lateralitat, perquè s'ha demostrat que té una significació més pràctica i pronòstica (208).

La RMmp de pròstata es la modalitat d'imatge més precisa en l'estadificació local del càncer de pròstata (209).

La RMmp de pròstata té el potencial de superar moltes de les mancances associades als sistemes de biòpsia TR guiada per ecografia i s'ha mostrat valuosa per millorar la detecció de malaltia de més alt grau (puntuació histològica de Gleason) i d'estadi superior (extensió extraprostàtica (EPE) i volum de tumor) oferint així un quadre clínic més complet per a la presa de decisions clíniques.

Múltiples estudis recents han mostrat el benefici de la RMmp comparada amb nomogrames d'estadificació clínica per predir malaltia òrgan-confinada. Gupta i col·ls van demostrar que la precisió predictiva de la RMmp era significativament més gran que les taules de Partin en la predicció de malaltia òrgan-confinada, amb un valor predictiu positiu del 91,2% i un valor predictiu negatiu del 89,7% (210). Estudis similars han demostrat que l'addició de la RMmp preoperatòria als nomogrames clínics millora la precisió predictiva per a la detecció d'extensió extraprostàtica (EEP) en comparació amb els nomogrames clínics sols (211–213).

La RMmp de pròstata es la modalitat d'imatge més precisa en l'estadificació local del càncer de pròstata (209).

La RMmp de pròstata té el potencial de superar moltes de les mancances associades als sistemes de biòpsia TR guiada per ecografia i s'ha mostrat valuosa per millorar la detecció de malaltia de més alt grau (puntuació histològica de Gleason) i d'estadi superior (extensió extraprostàtica (EPE) i volum de tumor) oferint així un quadre clínic més complet per a la presa de decisions clíniques.



T clínic (cT)	
Categoria T	Criteri T
TX	El tumor primari no pot ser avaluat
T0	No evidència de tumor primari
T1	Tumor no palpable
T1a	Tumor incidental, troballa histològica a $\leq$ 5% del teixit ressecat
T1b	Tumor incidental, troballa histològica a $>$ 5% del teixit ressecat
T1c	Tumor identificat per biòpsia (a un o els dos costats) i no palpable
T2	Tumor palpable i confinat dins de la pròstata
T2a	Tumor que afecta la meitat d'un costat o menys
T2b	Tumor que afecta més de la meitat d'un costat però no ambdós costats
T2c	Tumor que afecta els dos costats
T3	Tumor extraprostàtic que no està fix o no envaeix estructures adjacents
T3a	Extensió extraprostàtica (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor envaeix vesícula/es seminal/s
T4	El tumor està fix o envaeix estructures adjacents diferents a les vesícules seminals com l'esfínter extern, recte, bufeta urinària, múscul elevador i/o paret pelviana

Taula 15 – Estadificació T clínic (214).

T Patològic (pT)	
Categoria T	Criteri T
T2	Tumor òrgan confinat
T3	Extensió extraprostàtica (EEP) del tumor
T3a	Extensió extraprostàtica (unilateral o bilateral) o invasió microscòpica del coll vesical
T3b	El tumor envaeix vesícula/es seminal/s
T4	El tumor està fix o envaeix estructures adjacents diferents a les vesícules seminals com esfínter extern, recte, bufeta urinària, múscul/s elevador/s i/o paret pelviana

Taula 16 – Estadificació T patològica.

Dades obtingudes de la classificació TNM de la UICC International Union Against Cancer 8th Edition (214).

Múltiples estudis recents han mostrat el benefici de la RMmp comparada amb nomogrames d'estadificació clínica per predir malaltia òrgan-confineda. Gupta i col·ls van demostrar que la precisió predictiva de la RMmp era significativament més gran que les taules de Partin en la predicció de malaltia òrgan-confineda, amb un valor predictiu positiu del 91,2% i un valor predictiu negatiu del 89,7% (210). Estudis similars han demostrat que l'addició de la RMmp preoperatòria als nomogrames clínics millora la precisió predictiva per a la detecció d'extensió extraprostàtica (EEP) en comparació amb els nomogrames clínics sols (211–213).

Kongnyuy i col·ls (215) van mostrar el valor de la RMmp en detectar lesions anteriors clàssicament no identificades per la biòpsia transrectal, que en la majoria dels casos representaven el tumor de major grau de la glàndula. La RMmp també ofereix una forma innovadora d'estimar el volum tumoral amb més precisió que l'estadificació convencional (216). Així doncs, la RMmp permet una millor valoració de la glàndula anterior, la detecció de malaltia no òrgan-confineda i estima el volum tumoral.

La detecció d'extensió extraprostàtica, invasió de les vesícules seminals (VS) i afectació dels feixos neurovasculars afecta l'evolució i pot modificar la planificació quirúrgica.

### 1.10.1. RMmp en la detecció de malaltia T3

Un punt decisiu en el maneig del CP es la detecció de malaltia localment avançada (T3) versus òrgan-confineda (T2 o menor).

La detecció d'EEP del CP es una part essencial en l'estadificació tumoral ja que l'absència d'EEP (malaltia òrgan-confineda) afecta positivament el pronòstic a llarg termini succeint el contrari quan existeix EEP.

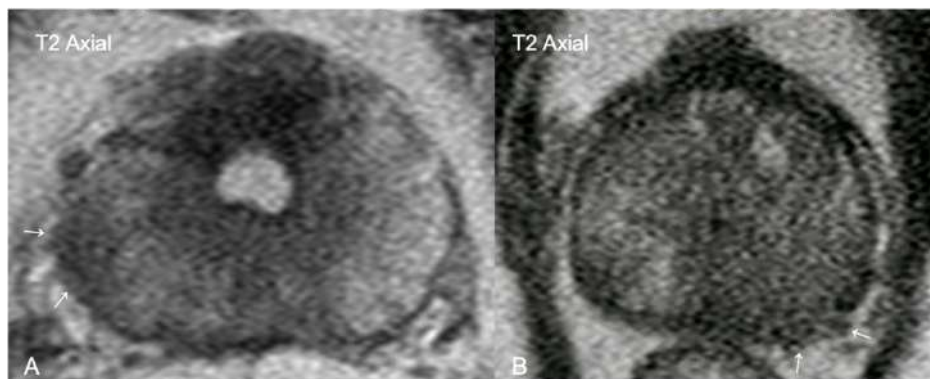
Una recent metaanàlisi de 75 estudis, que incorporava 9796 pacients, va informar de sensibilitats del 50% i especificitats del 90% per a la detecció d'EEP i invasió de VS.

Un dels principals obstacles que cal abordar és la gran variabilitat entre lector d'imatge RM de pròstata experimentat i el lector sense experiència. Hi ha una corba d'aprenentatge substancial associada a aquesta tècnica d'imatge i la manca d'experiència pot provocar algunes de les discrepàncies entre els lectors dedicats que han rebut formació i els lectors sense experiència (217,218).

Perquè la RMmp sigui valuosa en l'estadificació de la malaltia, és important que sigui capaç de detectar EEP de manera fiable i, per tant, diferenciar la malaltia T3 no òrgan-confineda de la malaltia òrgan-confineda.

En la reunió de consens de la ISUP de 2009, la característica histològica més fiable d'EEP a la glàndula posterior i posterolateral és la presència de tumor mesclat amb greix periprostatic. El diagnòstic d'EEP a la glàndula anterior i a l'àpex és molt més difícil i hi ha menys consens entre els patòlegs, donada la manca de greix periprostatic i el fet que l'estroma de la pròstata es combina amb el múscul llis de la bufeta urinària (219).

Els criteris d'EEP per imatge RMmp aprofiten l'alta resolució anatòmica i espacial de les imatges ponderades en T2.



*Figura 48 –Exemples d'estadis clínics T2 per RM. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra canvis per RTU amb ampliació de la llum uretral, on destaca lesió hipointensa a ZP posterolateral dreta que esborra la pseudocàpsula periprostatica (sagetes) d'acord amb estadi T2. B) Imatge axial ponderada en T2 que mostra pròstata de senyal heterogènia amb àrea hipointensa a ZP posterior predominantment esquerra que associa ocupació del teixit periprostatic per tumor (sagetes).*

La detecció d'EEP es centra en alteracions de les característiques morfològiques de la pseudocàpsula prostàtica normal, incloent asimetria i canvis de contorn, estretament anatòmic de l'angle recte-prostàtic i alteració de la morfologia dels feixos neurovasculars amb pèrdua de plans grassos circumdants.

L'àpex prostàtic s'ha de valorar de forma acurada. Quan el càncer afecta l' esfínter uretral extern existeix el risc quirúrgic de seccionar l' esfínter compromentent la continència urinària.

### 1.10.2. Invasió de vesícules seminals

La detecció d'invasió de vesícules seminals a la RMmp es un dels marcadors més fiables d'EEP i resulta més fàcil de diagnosticar que la malaltia estadi T3a, per la elevada resolució espacial de la seqüència ponderada en T2 i per la naturalesa agressiva dels tumors estadi T3b.

La incidència d'infiltració de VS en càncer de pròstata d'alt risc es relativament baixa, constituint un 7% en algunes series quirúrgiques (220), però resulta essencial detectar-la donat que la presència d'invasió de VS pot limitar la intervenció quirúrgica en alguns casos.

La RMmp té una sensibilitat del 73% i una especificitat del 95% en la detecció d'invasió de VS quan es combinen les diferents seqüències i s'utilitza RM de 3T (221).

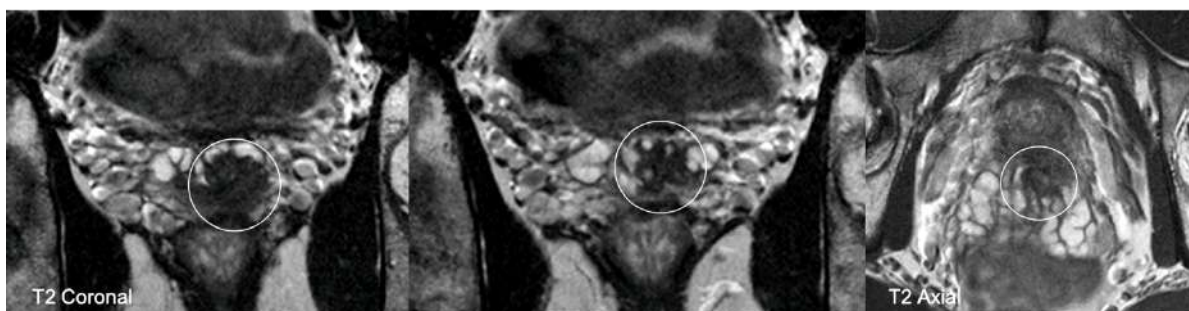


Figura 49 – Imatges coronals ponderades en T2 i imatge axial ponderada de T2 que mostren ocupació hipointensa proximal de la VS esquerra per infiltració tumoral de la llum vesicular (cercles).

Els criteris indicatius d'invasió de VS inclouen hipointensitat de senyal focal o difusa en seqüències ponderades en T2 i/o captació anòmla del contrast dins i/o al llarg de les vesícules seminals, restricció de la difusió, obliteració de l'angle entre la base de la pròstata i la VS i la demostració d'extensió directa del tumor des de la base de la pròstata cap a dins i als voltants de les VS (PI-RADS v2.1) (205).

### 1.10.3. Afectació ganglionar

La presència de metàstasi als ganglis limfàtics es un fort predictor de recurrència i progressió de la malaltia i afecta directament la selecció del tipus de tractament (222).

Els algorismes actuals de maneig i estadificació dels pacients amb diagnòstic de càncer de pròstata són complexos i tenen en compte nombrosos factors clínics, l'estadi T i diversos nomogrames per predir la probabilitat d'afectació ganglionar i malaltia metastàtica a distància (223).

Definició de ganglis limfàtics regionals (N)	
Categoria N	Criteri N
NX	No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals
N0	No son positius els ganglis limfàtics regionals
N1	Metàstasi a gangli/s limfàtic/s regional/s

Taula 17 - Definició de ganglis limfàtics regionals (N) (214) .

La malaltia estadi N1 es defineix com infiltració tumoral d'un o més ganglis regionals. Els ganglis regionals inclouen territori obturador, ilíac intern, ilíac extern, ilíac comú i presacre.

D'acord amb PI-RADS v2 es consideren ganglis sospitosos de presentar malaltia metastàtica

aquells que estan augmentats (>8 mm de diàmetre a l'eix curt), tenen una morfologia anòmala (arrodonida o espiculada) o son hipervasculars a l'estudi amb contrast (99).

Un estudi del 2015 va mostrar una baixa sensibilitat (55%), però una alta especificitat de la RMmp per a metàstasis nodals (90%) en pacients amb càncer de risc intermedi o risc alt que es van sotmetre a estadificació prequirúrgica amb RM 3T i van ser sotmesos a una limfadenectomia estesa posterior (224).

L'estadificació ganglionar es pot fer per imatge de forma prequirúrgica o en el moment de la prostatectomia dissecant els ganglis pelvians.

Pel que fa a la malaltia metastàtica a distància, el lloc més comú és l'esquelet, concretament la columna lumbar, la pelvis, els caps femorals i les costelles. D'altra banda, les metàstasis en òrgans sòlids són relativament rares (225).

A la malaltia M1a existeix afectació de ganglis no regionals (ganglis de sector ilíac comú i/o ganglis retroperitoneals).

L'afectació òssia metastàtica es defineix com estadi M1b mentre que l'afectació a distància en altres localitzacions es defineix com M1c (207).

Definició de metàstasis a distància (M)	
Categoria M	Criteri M
M0	No hi ha metàstasis a distància
M1	Metàstasis a distància
M1a	Metàstasis a gangli/s limfàtic/s no regional/s
M1b	Metàstasi òssia/es
M1c	Altres localitzacions amb o sense malaltia òssia

Taula 18 - Definició de metàstasis a distància (M).

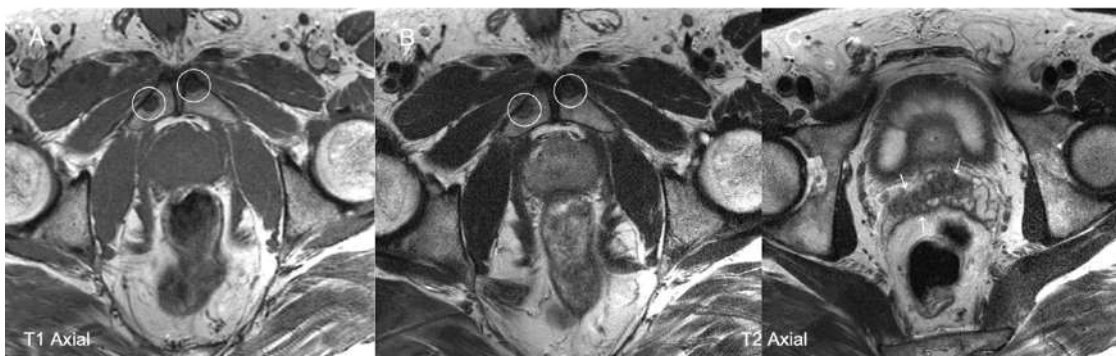


Figura 501 – Home de 58 anys amb PSA de 15 ng/ml i TR amb induració global de lòbul dret. A) Imatge axial ponderada en T1 que mostra nòduls hipointensos a ambdós ossos púbians que corresponen a metàstasis. B) Imatge axial ponderada en T2 que mostra les dues metàstasis púbians així com afectació tumoral prostàtica bilateral. C) Imatge axial ponderada en T2 que mostra infiltració tumoral d'ambdues vesícules seminals (sagetes).

Els algoritmes d'estadificació actuals recomanen la realització de gammagrafia òssia (GGO) i/o TC toràcica, abdominal i pelviana a pacients d'alt risc, per valorar metàstasis a distància (223).

## HIPÒTESI I OBJECTIUS



## **2. HIPÒTESI**

L'adquisició d'imatges morfològiques per ressonància magnètica (RM) combinades amb l'estudi ponderat en difusió, la perfusió i l'espectroscòpia amb equip de 3 Tesla permetrà millorar el diagnòstic, estadificació i maneig clínic dels pacients amb càncer de pròstata.

## **3. OBJECTIUS**

### **3.1. Objectiu principal**

Valorar l'aportació de les imatges morfològiques de la RM de pròstata, l'estudi ponderat en difusió, la perfusió i l'espectroscòpia en el diagnòstic, estadificació i maneig clínic dels pacients amb sospita de càncer de pròstata (per tacte rectal i/o elevació del PSA) correlacionant-les amb els resultats anatomopatològics.

### **3.2. Objectius secundaris**

- 3.2.1. Revisar la qualitat dels estudis per RM de la pròstata i analitzar les diferents causes que poden deteriorar-la.
- 3.2.2. Argumentar la idoneïtat de realitzar la RM abans de les biòpsies, revisant el seu paper en l'optimització de la indicació de biòpsia o repetició de biòpsia prostàtica guiada amb ecografia transrectal, dirigint-la topogràficament amb aquesta tècnica.
- 3.2.3. Revisar per un costat el paper de les variables clíniques (TR i PSA) i per l'altre la puntuació per categories del sistema PI-RADS amb RMmp, confrontant-les amb els resultats anatomopatològics de les biòpsies i de la prostatectomia radical.
- 3.2.4. Correlacionar les troballes de la RM multiparamètrica amb l'anatomia patològica final per tal d'entendre i explicar els canvis que es detecten a les diferents modalitats de la imatge de RM.

# MATERIAL I MÈTODES

## 4. MATERIAL I MÈTODES

### 4.1. Instrumentalització

#### 4.1.1. Ecògraf i agulles de biòpsia

L'aparell d'ecografia que hem utilitzat al Servei de Radiodiagnòstic per fer les biòpsies prostàtiques es el model LOGIG© E9 de General Electric (GE) que disposa d'una sonda transrectal model IC5-9-D amb una freqüència de 4.0 MHz.

Les agulles de biòpsia utilitzades son les Bard© MAX-CORE© amb un calibre 18g que tenen una profunditat de penetració de 22 mm i una osca d'1.8 cm. Utilitzem agulles de 20 cm i 25 cm de longitud, en funció de la mida de la pròstata i la distància dels focus a biopsiar.

#### 4.1.2. RM de 3Tesla

Referent a la instrumentalització utilitzem un equip de ressonància magnètica d'alt camp (3 Tesla). El model del RM es un sistema Achieva 3T (Philips, Best, The Netherlands) i utilitzem una bobina dedicada de cardiologia de 16 canals. Amb aquest equipament podem fer espectroscòpia, estudis de difusió i estudis de perfusió.

L'equip de RM consisteix en un imant superconductor en forma de túnel, utilitzat per generar un camp magnètic global molt potent (3Tesles). Acoblat a l'imant hi ha tres bobines electromagnètiques, utilitzades per generar un gradient magnètic en els tres plans de l'espai. D'aquesta manera, els senyals de radiofreqüència emesos pels àtoms d'hidrogen de l'organisme, després de ser excitats per polsos externs generats per l'equip, poden ser captats i localitzats mitjançant un sistema de coordenades, creat a partir dels diferents gradients magnètics existents. Finalment, els senyals recollits es digitalitzen i, per mitjà d'un complex tractament informàtic, es reconstrueixen les imatges corresponents.

Durant aquest procés el pacient es troba ficat al llit a l'interior de l'imant, que consisteix en un tub d'un metre de diàmetre, aproximadament, obert pels seus extrems. Des de la sala de control s'observa al pacient permanentment a través d'un vidre i d'un circuit tancat de televisió, i s'està en comunicació per mitjà d'un interfon. Durant l'exploració l'únic inconvenient és el soroll monòton generat per l'equip, que pot minimitzar-se mitjançant la col·locació d'uns auriculars durant el temps que duri l'estudi.

### 4.2. Disseny de l'estudi

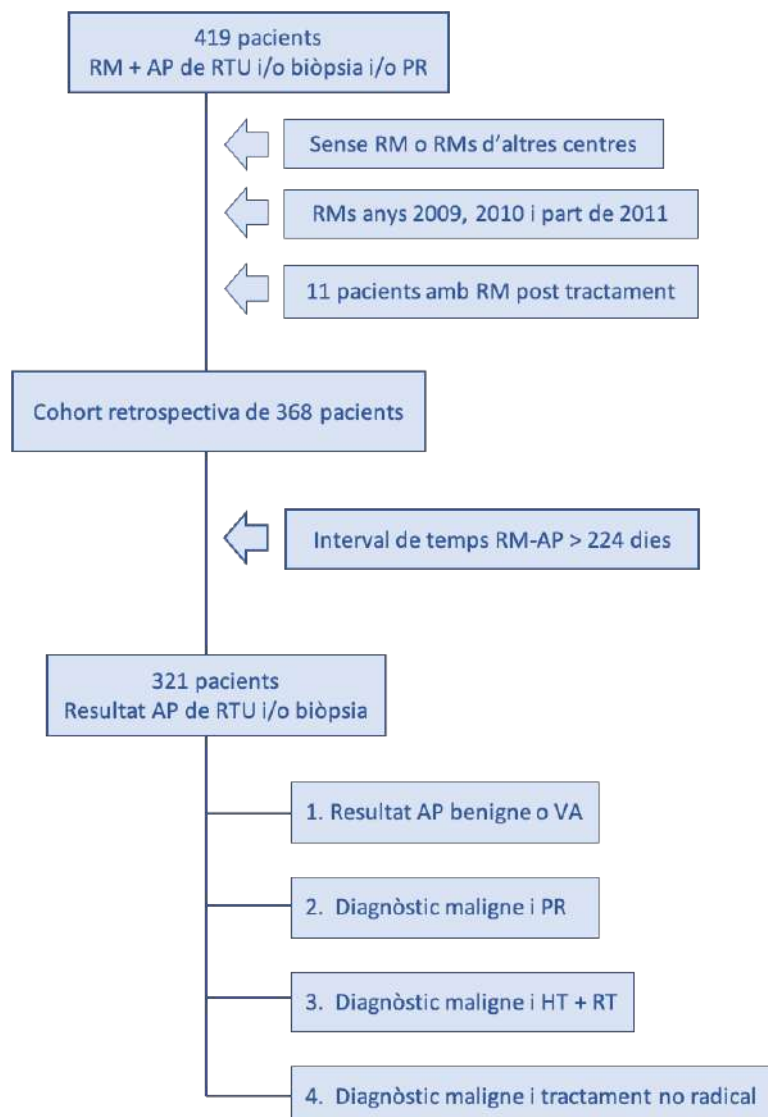
Inicialment vàrem revisar 419 pacients que tenien resultats anatomopatològics per RTU, biòpsia i/o prostatectomia i es van seleccionar aquells que tenien una o més ressonàncies magnètiques realitzades a la nostra institució.

Es van excloure pacients amb estudi per RM realitzat en un altre centre i els pacients amb biòpsia prostàtica sense RM de pròstata.

També es van excloure els pacients estudiats per RM els anys 2009, 2010 i part del 2011 per tal d'utilitzar una mostra més homogènia pel que fa als paràmetres tècnics de l'exploració per RM.

Es va separar un grup d'11 pacients que van ser tractats (realitzant PR o radioteràpia) sense disposar d'imatge de RM prostàtica prèvia, però que tenen un estudi de RM realitzat al nostre centre després del tractament per recurrència bioquímica.

El grup final de pacients recollits correspon a tots aquells que tenen una o més ressonàncies de pròstata realitzades a la nostra institució i algun tipus de resultat anatomopatològic (per RTU, biòpsia i alguns d'ells per PR) des de mitjans de 2011 fins a maig del 2020.



### 4.3. Participants

El nostre grup d'estudi es una cohort retrospectiva de 368 pacients valorats de forma multidisciplinària a l'Hospital del Mar, als quals se'ls va fer una o més ressonàncies magnètiques de pròstata, una o més biòpsies prostàtiques i a alguns d'ells una prostatectomia radical (PR) o van rebre tractament radioteràpic.

D'aquest grup de pacients n'excloem aquells amb un interval de temps entre RM i informe anatomopatològic superior a 224 dies.

Un total de 321 pacients tenen resultat anatomopatològic per RTU i/o biòpsia amb una RM associada dins l'interval definit.

Un total de 183 pacients tenen resultat anatomopatològic de la peça de prostatectomia radical.

El total dels 368 pacients està format per quatre grups diferents:

5. Pacients amb RM i resultat anatomopatològic de RTU i/o biòpsia, sigui tumoral o no.
6. Pacients amb RM i resultat AP de neoplàsia per biòpsia tractats amb prostatectomia radical (PR).
7. Pacients amb RM i resultat AP de neoplàsia per biòpsia tractats amb radioteràpia i hormonoteràpia (RT+HT).
8. Pacients amb RM i resultat AP de neoplàsia per biòpsia sense possibilitat de rebre un tractament amb intenció radical.

### 4.4. Descripció de les Variables

#### 4.4.1. Variables clíniques i generals

**Edat:** en anys. Variable quantitativa continua.

**PSA:** en ng/ml. Variable quantitativa continua.

**Ràtio PSA:** en percentatge. Relació entre el PSA lliure i el PSA total. Variable quantitativa

**Volum prostàtic:** variable quantitativa en cc.

**Tacte rectal:** variable qualitativa on 0=negatiu, 1=positiu i 2=dubtós.

**Síntomes urològics:** variable qualitativa.

**Estadi clínic:** variable qualitativa. cT1c, cT2, cT3 i cT4.



Nombre de ressonàncies de pròstata per pacient: variable quantitativa.

Nombre de biòpsies de pròstata per pacient: variable quantitativa.

#### 4.4.2. Variables radiològiques

**Seqüència ponderada en T1.** Variable dicotòmica. Analitza la presència de canvis hemorràgics a la seqüència ponderada en T1 on 0=absència de sang i 1=presència de sang.

**Seqüència ponderada en T2.** Valoració morfològica de l'estadi T clínic-radiològic que inclou cT2, cT3 i cT4.

**Seqüència ponderada en difusió amb factor b=2000.** Variable qualitativa que analitza les variacions en la intensitat del senyal de les lesions a les imatges ponderades en difusió amb factor b=2000. Els valors poden ser: 1=hiperintensitat de senyal lleu, 2=hiperintensitat de senyal moderada i 3=hiperintensitat de senyal marcada.

**Seqüència ponderada en difusió amb factor b=3000.** Variable qualitativa que analitza les variacions en la intensitat del senyal de les lesions a les imatges ponderades en difusió amb factor b=3000. Els valors poden ser: 1=hiperintensitat de senyal lleu, 2=hiperintensitat de senyal moderada i 3=hiperintensitat de senyal marcada.

**Coefficient d'atenuació aparent (ADC)** de la seqüència ponderada en difusió. Variable analitzada qualitativament que valora la restricció de la difusió de les lesions al mapa d'ADC. Els valors poden ser: 1=lleu hipointensitat de senyal, 2=moderada hipointensitat de senyal i 3=marcada hipointensitat de senyal.

**Espectroscòpia.** Variable semi quantitativa que analitza les corbes metabòliques del teixit prostàtic.

**Estudi dinàmic amb contrast.** Variable dicotòmica que analitza la vascularització de les lesions en fase arterial precoç on 0=no capta contrast de forma precoç en fase arterial i 1=capta contrast de forma precoç en fase arterial.

PI-RADS es una variable qualitativa ordinal on:

Categories d'avaluació PI-RADSV2.1	
PIRADS 1	Molt baixa (la presència de CPcs es altament improbable)
PIRADS 2	Baixa (la presència de CPcs es improbable)
PIRADS 3	Intermèdia (la presència de CPcs es equivocada)
PIRADS 4	Alta (la presència de CPcs es altament probable)
PIRADS 5	Molt alta (la presència de CPcs es altament probable)

Taula 19 - Categories d'avaluació PI-RADSV2.1

La RM analitza els canvis morfològics glandulars a les seqüències ponderades en T1 i T2, alteracions del senyal glandular a l'estudi ponderat en difusió amb diferents factors b (factors b0, b50, b150, b1000, b2000 i b3000) i mapa del coeficient de difusió aparent (ADC), corbes perfusionals i estudi metabòlic amb espectroscòpia. L'informe radiològic inclou una categorització per PI-RADS i/o una estadificació clínic-radiològica TN.

**Artefactes.** Altres variables de la RM son els artefactes que poden alterar el T1, el T2, la difusió, la perfusió i l'espectroscòpia, així com les causes que els produeixen.

Els **valors de l'artefacte** poden ser: 0=absència d'artefacte, 1=presència d'artefacte parcial que limita parcialment la valoració de la modalitat artefactada i 2= presència d'artefacte total que impedeix la valoració de la modalitat artefactada.

La **causa** principal de l'artefacte inclou: 1=gas, 2=moviment, 3=pròtesi, 4=sang i 5=orina.

#### 4.4.3. Variables anatomopatològiques de la biòpsia amb agulla

**Adenocarcinoma acinar:** variable dicotòmica on 0=absència d'adenocarcinoma acinar a les biòpsies i 1=presència d'adenocarcinoma acinar a les biòpsies.

**Grau histològic (grau combinat de Gleason) global dret:** variable qualitativa ordinal que defineix el grau de Gleason global dels cilindres extrets al costat dret de la pròstata.

**Grau histològic (grau combinat de Gleason) global esquerre:** variable qualitativa ordinal que defineix el grau de Gleason global dels cilindres extrets al costat esquerre de la pròstata.

**Percentatge de càncer de pròstata als cilindres del costat dret o volum tumoral relatiu** (quocient entre la longitud tumoral en els cilindres i la longitud total dreta biopsiada).

**Percentatge de càncer de pròstata als cilindres del costat esquerre o volum tumoral relatiu** (quocient entre la longitud tumoral en els cilindres i la longitud total esquerra biopsiada).

#### 4.4.4. Variables anatomopatològiques de la peça de prostatectomia radical

**Adenocarcinoma acinar a la peça de prostatectomia:** variable dicotòmica on 0=no i 1=si.

**Adenocarcinoma ductal a la peça de prostatectomia:** variable dicotòmica on 0=no i 1=si.

**Grau histològic (grau combinat de Gleason) del focus dominant:** variable qualitativa ordinal.

**Grau histològic (grau combinat de Gleason) global:** variable qualitativa ordinal.

**Categoria ISUP-OMS:** variable qualitativa ordinal.

**Infiltració perineural:** variable dicotòmica on 0=absència d'infiltració i 1= presència d'infiltració.

**Extensió extraprostàtica:** variable dicotòmica on 0=absència d'extensió intraprostàtica i 1= extensió extraprostàtica.

**Infiltració de les vesícules seminals:** variable dicotòmica on 0=absència d'infiltració de les vesícules seminals i 1=presència d'infiltració de les vesícules seminals.

**Marges quirúrgics:** variable dicotòmica on 0=absència de marge quirúrgic afectat per tumor i 1=marge quirúrgic afectat.

**Volum tumoral:** en cc. Variable quantitativa. Es fa una correcció de volum a partir de la fórmula de Chen i col·ls (226).

**Estadi Patològic:** variable qualitativa que inclou pT0, pT2, pT3a, pT3b i pT4.

**Presència d'atròfia glandular:** variable dicotòmica on 0=no i 1=si.

**Presència d'hiperplàsia nodular:** variable dicotòmica on 0=no i 1=si.

**Presència de prostatitis aguda:** variable dicotòmica on 0=no i 1=si.

**Presència de prostatitis crònica:** variable dicotòmica on 0=no i 1=si.

**Presència de neoplàsia intraepitelial (PIN) d'alt grau:** variable dicotòmica on 0=no i 1=si.

#### 4.5. Comparació entre variables

Hem comptabilitzat el nombre de biòpsies i ressonàncies magnètiques per pacient. Hem tingut en compte els diferents artefactes que es poden produir a les diferents seqüències durant l'estudi (sang, moviment, gas, pròtesi metàl·lica...) i hem intentat analitzar la possible repercussió en el diagnòstic final.

Hem revisat els resultats de les variables clíniques (TR i PSA) i els hem confrontat amb els resultats anatomopatològics de les biòpsies i de la prostatectomia radical. Hem comparat la variable clínic-radiològica de puntuació amb el sistema PI-RADS amb els resultats anatomopatològics de les biòpsies i de la prostatectomia radical.

Les variables relacionades amb les diferents modalitats de la RM s'han combinat amb les variables anatomopatològiques relacionades amb la biòpsia així com amb les variables anatomopatològiques relacionades amb la prostatectomia radical (PR).

Només s'han inclòs a la Tesi els pacients que disposaven d'un o més estudis de RM dins d'un interval de temps inferior o igual a 224 dies respecte la biòpsia i/o la prostatectomia. En aquells pacients amb més d'una RM hem seleccionat la més propera a l'estudi anatomopatològic. Ha estat un criteri de selecció o inclusió personal amb el propòsit d'incorporar el màxim nombre de pacients de forma raonable. Hem trobat que l'interval de temps entre la darrera biòpsia i la prostatectomia radical o el tractament radioteràpic ha sigut habitualment de 3-4 mesos i, per l'estudi per imatge de RM, hem considerat que podíem ampliar aquest temps a 7 mesos (en realitat 224 dies que es el límit on podíem incloure una part dels nostres pacients).

Hem intentat establir la capacitat diagnòstica d'aquestes variables de la RM per separat i combinades amb el sistema PI-RADS i/o amb l'estadificació clínic-radiològica local T i N comparant-les amb el resultat anatomopatològic final.

Hem analitzat un subgrup de pacients amb diagnòstic anatomopatològic de CP de baix risc que han seguit un programa de vigilància activa (VA) comparant les dades clíniques, radiològiques i anatomopatològiques només del subgrup que ha sortit del programa de VA.

També hem analitzat els resultats obtinguts en l'estadificació T i N per ressonància magnètica fent una comparació amb els resultats anatomopatològics (pT i pN) d'acord amb la 8a edició de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging System*.

T Patològic (pT)	
Categoria T	Criteri T
T2	Òrgan confinat
T3	Extensió extraprostàtica (EEP)
T3a	Extensió extraprostàtica (unilateral o bilateral) o invasió microscòpica del coll vesical
T3b	El tumor envaeix vesícula/es seminal/s
T4	El tumor està fix o envaeix estructures adjacents diferents a les vesícules seminals com esfínter extern, recte, bufeta urinària, múscul/s elevador/s i/o paret pelviana

Figura 51 - Criteris pT de l'AJCC (214).

Definició de ganglis limfàtics regionals (N) AJCC	
Categoria N	Criteri N
NX	No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals
N0	No son positius els ganglis limfàtics regionals
N1	Metàstasis a gangli/s limfàtic/s regional/s

Figura 52 - Criteris pN de l'AJCC (214).

## 4.6. Procediments

### 4.6.1. RM de pròstata

La ressonància magnètica multiparamètrica de pròstata practicada inclou: una seqüència sagital ponderada en T2 a partir de la qual es realitza la seqüència coronal ponderada en T2 i, perpendicularment a aquesta, la seqüència axial ponderada en T2.

Adicionalment es realitza una seqüència axial ponderada en T1 amb un camp de visió (CDV) major que permeti incloure i visualitzar els territoris ganglionars.

La tècnica de difusió és una adquisició d'imatge eco planar (EPI) de dispar únic (*single shot*) amb un factor EPI de 77 amb factors b de 0,50,150,1000, 2000 i 3000.

Per a la perfusió es realitza una adquisició multi dispar 3D *Turbo Field Eco* (TFE) T1 amb supressió selectiva de la grassa (SPAIR). L'angle d'adquisició es de 12<sup>0</sup>. La resolució temporal és de 7.6 segons i el nombre de sèries dinàmiques son 32. El factor TFE es de 56.

Es tracta de l'adquisició d'imatges amb seqüències ràpides eco de gradient abans, durant i després de la injecció endovenosa d'un quelat de gadolini de baix pes molecular.

També realitzem una seqüència THRIVE (*T1-weighted High Resolution Isotropic Volume Examination*) 3D d'alta resolució

L'Espectroscòpia de RM de protó (ERM 1H) es un estudi addicional que requereix una anàlisi posterior que inclou el processament de les dades a l'estació de treball per tal d'elaborar les corbes metabòliques.

Les seqüències d'imatge espectroscòpica per ressonància magnètica es van adquirir mitjançant una tècnica PRESS (*Point Resolved Spectroscopy*) per excitar el volum de la pròstata eliminant i intentant no excitar els teixits circumdants. Durant l'excitació del volum de la pròstata es van aplicar gradients de codificació de fase per codificar el volum en les tres direccions de l'espai aconseguint una resolució espacial de 7x7x7mm<sup>3</sup>. El volum de codificació es va seleccionar prou ampli com per cobrir el volum d'excitació deixant un o dos vòxels per cada un dels costats del volum d'excitació, evitant problemes de solapament del senyal. Per assegurar una adequada senyal del citrat es va seleccionar un temps d'eco (TE) de 100ms on la modulació del pic de citrat permetia tenir el seu màxim senyal. Per reduir els efectes de saturació T1 de la colina mantenint un adequat temps d'adquisició es va seleccionar un temps de repetició de 1500ms. Finalment, per evitar contaminació del senyal de l'aigua i del greix es van aplicar tècniques espectrals de supressió del senyal reforçat amb un pols BASING adaptat per a la supressió tant del senyal de l'aigua com del greix. La combinació d'ambdues tècniques de supressió del greix amb un adequat ajust de l'homogeneïtat del camp magnètic i una correcta col·locació del volum d'excitació no va fer necessària l'aplicació de bandes de saturació al voltant de la pròstata.

Paràmetres utilitzats a l'estudi per RM de 3 Tesla						
	T2 TSE sagital	T2 TSE coronal	T2 TSE axial	EPI DWI axial	DCE axial	THRIVE
TR (ms)	8450	3449	3611	5406	4.3	5.4
TE (ms)	90	100	90	79	1.97	2.8
Angle d'inclinació	160	160	160	-	12	10
Camp de visió (CDV)	170x170x79	170x170x90	170x170x66	180/180/73.5	180x175x72	200x200x75
Matriu mida	316x152	284x233	424x236	64x63	92x86	332x333
Talls/gruix (mm)	16/2,5	15/3	22/3	21/3,5	36/3	50/3
Gap (%)	1	0	0	0	-	
Mida vòxel	0.5x1.1x2.5	0.60x0.73x3	0.40x0.70x3	2,8x2,8x3,5	0.9x0.9x3	0.6x0.6x3
Mitjanes/NSA	2.5	2	2	b0-3, b50-3, b150-3, b1000-6, b2000-12, b3000-15	-	3
Direcció codificació de fase	A>>P	D>>E	D>>E	R>>L	R>>L	A>>P
Amplada de banda (Hz/Px)	132.3	141.7	172	19.8	374.4	537.9
Valors b (s/mm <sup>2</sup> )	-	-	-	50,150,1000, 2000, 3000	-	
Temps aproximat	3:31	6:47	4:34	11:00	5:04	2:26

Taula 20 - . Paràmetres utilitzats a l'estudi per RM de 3 Tesla. TSE=turbo-spin-eco; EPI=eco planar Imaging; DWI=diffusion-weighted Imaging; NSA=nombre de senyals adquirides.



#### 4.6.2. Biòpsies prostàtiques ecoguiades

Gran part de les biòpsies han estat realitzades per via transrectal i de forma ecoguiada pels radiòlegs de la Secció de Radiologia Abdominal i Genitourinària del Servei de Radiodiagnòstic. Es tracta d'un procediment que fem majoritàriament de forma ambulatoria.

El pacient es prepara amb un ènema de neteja rectal 3 hores abans de la prova i una profilaxi antibiòtica prèvia que en l'actualitat consisteix en prendre 3 grams de fosfomicina oral monodosi la nit abans. La fosfomicina pertany al grup dels fosfonats amb acció bacteriostàtica. El procediment el fem habitualment de forma ambulatoria amb el pacient col·locat en decúbit lateral esquerre i després de la injecció d'anestèsia local periglandular de predomini biapical.

En els pacients sense imatge de RM prèvia al procediment s'ha utilitzat un protocol consensuat de biòpsies per dodecants si eren menors de 73 anys i per octants si eren majors de 73 anys. Els cilindres han estat separats i anomenats en funció de la localització:

- La biòpsia per dodecants inclou 12 cilindres anomenats: apical dret (AD), addicional inferior dret (AID), medial dret (MD), lateral dret (LD), addicional superior dret (ASD), basal dret (BD), apical esquerre (AE), addicional inferior esquerre (AIE), medial esquerre (ME), lateral esquerre (LE), addicional superior esquerre (ASE) i basal esquerre (BE).
- La biòpsia per octants prescindeix dels cilindres addicionals superior i inferior de cada costat.

Quan els pacients han disposat d'una RM de pròstata prèvia, sempre hem aplicat la fusió cognitiva per tal d'incidir de forma predominant als focus sospitosos per imatge multimodal, sense deixar de biopsiar la resta de la glàndula.

Hem analitzat les imatges de la RM i avaluat aquells focus que consideràvem podien albergar CP clínicament significatiu. Hem alineat de forma cognitiva les regions d'interès clínicament sospitoses (ROIs) amb les imatges ecogràfiques durant el procediment. Això ens ha permès fer la "transferència" de lesions des de les imatges de RM a les imatges d'ultrasons i ens hem dirigit a les lesions identificades per RM fora de l'escàner de RM.

En un entorn de fusió cognitiva, l'operador estudia la localització de la lesió prostàtica a les imatges de RMmp i determina manualment la ubicació anatòmica de la lesió a les imatges ecogràfiques en temps real. Durant el registre visual, l'operador para molta atenció a la topografia zonal de la pròstata i utilitza la presència de punts de referència interns, com ara quists, calcificacions o nòduls benignes d'hiperplàsia prostàtica com a guia (73). El procés de registre cognitiu suposa un desafiament perquè l'orientació del pacient durant l'estudi per RM (decúbit supí) és diferent a la posició que adopta el pacient per una biòpsia ecoguiada (decúbit lateral o posició de litotomia).

#### 4.6.3. Processament de les mostres de biòpsia d'agulla

Els cilindres es reben en general en recipients separats en funció de la localització, ja sigui en càpsules de Petri o bé en flascons de plàstic amb formaldehid. Arriben habitualment identificats amb diferents sigles, per exemple AE (àpex esquerre), ASD (addicional superior dret) o BE (base esquerra). Quan les biòpsies estan fetes pels uròlegs, ja sigui per via transrectal o transperineal, les mostres arriben en una quantitat i distribució més diversa perquè la localització és més anàrquica i el nombre de cilindres és més variable, podent arribar molts d'ells en el mateix pot de formol. Les mostres s'identifiquen al servei d'anatomia patològica i s'aplica un codi QR a cadascun dels flascons. Els cilindres solen tenir un diàmetre inferior a 1 mm i es mantenen en formaldehid durant un mínim de 12 hores. Posteriorment es quantifiquen els cilindres, es mesura la longitud dels fragments, s'inclouen en parafina i s'emboliquen en paper de filtre dins de la càpsula d'inclusió o en microcàpsules dins de la càpsula, per tal de no perdre gens de material. L'objectiu de la tècnica d'inclusió es aconseguir que la parafina difongui pel teixit de forma homogènia per tal d'aconseguir la duresa i elasticitat adequades per poder tallar els fragments amb un gruix de 4-5 micres. S'utilitza un solvent intermediari (xilè, toluè i benzè). La cistella amb les càpsules s'escalfa a 50-79 graus per fondre la parafina que així difon al teixit més fàcilment. Es fan blocs de parafina i es col·loca el cilindre en un motllo metàl·lic en forma de piràmide truncada i el codi QR viatja sempre amb el cilindre. Quan la parafina solidifica es separa el motllo metàl·lic i el bloc està llest per ser tallat. Es talla amb un micròtom rotatori convencional fent una línia de tall ben orientada per tota la superfície del bloc. Habitualment es fan talls de 4-5 micres que es fan flotar en aigua calenta i posteriorment es col·loquen als portaobjectes i es deixen assecar a una estufa entre 40-60 graus. Amb alcohol al 100% es treu el xilè i amb alcohol menys concentrat barrejat amb aigua s'hidrata el cilindre. Així s'obtenen talls molt primis i molt homogenis.

Els cilindres prostàtics es tenyeixen amb la tinció d'hematoxilina-eosina (H&E) que és de color blau intens. L'hematoxilina es un colorant de pH bàsic que té tendència a enganxar-se a les estructures àcides i als nuclis dels ribosomes. Per contra, l'eosina/floxina es un colorant àcid que s'enganxa a les bases que son les proteïnes (per l'extrem  $\text{NH}_3$ ). Això ens dona la composició química. Finalment els cilindres s'han de col·locar en un portaobjectes amb els talls tenyits que es munten amb una solució de DPX col·locant un cobreobjectes a sobre, deixant la preparació llesta per mirar al microscopi i per guardar-la indefinidament.

Les mostres de RTU son més irregulars i molt més abundants i contenen ZT i moltes vegades una mica de ZP.

#### 4.6.4. Processament de les peces de prostatectomia radical

Les peces de prostatectomia es col·loquen ben orientades, amb les vesícules seminals en contacte amb el paper de filtre i es tinten de la següent manera: zona anterior de color verd, zona posterior de color negre, zona lateral esquerra de color vermell i zona lateral dreta de color groc. La glàndula es pesa, es mesura en els tres eixos i es submergeix en

formol durant 24-36 hores. Es treuen les vesícules seminals i s'inclouen en càpsules de plàstic, si pot ser senceres.

Es fa un tall axial a l'extrem distal de la base de la pròstata i un tall axial a l'extrem distal de l'apex de la pròstata i es realitzen seccions radials respecte la uretra que es col·loquen en càpsules.



*Figura 53 - Mostra macroscòpica de la pròstata tallada en seccions fines i tintada amb els diferents colors.*

De la resta de la glàndula es fan seccions fines inicialment senceres de 2-3 mm de gruix com a màxim, que es divideixen en quadrants que es poden reconstruir virtualment, es numeren de forma antihorària (C1 quadrant anterior esquerre, C2 quadrant anterior dret, C3 quadrant posterior dret i C4 quadrant posterior esquerre) i es col·loquen en blocs individuals. Una pròstata pot tenir entre 20 i 80 blocs.

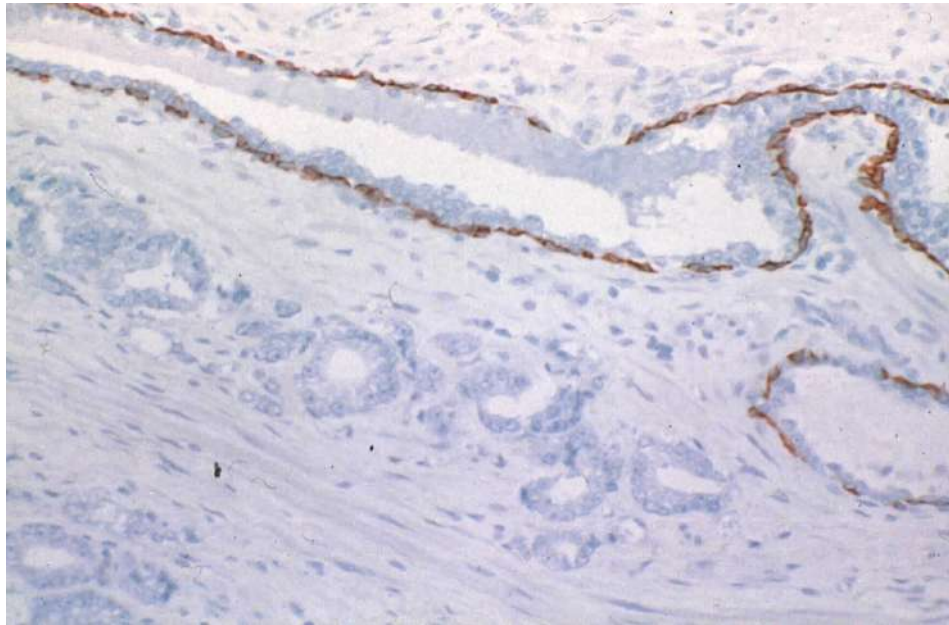
Fent les divisions en quadrants es poden fer estudis immunohistoquímics.

Posteriorment el material seccionat es tenyeix amb H&E igual que es fa amb els cilindres.

Es realitzen tècniques d'immunohistoquímica per identificar si les glàndules presenten cèl·lules basals i per detectar els principals anticossos. Aquests anticossos fonamentals son:

- p63: proteïna nuclear homòloga que és un marcador nuclear que identifica cèl·lules basals.
- Queratina 34 $\beta$ E12: combinat contra varies queratines de cèl·lules basals del citoplasma.
- Racemasa: anticòs per la cèl·lula tumoral que expressa racemasa i s'anomena alfa-metil-acil-coacetat-racemasa.

Les tècniques d'immunohistoquímica amb citoqueratines d'alt pes molecular (34 $\beta$ E12) i p63 són de molta utilitat per corroborar l'absència de cèl·lules basals en els focus sospitosos i confirmar un mínim focus d'adenocarcinoma o donar suport en cas contrari a la benignitat del procés (227).



*Figura 54 - Tinció de queratina 34βE12 (34βE12). S'identifiquen les cèl·lules basals tenyides a la glàndula sana i absents al carcinoma prostàtic.*

#### 4.6.5. Anàlisi anatomopatològic de les biòpsies d'agulla

L'anàlisi de les biòpsies per agulla inclou la descripció dels patrons de Gleason primari i secundari. Si hi ha un patró terciari de grau més alt que el primari o el secundari, aquest patró terciari substitueix al secundari en el sumatori d'aquell focus.

Els cilindres s'analitzen per separat, s'informa el grau histològic (grau combinat de Gleason) global, es descriu la longitud afectada en mil·límetres respecte la longitud total dels cilindres i també es dona un percentatge.

Es descriu si existeix o no infiltració perineural i/o extensió extraprostàtica del tumor i/o infiltració de vesícules seminals.

Adicionalment es descriuen les característiques de la resta del parènquima prostàtic. També s'informa de la realització o no d'estudi immunohistoquímic.

#### 4.6.6. Anàlisi anatomopatològic de la peça de prostatectomia radical

Un cop el patòleg ha analitzat tots els talls de la peça de prostatectomia, defineix el nombre de focus i selecciona el focus predominant. Es descriu la localització del focus predominant, es defineix el grau de Gleason i es mesura. Aquest focus predominant pot ser el més gran i amb major grau de Gleason, tot i que en ocasions el major grau de Gleason es pot detectar en una lesió de menors mides. Quan es detecten altres focus solen anomenar-se secundaris, es defineix el grau de Gleason i també es localitzen topogràficament. Habitualment els patòlegs utilitzen un mapa topogràfic on dibuixen els diferents focus tumorals que visualitzen.

Agrupant els diferents patrons es defineix un grau histològic (grau combinat de Gleason) global que inclou el patró més freqüent i el patró més alt. També es menciona el patró terciari si és de major grau.

El càlcul del volum tumoral es realitza multiplicant els dos eixos de la secció de tall pels 3 mm de gruix de cada secció en funció del nombre de seccions afectades.

El volum tumoral total tridimensional consisteix en la suma aritmètica dels diferents volums tumorals que tingui la peça, però no contempla la forma irregular del focus sinó que el considera una estructura cúbica, raó per la qual Chen i col.ls van desenvolupar una fórmula que permetia tenir en compte amb una aproximació raonable la forma més ovoide dels focus tumorals. Per aquest motiu es fa una correcció volumètrica multiplicant el valor final per 0.4, s'anomena volum corregit i s'expressa en cc.

Es descriu si existeix infiltració perineural intraprostàtica i/o extraprostàtica.

Es descriu si existeix o no extensió extraprostàtica del tumor i es detalla una distància radial màxima en mm i el perímetre d'afectació.

S'avaluen les vesícules seminals i els conductes deferents i es defineix si presenten o no infiltració tumoral.

Es valora la presència o no d'afectació del marge quirúrgic i es descriu la longitud i la localització.

En els darrers anys s'ha afegit informació addicional i es descriu la presència de carcinoma intraductal, patró cribiforme i reacció desmoplàstica. També s'informa del percentatge de patró 4 i patró 5 quan està present.

Finalment s'emet un estadi patològic pTNM variable en funció de si s'ha realitzat limfadenectomia o no.

També es descriuen les característiques del parènquima prostàtic adjacent.

#### 4.7. Aspectes ètics

Aquest estudi retrospectiu es basa fonamentalment en l'anàlisi i comparació de dades existents a priori en la majoria dels casos. Per tant, s'ha assumit que el consentiment que van donar els pacients per fer-se les diferents proves en el seu moment empara aquest estudi.

No s'ha fet cap intervenció que no fos clínicament justificada. Durant la realització de l'estudi hem emprat en tot moment codis per tal d'anonimitzar els pacients.

S'han seguit les directrius ètiques nacionals i internacionals (codi deontològic, Declaració de Hèlsinki) i la normativa legal sobre confidencialitat de les dades (Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal [LOPD]), així com

la llei de recerca biomèdica (Llei orgànica 14/2007, de 3 de juliol) i Reial decret 1716/2011, de 18 de novembre.

## 4.8. Metodologia estadística

### 4.8.1. Processament de dades

Totes les dades recollides s'han inclòs a una base de Excel de Microsoft Office per Mac. S'ha depurat la base de dades identificant errors, corregint-los i confirmant les dades perdudes.

Al projecte que s'ha endegat per portar a terme aquesta tesi, s'han generat i recollit una quantitat de variables molt superior al que era necessari per respondre la hipòtesi i acomplir els objectius. Hem seleccionat les variables més adients per aquest estudi i la resta de material resultarà útil per a futures investigacions.

### 4.8.2. Elaboració estadística

Les variables categòriques es mostren en forma de nombre i percentatge. Les variables contínues en forma de mitjana i desviació estàndard. Les anàlisis bivariants han estat de comparació de grups. En el cas de variables categòriques s'ha utilitzat la prova Khi-quadrat de Pearson o la prova exacta de Fisher, segons criteris de freqüència esperada en taules creuades.

En el cas de les variables contínues, s'han emprat la prova de t-Student per a mostres independents (o prova de Mann-Whitney en cas que la variable no seguís una distribució aproximadament normal) o la prova ANOVA d'una via quan es comparaven 3 o més grups (o prova de Kruskal-Wallis en cas de no normalitat de les dades). Es van considerar resultats estadísticament significatius amb p-valors per sota de 0.05.

Per a la gestió de les dades i l'anàlisi estadística s'ha utilitzat el programa Stata versió 15.1. (1).



## RESULTATS

## 5. RESULTATS

### 5.1. Resultats de les variables generals

El resultat de les variables generals del global de pacients son:

	(N = 368)
<b>EDAT</b>	
Mitjana (DE)	65.32 (7.58)
Mediana (Q1, Q3)	66.0 (60.0, 71.0)
Mín, Màx	45.0, 94.0
<b>PSA</b>	
Mitjana (DE)	12.48 (52.27)
Mediana (Q1, Q3)	7.0 (5.4, 10.4)
Mín, Màx	0.6, 986.5
<b>Ràtio PSA</b>	
Mitjana (DE)	14.65 (9.68)
Mediana (Q1, Q3)	13.4 (9.0, 19.0)
Mín, Màx	0.1, 66.0
<b>Volum prostàtic</b>	
Mitjana (DE)	53.56 (27.59)
Mediana (Q1, Q3)	47.0 (33.0, 68.0)
Mín, Màx	9.4, 176.0
<b>Grups de pacients</b>	
Pacients amb RTU i/o biòpsia	104 (28.2%)
Pacients amb prostatectomia radical	202 (54.9%)
Pacients tractats amb RT i HT	55 (14.9%)
Pacients amb tractament no radical	7 (1.9%)
<b>CLINICA</b>	
Sense símptomes associats	296 (80.4%)
Símptomes del tracte urinari inferior (STUI)	58 (15.8%)
Disfunció erèctil	1 (0.3%)
Cultiu semen +	1 (0.3%)
Antecedent RTU recent	7 (1.9%)
Hematúria	1 (0.3%)
STUI/RAO	2 (0.5%)
STUI/DE	2 (0.5%)
<b>TR</b>	
Negatiu	197 (57.6%)
Positiu	96 (28.2%)
Dubtós	49 (14.4%)

Taula 21 – Variables generals 1. DE= desviació estàndard; Q1, Q3= rangs interquartílics.

Les variables generals inclouen l'edat dels pacients, el valor del PSA i la ràtio del PSA, el volum prostàtic i la variable clínica corresponent al tacte rectal. La majoria dels pacients no van tenir símptomes clínics relacionables amb el càncer de pròstata, però a la taula es descriuen els que es van presentar.

Respectant l'interval de temps màxim de 224 dies entre biòpsia i/o PR els pacients es van classificar en quatre grups diferents:

1. Pacients amb resultat anatomopatològic de RTU i/o biòpsia benigne o diagnòstic maligne però que havien entrat en un programa de vigilància activa.
2. Pacients amb resultat anatomopatològic de malignitat tractats amb prostatectomia radical.
3. Pacients amb resultat anatomopatològic de malignitat tractats amb radioteràpia i hormonoteràpia.
4. Pacients amb resultat anatomopatològic de malignitat sotmesos a tractament no radical.

<b>Presència d'adenocarcinoma acinar</b>	
No	68 (18.5%)
Sí	300 (81.5%)
<b>Nombre RMs prèvies al tractament</b>	
1	302 (82.2%)
2	46 (12.5%)
3	14 (3.8%)
4	3 (0.8%)
5	2 (0.5%)
6	1 (0.3%)
<b>ERM <sup>1</sup>H</b>	
No	248 (67.4%)
Si	120 (32.6%)
<b>Nombre de RMs posteriors al tractament</b>	
0	364 (98.9%)
1	4 (1.1%)
<b>Nombre de biòpsies per pacient</b>	
0	4 (1.1%)
1	293 (79.6%)
2	46 (12.5%)
3	16 (4.3%)
4	6 (1.6%)
5	3 (0.8%)

Taula 22 – Variables generals 2.

La taula 22 descriu variables generals en quant a presència o no d'adenocarcinoma acinar, nombre de ressonàncies magnètiques (RMs) fetes abans del tractament, nombre de pacients amb estudi Espectroscòpic per RM (ERM <sup>1</sup>H), nombre de RMs fetes després del tractament i nombre de biòpsies realitzades a cada pacient.

## 5.2. Resultats de l'anàlisi de les variables relacionades amb la RM multiparamètrica (RMmp) i l'Espectroscòpia (ERM)

### 5.2.1. Seqüència ponderada en T1

Del total de 368 pacients, 142 pacients es van fer l'estudi per RM un cop realitzada la biòpsia. D'aquests pacients, 132 (92.9%) van presentar canvis hemorràgics en major o menor grau a la seqüència axial ponderada en T1 al mes, als dos mesos, als quatre mesos i alguns pacients fins als set mesos després de realitzada la biòpsia.

RM post-biòpsia	
No	226 (61.4%)
Sí	142 (38.6%)
Canvis hemorràgics per RM	
No	236 (64.1%)
Sí	132 (35.9%)
RM post-biòpsia amb canvis hemorràgics	
No	10 (7.04%)
Sí	132 (92.9%)

Taula 23 - Hemorràgia glandular post-biòpsia a seqüència ponderada en T1.

Dels 142 pacients amb estudi de RM realitzat després de la biòpsia a 57 se'ls va sol·licitar com a estudi d'extensió, corresponent a un 15,5%.

RM per Estudi d'extensió (EE)	
No	311 (84.5%)
Sí	57 (15.5%)

Taula 24 – RM com a Estudi d'extensió o no.

Hi ha un petit grup d'11 pacients (3%) que va presentar hemorràgia a les vesícules seminals visible a la seqüència axial ponderada en T1.

Sang a les vesícules seminals	
No	357 (97.0%)
Sí	11 (3.0%)

Taula 25- Hemorràgia a les vesícules seminals a seqüència ponderada en T1.

### 5.2.2. Seqüència ponderada en T2

La seqüència T2 morfològica ha estat utilitzada tant per detectar lesions a les diferents zones de la pròstata com per fer una estadificació clínic-radiològica TNM per imatge de RM.

Hem trobat canvis del senyal T2 relacionats amb la presència d'hemorràgia glandular i anomalies a la pseudocàpsula periprostàtica que han condicionat l'estadificació T per RM.

Hem comparat els resultats de l'estadificació clínic-radiològica T de la RM amb l'estadi patològic T (pT) al grup de pacients que han estat tractats amb prostatectomia radical (Taula 26).

Estadi T per RM	Estadi pT			
	pT2	pT3a	pT3b	Total
2	61 77.21%	15 18.98%	3 3.79%	79
3a	10 15.38%	44 67.69%	11 16.92%	65
3b	1 4.76%	1 4.76%	19 90.47%	21
Total	72 43.63%	60 36.36%	33 20%	165

Taula 26 - Taula que compara l'estadi T per RM amb el resultat T anatomopatològic (pT).

Els resultats indiquen que la RM ha sobreestimat l'estadi T en 12 de 165 pacients, que correspon a un 7.27%.

També mostren que la RM ha subestimat l'estadi T en 29 de 165 pacients, que correspon a un 17.58%.

No obstant això, l'estadificació del tumor T per part de la RM concorda amb l'estadificació patològica pT de l'anatomia patològica en 124 pacients de 165, que correspon a un 75.15%.

Hem analitzat l'efecte de tenir hemorràgia a la pròstata en el moment de l'estudi per RM amb la discordança.

Sang a la pròstata	T coincident	Sobreestimació T	Total
No	63 94.03%	4 5.97%	67 100%
Si	61 88.41%	8 11.59%	69 100%
Total	124 91.18%	12 8.82%	136 100%

Taula 27 – Taula que relaciona coincidència i sobreestimació de l'estadi T per RM amb la presència o no de sang a la pròstata. Valor p= 0.248

Sang a la pròstata	T coincident	Subestimació T	Total
No	63 84.00%	12 16.00%	75 100%
Si	61 78.21%	17 21.29%	78 100%
Total	124 81.05%	29 18.95%	153 100%

Taula 28 – Taula que relaciona coincidència i subestimació de l'estadi T per RM amb la presència o no de sang a la pròstata. Valor p = 0.361

Sang a la pròstata	Error	Encert	Total
No	16 20.25%	63 79.75%	79 100%
Si	25 29.07%	61 70.93%	86 100%
Total	41 24.85%	124 75.15%	165 100%

Taula 29 – Taula que relaciona encert i error en l'estadificació T amb la presència o no de sang a la pròstata. Valor p = 0.190

Els resultats indiquen que els estudis per RM amb presència d'hemorràgia a la pròstata tendeixen a generar més errors en l'estadificació, encara que l'associació no és estadísticament significativa.

El que no hem analitzat és la repercussió dels canvis glandulars i a la pseudocàpsula periprostàtica que es produeixen després de la biòpsia, i que pensem alteren la capacitat diagnòstica de la RM.

- Anàlisi de la relació entre la RM i els factors patològics adversos loco-regionals

Hem analitzat la relació entre la presència d'afectació de vesícules seminals per RM (crT3b), l'absència agrupada d'afectació de vesícules seminals per RM (crT2 i crT3a) i la presència o no d'infiltració de vesícules seminals per anatomia patològica (pT3b no o pT3b si).

Estadi RM crT3b	Estadi pT3b		Total
	No	Si	
RM No crT3b	110 90.91%	11 9.09%	121 100%
	98.22%	36.67%	85.21%
RM crT3b	2 9.52%	19 90.48%	21 100%
	1.79%	63.33%	14.79%
Total	112 78.87%	30 21.13%	142 100%
	100%	100%	100%

Taula 30 - Taula que compara l'estadi T3b negatiu i positiu per RM amb l'estadi patològic T (pT).



En relació a l'anàlisi entre el resultat de la RM i l'afectació de vesícules seminals (pT3b), es van avaluar 142 pacients i es va detectar infiltració seminal a 30 (21.13%). Pel que fa a la validesa diagnòstica, la RM va obtenir una sensibilitat del 63.3% (19/30) i una especificitat del 98.2% (110/112), mentre que en relació a l'eficàcia diagnòstica, la RM va obtenir un valor predictiu positiu (VPP) de 90.5% (19/21) i un valor predictiu negatiu (VPN) de 90.9% (110/121). Aquests resultats son rellevants des del punt de vista clínic, donat que es discrimina la infiltració local seminal amb una àrea sota la corba ROC de 0.79 (95% IC de 0.72-0.9).

Per tant, la RM prediu l'estat de les vesícules seminals amb alta fiabilitat, i això condueix a plantejar-se realitzar una biòpsia dirigida a pacients seleccionats i també a modificar l'opció de tractament.

També hem comparat els resultats N de l'estudi de RM amb l'estadi patològic N (pN) en cas de limfadenectomia al grup de pacients que han estat tractats amb prostatectomia radical i limfadenectomia.

Estadi N per RM	Estadi pN		Total
	pN0	pN1	
RM N0	62	12	74
	83.78%	16.22%	100%
	98.41%	80.00%	94.87%
RM N1	1	3	4
	25.00%	75.00%	100%
	1.59%	20.00%	5.13%
Total	63	15	78
	80.77%	19.23%	100%
	100%	100%	100%

Taula 31 - Relació entre l'estadi clínic-radiològic N de la RM i l'estadi N patològic (pN).

Respecte l'anàlisi entre el resultat de la RM i l'estadi ganglionar (N), es van avaluar 78 pacients sotmesos a limfadenectomia durant el procediment quirúrgic de la prostatectomia radical i es va determinar el seu estat patològic (pN).

En quant a la validesa diagnòstica, la RM va obtenir una sensibilitat del 20.0% (3/15) que indica que la probabilitat de classificar correctament els ganglis patològics és baixa, però una especificitat del 98.4% (62/63) a l'hora de determinar que els ganglis no significatius per imatge RM son negatius a l'estudi anatomopatològic.

Les dades mostren també que el valor predictiu negatiu (VPN) és del 83.8% (62/74) i el valor predictiu positiu (VPP) és del 75.0% (3/4). Aquests paràmetres son els que mesuren l'eficàcia real de la prova diagnòstica (en aquest cas la RM) i veiem que la probabilitat de que la imatge RM identifiqui correctament ganglis no tumorals i per anatomia patològica sigui així és del 83.8% i que la probabilitat de que la RM identifiqui ganglis amb infiltració tumoral i l'anatomia patològica ho confirmi disminueix al 75.0%.

Cal destacar que l'estadificació clínic-radiològica N per part de la RM concorda amb l'estadificació patològica N (pN) en 65 pacients de 78, que correspon a un 83.3%. Aquests resultats s'han de prendre amb cautela donada la baixa prevalença de pacients amb ganglis patològics positius, però suggereixen la idoneïtat d'incloure la informació de la RM a la indicació de la limfadenectomia a en aquest grup de pacients.

### 5.2.3. Seqüència ponderada en difusió

- Presència d'artefactes a la seqüència ponderada en difusió

Del total de pacients analitzats, 74 van presentar artefactes a la seqüència ponderada en difusió. L'artefacte va ser parcial a 55 pacients i total a 19 pacients.

Artefacte en la seqüència de Difusió	
No	294 (79.9%)
Si	74 (20.1%)
Parcial	55 (14.9%)
Total	19 (5.2%)

Taula 32 - Presència d'artefacte parcial o total a la RM Difusió

Les causes associades a aquest artefacte s'inclouen en la taula 32 on veiem que la causa més freqüent d'artefacte és el gas rectal en un 68.9% dels casos. La següent causa en freqüència és el moviment, ja sigui peristàltic o del pacient.

Causa principal de l'artefacte a la seqüència de Difusió	
Gas	51 (68.9%)
Moviment	15 (20.2%)
Pròtesi	7 (9.4%)
Sang	1 (1.3%)

Taula 33 - Causa principal responsable de l'artefacte a la RM Difusió.

A totes les RMs hem analitzat les imatges ponderades en difusió amb factor b2000 i factor b3000 quan el tenien, classificant les lesions detectades segons el grau d'hiperintensitat de senyal en lleu, moderada i marcada.

El mapa d'ADC l'hem classificat de forma visual qualitativa en funció del grau d'hipointensitat de senyal de les lesions detectades en lleu, moderada i marcada.

- Relació de la gradació del senyal de la lesió predominant amb factor b2000 de la RM Difusió i les variables AP de les biòpsies

Estudi RM Difusió lesió dominant amb factor <b>b2000</b> i resultat AP de les <b>biòpsies</b>					
Variables AP de les biòpsies	Intensitat del senyal b2000			Total (N = 226)	p-value
	Lleu (N = 3)	Moderada (N = 19)	Marcada (N = 204)		
	% Tumor D				
Mitjana (DE)	3.20 (1.81)	10.75 (11.45)	19.91 (25.11)	18.97 (24.34)	
Mediana (Q1, Q3)	3.0 (1.5, 5.1)	5.0 (1.1, 24.0)	7.7 (0.0, 30.0)	7.0 (0.0, 29.3)	
Mín, Màx	1.5, 5.1	0.0, 30.0	0.0, 92.7	0.0, 92.7	
% Tumor E					0.155
Mitjana (DE)	2.23 (1.27)	14.30 (17.65)	24.02 (26.18)	23.06 (25.73)	
Mediana (Q1, Q3)	2.0 (1.1, 3.6)	6.1 (1.2, 16.3)	13.8 (0.0, 45.0)	11.6 (0.0, 42.6)	
Mín, Màx	1.1, 3.6	0.0, 52.5	0.0, 96.4	0.0, 96.4	
ADC Acinar					0.276
No	0 (0.0%)	3 (15.8%)	13 (6.4%)	16 (7.1%)	
Sí	3 (100.0%)	16 (84.2%)	191 (93.6%)	210 (92.9%)	
GHG D					0.007
3+3=6	3 (100.0%)	5 (38.5%)	20 (14.8%)	28 (18.5%)	
3+4=7	0 (0.0%)	6 (46.2%)	55 (40.7%)	61 (40.4%)	
4+3=7	0 (0.0%)	2 (15.4%)	21 (15.6%)	23 (15.2%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (10.4%)	14 (9.3%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	25 (18.5%)	25 (16.6%)	
GHG D Grups					0.043
Grup A	3 (100.0%)	11 (84.6%)	75 (55.6%)	89 (58.9%)	
Grup B	0 (0.0%)	2 (15.4%)	60 (44.4%)	62 (41.1%)	
GHG E					0.251
3+3=6	2 (66.7%)	5 (45.5%)	26 (18.4%)	33 (21.3%)	
3+4=7	1 (33.3%)	4 (36.4%)	47 (33.3%)	52 (33.5%)	
4+3=7	0 (0.0%)	1 (9.1%)	21 (14.9%)	22 (14.2%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (11.3%)	16 (10.3%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	1 (9.1%)	31 (22.0%)	32 (20.6%)	
GHE E Grups					0.044
Grup A	3 (100.0%)	9 (81.8%)	73 (51.8%)	85 (54.8%)	
Grup B	0 (0.0%)	2 (18.2%)	68 (48.2%)	70 (45.2%)	

Taula 34 – Relació del senyal a la RM Difusió amb factor b2000 i el resultat AP de les biòpsies.

ADC=Adenocarcinoma; GHG=grau histològic global.

Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor grau i millor pronòstic)

Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major grau i pitjor pronòstic)

La taula es una anàlisi multivariant que creua la gradació de la intensitat de senyal de la lesió dominant amb el factor b2000 de la RM Difusió (lleu, moderada i marcada) amb les variables anatomopatològiques seleccionades de les biòpsies (percentatge de tumor dret, percentatge de tumor esquerre, presència o no d'adenocarcinoma acinar, grau histològic

global del costat dret, grau histològic global del costat esquerre, agrupament de graus A i agrupament de graus B).

Els resultats de la taula mostren que a mida que augmenta el percentatge de tumor a les biòpsies augmenta també la hiperintensitat de senyal amb factor b2000. Aquestes dades resulten rellevants encara que no son estadísticament significatives.

Detectem 3 pacients amb intensitat de senyal lleu que tenen adenocarcinoma acinar a les biòpsies i 16 pacients de 19 que mostren una moderada intensitat de senyal amb factor b2000 i tenen adenocarcinoma acinar a les biòpsies.

Podem veure que el 84.2% de pacients que mostren moderada intensitat de senyal i el 93.6% de pacients que presenten marcada intensitat de senyal a la RM Difusió tenen adenocarcinoma acinar.

Veiem que a mida que augmenta el grup de grau ISUP a les biòpsies del costat dret la intensitat del senyal augmenta de forma estadísticament significativa.

A les biòpsies del costat esquerre la tendència es similar si bé no resulta estadísticament significativa. Sí que es torna estadísticament significativa quan agrupem els grups de grau 1 i 2 com a Grup A i els grups de grau 3,4 i 5 com a Grup B.

Pensem que la causa d'aquesta diferència entre esquerra i dreta està relacionada amb la recollida de dades del grau histològic global de cada costat de la pròstata per separat.

- Relació de la gradació del senyal de la lesió predominant amb factor b3000 de la RM Difusió i les variables AP de les biòpsies

Estudi RM Difusió lesió dominant factor <b>b3000</b> i resultat AP de les <b>biòpsies</b>				
	Intensitat del senyal b3000		Total	p-value
	Moderada	Marcada		
	(N = 11)	(N = 81)	(N = 92)	
% Tumor D				0.291
Mitjana (DE)	11.05 (15.47)	21.74 (26.07)	20.79 (25.43)	
Mediana (Q1, Q3)	8.4 (1.0, 10.0)	9.7 (0.0, 32.5)	9.2 (0.0, 31.0)	
Mín, Màx	0.0, 45.0	0.0, 92.7	0.0, 92.7	
% Tumor E				0.081
Mitjana (DE)	6.81 (7.81)	27.09 (27.82)	25.55 (27.34)	
Mediana (Q1, Q3)	3.8 (0.0, 16.5)	19.2 (1.4, 50.0)	16.5 (0.0, 46.2)	
Mín, Màx	0.0, 16.7	0.0, 96.4	0.0, 96.4	
ADC Acinar				0.001
No	4 (36.4%)	4 (4.9%)	8 (8.7%)	
Sí	7 (63.6%)	77 (95.1%)	84 (91.3%)	
GHG D				<0.001
3+3=6	4 (66.7%)	3 (5.5%)	7 (11.5%)	

3+4=7	1 (16.7%)	21 (38.2%)	22 (36.1%)	
4+3=7	0 (0.0%)	13 (23.6%)	13 (21.3%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	7 (12.7%)	7 (11.5%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	1 (16.7%)	11 (20.0%)	12 (19.7%)	
<b>GHG D Grups</b>				<b>0.064</b>
Grup A	5 (83.3%)	24 (43.6%)	29 (47.5%)	
Grup B	1 (16.7%)	31 (56.4%)	32 (52.5%)	
<b>GHG E</b>				<b>0.059</b>
3+3=6	3 (75.0%)	9 (15.5%)	12 (19.4%)	
3+4=7	1 (25.0%)	17 (29.3%)	18 (29.0%)	
4+3=7	0 (0.0%)	10 (17.2%)	10 (16.1%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	9 (15.5%)	9 (14.5%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	13 (22.4%)	13 (21.0%)	
<b>GHG E Grups</b>				<b>0.033</b>
Grup A	4 (100.0%)	26 (44.8%)	30 (48.4%)	
Grup B	0 (0.0%)	32 (55.2%)	32 (51.6%)	

*Taula 35 – Relació del senyal a la RM Difusió amb factor b3000 i el resultat AP de les biòpsies.  
GHG=grau histològic global.*

*Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor grau i millor pronòstic)  
Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major grau i pitjor pronòstic)*

La taula es una anàlisi multivariant que creua la gradació de la intensitat de senyal de la lesió dominant amb el factor b3000 de la RM Difusió (moderada i marcada) amb les variables anatomopatològiques seleccionades de les biòpsies (percentatge de tumor dret, percentatge de tumor esquerre, presència o no d'adenocarcinoma acinar, grau histològic global del costat dret, grau histològic global del costat esquerre, agrupament de graus A i agrupament de graus B).

Els resultats de la taula mostren que quan la intensitat de senyal és moderada amb factor b3000 un 63.6% dels pacients tenen adenocarcinoma acinar a les biòpsies i quan la intensitat de senyal augmenta de forma marcada un 95.1% dels pacients tenen adenocarcinoma acinar a les biòpsies. Aquestes dades resulten estadísticament significatives.

Detectem quatre pacients amb moderada intensitat de senyal amb factor b3000 que tenen un grau histològic global de 3+3=6, un pacient amb moderada intensitat de senyal amb factor b3000 amb grau histològic global 3+4=7 i un pacient amb moderada intensitat de senyal amb factor b3000 amb grup de grau ISUP 5.

Veiem que existeix una relació estadísticament significativa entre el grup de grau ISUP i la intensitat de senyal a les biòpsies del costat dret.

La tendència és similar al costat esquerre encara que nos resulta estadísticament significativa. Sí que es torna estadísticament significativa quan agrupem els grups de grau 1 i 2 com a Grup A i els grups de grau 3,4 i 5 com a Grup B.

Pensem que la causa d'aquesta diferència entre esquerra i dreta està relacionada amb la recollida de dades del grau histològic global de cada costat de la pròstata per separat.

També cal destacar que el 75.0% de pacients amb moderada intensitat de senyal amb factor b3000 tenen un grau histològic global de 3+3=6 i el 25.0% de pacients tenen un grau histològic global de 3+4=7, no identificant cap pacient ISUP 3,4 o 5 amb moderada intensitat de senyal b3000. Resultat rellevant encara que no estadísticament significatiu que mostra la pràctica absència de pacients amb lesió predominant moderadament hiperintensa que pertanyin a grups de grau de pitjor pronòstic.

- Relació de la hipointensitat del senyal de la lesió predominant al mapa d'ADC de la RM Difusió i les variables AP de les biòpsies

Estudi RM Difusió mapa d'ADC lesió dominant i resultat AP de les biòpsies					
	Hipointensitat ADC				
	Lleu	Moderada	Marcada	Total	
	(N = 18)	(N = 66)	(N = 142)	(N = 226)	p-value
% Tumor D					0.090
Mitjana (DE)	7.99 (10.64)	15.06 (20.55)	21.60 (26.08)	19.12 (24.34)	
Mediana (Q1, Q3)	3.0 (1.0, 10.0)	7.5 (0.0, 20.5)	7.8 (0.3, 34.5)	7.6 (0.0, 29.3)	
Mín, Màx	0.0, 30.0	0.0, 90.0	0.0, 92.7	0.0, 92.7	
% Tumor E					<0.001
Mitjana (DE)	2.38 (2.00)	12.06 (18.21)	28.98 (27.24)	23.01 (25.85)	
Mediana (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 3.8)	2.9 (0.0, 16.1)	22.3 (2.9, 52.5)	11.0 (0.0, 44.0)	
Mín, Màx	0.0, 5.0	0.0, 80.6	0.0, 96.4	0.0, 96.4	
ADC Acinar					<0.001
No	7 (38.9%)	8 (12.1%)	3 (2.1%)	18 (8.0%)	
Sí	11 (61.1%)	58 (87.9%)	139 (97.9%)	208 (92.0%)	
GHG D					0.003
3+3=6	6 (75.0%)	6 (15.0%)	16 (15.5%)	28 (18.5%)	
3+4=7	0 (0.0%)	21 (52.5%)	40 (38.8%)	61 (40.4%)	
4+3=7	2 (25.0%)	5 (12.5%)	16 (15.5%)	23 (15.2%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	3 (7.5%)	11 (10.7%)	14 (9.3%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	5 (12.5%)	20 (19.4%)	25 (16.6%)	
GHG D Grups					0.228
Grup A	6 (75.0%)	27 (67.5%)	56 (54.4%)	89 (58.9%)	
Grup B	2 (25.0%)	13 (32.5%)	47 (45.6%)	62 (41.1%)	
GHG E					0.001
3+3=6	7 (87.5%)	9 (25.7%)	16 (14.5%)	32 (20.9%)	
3+4=7	1 (12.5%)	12 (34.3%)	39 (35.5%)	52 (34.0%)	
4+3=7	0 (0.0%)	6 (17.1%)	16 (14.5%)	22 (14.4%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	4 (11.4%)	11 (10.0%)	15 (9.8%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	4 (11.4%)	28 (25.5%)	32 (20.9%)	
GHG E Grups					0.018
Grup A	8 (100.0%)	21 (60.0%)	55 (50.0%)	84 (54.9%)	



Grup B	0 (0.0%)	14 (40.0%)	55 (50.0%)	69 (45.1%)
--------	----------	------------	------------	------------

*Taula 36 – Relació del senyal al mapa d'ADC a la RM Difusió i el resultat AP de les biòpsies.*

*FD=focus dominant; PR=prostatectomia radical; GHG=grau histològic global;*

*Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor grau i millor pronòstic)*

*Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major grau i pitjor pronòstic)*

La taula es una anàlisi multivariant que creua el grau d'hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de la lesió dominant amb les variables anatomopatològiques seleccionades de les biòpsies (percentatge de tumor dret, percentatge de tumor esquerre, presència o no d'adenocarcinoma acinar, grau histològic global del costat dret, grau histològic global del costat esquerre, agrupament de graus A i agrupament de graus B).

Els resultats de la taula mostren que a mida que disminueix la intensitat de senyal al mapa d'ADC augmenta el percentatge de tumor a les biòpsies. Aquestes dades resulten estadísticament significatives al costat esquerre i resulten rellevants al costat dret encara que no son estadísticament significatives.

Veiem una clara relació estadísticament significativa entre el percentatge de tumor a les biòpsies i el grau d'hipointensitat de senyal al mapa d'ADC. Detectem que 139 pacients dels 142 pacients que tenen marcada hipointensitat de senyal al mapa d'ADC presenten adenocarcinoma acinar a les biòpsies i corresponen al 97.9%.

Pel que fa al grau histològic global de les biòpsies tant al costat dret com a l'esquerre, veiem que existeix una relació estadísticament significativa entre la gradació de la hipointensitat de senyal i el grau histològic global.

Aquesta relació estadísticament significativa es perd si agrupem els grups de grau ISUP 1 i 2 i els grups de grau ISUP 2,3 i 4 a les biòpsies del costat dret i es manté estadísticament significativa a les biòpsies del costat esquerre.

Pensem que la causa d'aquesta diferència entre esquerra i dreta està relacionada amb la recollida de dades del grau histològic global de cada costat de la pròstata per separat.

- Relació de la gradació del senyal de la lesió predominant amb factor b2000 de la RM Difusió i les variables AP de la prostatectomia radical

Estudi de RM Difusió amb factor <b>b2000</b> del focus dominant (FD) comparat amb AP de <b>PR</b>					
	Intensitat del senyal b2000				
	Lleu	Moderada	Marcada	Total	
	(N = 1)	(N = 11)	(N = 148)	(N = 160)	p-value
<b>Volum tumoral</b>					0.376
Mitjana (DE)	0.40 (.)	2.53 (2.83)	4.63 (5.74)	4.46 (5.60)	
Mediana (Q1, Q3)	0.4 (0.4, 0.4)	1.5 (0.6, 3.0)	3.0 (1.2, 6.0)	2.9 (1.1, 5.4)	
Mín, Màx	0.4, 0.4	0.2, 10.2	0.0, 45.1	0.0, 45.1	
<b>Gleason FD</b>					0.668
3+3=6	0 (0.0%)	1 (9.1%)	9 (6.2%)	10 (6.3%)	
3+4=7	1 (100.0%)	7 (63.6%)	60 (41.1%)	68 (43.0%)	
4+3=7	0 (0.0%)	3 (27.3%)	36 (24.7%)	39 (24.7%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	15 (10.3%)	15 (9.5%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	26 (17.8%)	26 (16.5%)	
<b>Gleason FD Grups</b>					0.158
Grup A	1 (100.0%)	8 (72.7%)	69 (47.3%)	78 (49.4%)	
Grup B	0 (0.0%)	3 (27.3%)	77 (52.7%)	80 (50.6%)	
<b>GHG PR</b>					0.739
3+3=6	0 (0.0%)	1 (9.1%)	9 (6.1%)	10 (6.3%)	
3+4=7	1 (100.0%)	7 (63.6%)	63 (42.9%)	71 (44.7%)	
4+3=7	0 (0.0%)	3 (27.3%)	38 (25.9%)	41 (25.8%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (9.5%)	14 (8.8%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (15.6%)	23 (14.5%)	
<b>GHG PR Grups</b>					0.194
Grup A	1 (100.0%)	8 (72.7%)	72 (49.0%)	81 (50.9%)	
Grup B	0 (0.0%)	3 (27.3%)	75 (51.0%)	78 (49.1%)	
<b>ISUP-OMS</b>					0.734
1	0 (0.0%)	1 (9.1%)	10 (6.8%)	11 (6.9%)	
2	1 (100.0%)	7 (63.6%)	62 (42.2%)	70 (44.0%)	
3	0 (0.0%)	3 (27.3%)	38 (25.9%)	41 (25.8%)	
4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (9.5%)	14 (8.8%)	
5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (15.6%)	23 (14.5%)	
<b>ISUP-OMS Grups</b>					0.194
Grup A	1 (100.0%)	8 (72.7%)	72 (49.0%)	81 (50.9%)	
Grup B	0 (0.0%)	3 (27.3%)	75 (51.0%)	78 (49.1%)	

Taula 37 – Relació del senyal a la RM Difusió amb factor b2000 i el resultat AP de la prostatectomia radical.

FD=focus dominant; PR=prostatectomia radical; GHG=grau histològic global;  
 Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor grau i millor pronòstic)  
 Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major grau i pitjor pronòstic)

La taula es una anàlisi multivariant que creua la gradació de la intensitat de senyal de la lesió dominant amb el factor b2000 de la RM Difusió (lleu, moderada i marcada) amb les variables anatomopatològiques seleccionades de la prostatectomia radical (volum tumoral en cc, grau de Gleason del focus dominant (FD), agrupament del grau de Gleason en Grup A i B, grau histològic global (GHG) de la peça de PR, agrupament del GHG de la peça de PR en Grup A i B, grup de grau ISUP-OMS i agrupament del grup de grau ISUP-OMS en Grup A i Grup B).

Les dades mostren que a mida que augmenta el volum tumoral augmenta la intensitat de senyal amb factor b2000 de la RM Difusió seguint una tendència rellevant si bé no estadísticament significativa. Veiem que la mitjana del volum tumoral es de 4.63 cc amb una DE de 5.74 a 148 pacients (del total de 160 pacients) que presenten una marcada intensitat de senyal amb el factor b2000 a la RM Difusió.

Podem destacar que només 1 pacient dels 160 mostra una hiperintensitat de senyal lleu a la RM Difusió i això podria estar relacionat amb que té un volum tumoral de només 0.40 cc. Aquest pacient presenta un Gleason del focus dominant (FD) de 3+4=7 i un grau histològic global de Gleason de la peça de prostatectomia de 3+4=7.

Detectem que 11 pacients del total de 160 tenen una mitjana de volum tumoral de 2.53 cc amb una DE de 2.83. Aquest 11 pacients presenten una moderada intensitat de senyal amb factor b2000 a la RM Difusió i destaca que tots ells presenten un Gleason del focus dominant (FD) de 3+3=6, 3+4=7 i 4+3=7 o un grau histològic global (GHG) de Gleason 3+3=6, 3+4=7 i 4+3=7, corresponent a grups de grau ISUP-OMS 1, 2 i 3.

En conclusió, quan la intensitat de senyal amb factor b2000 és lleu o moderada a la RM Difusió es pot descartar amb alta probabilitat que es tracti d'un alt grau a la peça de prostatectomia, tant pel que es refereix al focus dominant com a la peça quirúrgica completa. Això pot tenir implicacions terapèutiques rellevants durant la cirurgia, ajudant potencialment a l'uròleg en la presa de decisió de preservació neurovascular en aquesta zona.

- Relació de la gradació del senyal de la lesió predominant amb factor b3000 de la RM Difusió i els resultats AP de la prostatectomia radical

Estudi de RM Difusió amb factor <b>b3000</b> del focus dominant (FD) comparat amb AP de <b>PR</b>				
	Moderada IS	Marcada IS	Total	
	(N = 3)	(N = 52)	(N = 55)	p-value
<b>Volum tumoral (c.c.)</b>				<b>0.317</b>
Mitjana (DE)	1.49 (0.72)	5.92 (7.54)	5.68 (7.40)	
Mediana (Q1, Q3)	1.8 (0.7, 2.0)	3.5 (2.1, 7.3)	3.4 (1.8, 7.3)	
Mín, Màx	0.7, 2.0	0.3, 45.1	0.3, 45.1	
<b>Gleason FD</b>				<b>0.719</b>
3+3=6	0 (0.0%)	4 (7.7%)	4 (7.3%)	
3+4=7	2 (66.7%)	18 (34.6%)	20 (36.4%)	
4+3=7	1 (33.3%)	13 (25.0%)	14 (25.5%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	5 (9.6%)	5 (9.1%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	12 (23.1%)	12 (21.8%)	
<b>Gleason FD</b>				<b>0.408</b>
Grup A	2 (66.7%)	22 (42.3%)	24 (43.6%)	
Grup B	1 (33.3%)	30 (57.7%)	31 (56.4%)	
<b>GHG PR</b>				<b>0.736</b>
3+3=6	0 (0.0%)	4 (7.7%)	4 (7.3%)	
3+4=7	2 (66.7%)	18 (34.6%)	20 (36.4%)	
4+3=7	1 (33.3%)	14 (26.9%)	15 (27.3%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	6 (11.5%)	6 (10.9%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	10 (19.2%)	10 (18.2%)	
<b>GHG PR Grups</b>				<b>0.408</b>
Grup A	2 (66.7%)	22 (42.3%)	24 (43.6%)	
Grup B	1 (33.3%)	30 (57.7%)	31 (56.4%)	
<b>ISUP_OMS</b>				<b>0.736</b>
1	0 (0.0%)	4 (7.7%)	4 (7.3%)	
2	2 (66.7%)	18 (34.6%)	20 (36.4%)	
3	1 (33.3%)	14 (26.9%)	15 (27.3%)	
4	0 (0.0%)	6 (11.5%)	6 (10.9%)	
5	0 (0.0%)	10 (19.2%)	10 (18.2%)	
<b>ISUP-OMS Grups</b>				<b>0.408</b>
Grup A	2 (66.7%)	22 (42.3%)	24 (43.6%)	
Grup B	1 (33.3%)	30 (57.7%)	31 (56.4%)	

Taula 38 – Relació del senyal a la RM Difusió amb factor b3000 i el resultat AP de la prostatectomia radical.

FD=focus dominant; PR=prostatectomia radical; GHG=grau histològic global;

Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor grau i millor pronòstic)

Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major grau i pitjor pronòstic)

La taula es una anàlisi multivariant que creua la gradació de la intensitat de senyal de la lesió dominant amb el factor b3000 de la RM Difusió (moderada i marcada) amb les variables anatomopatològiques seleccionades de la prostatectomia radical (volum tumoral en cc, grau de Gleason del focus dominant (FD), agrupament del grau de Gleason en Grup A i B, grau histològic global (GHG) de la peça de PR, agrupament del GHG de la peça de PR en Grup A i B, grup de grau ISUP-OMS i agrupament del grup de grau ISUP-OMS en Grup A i Grup B).

Les dades mostren que quan augmenta el volum tumoral augmenta la intensitat de senyal amb factor b3000 de la RM Difusió seguint una tendència rellevant, si bé no estadísticament significativa. Veiem que la mitjana del volum tumoral es de 5.92 cc amb una DE de 7.54 a 52 pacients (del total de 55 pacients) que presenten una marcada intensitat de senyal amb el factor b3000 de la RM Difusió.

Només 3 pacients dels 55 tenen una mitjana de volum tumoral d'1.49 cc amb una DE de 0.72 i una moderada hiperintensitat de senyal amb factor b3000 de la RM Difusió.

En quant al Gleason del focus dominant, només 3 pacients amb moderada intensitat de senyal a la RM Difusió amb factor b3000 presenten Gleason del FD 3+4=7 (n=2) i 4+3=7 (n=1), igual grau histològic global de la peça de prostatectomia (dos d'ells 3+4=7 i un 4+3=7), i corresponen a grups de grau ISUP-OMS 2 i 3. Per això, quan agrupem en Grup A i Grup B millora el valor de la p i les dades resulten rellevants, encara que no son estadísticament significatives.

- Relació de la hipointensitat de senyal de la lesió predominant al mapa d'ADC de la RM Difusió i els resultats AP de la prostatectomia radical

Valoració de la RM Difusió a mapa d'ADC del focus dominant (FD) comparat amb AP de PR					
	Hipointensitat ADC			Total (N = 160)	p-value
	Lleu (N = 7)	Moderada (N = 44)	Marcada (N = 110)		
<b>Volum tumoral</b>					<b>0.001</b>
Mitjana (DE)	0.88 (1.21)	2.24 (2.81)	5.56 (6.22)	4.45 (5.59)	
Mediana (Q1, Q3)	0.3 (0.2, 1.5)	1.3 (0.6, 2.9)	3.5 (2.2, 7.4)	3.0 (1.1, 5.4)	
Mín, Màx	0.1, 3.4	0.0, 15.6	0.0, 45.1	0.0, 45.1	
<b>Gleason FD</b>					<b>0.083</b>
3+3=6	1 (14.3%)	7 (16.7%)	3 (2.7%)	11 (6.9%)	
3+4=7	5 (71.4%)	17 (40.5%)	46 (41.8%)	68 (42.8%)	
4+3=7	1 (14.3%)	9 (21.4%)	28 (25.5%)	38 (23.9%)	
=8	0 (0.0%)	4 (9.5%)	12 (10.9%)	16 (10.1%)	
=9 ó 10	0 (0.0%)	5 (11.9%)	21 (19.1%)	26 (16.4%)	
<b>Gleason FD</b>					<b>0.057</b>
Grup A	6 (85.7%)	24 (57.1%)	49 (44.5%)	79 (49.7%)	
Grup B	1 (14.3%)	18 (42.9%)	61 (55.5%)	80 (50.3%)	
<b>GHG PR</b>					<b>0.055</b>
3+3=6	1 (14.3%)	7 (16.3%)	3 (2.7%)	11 (6.9%)	
3+4=7	5 (71.4%)	19 (44.2%)	47 (42.7%)	71 (44.4%)	
4+3=7	1 (14.3%)	11 (25.6%)	28 (25.5%)	40 (25.0%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	2 (4.7%)	13 (11.8%)	15 (9.4%)	
=9 ó 10	0 (0.0%)	4 (9.3%)	19 (17.3%)	23 (14.4%)	
<b>GHG PR Grups</b>					<b>0.044</b>
Grup A	6 (85.7%)	26 (60.5%)	50 (45.5%)	82 (51.2%)	
Grup B	1 (14.3%)	17 (39.5%)	60 (54.5%)	78 (48.8%)	
<b>ISUP-OMS</b>					<b>0.055</b>
1	1 (14.3%)	7 (16.3%)	3 (2.7%)	11 (6.9%)	
2	5 (71.4%)	19 (44.2%)	47 (42.7%)	71 (44.4%)	
3	1 (14.3%)	11 (25.6%)	28 (25.5%)	40 (25.0%)	
4	0 (0.0%)	2 (4.7%)	13 (11.8%)	15 (9.4%)	
5	0 (0.0%)	4 (9.3%)	19 (17.3%)	23 (14.4%)	
<b>ISUP-OMS</b>					<b>0.044</b>
Grup A	6 (85.7%)	26 (60.5%)	50 (45.5%)	82 (51.2%)	
Grup B	1 (14.3%)	17 (39.5%)	60 (54.5%)	78 (48.8%)	

Taula 39 – Relació del senyal al mapa d'ADC de la RM Difusió i el resultat AP de la prostatectomia radical.

FD=focus dominant; PR=prostatectomia radical; GHG=grau histològic global;

Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor risc i millor pronòstic)

Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major risc i pitjor pronòstic)



La taula es una anàlisi multivariant que creua la gradació de la hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de la lesió predominant de la RM Difusió (lleu, moderada i marcada) amb les variables anatomopatològiques seleccionades de la prostatectomia radical (volum tumoral en cc, grau de Gleason del focus dominant (FD), agrupament del grau de Gleason en Grup A i B, grau histològic global (GHG) de la peça de PR, agrupament del GHG de la peça de PR en Grup A i B, grup de grau ISUP-OMS i agrupament del grup de grau ISUP-OMS en Grup A i Grup B.

Les dades mostren que a mida que augmenta el volum tumoral augmenta la hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de forma estadísticament significativa.

Veiem que la mitjana del volum tumoral es de 5.56 cc amb una DE de 6.22 a 110 pacients (del total de 160 pacients) que presenten una marcada hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de la RM Difusió.

Només 7 pacients dels 160 tenen una mitjana de volum tumoral de 0.88 cc amb una DE d'1.21 i mostren una lleu hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de la RM Difusió. Aquests 7 pacients presenten un Gleason del focus dominant de 3+3=6 (n=1), 3+4=7 (n=5) i 4+3=7 (n=1), coincident amb el grau histològic global de la peça de prostatectomia i corresponent als grups de grau ISUP-OMS 1,2 i 3.

La gradació de la hipointensitat de senyal al mapa d'ADC es correlaciona de forma estadísticament significativa amb el grau histològic global de la peça de prostatectomia i amb el grup de grau ISUP-OMS quan els agrupem en Grup A (grups de grau 1 i 2) i Grup B (grups de grau 3,4 i 5).

Detectem que 44 pacients del total de 160 tenen una mitjana de volum tumoral de 2.24 cc amb una DE de 2.81 i presenten una moderada hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de la RM Difusió.

En conclusió, el mapa d'ADC mostra diferències estadísticament significatives quan fem l'agrupament dels grups pronòstics A (ISUP 1 i 2) i B (ISUP 3, 4 i 5).

#### 5.2.4. Estudi dinàmic amb contrast (EDC)

El mètode d'interpretació que hem utilitzat es la valoració qualitativa. Els tumors mostren una captació precoç del contrast en fase arterial respecte el parènquima prostàtic del voltant a causa de la falta d'estanqueïtat dels vasos tumorals.

També adquirim una seqüència THRIVE (*T1-weighted High Resolution Isotropic Volume Examination*) 3D d'alta resolució.

- Relació de l'estudi dinàmic amb contrast positiu o negatiu i les diferents variables anatomopatològiques de les biòpsies.

Estudi dinàmic amb contrast (EDC) per RM i resultat AP de les biòpsies				
	Estudi dinàmic amb contrast (EDC)			
	Negatiu	Positiu	Total	
	(N = 153)	(N = 125)	(N = 278)	p-value
<b>% Tumor Dret</b>				<b>0.339</b>
Mitjana (DE)	16.55 (23.81)	19.56 (23.51)	18.03 (23.66)	
Mediana (Q1, Q3)	5.0 (0.8, 23.1)	8.0 (0.0, 34.0)	6.9 (0.2, 29.0)	
Mín, Màx	0.0, 92.7	0.0, 87.0	0.0, 92.7	
<b>% Tumor Esquerre</b>				<b>0.120</b>
Mean (SD)	19.11 (24.02)	24.25 (25.80)	21.67 (25.00)	
Median (Q1, Q3)	6.1 (0.8, 35.4)	16.1 (0.0, 44.0)	10.0 (0.0, 40.0)	
Min, Max	0.0, 96.4	0.0, 95.3	0.0, 96.4	
<b>ADC Acinar</b>				<b>0.010</b>
No	27 (17.6%)	9 (7.2%)	36 (12.9%)	
Sí	126 (82.4%)	116 (92.8%)	242 (87.1%)	
<b>GHG Dret</b>				<b>0.001</b>
3+3=6	34 (36.2%)	10 (12.0%)	44 (24.9%)	
3+4=7	35 (37.2%)	32 (38.6%)	67 (37.9%)	
4+3=7	12 (12.8%)	13 (15.7%)	25 (14.1%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	6 (6.4%)	9 (10.8%)	15 (8.5%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	7 (7.4%)	19 (22.9%)	26 (14.7%)	
<b>GHG Dret Grups</b>				<b>0.002</b>
Grup A	69 (73.4%)	42 (50.6%)	111 (62.7%)	
Grup B	25 (26.6%)	41 (49.4%)	66 (37.3%)	
<b>GHG Esquerre</b>				<b>0.084</b>
3+3=6	26 (28.9%)	14 (16.5%)	40 (22.9%)	
3+4=7	34 (37.8%)	25 (29.4%)	59 (33.7%)	
4+3=7	10 (11.1%)	15 (17.6%)	25 (14.3%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	7 (7.8%)	11 (12.9%)	18 (10.3%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	13 (14.4%)	20 (23.5%)	33 (18.9%)	
<b>GHG Esquerre Grups</b>				<b>0.006</b>
Grup A	60 (66.7%)	39 (45.9%)	99 (56.6%)	
Grup B	30 (33.3%)	46 (54.1%)	76 (43.4%)	

Taula 40 –Relació del comportament a l'EDC i el resultat AP de les biòpsies.

GHG=grau histològic global.

Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor grau i millor pronòstic)

Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major grau i pitjor pronòstic)

Els resultats de combinar les variables de l'anatomia patològica de les biòpsies amb la positivitat o no de l'estudi dinàmic amb contrast mostren que dels 125 pacients amb estudi dinàmic amb contrast positiu, 116 pacients que corresponen al 92.8% tenen

adenocarcinoma acinar a les biòpsies, amb un valor p de 0.010 que resulta estadísticament significatiu.

També podem veure que hi ha una associació estadísticament significativa entre el grup de grau ISUP a les biòpsies del costat dret amb la positivitat de l'estudi dinàmic amb contrast.

Al costat esquerre quan agrupem ISUP 1 i 2 en grup A i ISUP 3,4 i 5 en grup B, l'associació entre l'estudi dinàmic amb contrast i el grup de grau ISUP-OMS també es torna estadísticament significativa.

Pensem que la causa d'aquesta diferència entre esquerra i dreta està relacionada amb la recollida de dades del grau histològic global de cada costat de la pròstata per separat.

- Relació de l'estudi dinàmic amb contrast positiu o negatiu i les diferents variables anatomopatològiques de la prostatectomia radical.

Estudi dinàmic amb contrast (EDC) per RM comparat amb variables AP de la PR					
Estudi dinàmic amb contrast (EDC)		Negatiu (N = 87)	Positiu (N = 89)	Total (N = 176)	p-value
<b>Volum tumoral peça PR</b>					0.606
Mitjana (DE)		4.12 (6.21)	4.54 (4.49)	4.34 (5.39)	
Mediana (Q1, Q3)		2.3 (0.9, 4.8)	3.4 (1.5, 5.8)	2.9 (1.1, 5.4)	
Mín, Màx		0.0, 45.1	0.0, 23.4	0.0, 45.1	
<b>Gleason Focus dominant (FD)</b>					0.007
3+3=6		9 (10.7%)	3 (3.4%)	12 (6.9%)	
3+4=7		43 (51.2%)	32 (36.0%)	75 (43.4%)	
4+3=7		20 (23.8%)	23 (25.8%)	43 (24.9%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8		6 (7.1%)	10 (11.2%)	16 (9.2%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10		6 (7.1%)	21 (23.6%)	27 (15.6%)	
<b>Gleason Focus dominant grups A i B</b>					0.003
Grup A (3+3=6, 3+4=7)		52 (61.9%)	35 (39.3%)	87 (50.3%)	
Grup B (4+3=7, 3+5=8, 4+4=8, 5+3=8, 4+5=9, 5+4=9 i 5+5=10)		32 (38.1%)	54 (60.7%)	86 (49.7%)	
<b>Grau de Gleason Global</b>		<b>ISUP-OMS</b>		0.009	
3+3=6		1	9 (10.5%)	3 (3.4%)	12 (6.9%)
3+4=7		2	45 (52.3%)	34 (38.2%)	79 (45.1%)
4+3=7		3	21 (24.4%)	24 (27.0%)	45 (25.7%)
4+4=8, 3+5=8, 5+3=8		4	6 (7.0%)	9 (10.1%)	15 (8.6%)
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10		5	5 (5.8%)	19 (21.3%)	24 (13.7%)
<b>Reagrupament ISUP-OMS</b>					0.005
Grup A		54 (62.8%)	37 (41.6%)	91 (52.0%)	
Grup B		32 (37.2%)	52 (58.4%)	84 (48.0%)	

Taula 41 – Relació del comportament a l'EDC i el resultat AP de la prostatectomia radical.

GHG=grau histològic global.

Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor grau i millor pronòstic)

Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major grau i pitjor pronòstic)

Un 60.7% dels pacients amb estudi de perfusió positiu formen part del grup B, és a dir tenen un grau de Gleason al focus dominant de 4+3=7, 3+5=8, 4+4=8, 5+3=8, 4+5=9, 5+4=9 o 5+5=10.

Quan combinen la variable volum tumoral de la prostatectomia radical amb la positivitat o no de l'estudi dinàmic amb contrast, veiem que no hi ha una relació estadísticament significativa.

En canvi, l'estudi dinàmic amb contrast positiu i el grau de Gleason del focus dominant mostren una relació estadísticament significativa (valor  $p=0.007$ ).

També quan relacionem el grau histològic (grau de Gleason) global amb la captació o no de contrast endovenós en fase arterial precoç, la relació resulta estadísticament significativa ( $p=0.009$ ).

En conclusió, l'estudi dinàmic amb contrast negatiu s'associa de forma estadísticament significativa amb els tumors de millor pronòstic per grau de Gleason, tant en el focus dominant com a la peça quirúrgica completa com per agrupament ISUP, mentre que la presència de captació de contrast en fase arterial precoç a l'EDC té una relació estadísticament significativa amb els tumors de pitjor pronòstic.

#### 5.2.5. Estudi espectroscòpic

L'estudi espectroscòpic es va fer a 120 pacients.

RM-Espectroscòpia	
No	248 (67.4%)
Sí	120 (32.6%)

Taula 42 – Pacients i percentatges amb i sense espectroscòpia per RM

Es van produir artefactes a l'estudi espectroscòpic a 35 pacients. Els artefactes van permetre una valoració metabòlica parcial a 24 pacients i es va identificar un artefacte total a 11 pacients, la qual cosa va impedir l'anàlisi metabòlic.

Artefacte a l'Espectroscòpia	
No	85 (70.8%)
Parcial	24 (20.0%)
Total	11 (9.2%)

Taula 43 – Nombre de pacients i percentatges amb artefacte parcial o total a la RM Espectroscòpia.

Es van revisar els estudis metabòlics analitzant les possibles causes relacionades amb l'artefacte i es va seleccionar la causa principal. En un 48.5% la causa principal de l'artefacte va ser el moviment.

Causa principal de l'artefacte a l'Espectroscòpia	
Gas	8 (22.8%)
Moviment	17 (48.5%)
Sang	8 (22.9%)
Orina	1 (2.8%)
Pròtesi	1 (2.8%)

Taula 44 – Causa principal de l'artefacte present a l'estudi Espectroscòpic.

A l'estudi espectroscòpic vàrem seleccionar diferents patrons metabòlics: patró metabòlic normal, canvis metabòlics d'aspecte inflamatori i/o suggestius d'hiperplàsia benigna estromal (HBE), canvis metabòlics tumorals, supressió de l'activitat metabòlica glandular i corbes metabòliques inespecífiques.

RM-Espectroscòpia	
RM-Espectroscòpia normal	13 (10.8%)
Canvis metabòlics inflamatoris i/o suggestius d'HBE	
No	92 (76.6%)
Sí	28 (23.3%)
Canvis metabòlics tumorals	
No	63 (52.5%)
Sí	55 (47.5%)
Supressió glandular + Canvis metabòlics tumorals	2 (2.5%)
Supressió glandular	6 (5.0%)
Corbes inespecífiques	5 (4.1%)

Taula 45 – Canvis metabòlics detectats a l'estudi RM Espectroscòpic. HBE=hiperplàsia benigna estromal.

- Relació entre Espectroscòpia RM tumoral o no i els resultats AP de les biòpsies

Relació entre Espectroscòpia tumoral o no amb els resultats AP de les biòpsies				
	No	ERM Tumoral	Total	
	(N = 45)	(N = 51)	(N = 96)	p-value
<b>% Tumor D</b>				<b>0.325</b>
Mitjana (DE)	13.61 (23.55)	19.62 (23.69)	17.59 (23.64)	
Mediana (Q1, Q3)	2.4 (0.0, 10.7)	7.7 (1.4, 30.0)	5.7 (0.1, 28.5)	
Mín, Màx	0.0, 90.0	0.0, 80.0	0.0, 90.0	
<b>% Tumor E</b>				<b>0.010</b>
Mitjana (DE)	9.54 (15.43)	23.59 (23.80)	18.57 (22.14)	
Mediana (Q1, Q3)	2.9 (1.1, 8.0)	15.0 (0.0, 45.7)	6.5 (0.0, 40.0)	
Mín, Màx	0.0, 52.5	0.0, 71.0	0.0, 71.0	
<b>ADC Acinar</b>				<b>0.002</b>
No	16 (36.4%)	5 (10.0%)	21 (22.3%)	
Sí	28 (63.6%)	45 (90.0%)	73 (77.7%)	
<b>GHG D</b>				<b>0.023</b>
3+3=6	9 (50.0%)	7 (20.0%)	16 (30.2%)	
3+4=7	4 (22.2%)	17 (48.6%)	21 (39.6%)	
4+3=7	0 (0.0%)	5 (14.3%)	5 (9.4%)	
=8	3 (16.7%)	1 (2.9%)	4 (7.5%)	
=9 ó 10	2 (11.1%)	5 (14.3%)	7 (13.2%)	
<b>GHG D Grup</b>				<b>0.784</b>
ISUP A	13 (72.2%)	24 (68.6%)	37 (69.8%)	
ISUP B	5 (27.8%)	11 (31.4%)	16 (30.2%)	
<b>GHG E</b>				<b>0.001</b>
3+3=6	17 (77.3%)	7 (21.9%)	24 (44.4%)	
3+4=7	1 (4.5%)	13 (40.6%)	14 (25.9%)	
4+3=7	1 (4.5%)	4 (12.5%)	5 (9.3%)	
=8	2 (9.1%)	3 (9.4%)	5 (9.3%)	
=9 ó 10	1 (4.5%)	5 (15.6%)	6 (11.1%)	
<b>GHG E Grup</b>				<b>0.127</b>
Grup A	18 (81.8%)	20 (62.5%)	38 (70.4%)	
Grup B	4 (18.2%)	12 (37.5%)	16 (29.6%)	

Taula 46 – Relació entre l'Espectroscòpia tumoral o no i els resultats AP de les biòpsies prostàtiques.

GHG=grau histològic global; ADC Acinar= Adenocarcinoma Acinar; D=dret; E=esquerre

Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor risc i millor pronòstic)

Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major risc i pitjor pronòstic)

Els resultats mostren una relació estadísticament significativa entre el percentatge de tumor esquerre de les biòpsies amb l'estudi tumoral a l'Espectroscòpia per RM. Aquesta relació al costat dret no és estadísticament significativa.



També observem una associació estadísticament significativa entre la presència d'adenocarcinoma acinar a les biòpsies i els canvis metabòlics tumorals per Espectroscòpia.

El grau histològic global de les biòpsies per a cada costat també mostra una associació estadísticament significativa amb el resultat espectroscòpic tumoral amb un valor  $p=0.023$  al costat dret i un valor  $p=0.001$  al costat esquerre.

Pensem que la causa d'aquesta diferència entre esquerra i dreta està relacionada amb la recollida de dades del grau histològic global de cada costat de la pròstata per separat.

- Relació entre Espectroscòpia RM tumoral o no i els resultats AP de la PR

Relació entre Espectroscòpia tumoral o no amb els resultats de la PR				
	No	ERM Tumoral	Total	
	(N = 20)	(N = 33)	(N = 53)	p-value
<b>Volum tumoral peça de PR</b>				0.078
Mitjana (SD)	2.52 (2.49)	4.67 (4.96)	3.86 (4.30)	
Mediana (Q1, Q3)	2.2 (0.4, 3.4)	3.1 (1.5, 6.4)	2.6 (1.2, 4.8)	
Mín, Màx	0.0, 8.6	0.2, 23.4	0.0, 23.4	
<b>Gleason Focus dominant (FD)</b>				0.310
3+3=6	3 (15.0%)	2 (6.3%)	5 (9.6%)	
3+4=7	7 (35.0%)	10 (31.3%)	17 (32.7%)	
4+3=7	4 (20.0%)	15 (46.9%)	19 (36.5%)	
=8	3 (15.0%)	2 (6.3%)	5 (9.6%)	
=9 ó 10	3 (15.0%)	3 (9.4%)	6 (11.5%)	
<b>Gleason Focus dominant Grups</b>				0.375
Grup A	10 (50.0%)	12 (37.5%)	22 (42.3%)	
Grup B	10 (50.0%)	20 (62.5%)	30 (57.7%)	
<b>GHG peça PR / ISUP-OMS</b>				0.620
3+3=6	1	4 (20.0%)	2 (6.1%)	6 (11.3%)
3+4=7	2	6 (30.0%)	12 (36.4%)	18 (34.0%)
4+3=7	3	7 (35.0%)	13 (39.4%)	20 (37.7%)
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	4	1 (5.0%)	3 (9.1%)	4 (7.5%)
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	5	2 (10.0%)	3 (9.1%)	5 (9.4%)
<b>GHG peça PR / ISUP-OMS Grups</b>				0.591
Grup A	10 (50.0%)	14 (42.4%)	24 (45.3%)	
Grup B	10 (50.0%)	19 (57.6%)	29 (54.7%)	

Taula 47 – Relació entre l'Espectroscòpia tumoral o no i els resultats AP de la PR.  
GHG=grau histològic global.

Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor risc i millor pronòstic)  
Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major risc i pitjor pronòstic)

Els resultats mostren que no hi ha una relació estadísticament significativa entre el volum tumoral de la prostatectomia radical i el resultat tumoral de l'Espectroscòpia, tot i que les dades resulten rellevants ja que tumors amb una mitjana de volum de 2.52cc (DE de 2.49) no tenen un patró metabòlic tumoral i quan el volum augmenta amb una mitjana de 4.67 cc (DE 4.96) el patró metabòlic és tumoral.

Tampoc s'aprecia una relació estadísticament significativa entre el fet de que la corba metabòlica sigui tumoral i el grau de Gleason del focus dominant o el grau histològic global de la peça de prostatectomia. Això resulta lògic donat que no hem fet una anàlisi en funció de les diferents corbes metabòliques tumorals que es puguin detectar amb quocients amb proporcions variables de colina i creatina sinó que únicament hem analitzar la capacitat de la ERM per detectar tumor.

### 5.3. Resultats de la relació entre la categoria PI-RADS de la RM i les variables AP de les biòpsies i de la prostatectomia radical

El sistema d'avaluació per categories estructurades conegut com a Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) avalua la probabilitat de que el pacient tingui un CP clínicament significatiu (CPcs) basant-se en les característiques de les lesions a la RM, fent una classificació en 5 categories en funció de la probabilitat de que hi hagi un càncer.

- Puntuació PI-RADS de la lesió predominant relacionada amb les variables AP de les biòpsies

Puntuació PI-RADS de lesió predominant i resultat AP de les biòpsies						
	PI-RADS lesió dominant				Total	
	2	3	4	5	(N = 227)	p-value
	(N = 30)	(N = 29)	(N = 110)	(N = 58)		
<b>% Tumor D</b>						<0.001
Mitjana (DE)	5.23 (6.15)	3.70 (6.19)	11.92 (16.08)	26.05 (29.28)	15.26 (21.70)	
Mediana (Q1, Q3)	3.3 (0.0, 10.0)	1.1 (0.0, 3.1)	7.0 (0.0, 17.0)	8.3 (0.0, 47.6)	5.7 (0.0, 21.1)	
Mín, Màx	0.0, 20.0	0.0, 21.1	0.0, 89.7	0.0, 92.7	0.0, 92.7	
<b>% Tumor E</b>						<0.001
Mitjana (DE)	5.06 (8.37)	5.14 (6.58)	15.62 (21.17)	33.79 (27.39)	19.67 (24.10)	
Mediana (Q1, Q3)	1.8 (0.6, 5.0)	3.2 (0.9, 5.8)	5.3 (0.0, 24.0)	35.1 (4.7, 57.5)	7.2 (0.0, 34.9)	
Mín, Màx	0.0, 28.7	0.0, 20.6	0.0, 96.4	0.0, 87.4	0.0, 96.4	
<b>ADC Acinar</b>						<0.001
No	15 (50.0%)	10 (34.5%)	11 (10.0%)	0 (0.0%)	36 (15.9%)	
Sí	15 (50.0%)	19 (65.5%)	99 (90.0%)	58 (100.0%)	191 (84.1%)	
<b>GHG D</b>						<0.001
3+3=6	9 (81.8%)	7 (63.6%)	12 (16.7%)	5 (12.5%)	33 (24.6%)	
3+4=7	2 (18.2%)	1 (9.1%)	35 (48.6%)	14 (35.0%)	52 (38.8%)	
4+3=7,	0 (0.0%)	1 (9.1%)	13 (18.1%)	4 (10.0%)	18 (13.4%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	1 (9.1%)	4 (5.6%)	9 (22.5%)	14 (10.4%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	1 (9.1%)	8 (11.1%)	8 (20.0%)	17 (12.7%)	
<b>GHG D Grups</b>						0.011
Grup A	11 (100.0%)	8 (72.7%)	47 (65.3%)	19 (47.5%)	85 (63.4%)	
Grup B	0 (0.0%)	3 (27.3%)	25 (34.7%)	21 (52.5%)	49 (36.6%)	
<b>GHG E</b>						<0.001
3+3=6	6 (66.7%)	5 (38.5%)	17 (25.4%)	7 (14.6%)	35 (25.5%)	
3+4=7	3 (33.3%)	4 (30.8%)	33 (49.3%)	10 (20.8%)	50 (36.5%)	
4+3=7	0 (0.0%)	4 (30.8%)	5 (7.5%)	7 (14.6%)	16 (11.7%)	
3+5=8, 4+4=8, 5+3=8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (7.5%)	8 (16.7%)	13 (9.5%)	
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (10.4%)	16 (33.3%)	23 (16.8%)	
<b>GHG E Grups</b>						<0.001

Grup A	9 (100.0%)	9 (69.2%)	50 (74.6%)	17 (35.4%)	85 (62.0%)
Grup B	0 (0.0%)	4 (30.8%)	17 (25.4%)	31 (64.6%)	52 (38.0%)

Taula 48 – Relació de la puntuació PI-RADS de la lesió predominant amb el resultat AP de les biòpsies.

ADC=Adenocarcinoma; GHG=grau histològic global; D=dret; E=esquerra.

Grup A = ISUP-OMS 1 i 2

Grup B = ISUP-OMS 3,4 i 5

A la taula veiem que hi ha una relació estadísticament significativa entre totes les variables relacionades amb les biòpsies i la categorització PI-RADS per RM.

En general, quan augmenta el percentatge de tumor augmenta la puntuació PI-RADS de la lesió dominant per imatge RM, apreciament variacions entre PI-RADS 2 i PI-RADS 3.

Un 100% dels pacients categoritzats com PI-RADS 5 tenen adenocarcinoma a les biòpsies i un 90% dels pacients categoritzats com PI-RADS 4 tenen adenocarcinoma a les biòpsies. No obstant això, hi ha un 10% dels pacients categoritzats com PI-RADS 4 que no tenen adenocarcinoma i la raó pot ser perquè no s'hagi incidit a la lesió sospitosa per biòpsia o perquè es tracti d'un fals positiu per patologia benigna.

També observem que hi ha un 17.8% de pacients categoritzats com PI-RADS 2 o PI-RADS 3 que tenen adenocarcinoma acinar a les biòpsies.

Podem concloure que hi ha una relació estadísticament significativa entre la categorització PI-RADS i el grau histològic global de Gleason a les biòpsies.

Analitzant les dades veiem que quan la puntuació PI-RADS de la lesió dominant a les biòpsies és igual o inferior a 3, en un 88% de casos el grau de Gleason es  $3+3=6$  o  $3+4=7$ . Aquests resultats poden ajudar a decidir entre fer biòpsia per fusió cognitiva i/o vigilància activa.

- Puntuació PI-RADS de la lesió predominant relacionada amb les variables AP de la PR

Puntuació PI-RADS de lesió predominant i resultat AP de la PR						
	2	3	4	5	Total	
	(N = 5)	(N = 10)	(N = 83)	(N = 42)	(N = 140)	p-value
<b>Volum tumoral</b>						<b>&lt;0.001</b>
Mitjana (DE)	2.44 (2.00)	1.23 (2.09)	3.19 (3.92)	6.82 (5.72)	4.12 (4.75)	
Mediana (Q1, Q3)	2.3 (1.1, 3.0)	0.5 (0.0, 1.5)	2.0 (0.8, 3.5)	4.4 (3.2, 8.6)	2.7 (1.0, 5.3)	
Mín, Màx	0.3, 5.5	0.0, 6.9	0.1, 23.1	0.8, 24.2	0.0, 24.2	
<b>Gleason FD</b>						<b>0.290</b>
3+3=6	1 (20.0%)	2 (20.0%)	8 (9.9%)	2 (4.8%)	13 (9.4%)	
3+4=7	2 (40.0%)	6 (60.0%)	37 (45.7%)	13 (31.0%)	58 (42.0%)	
4+3=7	2 (40.0%)	2 (20.0%)	19 (23.5%)	11 (26.2%)	34 (24.6%)	
=8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (9.9%)	5 (11.9%)	13 (9.4%)	
=9 ó 10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (11.1%)	11 (26.2%)	20 (14.5%)	
<b>Gleason FD Grups</b>						<b>0.044</b>
Grup A	3 (60.0%)	8 (80.0%)	45 (55.6%)	15 (35.7%)	71 (51.4%)	
Grup B	2 (40.0%)	2 (20.0%)	36 (44.4%)	27 (64.3%)	67 (48.6%)	
<b>GHG PR</b>						<b>0.342</b>
ISUP-OMS						
3+3=6	1	1 (20.0%)	2 (20.0%)	8 (9.8%)	2 (4.8%)	13 (9.4%)
3+4=7	2	3 (60.0%)	6 (60.0%)	39 (47.6%)	13 (31.0%)	61 (43.9%)
4+3=7	3	1 (20.0%)	2 (20.0%)	19 (23.2%)	13 (31.0%)	35 (25.2%)
=8	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (8.5%)	4 (9.5%)	11 (7.9%)
=9 ó 10	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (11.0%)	10 (23.8%)	19 (13.7%)
<b>ISUP-OMS Grups</b>						<b>0.018</b>
Grup A	4 (80.0%)	8 (80.0%)	47 (57.3%)	15 (35.7%)	74 (53.2%)	
Grup B	1 (20.0%)	2 (20.0%)	35 (42.7%)	27 (64.3%)	65 (46.8%)	

Taula 49 – Relació de la puntuació PI-RADS de la lesió predominant amb les variable AP de la PR.

GHG=grau histològic global.

Grup A (Agrupació de grups de grau 1 i 2, de menor risc i millor pronòstic)

Grup B (Agrupació de grups de grau 3,4 i 5, de major risc i pitjor pronòstic)

A les taules veiem que hi ha una relació estadísticament significativa entre el volum tumoral i la puntuació PI-RADS, per la qual cosa a mida que augmenta el volum tumoral augmenta la puntuació PI-RADS.

Quan a la RM prequirúrgica la puntuació PI-RADS és igual o menor a 3 els pacients mai tenen un grau de Gleason al focus dominant o un grau histològic global de Gleason de la peça de prostatectomia superior a 8 i el 80% tenen un grup de grau ISUP de bon pronòstic (ISUP 1 i 2). Aquesta dada pot ajudar hipotèticament a la presa de decisions intraoperatòries de preservació neurovascular.

#### 5.4. Biòpsies analitzades

Biòpsia prostàtica ecoguiada				
Transrectal	324			378
Transperineal	54			
Revisió patòlegs				
		34		
Externes				
		13		
RTU				
		17		

Taula 50 – Biòpsies analitzades.

El total de biòpsies realitzades son 378 de les quals 324 biòpsies s'han fet per via transrectal i 54 transperineals.

Els patòlegs han revisat 34 mostres realitzades en altres centres.

#### 5.5. Resultat de les variables clíniques combinades amb el resultat AP de les biòpsies i de la prostatectomia radical

- Tacte rectal i resultat AP de les biòpsies

Tacte rectal (TR) i resultat AP de les biòpsies					
	Negatiu	Positiu	Dubtós	Total	
	(N = 167)	(N = 93)	(N = 44)	(N = 304)	p-value
ADC Acinar					<0.001
No	39 (24.2%)	1 (1.1%)	6 (13.6%)	46 (15.5%)	
Sí	122 (75.8%)	90 (98.9%)	38 (86.4%)	250 (84.5%)	
ISUP-OMS					0.025
1	9 (10.5%)	2 (3.0%)	4 (12.9%)	15 (8.2%)	
2	44 (51.2%)	22 (32.8%)	19 (61.3%)	85 (46.2%)	
3	17 (19.8%)	20 (29.9%)	4 (12.9%)	41 (22.3%)	
4	5 (5.8%)	9 (13.4%)	2 (6.5%)	16 (8.7%)	
5	11 (12.8%)	14 (20.9%)	2 (6.5%)	27 (14.7%)	

Taula 51 – Relació entre el tacte rectal (TR) i el resultat AP de les biòpsies

Quan relacionem el tacte rectal amb el resultat AP de les biòpsies veiem que un 98.9% dels pacients amb tacte rectal positiu tenen adenocarcinoma acinar. No obstant això, també veiem que el 75.8% dels pacients amb tacte rectal negatiu (122 pacients) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

Un 86,4% dels pacients amb tacte rectal dubtós (38 pacients) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.



- Tacte rectal i resultat AP de la prostatectomia radical (PR)

Tacte rectal (TR) i resultat AP de la PR					
	Negatiu	Positiu	Dubtós	Total	
	(N = 79)	(N = 66)	(N = 30)	(N = 175)	p-value
Volum tumoral (cc)					0.047
Mitjana (DE)	3.83 (4.57)	5.58 (6.78)	2.97 (2.97)	4.35 (5.39)	
Mediana (Q1, Q3)	2.5 (0.8, 4.6)	3.9 (1.7, 6.5)	1.8 (0.8, 3.5)	2.8 (1.2, 5.3)	
Mín, Màx	0.0, 23.1	0.1, 45.1	0.2, 11.4	0.0, 45.1	
ISUP-OMS					0.031
1	8 (10.3%)	2 (3.1%)	4 (13.3%)	14 (8.1%)	
2	39 (50.0%)	21 (32.3%)	18 (60.0%)	78 (45.1%)	
3	16 (20.5%)	21 (32.3%)	5 (16.7%)	42 (24.3%)	
4	4 (5.1%)	8 (12.3%)	2 (6.7%)	14 (8.1%)	
5	11 (14.1%)	13 (20.0%)	1 (3.3%)	25 (14.5%)	

Taula 52 – Relació entre el tacte rectal (TR) i el resultat AP de la PR.

Les dades que relacionen el tacte rectal i el resultat AP de la prostatectomia radical mostren que 79 pacients amb tacte rectal negatiu tenen una mitjana de volum tumoral de 3.83 cc (DE de 4.57) a la peça de prostatectomia radical. En canvi, 66 pacients amb tacte rectal positiu tenen una mitjana de volum tumoral de 5.58 cc (DE de 6.78) a la peça de prostatectomia radical. Els 30 pacients amb tacte rectal dubtós tenen una mitjana de volum tumoral de 2.97 cc (DE de 2.97) a la peça de prostatectomia radical. Existeix una associació entre el volum tumoral i el tacte rectal estadísticament significativa.

També s'aprecia una associació estadísticament significativa entre el resultat del tacte rectal i el grup de grau ISUP-OMS.

- Valors de PSA i resultat AP de les biòpsies

Valors de PSA i resultat AP de les biòpsies						
	PSA < 4	PSA 4-10	PSA 10-20	PSA > 20	Total	
	(N = 18)	(N = 220)	(N = 59)	(N = 22)	(N = 319)	p-value
ADC Acinar						0.331
No	4 (26.7%)	36 (16.7%)	6 (10.5%)	2 (9.1%)	48 (15.5%)	
Sí	11 (73.3%)	180 (83.3%)	51 (89.5%)	20 (90.9%)	262 (84.5%)	
ISUP-OMS						0.005
1	2 (25.0%)	9 (6.8%)	3 (7.5%)	1 (8.3%)	15 (7.8%)	
2	4 (50.0%)	69 (51.9%)	10 (25.0%)	4 (33.3%)	87 (45.1%)	
3	1 (12.5%)	33 (24.8%)	10 (25.0%)	1 (8.3%)	45 (23.3%)	
4	1 (12.5%)	7 (5.3%)	6 (15.0%)	4 (33.3%)	18 (9.3%)	
5	0 (0.0%)	15 (11.3%)	11 (27.5%)	2 (16.7%)	28 (14.5%)	

Taula 53 – Relació entre els valors de PSA i el resultat AP de les biòpsies

Les dades mostren que un 73.3% dels pacients amb PSA < 4 ng/ml (11 pacients de 18) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

Un 83.3% dels pacients amb PSA 4-10 ng/ml (180 pacients de 220) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

Un 89.5% dels pacients amb PSA 10-20 ng/ml (51 pacients de 59) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

Un 90.9% dels pacients amb PSA >20 ng/ml (20 pacients de 22) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

L'associació entre els diferents valors de PSA i els diferents grups de grau ISUP-OMS és estadísticament significativa.

- Valors de PSA i resultat AP de la prostatectomia radical (PR)

Valors de PSA relacionats amb el volum tumoral i el grup de grau ISUP-OMS						
	PSA < 4	PSA 4-10	PSA 10-20	PSA > 20	Total	
	(N = 7)	(N = 129)	(N = 37)	(N = 10)	(N = 183)	p-value
Volum tumoral (cc)						<0.001
Mitjana (DE)	1.32 (1.53)	3.35 (3.68)	5.73 (5.08)	12.35 (13.09)	4.25 (5.31)	
Mediana (Q1, Q3)	1.0 (0.3, 1.5)	2.4 (1.0, 4.3)	4.3 (3.0, 6.5)	8.3 (6.0, 11.4)	2.8 (1.1, 5.3)	
Mín, Màx	0.1, 4.6	0.0, 23.1	0.0, 23.4	0.8, 45.1	0.0, 45.1	
ISUP-OMS						0.001
1	1 (14.3%)	9 (7.0%)	3 (8.3%)	1 (11.1%)	14 (7.7%)	
2	4 (57.1%)	67 (51.9%)	8 (22.2%)	1 (11.1%)	80 (44.2%)	
3	1 (14.3%)	34 (26.4%)	10 (27.8%)	1 (11.1%)	46 (25.4%)	
4	1 (14.3%)	6 (4.7%)	5 (13.9%)	4 (44.4%)	16 (8.8%)	
5	0 (0.0%)	13 (10.1%)	10 (27.8%)	2 (22.2%)	25 (13.8%)	

Taula 54 - Valors de PSA relacionats amb el volum tumoral i el grup de grau ISUP-OMS

La taula mostra que 129 pacients del total de 183 sotmesos a prostatectomia radical tenen uns valors de PSA dins l'interval de 10-20 ng/ml i una mitjana de volum tumoral de 3.35 cc.

Existeix una associació estadísticament significativa entre el volum tumoral i els diferents valors de PSA i a mida que augmenta el volum tumoral augmenten els valors de PSA.

Veiem que un 57.1% dels pacients amb PSA <4 ng/ml tenen una categoria ISUP-OMS de 2.

També apreciem que un 51.9% dels pacients amb PSA entre 4-10 ng/ml tenen una categoria ISUP-OMS de 2.

Dels 10 pacients que tenen un PSA > 20ng/ml, destaca que tres pacients tenen un grup de grau ISUP-OMS 1, 2 i 3 respectivament.

## 5.6. Resultats del subgrup de pacients que van sortir de la Vigilància Activa (VA)

39 pacients en vigilància activa VA al nostre centre presenten estudis de RM fets a la nostra institució amb un interval de temps inferior o igual 224 dies respecte a la biòpsia.

A 5 pacients d'aquest subgrup se'ls va practicar una prostatectomia radical i la taula mostra dades clíniques, clínic-radiològiques per RM i anatomopatològiques.

VA amb PR								
	Nº RMs	PI-RADS	cTN RM	TR	PSA	GHG	Vol tumor	Estadi
Pacient 1	2	4	T3a N0	Negatiu	19.10	5+4=9	3.02	pT3a N0
Pacient 2	3	5	T3b N0	Negatiu	4.70	4+5=9	2.48	pT3b N0
Pacient 3	3	4	T2-T3 N0	Negatiu	7.40	3+4=7	2.38	pT3a N0
Pacient 4	2	5	T2 N0	Negatiu	8.3	3+4=7	3.06	pT2 Nx
Pacient 5	2	3	-	cT2a	12	3+4=7	0.01	pT2 Nx

Taula 55 – Subgrup de pacients que van sortir de la VA.

Dels 39 pacients en vigilància activa al nostre centre que disposin de RM dos en van categoritzar com PI-RADS 5 per RM, van tenir un estadi patològic pT3b N0 i pT2 Nx que va ser coincident amb la orientació per RM i van presentar un volum tumoral de 2.48cc i 3.06cc respectivament.

Dos pacients van ser categoritzats com PI-RADS 4 per RM, van tenir un estadi patològic pT3a N0 i pT3a N0, al primer l'estadi va ser coincident amb el descrit per RM i al segon, on la RM tenia dubtes entre T2-T3 N0, l'estadi patològic va ser pT3a N0. El volum tumoral va ser 3.02cc en el primer pacient i 2.38cc en el segon.

Destaca un darrer pacient que va ser categoritzat com PI-RADS 3 per RM, va ser operat per paràmetres clínics i el volum tumoral va ser de 0.01cc.

## 6. DISCUSSIÓ

### 6.1. Influència dels artefactes en la qualitat de la RM

L'èxit de la imatge de ressonància magnètica multiparamètrica (RMmp) en detectar i localitzar de forma fiable el càncer de pròstata (CP) clínicament significatiu és molt dependent de la qualitat de la imatge (228–230).

La qualitat de la imatge en RMmp de pròstata pot ser una de les barreres més importants en la millora de la precisió en les lectures amb el sistema PI-RADSv2. La variabilitat en la qualitat de la imatge i la manca de mesures de control de qualitat poden conduir fàcilment a no detectar lesions i a una orientació inexacta per a la biòpsia guiada.

A la literatura l'acord es ampli respecte el fet que la qualitat de la imatge té un impacte significatiu en la precisió i l'eficàcia de la RMmp de pròstata (228–230). Tot i això, encara cal fer molta investigació per quantificar aquesta relació perquè la investigació que analitza la qualitat i la precisió de la imatge a PI-RADSv2 és escassa. Trobar una manera de garantir i estandarditzar la qualitat de la imatge es fa més necessari o més crític a mesura que el sistema PI-RADSv2 s'adopta més àmpliament. En cas contrari, es pot minvar fàcilment la reputació i el nivell de confiança actual associat a la RM de pròstata.

Els artefactes son un dels principals inconvenients per fer una bona lectura de les diferents seqüències de la RM.

1. Els artefactes relacionats amb elements metàl·lics que pugi portar el pacient poden alterar de forma substancial la seqüència ponderada en difusió.

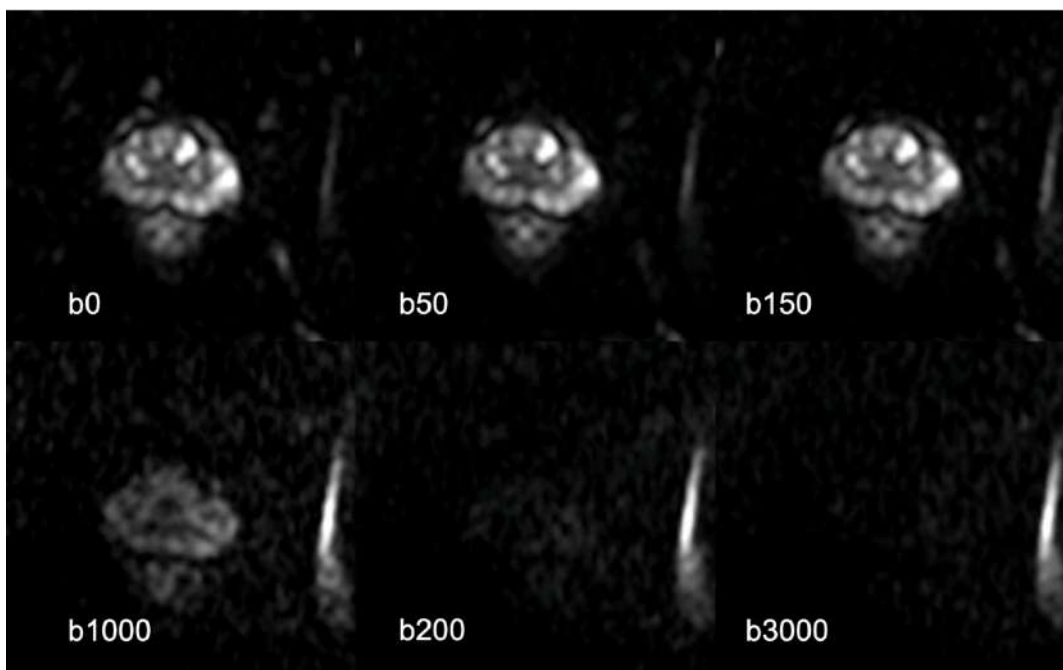


Figura 55 - Exemple d'artefacte total causat perquè el pacient tenia una pròtesi total de maluc (PTM) esquerra. Les imatges ponderades en difusió amb factor b2000 i b3000 resulten il·legibles.

No obstant això, hem realitzat estudis amb pròtesi de maluc unilateral o bilateral que han resultat parcialment artefactats i han pogut ser interpretats de forma molt adequada.

En ocasions l'artefacte que es produeix altera parcialment l'estudi i permet fer una interpretació de les imatges (Fig. 78).

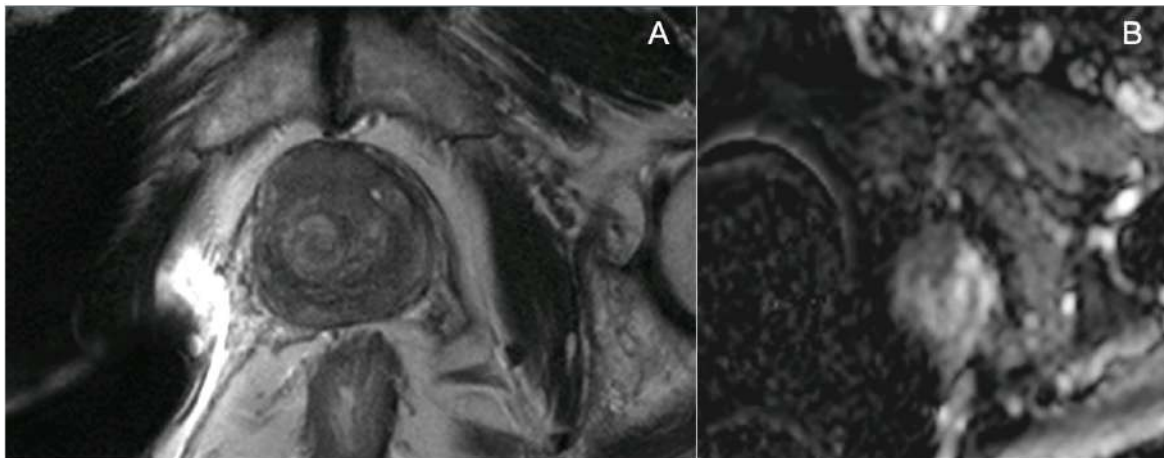


Figura 56 - Estudi RM d'un pacient amb imatges parcialment artefactades però interpretables. A) Seqüència ponderada en T2 que mostra extens artefacte hipointens (en negre) al costat dret causat per ser portador d'una pròtesi total de maluc dreta. B) El mapa d'ADC resulta interpretable apreciant àrea de restricció significativa de la difusió a ZP apical anterior dreta.

Altres vegades hem pogut obtenir unes imatges tècnicament adequades, tot i presentar el pacient una pròtesi de maluc bilateral (Fig. 79).

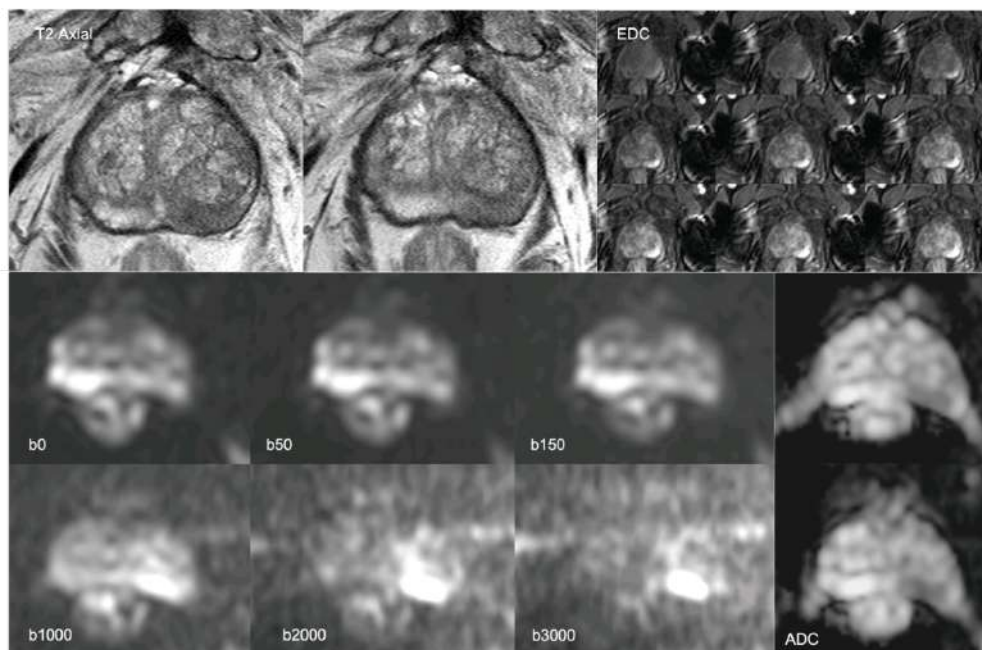
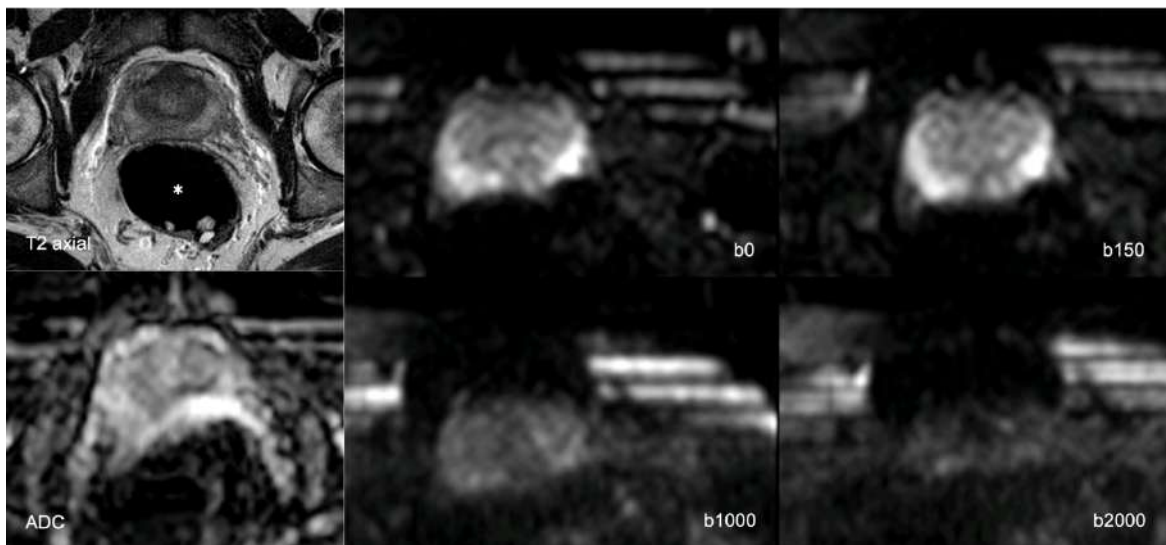


Figura 57 - Pacient portador de pròtesi total de maluc bilateral. Identifiquem lesió hipointensa a seqüència axial ponderada en T2, localitzada a ZP esquerra posteromedial que capta contrast precoçment a l'estudi dinàmic amb contrast (EDC), es mostra marcadament hiperintensa amb factors b2000 i b3000 i presenta moderada restricció de la difusió al mapa d'ADC.

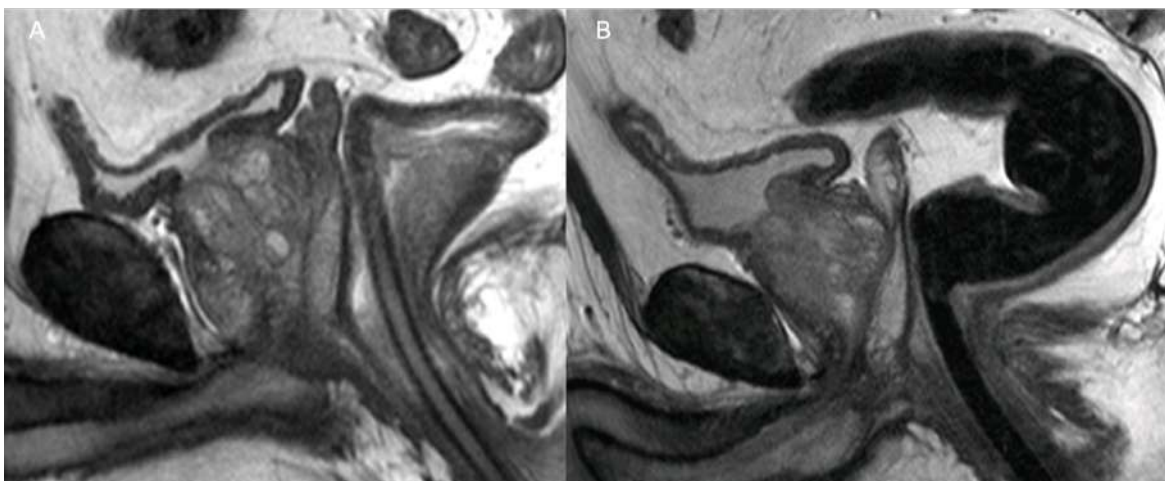
2. El gas rectal és l'artefacte principal que altera la seqüència ponderada en difusió i l'estudi espectroscòpic. El moviment dins de la llum rectal també genera artefactes a la seqüència ponderada en T2.



*Figura 58 - Imatge axial ponderada en T2 que mostra gas a ampul.la rectal (asterisc). Les imatges de la RM difusió mostren l'artefacte que es produeix amb factor b2000 i al mapa d'ADC que impedeixen una adequada interpretació.*

Durant un temps vàrem provar de col·locar una sonda endorectal comprovant la seva utilitat però sense arribar a incloure-ho definitivament al protocol. D'ençà que utilitzem la sonda endorectal de forma sistemàtica al nostre centre, gran part dels artefactes que apareixien en la difusió han desaparegut.

Únicament en un pacient hem tingut artefactes relacionats amb gas rectal atribuïbles a la introducció insuficient de la sonda rectal (Fig. 59).



*Figura 59 - . A) Pacient portador de sonda rectal correctament ubicada, que no va presentar artefactes durant l'exploració per RM. B) Pacient amb sonda rectal que encara presenta molt gas a recte i sigma, essent convenient introduir-la una mica més.*



3. Un dels artefactes més comuns a la RMmp es el moviment. Els artefactes de moviment generen una imatge borrosa o artefactes fantasma i estan causats per moviments peristàltics intestinals, moviment de la glàndula, distensió vesical o moviment del pacient. Al nostre centre no administrem espasmolítics de forma sistemàtica, tot i que sempre he considerat que la seva utilització resulta útil per millorar la qualitat tècnica de l'estudi. Especialment els lleus artefactes relacionats amb el moviment que alteren la definició de l'estudi axial ponderat en T2, tant necessari i determinant per tal de fer una adequada estadificació del tumor.

El més efectiu per minimitzar aquests artefactes es fer una bona preparació del pacient. El pacient disposa d'un full informatiu en el moment que es programa la ressonància, on s'explica la preparació que ha de fer i les característiques de l'estudi. Durant l'exploració ha d'estar el més confortable possible per tal d'aconseguir que no es mogui. Un coixí sota els genolls pot ajudar a relaxar al pacient i a disminuir el moviment de les cames. Les instruccions han de ser clares i la comunicació del tècnic amb el pacient resulta clau.

Un cop revisades totes les RMs, analitzats els diferents artefactes i valorada la seva repercussió considerem necessari administrar un espasmolític i col·locar una sonda rectal abans de començar l'exploració.

## 6.2. Arguments per fer la RM abans de la biòpsia

La imatge per RM es considera actualment un complement important en el diagnòstic del càncer de pròstata. Un nombre creixent de pacients està sotmès a estudi per RM abans de la seva primera biòpsia, però els escenaris més habituals són que el pacient se sotmet a estudi per RM per primera vegada després de fer una biòpsia sistemàtica negativa amb un PSA en augment continu o després de rebre una biòpsia positiva que indiqui un grau baix (Gleason 3 + 3, 3 + 4 amb una petita quantitat de patró 4, ISUP 1 o 2). En aquest context, s'utilitza la imatge RM per determinar si el pacient és realment un candidat a vigilància activa.

La biòpsia transrectal (BTR) causa hemorràgia i inflamació de la pròstata. L'hemorràgia perllongada es podria atribuir a la presència de citrat que té propietats anticoagulants i, donat que la ZP normal conté més citrat, les hemorràgies triguen més a desaparèixer a la ZP que a la ZT (119,120).

Els canvis postbiòpsics hemorràgics i inflamatoris poden afectar negativament la interpretació de les imatges RM en l'estadificació local en alguns casos. Aquesta canvis tendeixen a disminuir amb el temps i es recomana considerar un interval de com a mínim 6 setmanes entre la biòpsia i la RM.

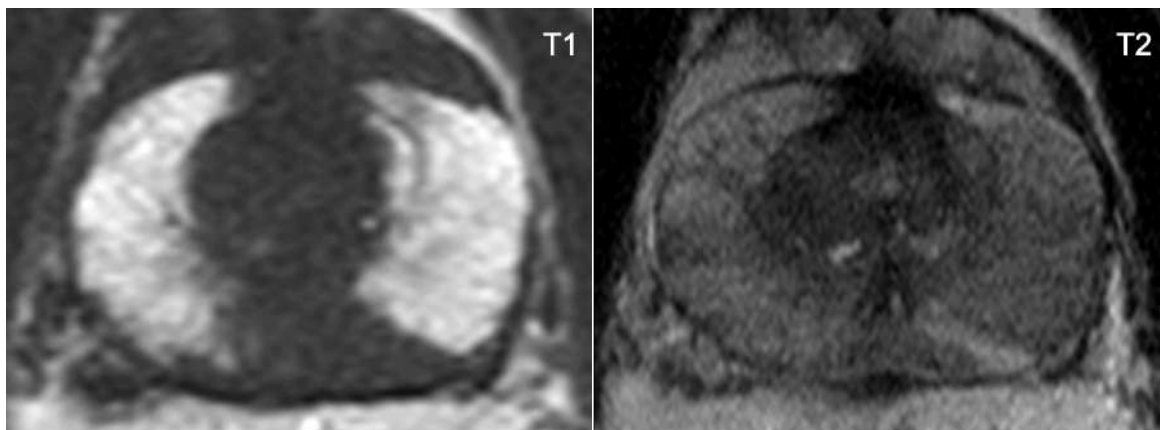


Figura 60 - Imatge axial ponderada en T1 que mostra la zona perifèrica marcadament hiperintensa de forma bilateral per canvis hemorràgics. Imatge axial ponderada en T2 que mostra l'alteració del senyal glandular normal que es produeix a la ZP de forma secundària.

Els canvis hemorràgics resultants a la imatge de RM ponderada en T1 i T2 es fan més evidents a la ZP i poden persistir durant moltes setmanes i mesos. Malauradament, aquests canvis poden amagar el tumor o suggerir erròniament la presència d'extensió extraprostàtica (EEP) (120).

A l'examen patològic, s'ha demostrat que el grau d'hemorràgia és significativament menor en zones de càncer de pròstata que en regions on la biòpsia mostra canvis benignes (120). Això es pot explicar per l'efecte anticoagulant del citrat (231), els nivells dels quals es coneix que es redueixen a les àrees amb càncer (232); per tant, s'espera que qualsevol hemorràgia present en els focus tumorals es resolgui més ràpidament que l'hemorràgia a la zona perifèrica normal.

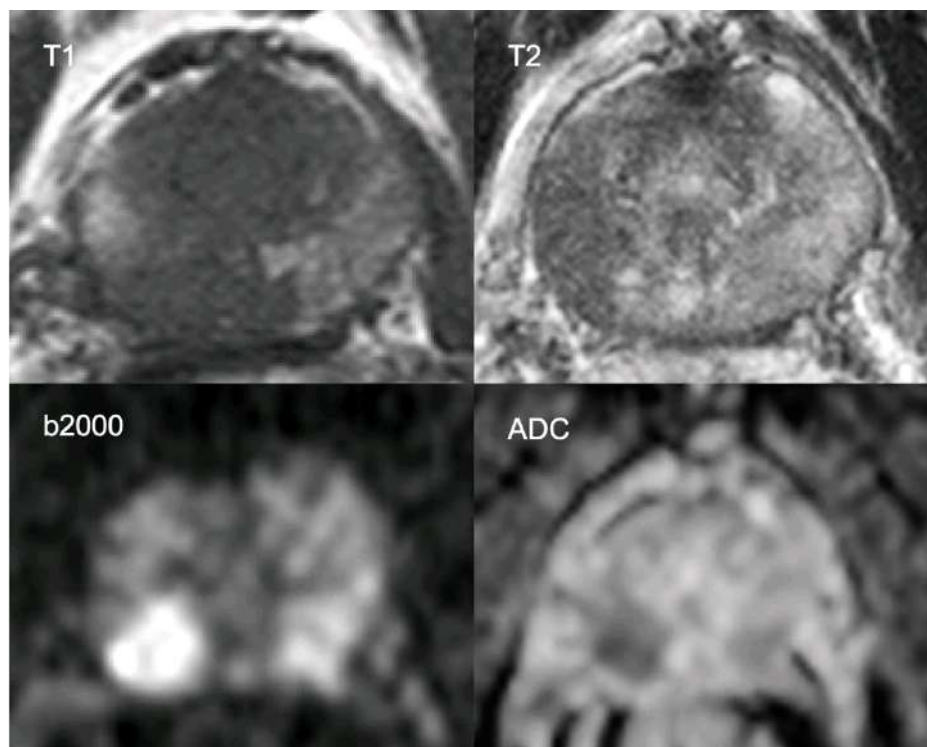
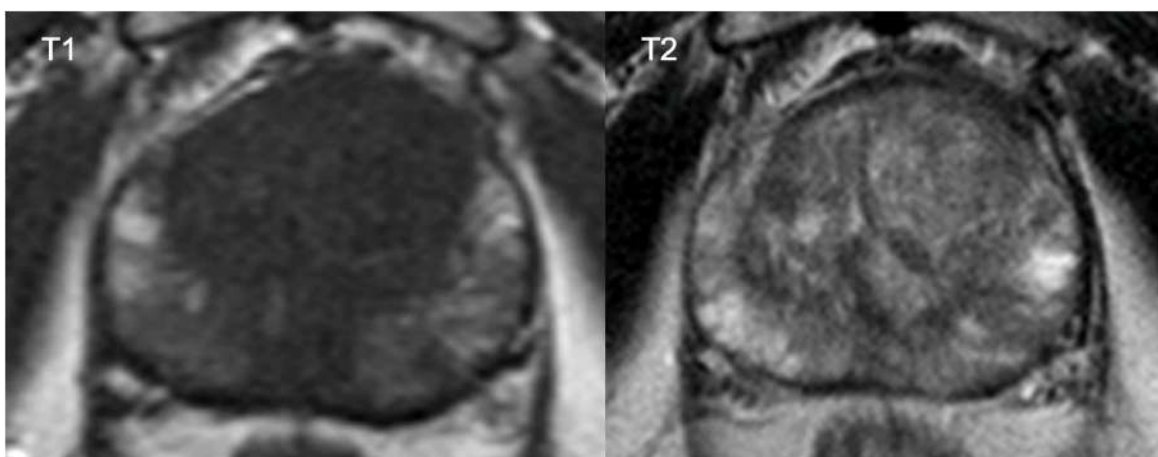


Figura 61 - Exemple de "signe d'exclusió d'hemorràgia". La imatge ponderada en T1 mostra canvis hemorràgics a ZP bilateral.

El reconeixement del “signe d’exclusió d’hemorràgia” en T1 juntament amb una àrea coincident d’intensitat de senyal baixa i homogènia a la imatge ponderada en T2, és altament precís per a la identificació de càncer (122).

Els canvis post biòpsia poden dificultar l’habilitat de la RM per identificar focus de càncer a les imatges ponderades en T2 i ha estat reportat a la literatura en el 28%-95% de pacients (120,172,181). Aquesta àmplia variabilitat es deu probablement al fet que les biòpsies tenen un efecte transitori sobre el teixit prostàtic i, per tant, la presència i l’extensió dels canvis relacionats amb la biòpsia es relacionen directament amb el temps entre la biòpsia i l’estudi per RM. L’hemorràgia escurça el T2 i pot generar problemes en la interpretació de les imatges ponderades en T2.



*Figura 62 - Imatge axial ponderada a en T1 (esquerra) que mostra múltiples focus hiperintensos a zona perifèrica bilateral corresponents a canvis hemorràgics. A la imatge axial ponderada en T2 (dreta) podem veure com s’altera el senyal tissular de tota la ZP.*

La versió 2.1 del sistema PI-RADS de l’any 2019 reitera que l’hemorràgia pot generar una avaluació confusa de la RMmp. Si s’aprecia hemorràgia a la ZP s’ha de considerar posposar l’estudi de RM, depenent de les circumstàncies individuals.

Si la RM s’ha de realitzar després d’una biòpsia TR negativa, la probabilitat de CPcs al punt d’hemorràgia post biòpsia sense troballes sospitoses a la RM es baixa. Si l’objectiu primari de la RM es detectar i caracteritzar la presència de CPcs pot no ser necessari retardar la prova.

Tot i que la hemorràgia post biòpsia no es una contraindicació per practicar la RM de pròstata (233), les guies més recents de la *European Association of Urology* (EAU) recomanen fer la RM multiparamètrica abans de practicar la biòpsia (234).

Al nostre estudi, del total de 368 pacients analitzats, 142 pacients es van fer l’estudi per RM un cop realitzada la biòpsia. D’aquests pacients, un cop revisada cadascuna de les seqüències ponderades en T1 dels estudis per RM vàrem detectar que 132 pacients, que correspon al 92.9% dels pacients, van presentar canvis hemorràgics en major o menor grau a la seqüència axial ponderada en T1.

Per les raons esmentades aconsellem fer els estudis de RMmp abans de la pràctica de biòpsies.

### 6.3. Paper de la RM per dirigir la biòpsia

Els mètodes de detecció tradicionals de càncer de pròstata que es basen en la detecció de l'antigen prostàtic específic (PSA) i la biòpsia transrectal guiada per ecografia, resulten en un diagnòstic excessiu de malaltia clínicament no significativa i molts d'aquests pacients son sotmesos a tractaments radicals innecessaris amb morbiditat acompanyant de per vida. Per tant, encara que és important detectar càncer de pròstata clínicament significatiu (CPcs) amb la màxima sensibilitat, resulta igualment important evitar el sobre tractament d'homes amb càncer de pròstata no mortal.

S'ha demostrat que les biòpsies de pròstata sistemàtiques guiades per ultrasons causen una subdetecció de CP clínicament significatiu (generalment, però no sempre, definida com a tumors amb una puntuació global de Gleason  $\geq 7$ ) i una sobre detecció de CP no significatiu clínicament (235–237). Aquest tipus de biòpsia prostàtica transrectal sistemàtica guiada per ecografia ha estat la base del diagnòstic i mostreja preferentment la pròstata posterior.

Els tumors localitzats a la ZT han estat poc estudiats i subestimats en l'era de la biòpsia sistemàtica transrectal ecoguiada (238,239).

La imatge multiparamètrica per RM (RMmp) proporciona una millor visualització i localització del càncer de pròstata clínicament significatiu en comparació amb la imatge ecogràfica (240).

En un entorn de fusió cognitiva, l'operador estudia la localització de la lesió prostàtica a les imatges de RMmp i determina manualment la ubicació anatòmica de la lesió a les imatges ecogràfiques en temps real. Durant el registre visual, l'operador para molta atenció a la topografia zonal de la pròstata i utilitza la presència de punts de referència interns, com ara quists, calcificacions o nòduls benignes d'hiperplàsia prostàtica com a guia. El procés de registre cognitiu suposa un desafiament perquè l'orientació del pacient durant l'estudi per RM (decúbit supí) és diferent a la posició que adopta el pacient per una biòpsia ecoguiada (decúbit lateral o posició de litotomia).

Les biòpsies dirigides per imatges de RM s'han utilitzat per a la detecció de càncer de pròstata en totes les cohorts d'homes: homes sense càncer conegut (ja sigui primera biòpsia o biòpsia prèvia negativa) o en homes amb diagnòstic de càncer conegut (biòpsia prèvia positiva). En homes sense biòpsia anterior, les biòpsies dirigides per imatges de RM augmenten la taxa de detecció de càncer clínicament significatiu alhora que redueixen la detecció de malaltia indolent (74). En homes amb una biòpsia prèvia negativa, les biòpsies guiades per imatge RM combinades amb les biòpsies sistemàtiques s'ha demostrat que detecten un CP clínicament més significatiu que amb l'ús únic de biòpsies sistemàtiques (74).

Una declaració de consens de l'*American Urological Association* i la *Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-Focused Panel* dona suport a la utilització d'imatges per RM i biòpsies dirigides per als pacients prèviament negatius per facilitar la detecció de CP clínicament significatiu (75). Entre els homes en vigilància activa amb malaltia de baix risc, les biòpsies repetides dirigides per imatge amb RM milloren

l'estratificació del risc mitjançant la reclassificació de la malaltia i també poden reduir el nombre de biòpsies repetides (76).

En un estudi prospectiu multicèntric de 95 pacients realitzat per Puech i col·ls van demostrar un augment del 10% en la detecció global de CP i un augment del 15% en la detecció de CP clínicament significatiu en comparar biòpsies de fusió cognitiva i amb software de fusió amb biòpsies sistemàtiques. L'estudi no va mostrar diferències estadístiques entre les taxes de detecció de càncer mitjançant biòpsies de fusió cognitiva versus amb software de fusió (241).

Les biòpsies dirigides per imatges de RM aborden aquestes limitacions. Independentment de l'enfocament utilitzat per practicar la biòpsia guiada per RM, l'evidència dona suport a un augment de la detecció de CP clínicament significatiu i una disminució de la detecció de CP no significatiu clínicament mitjançant la incorporació de les imatges de RM. En una metaanàlisi de 43 estudis, Wegelin i col·ls (242) van avaluar si les biòpsies dirigides per imatges de RM augmentaven la taxa de detecció de CP en comparació amb la biòpsia transrectal convencional. També van avaluar quina de les 3 tècniques dirigides per imatges de RM (dins del *gantry* de la RM, fusió cognitiva i software de fusió) tenia una taxa de detecció de càncer més alta. Van trobar que, tot i que les biòpsies dirigides per imatges de RM i les biòpsies transrectals tenien una taxa de detecció general del càncer similar, la detecció de CP clínicament significatiu era més alta a les biòpsies dirigides per imatge RM que a les biòpsies transrectals convencionals i la detecció de CP no significatiu clínicament va ser menor. Els investigadors no van trobar diferències estadísticament significatives entre les 3 tècniques dirigides per imatges de RM en termes de detecció de CP clínicament significatiu.

La utilització de la RMmp de pròstata per guiar la biòpsia ha estat documentada per diversos estudis importants. Siddiqui i col·ls (243) van documentar més de 1000 casos que s'havien sotmès a biòpsia guiada per la fusió de la imatge RM i l'ecografia transrectal i van comparar aquestes dades amb els resultats de biòpsies sistemàtiques amb l'obtenció de 12 cilindres. Es va trobar un augment del 30% de la taxa de detecció de càncers clínicament significatius i una disminució del 17% de la taxa de detecció de càncers indolents. Així, aquest estudi va donar crèdit a la idea que les biòpsies guiades per la imatge de RM eren superiors a les biòpsies aleatòries amb obtenció de 12 cilindres.

L'assaig PROMIS (precisió diagnòstica de la RMmp i la biòpsia transrectal ecoguiada en càncer de pròstata) conduït per Ahmed i col·ls (244) l'any 2017 va ser un gran assaig multicèntric en el qual es va avaluar la RMmp seguida de la biòpsia dirigida versus la biòpsia amb obtenció de 12 cilindres i versus la biòpsia per saturació (que va determinar la validació final d'aquest estudi). Aquest estudi va demostrar que els múltiples centres podien assolir sensibilitats excel·lents per a càncers clínicament significatius, però alhora va assenyalar que una imatge de RM negativa era un predictor fortament positiu de l'absència de càncer clínicament significatiu. Així, els autors van arribar a la conclusió que la imatge RM es podia utilitzar com a guia de la biòpsia (244).

Fins ara, aquestes recomanacions no han estat adoptades per la majoria dels professionals, però demostren que la categorització PI-RADS ha evolucionat des d'un



sistema de puntuació de lesions amb la finalitat de seleccionar lesions per a la biòpsia, fins a constituir un biomarcador de càncer de pròstata en fases inicials.

L'assaig PRECISION conduït per Kasivisvanathan i col·ls (198) l'any 2018 proporciona un nivell 1 d'evidència per a la utilitat de la imatge RM utilitzant PI-RADSv2. L'ús de l'avaluació del risc amb RM abans de la biòpsia i de la biòpsia dirigida amb la RM va ser superior a la biòpsia estàndard guiada per ecografia transrectal en homes amb risc clínic de càncer de pròstata que no havien estat prèviament biopsiats.

En un estudi recent de Venderink i col·ls (245) es van trobar que la relació cost-efectivitat de la biòpsia TR guiada per fusió d'imatge ecogràfica i imatges de RM era superior a la biòpsia TR convencional, fet que els investigadors van atribuir a la millora en la precisió del diagnòstic mitjançant la biòpsia guiada per fusió cognitiva.

Una declaració de consens de l'*American Urological Association* i la *Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-Focused Panel* dona suport a la utilització d'imatges per RM i biòpsies dirigides per als pacients amb biòpsia prèvia negativa amb la premissa que la biòpsia original podria haver perdut un càncer clínicament significatiu. Aquesta és la indicació preeminent per practicar RM de pròstata (246).

Tanmateix, la malaltia mínima per biòpsia (criteris d'Epstein de CPnsc) no prediu de forma fiable que la malaltia sigui mínima a la peça de prostatectomia posterior pel que fa a la mida i el grau del tumor, l'extensió extraprostàtica o la positivitat dels marges. Per això, s'hauran de tenir en compte altres dades, especialment la cinètica específica del PSA i els marcadors moleculars potencials, abans d'iniciar la vigilància activa o la monoteràpia (247).

D'ençà que fem estudi per RM de la pròstata abans de la biòpsia, quan fem la biòpsia guiada per ecografia practiquem una fusió cognitiva amb la RM i si veiem una lesió a la ZT la biopsiem.

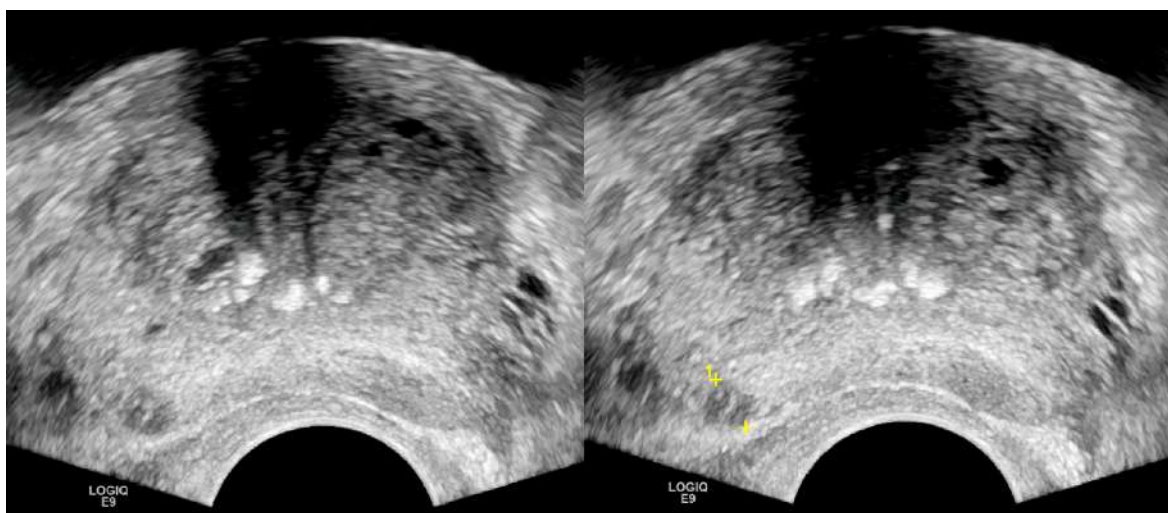
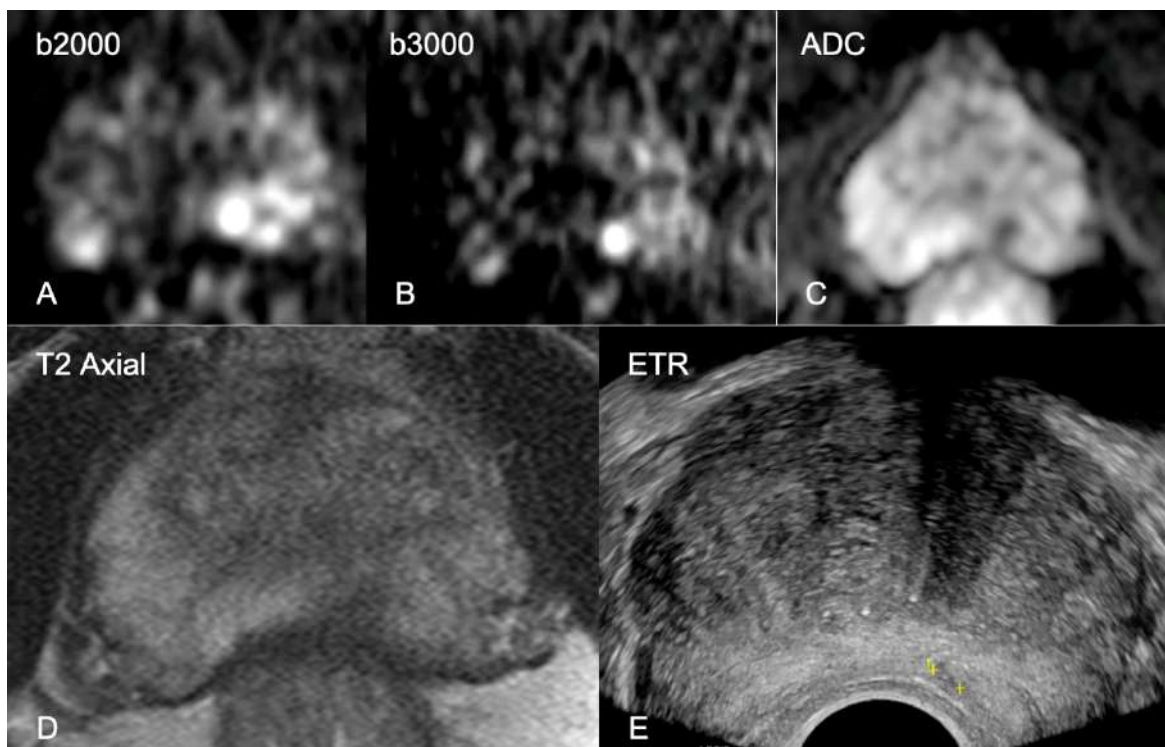


Figura 63 - Imatges d'ecografia transrectal que mostren nòdul de 5.5 mm localitzat a ZP dreta que va ser punxonat selectivament i el resultat AP de la biòpsia va ser un adenocarcinoma acinar Gleason 3+4=7.





*Figura 64 - A) Imatge de RM Difusió amb factors b2000 i b3000 (B) que mostren focus nodular marcadament hiperintens a ZP posteromedial esquerra. C) El mapa d'ADC mostra que presenta marcada restricció de la difusió. D) La lesió és hipointensa a la imatge axial ponderada en T2. E) La imatge ecogràfica mostra el nòdul hipoeicoic de 4 mm que es va biopsiar de forma selectiva amb diagnòstic AP d'adenocarcinoma acinar 4+3=7 amb un percentatge de la longitud total dels cilindres afectat del 5.6% (7.5 mm afectats de 133 mm totals).*

Cal destacar que la qualitat de la fusió entre la imatge RM i la imatge ecogràfica és especialment important al nivell de la lesió. Això és encara més important en les lesions més petites, on fins i tot desajustos de fusió subtils poden conduir a la pèrdua de la lesió durant la biòpsia.

La precisió amb la qual l'operador dirigeix l'agulla cap a la lesió pot ser una altra font d'error. Això és especialment cert per a les plataformes que permeten el moviment a mà lliure de la sonda TR, on l'usuari pot estar significativament fora de la ruta de biòpsia prevista.

Si les biòpsies de pròstata dirigides amb imatges de RM poden millorar la taxa de detecció del CP clínicament significatiu i reduir la taxa de detecció de tumors indolents, això pot conduir a una millora de la supervivència i a un estalvi considerable de costos mitjançant una millora de l'estratificació del risc, la qual cosa evita els efectes secundaris de tractaments innecessaris.

Finalment, tot i que les biòpsies guiades per la imatge RM redueixen el nombre de càncers de baix grau (Gleason 6), la imatge RM no els elimina i un nombre moderat de les lesions PI-RADS 4 i 5 tornen com a càncers de baix grau (197).

L'ús de la RMmp per dirigir les biòpsies de pròstata pot reduir l'error de mostreig associat a la biòpsia convencional proporcionant una millor localització i mostreig de la malaltia. Una estratificació del risc més precisa mitjançant la millora del mostreig del càncer pot afectar la presa de decisions terapèutiques.

Així doncs, disposar d'un estudi multiparamètric de la pròstata per RM abans de fer la biòpsia resulta clau i altament recomanable.

L'estudi per RM també es recomana per a pacients que han tingut una biòpsia prèvia negativa, però continuen mostrant elevació del PSA.

L'aplicació clínica òptima de la biòpsia dirigida per ressonància magnètica continua sent investigada.

#### **6.4. Variables clíniques i càncer de pròstata**

El PSA constitueix, juntament amb el tacte rectal, la principal eina diagnòstica clínica del càncer de pròstata, que requereix confirmació histològica mitjançant biòpsia prostàtica.

##### **6.4.1. Tacte rectal (TR)**

La majoria de CP es troben a la zona perifèrica i poden ser detectats per tacte rectal (TR) quan el volum és  $\geq 0,2$  ml. En aproximadament el 18% dels casos, el CP es detecta només per un TR sospitos, independentment del valor de PSA (31). Un TR sospitos en pacients amb un valor de PSA  $\leq 2$  ng/ml té un valor predictiu positiu del 5-30% (32). Un TR anormal s'associa amb un major risc de tenir un grau de Gleason més alt i és una indicació per fer la biòpsia (33,34).

Però el tacte rectal (TR) no és un mètode d'estadificació precís, ja que no hi ha característiques macroscòpiques que siguin fiables per distingir els nòduls benignes dels malignes (248).

Les dades acumulades a partir d'exemplars de prostatectomia examinats acuradament van revelar que el TR subestima l'extensió local del càncer en el 40-60% dels casos (249,250).

Si es relaciona el tacte rectal amb les biòpsies, les nostres dades mostren que un 75.8% dels pacients amb tacte rectal negatiu (122 pacients) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

Les dades que relacionen el tacte rectal i el resultat AP de la prostatectomia radical mostren que 79 pacients amb tacte rectal negatiu tenen una mitjana de volum tumoral de 3.83 cc (DE de 4.57) a la peça de prostatectomia radical. Els 30 pacients amb tacte rectal dubtós tenen una mitjana de volum tumoral de 2.97 cc (DE de 2.97) a la peça de prostatectomia radical.

També indiquen que existeix una associació estadísticament significativa entre el volum tumoral i el tacte rectal.

#### 6.4.2. Antigen específic prostàtic (PSA)

El PSA és una proteïna secretada per les glàndules prostàtiques. Quan els nivells de PSA en sèrum es situen per sobre de 4ng/ml i/o quan el pacient presenta un tacte rectal sospitos, l'uròleg determina la necessitat de practicar una biòpsia, que permetrà establir el diagnòstic definitiu del mateix pacient.

El PSA té una baixa especificitat (251) però també una baixa sensibilitat, tal com ho confirmen els estudis que utilitzen un valor de tall inferior de nivells anormals de PSA (44). Tornblom i col·ls. i Lodding i col·ls, en dos estudis diferents, van demostrar que d'una població total amb carcinoma de pròstata, el 14% tenia un nivell de PSA inferior a 3 ng/ml, el 23-24% tenia un nivell de 3-4 ng/ml i el 62% el tenien superior a 4 ng/ml (252,253). Thompson i col·ls van demostrar que molts càncers no es detecten amb un valor de tall de 4 ng/ml i que la majoria dels pacients amb valors alts no tenen càncer, i això confirma que el valor de tall de referència actual no demostra ni alta sensibilitat ni alta especificitat (44). Hi ha més aviat un continu de risc de CP a tots els valors de PSA (254).

La taula demostra l'aparició de CP GS  $\geq 7$  (o ISUP grau 2) amb valors baixos de PSA (Figura 4), impeding un valor de tall de PSA òptim per detectar CP no palpable però clínicament significatiu. L'ús de nomogrames pot ajudar a predir el CP indolent (255).

Valor de PSA (ng/ml)	Risc de CP (%)	Risc de CP Gleason $\geq 7$ (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Taula 56 - . Relació entre el risc de CP i els valors de PSA baixos. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate C. European Association of Urology 2018 (256).

L'antigen específic prostàtic (PSA) es un marcador específic d'òrgan però no de patologia tumoral, donat que es pot trobar augmentat a patologia benigna com la hiperplàsia benigna de pròstata (HBP), la inflamació prostàtica (prostatitis), amb l'activitat sexual, després de manipulacions com el tacte rectal (TR) i després d'intervencions mèdiques com la cistoscòpia i la biòpsia prostàtica, la qual cosa limita la seva especificitat per a la detecció de càncer (257).

A més, en una metaanàlisi agrupada, el valor predictiu positiu d'un PSA > 4,0 ng/ml, que es trobava en el 10,1% de la població, va ser només del 25% (baixa especificitat) (251).

No hi ha estàndards acordats definits per mesurar el PSA (258). És un paràmetre continu, amb nivells més alts que indiquen una major probabilitat de CP. Molts homes poden albergar CP tot i tenir un PSA sèric baix (44).

Una de les nostres taules respecte l'associació entre els diferents intervals de valor de PSA i el diagnòstic AP d'adenocarcinoma a les biòpsies mostren que un 73.3% dels pacients amb PSA < 4 ng/ml (11 pacients de 18) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

Un 83.3% dels pacients amb PSA 4-10 ng/ml (180 pacients de 220) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

Un 89.5% dels pacients amb PSA 10-20 ng/ml (51 pacients de 59) tenen adenocarcinoma de pròstata al resultat AP de les biòpsies.

D'acord amb la literatura revisada, l'associació detectada entre els diferents valors de PSA i els grups de grau ISUP-OMS ha resultat estadísticament significativa.

La taula de resultats de les PR mostra que 129 pacients del total de 183 sotmesos a prostatectomia radical tenen uns valors de PSA dins l'interval de 10-20 ng/ml i una mitjana de volum tumoral de 3.35 cc.

Per tant, hem observat una associació estadísticament significativa entre el volum tumoral i els diferents valors de PSA de tal manera que, a mida que augmenta el volum tumoral augmenten els valors de PSA.

Veiem que un 57.1% dels pacients amb PSA <4 ng/ml tenen una categoria ISUP-OMS de 2. Però també observem que un 51.9% dels pacients amb PSA entre 4-10 ng/ml tenen una categoria ISUP-OMS de 2.

Dels 10 pacients que tenen un PSA > 20ng/ml, destaca que tres pacients tenen un grup de grau ISUP-OMS 1, 2 i 3 respectivament.

Com a variable independent, el PSA és un millor predictor de càncer que el TR o l'ecografia transrectal (ETR).

## **6.5. Canvis morfològics, funcionals i metabòlics detectats als pacients amb sospita clínica de càncer de pròstata**

### **6.5.1. Seqüències ponderades en T1 i T2**

Ja hem descrit prèviament els canvis glandulars i periglandulars detectables a la seqüència ponderada en T1 després de la pràctica d'una biòpsia prostàtica.

També hem explicat el paper d'aquesta seqüència adquirida amb un camp de visió ampli amb l'objectiu de visualitzar els territoris ganglionars loco-regionals. Inclouem valoracions addicionals quan revisem l'estadificació loco-regional per RM.

La seqüència ponderada en T2 que practiquem en els tres plans de l'espai (axial, sagital i coronal) resulta essencial en l'anàlisi de la morfologia zonal, la determinació del volum prostàtic, la detecció de lesions focals, l'estadificació de lesions neoplàsiques així com l'anàlisi de l'estat del teixit periprostàtic i de les vesícules seminals. Al voltant d'aquesta seqüència pivoten la resta de modalitats que utilitzem. També inclouem comentaris addicionals quan revisem l'estadificació loco-regional per RM.

#### 6.5.2. Paper de l'estudi dinàmic amb contrast

L'estudi dinàmic amb contrast (EDC) s'ha utilitzat àmpliament en la imatge oncològica ja que ofereix una avaluació de la vascularització i de les característiques de permeabilitat capil·lar dins dels tumors.

L'angiogènesi és un pas clau per al creixement del càncer i es caracteritza per la proliferació de vasos sanguinis induït per les grans necessitats d'oxigen i nutrients. El patró dels vasos en l'angiogènesi tumoral no segueix la clàssica jerarquia arteriòla-capil·lar-vènula. Els vasos són més desorganitzats, anàrquics, permeables i tortuosos que la vasculatura normal (193).

La RM dinàmica amb contrast avalua de forma no invasiva aquest procés neoangiogènic.

L'estudi dinàmic amb contrast consisteix en l'adquisició de sèries ponderades en T1 abans, durant i després de l'administració d'un bolus d'agent de contrast amb gadolini de baix pes molecular. Aquestes imatges s'obtenen amb una resolució temporal alta (inferior a 15 segons) per tal de demostrar la captació precoç de contrast de les lesions.

L'estudi dinàmic durant l'administració d'un agent de contrast amb gadolini mostra de forma no invasiva la vascularització tissular i la permeabilitat microvascular (98).

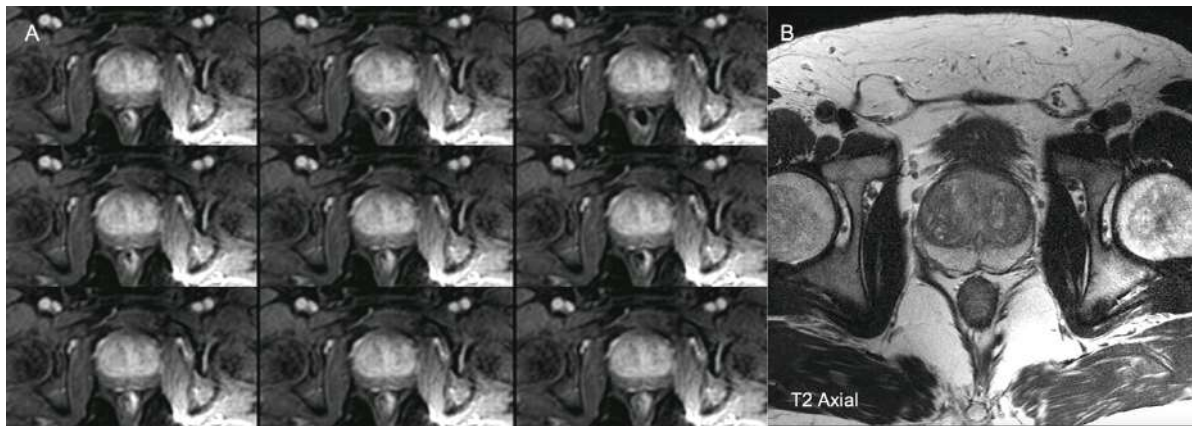


Figura 65 – A) Exemple d'adquisició d'imatges múltiple de la pròstata en fase arterial que demostra la major perfusió de la ZT respecte la ZP. B) La imatge axial ponderada en T2 mostra que es tracta d'una ZT amb hiperplàsia benigna de predomini estromal.

Habitualment la perfusió de la zona perifèrica és inferior a la de la zona transicional de la glàndula prostàtica perquè el teixit estromal present a la ZT té una major vascularització. La vascularització de la zona perifèrica es produeix a través d'una fina xarxa microvascular (Fig. 86).

A causa de la variabilitat significativa en els patrons de captació de les lesions canceroses i el solapament que es produeix amb patrons de captació de lesions benignes (prostatitis, hiperplàsia benigna de pròstata), s'ha qüestionat el paper de l'estudi dinàmic amb contrast.

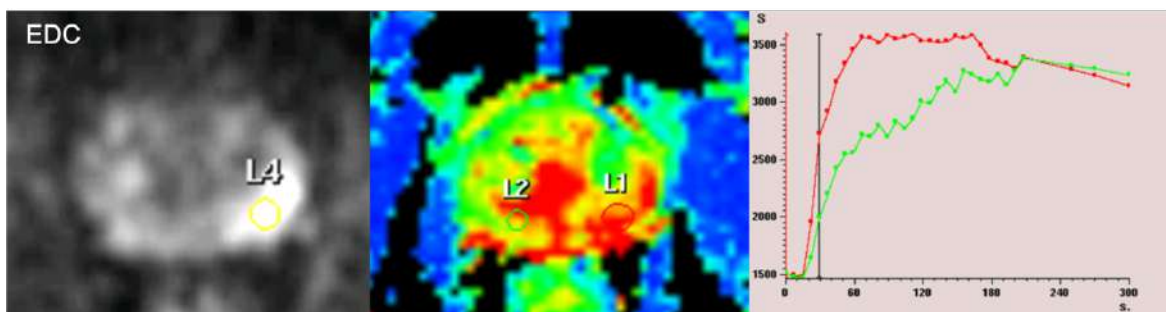


Figura 66 – Exemple d'estudi dinàmic amb contrast (EDC) que mostra nòdul neoplàsic localitzat a ZP posterolateral esquerra. Es mostra marcadament hipervascular a la imatge de sostracció (imatge de l'esquerra), al mapa de colors coincident amb el ROI L1 (imatge central) i correspon a la corba cinètica de captació vermella del gràfic (imatge de la dreta) que mostra un patró de captació precoç en fase arterial amb rentat més lent (corba tipus 3).

L'angiogènesi en el càncer de pròstata s'associa a un increment del nombre o densitat dels vasos que es troben pobrament organitzats i mal formats, presentant una permeabilitat capil·lar incrementada que condueix a una més ràpida i major captació de contrast de les lesions canceroses respecte el teixit sa circumdant (140).

A la primera versió de PI-RADS les lesions s'analitzaven de forma semi quantitativa de tal manera que una lesió es considerava que presentava un patró perfusional positiu si es demostrava la presència de corbes tipus 3 (captació precoç en fase arterial i rentat tardà).



En l'actualitat, la presència de rentat tardà ja no s'inclou com una troballa diagnòstica i a la versió 2 del sistema PI-RADS (PI-RADS v2) ja no es requeria un mètode semi quantitatiu per avaluar les corbes cinètiques de captació, que representen la intensitat de senyal d'una lesió en funció del temps (Fig. 87), ni altres mètodes quantitius sofisticats, donat que no hi havia evidències suficients per afavorir-ne l'ús. Aquests mètodes requereixen un software específic de post processat del que no poden disposar tots els centres.

Es sistema PI-RADS v2.1 de l'any 2019 defineix l'EDC com un component essencial de l'estudi multiparamètric però li dona un paper secundari en la determinació del PI-RADS, respecte la seqüència ponderada en T2 i la seqüència ponderada en difusió.

Tot i així, es considera que l'estudi dinàmic amb contrast s'hauria d'incloure en tots els exàmens de RMmp de pròstata per no passar per alt el CPcs de petita mida (99). Tanmateix, es debat el valor de la RMmp sense estudi dinàmic amb contrast per detectar el CPcs (141).

L'avaluació de l'estudi dinàmic amb contrast es considera en l'actualitat visual i qualitativa. Les tècniques de sostracció i supressió grassa ens poden ajudar en la interpretació.

Un estudi dinàmic amb contrast és positiu si es detecta una captació focal precoç o contemporània respecte el teixit prostàtic adjacent, que habitualment correspon a una troballa sospitosa a la seqüència ponderada en T2 i/o a la difusió.

Tot i que una troballa aïllada identificada únicament a l'estudi dinàmic amb contrast sense correlacions amb altres seqüències es considera benigna i no rep una categoria d'avaluació a PI-RADSv2, les troballes de l'estudi dinàmic amb contrast poden ajudar en l'avaluació d'una lesió equívoca identificada en altres seqüències i augmentar la confiança del lector en augmentar el grau de sospita d'una lesió subtil.

En particular, les troballes de l'EDC poden ser útils per avaluar possibles lesions a regions de la pròstata que siguin anatòmicament un repte, com la zona central, l'àpex distal i l'estroma fibromuscular anterior, així com les lesions semilunars subcapsulars.

L'EDC pot ser útil com a paràmetre alternatiu quan les seqüències principals es troben degradades per raons tècniques com artefacte de moviment a les seqüències ponderades en T2 o distorsions, artefactes de susceptibilitat o baixa relació senyal/soroll a la seqüència ponderada en difusió.

L'absència de captació d'una lesió en fase precoç no exclou la possibilitat de que es tracti d'un càncer de pròstata clínicament significatiu (CPcs). El valor de l'estudi dinàmic amb contrast sempre s'ha dit que disminueix a la ZT, on lesions benignes com la prostatitis i la HBP poden mostrar un patró de captació similar.

La formació de nous vasos sanguinis (neovascularització) i l'angiogènesi anòmala, incloent anomalies estructurals dels capil·lars i una densitat microvascular augmentada, es produeix quan hi ha malaltia prostàtica, ja sigui benigna o maligna.

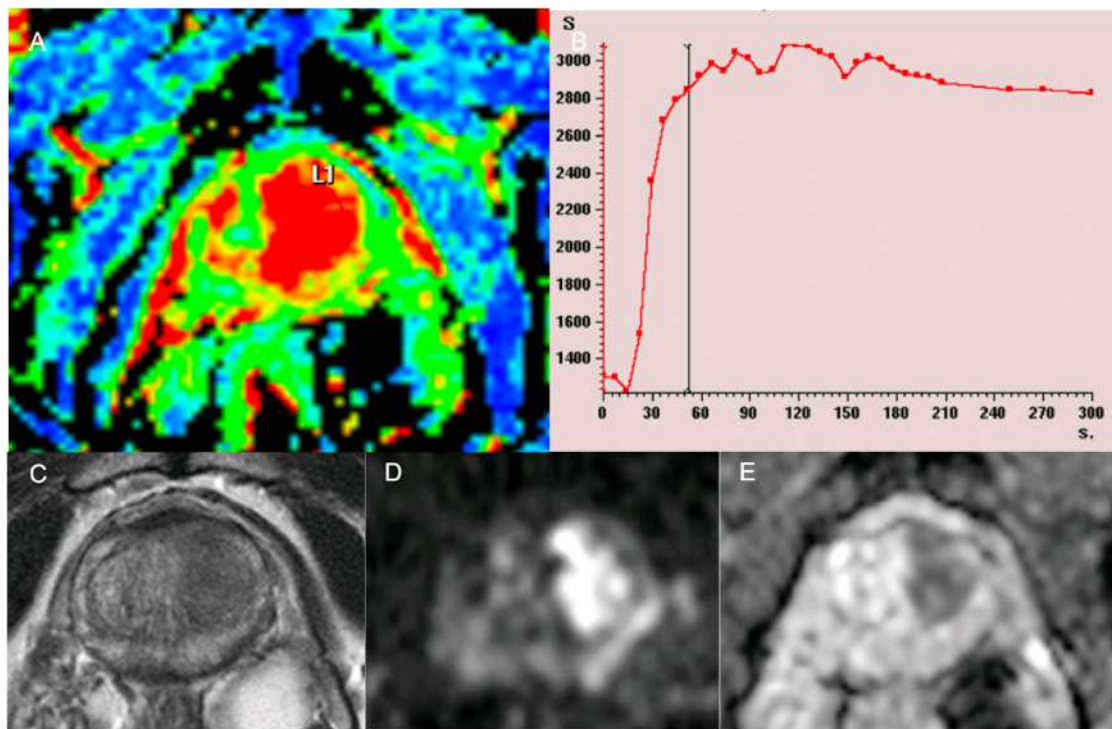


Figura 67 – Home de 66 anys amb PSA de 4,2 ng/ml i TR sospitós a lòbul esquerre. A) Imatge de perfusió en mapa de colors que mostra extensa lesió hipervascular localitzada a ZT esquerra. B) Corba de perfusió que mostra una ràpida captació de contrast en fase arterial precoç seguida d'un rentat lent. C) Imatge axial ponderada en T2 que mostra lesió hipointensa i parcialment delimitada que afecta ZT esquerra- D) Imatge ponderada en difusió amb factor b2000 que mostra marcada intensitat de senyal de la lesió. E) Mapa d'ADC que demostra un predomini de marcada restricció de la difusió de la lesió que mesura 24,4 mm (T) x 20,5 mm (A-P). El pacient es va operar i el resultat AP va ser adenocarcinoma acinar Gleason 3+4=7 amb una mida aproximada de 26 x 18 x 29 mm, un volum tumoral de 6.4cc i un estadi patològic pT3a.

Encara que alguns grups advoquen per l'eliminació de l'estudi dinàmic amb contrast defensant la RM biparamètrica i argumenten que els protocols curts de RM sense l'ús de contrast endovenós poden millorar l'accessibilitat a l'estudi de la pròstata per RM (142), la nostra experiència ens fa considerar-lo molt necessari, no només per complementar les altres modalitats, sinó com a tècnica de caracterització amb un valor pronòstic.

Els resultats del nostre estudi indiquen que l'absència de captació de contrast en fase arterial precoç de la lesió dominant a l'EDC s'associa de forma estadísticament significativa amb els tumors de millor pronòstic per grau de Gleason, tant en el focus dominant com a la peça quirúrgica completa com per agrupament ISUP, mentre que la presència de captació de contrast en fase arterial precoç a l'EDC té una relació estadísticament significativa amb els tumors de pitjor pronòstic.

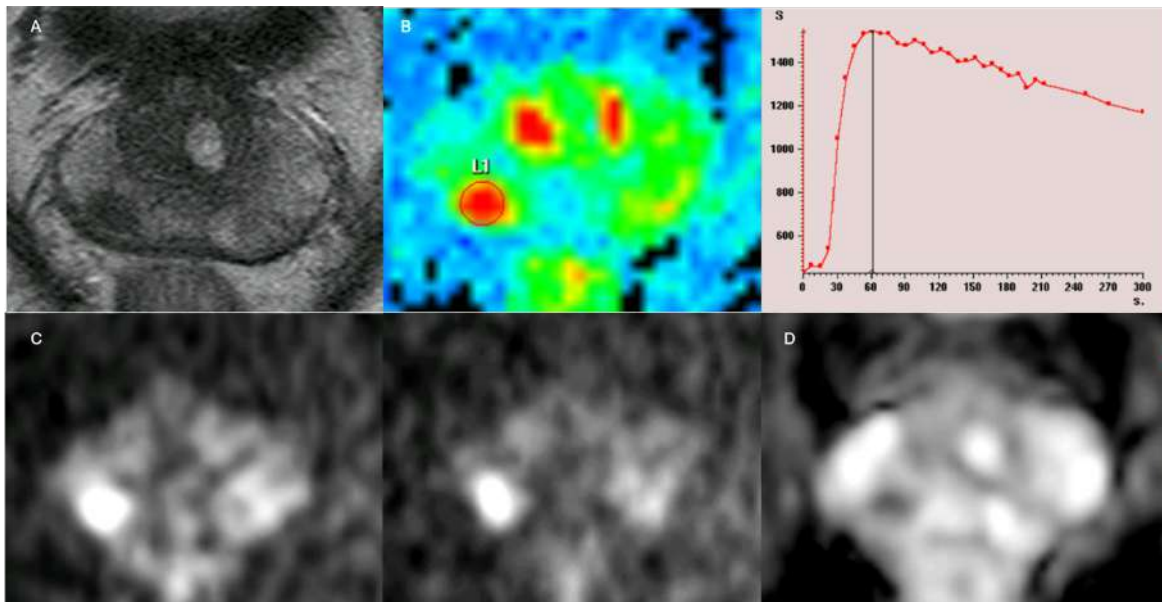


Figura 68 – Home de 73 anys amb PSA de 8 ng/ml i TR positiu a base dreta. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra nòdul hipointens de 9,6 mm localitzat a ZP posterolateral dreta de sector mig categoritzable com PI-RADS 4. B) Mapa de color de l'estudi dinàmic amb contrast que mostra nòdul hipervascular en fase arterial precoç que renta progressivament i mostra una corba de captació i rentat tipus 3. C) Imatges ponderades en difusió amb factor b2000 i b3000 que mostren la marcada hiperintensitat de senyal del nòdul. D) Mapa d'ADC que mostra marcada restricció de la difusió de la lesió.

- Seqüència THRIVE

La seqüència TRIVE (T1-*Eighted High Resolution Isotropic Volume Examination*) es el nom que rep la seqüència eco de gradient *spoiled* al nostre aparell de RM (Philips). Està dissenyada específicament per interrompre les coherències transversals (T2) i produir imatges ponderades en T1. Es una seqüència versàtil que utilitzem per obtenir imatges en mode 3D d'alta resolució després de l'administració de contrast.

L'*spoiled* es refereix a la interrupció de les coherències transversals que poden persistir de cycle en cycle en una seqüència eco de gradient (GRE). L'*spoiled* garanteix que immediatament abans de cada pols de RF, la magnetització en estat estacionari no tingui components transversals. La magnetització longitudinal arriba a un estat estacionari en direcció z, però la magnetització transversal s'esborra al final de cada cycle i no s'estableix cap estat estacionari transversal.

Aquesta seqüència està inclosa al protocol d'estudi per RM de la pròstata al nostre centre i hem observat que ens aporta informació addicional relacionada amb la interfase entre la glàndula prostàtica i el teixit periprostàtic, permet diferenciar millor els ganglis respecte els vasos immediatament adjacents i, especialment, defineix amb molta precisió la morfologia i paret de les vesícules seminals quan presenten una certa distensió.

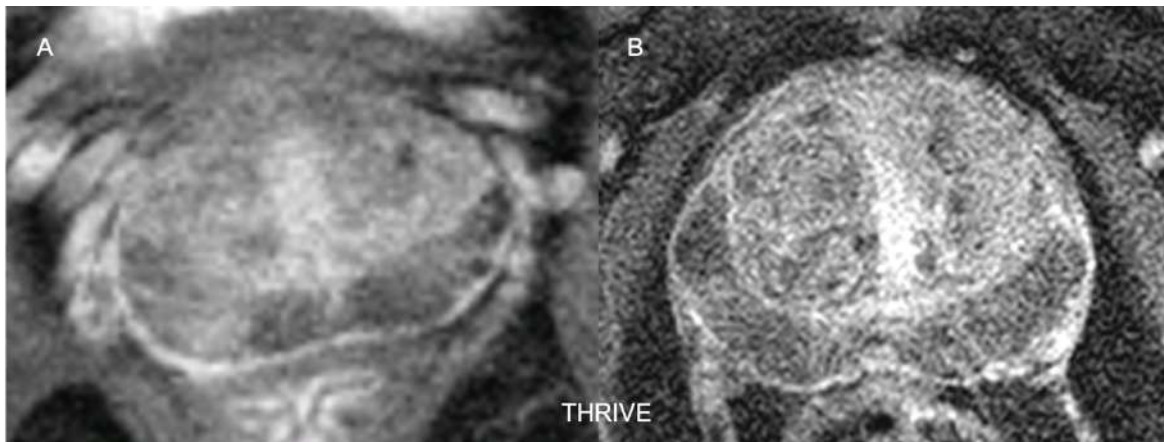


Figura 69 - Exemples de seqüència THRIVE en relació a la pseudocàpsula periprostàtica. A) Imatge axial amb contrast que mostra plexe venòs periprostàtic dilatat i fina banda hipercaptant que envolta la glàndula i correspon a la pseudocàpsula periprostàtica. B) Imatge axial amb contrast que mostra amb molta precisió i resolució la banda hipercaptant perifèrica corresponent a la pseudocàpsula periprostàtica que es troba indemne.

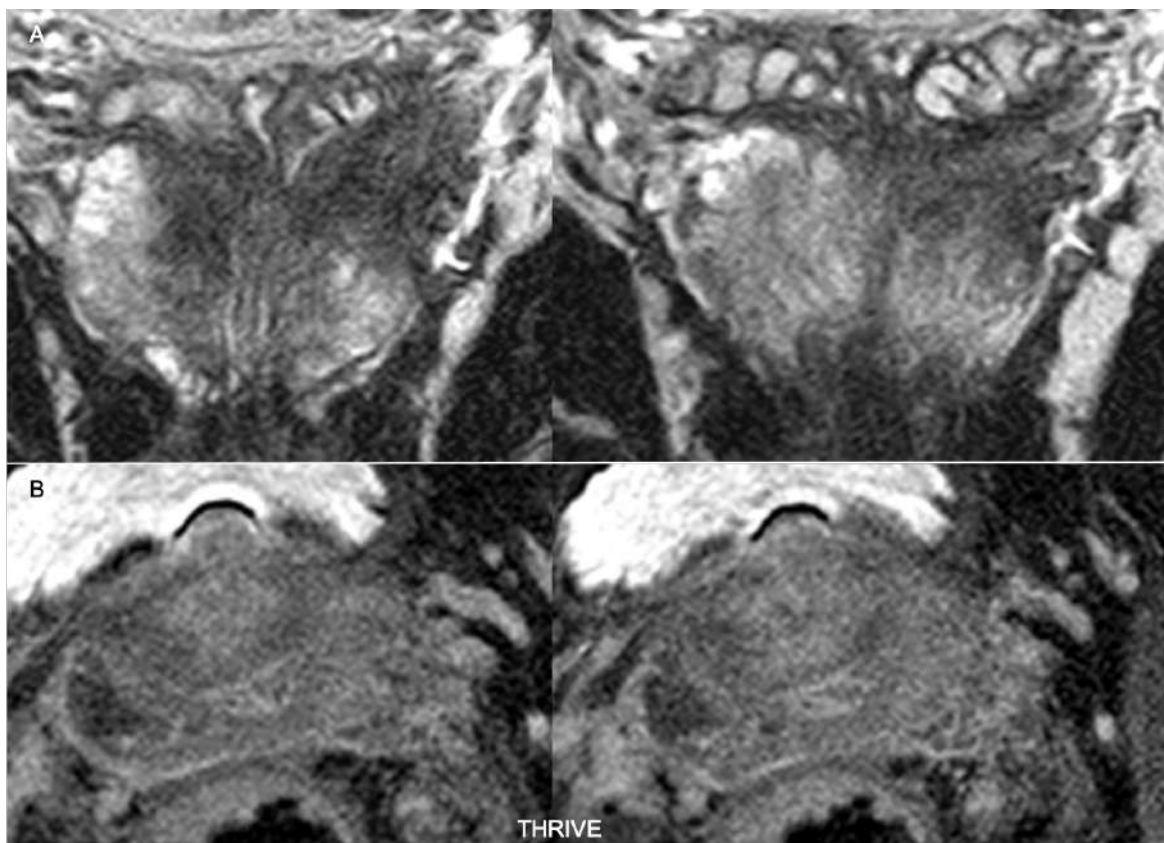
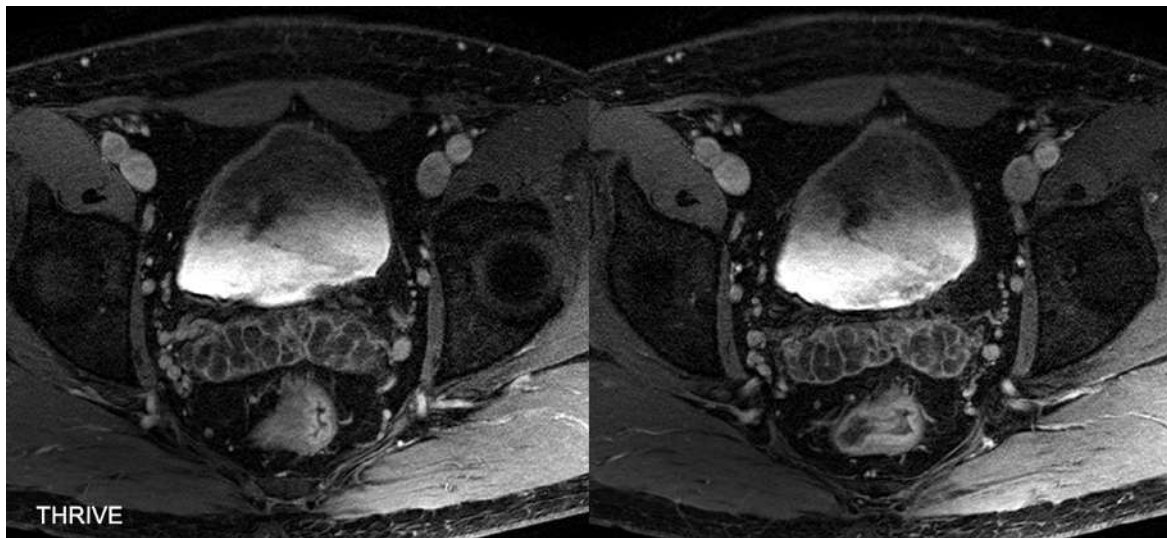
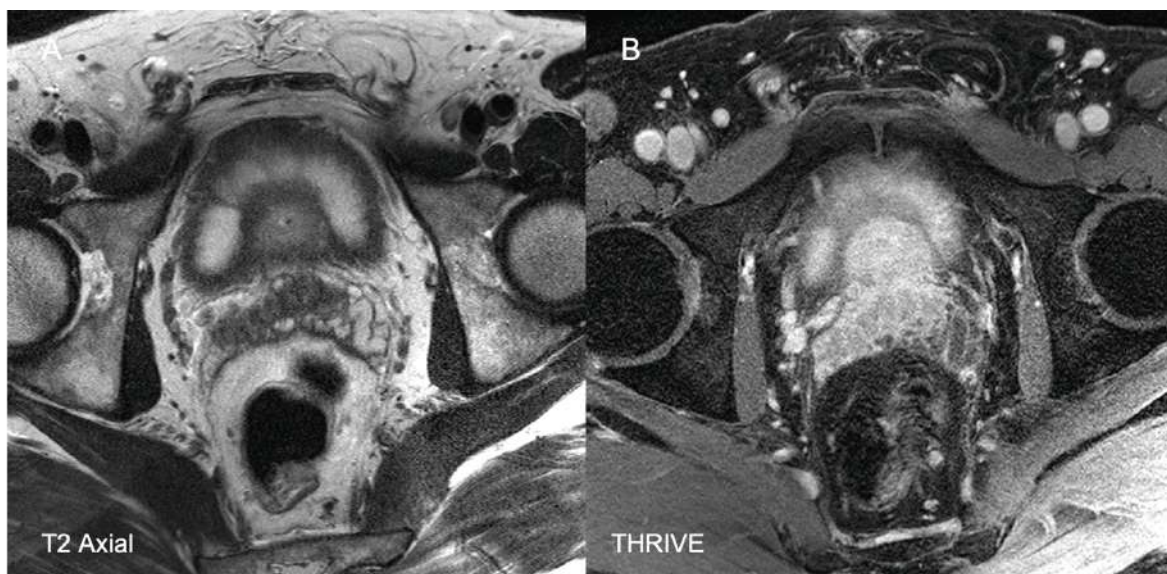


Figura 70 – Home de 60 anys amb PSA de 15 ng/ml i TR positiu. A) Imatges coronals ponderades en T2 que mostren lesió hipointensa a base esquerra que afecta ZC i ZP esquerres i mostra signes d'extensió extraprostàtica així com infiltració de vesícula seminal esquerra. B) Imatges amb seqüència THRIVE amb contrast que mostren com s'esborra la línia hiperintensa captant esquerra que correspon al teixit periprostàtic a causa de l'extensió extraprostàtica.





*Figura 71 - Seqüència amb contrast THRIVE i vesícules seminals normals. S'aprecien dues imatges amb la seqüència amb contrast THRIVE que mostren de forma molt precisa la captació mural fina de les vesícules seminals normals, sense observar ocupació de la llum per cap tipus de lesió.*



*Figura 72 – Invasió tumoral de la vesícula seminal dreta i la porció proximal de la vesícula seminal esquerra. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra hipointensitat de senyal que afecta la vesícula seminal dreta i la porció proximal de la vesícula seminal esquerra. B) Seqüència THRIVE que mostra la ocupació de la llum seminal per component tumoral hipercaptant i que predomina a la vesícula seminal dreta.*

En conclusió, la seqüència THRIVE ens ajuda en la caracterització de la interfície entre la glàndula prostàtica i el teixit periprostàtic, permet diferenciar millor els ganglis respecte els vasos immediatament adjacents i defineix amb molta precisió la morfologia i paret de les vesícules seminals quan presenten una certa distensió.

### 6.5.3. La RM Difusió a l'estudi multiparamètric

El CP mostra una intensitat de senyal elevada en difusió amb valors b alts i baixa intensitat de senyal als mapes d'ADC.

La majoria dels càncers clínicament significatius mostren restricció de la difusió en comparació amb els teixits normals i, per tant, apareixen hipotensos als mapes d'ADC a l'escala de grisos. Tot i que s'ha informat que els valors de l'ADC es correlacionen inversament amb els graus histològics, hi ha un solapament considerable entre HBP, càncers de baix grau i càncers d'alt grau. A més, els càlculs d'ADC estan influïts per l'elecció dels valors b i han estat inconsistents entre els venedors dels aparells de RM.

Així, l'avaluació visual qualitativa s'utilitza sovint com a mètode primari per analitzar l'ADC. No obstant això, els valors d'ADC utilitzant uns límits de 750-900  $\mu\text{m}^2/\text{s}$ , poden ajudar a diferenciar entre teixit prostàtic benigne i maligne, amb valors d'ADC per sota d'aquests límits que es correlacionen amb càncers clínicament significatius.

De vegades, la ZC normal pot semblar asimètrica, ja sigui per una lleugera angulació de l'eix de la pròstata respecte als plans d'imatge o per compressió asimètrica de la ZC per la ZT engrandida, plantejant un repte diagnòstic. A l'estudi dinàmic amb contrast la ZC mostra corbes tipus 1 o tipus 2, però no corbes tipus 3 (97). Aquesta característica pot ser útil quan s'intenta diferenciar la ZC d'un tumor sospitós a la base.

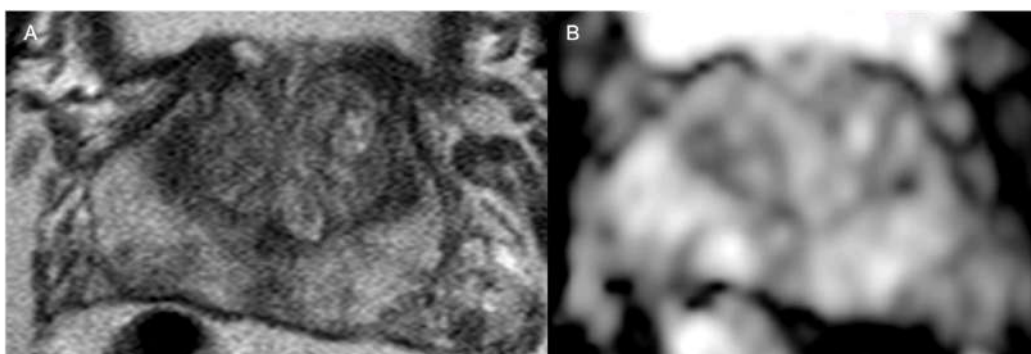


Figura 73 – A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra la zona central de forma bilateral, hipointensa respecte la ZP i, en aquest cas, també respecte la ZT. B) Mapa d'ADC que mostra restricció de la difusió de la zona central.

La utilització de factors b alts millora la caracterització del tumor, distingint entre CP i teixit normal o afeccions benignes (137).

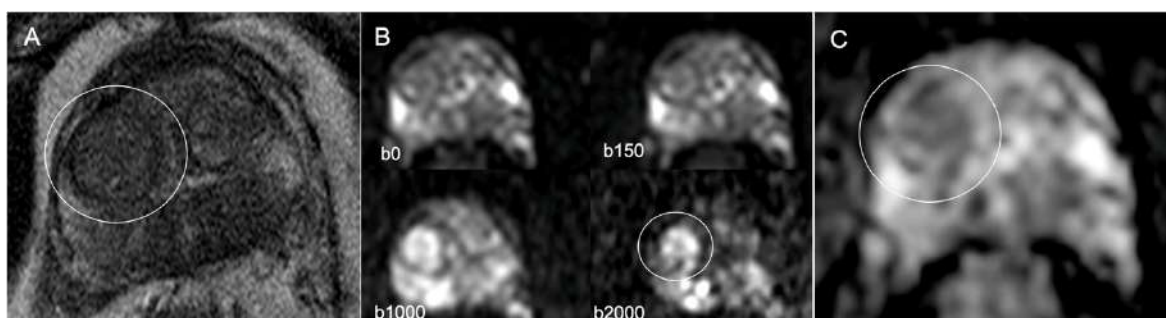


Figura 74 - A) Nòdul estromal hipointens a seqüència ponderada en T2, localitzat a ZT dreta. B) A les imatges font de la RM Difusió amb factor b2000 es mostra hiperintens. C) Presenta moderada restricció de la difusió a mapa d'ADC.



La forma més consistent d'avaluar l'habilitat dels valors d'ADC per estimar la puntuació de Gleason i el percentatge de patró 4 es correlacionar les mesures d'ADC amb les troballes de l'examen patològic de la peça de prostatectomia. Aquesta associació s'ha analitzat a múltiples estudis (136,184–192) i tots coincideixen en que existeix una relació inversa entre el valor de l'ADC i la puntuació de Gleason.

Hi ha diferències histològiques fonamentals entre els càncers de pròstata detectats i els que escapen a la detecció mitjançant la ressonància magnètica .

Dos estudis han investigat el valor de les imatges font de la difusió utilitzant valors b ultra alts ( $b=2000 \text{ s/mm}^2$ ) per localitzar el càncer a la ZT.

Katahira i col·ls van avaluar 201 pacients abans de prostatectomia radical amb RM de 3T utilitzant una bobina de pelvis (259). Tres radiòlegs van interpretar de forma independent tres conjunts d'imatges de manera aleatòria: les imatges T2 i dos conjunts d'imatges difusió de font (DW), una adquirida utilitzant valors  $b = 0-1000 \text{ s/mm}^2$  i una adquirida utilitzant valors  $b = 0-2000 \text{ s/mm}^2$ . L'àrea sota la corba va augmentar de 0.68 per a imatges T2 a 0.76 per a imatges T2 + DW amb valor  $b = 1.000/\text{mm}^2$  i a 0.85 per a imatges T2 + DW amb valor  $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ .

Rosencrantz i col·ls van avaluar 106 càncer ubicats a la ZT amb RM de 3T i bobina de pelvis abans de fer la prostatectomia radical (260). Tres radiòlegs van revisar de forma independent primer les imatges T2, després van incorporar imatges de difusió  $b=1000 \text{ s/mm}^2$  amb el mapa d'ADC associat i, finalment, van incorporar les imatges de difusió  $b=2000 \text{ s/mm}^2$ . La sensibilitat va augmentar del 19.4 al 33.9% per a les imatges T2 i del 50 al 54,8% per a la combinació d'imatges T2 + imatges de difusió  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  ( $p < 0.011$ ) i es va incrementar encara més, del 62,9 al 74,2% ( $p = 0,013$ ), després de la incorporació d'imatges de difusió  $b = 2000 \text{ s/mm}^2$  DW.

Aquests estudis demostren que, encara que la imatge ponderada en T2 continua essent la seqüència dominant en la categoria d'avaluació PI-RADS, els valors b ultra alts ( $b=2000 \text{ s/mm}^2$ ) tenen un valor addicional en la detecció de càncers a la ZT i que la hiperintensitat dins dels tumors amb valor  $b=2000 \text{ s/mm}^2$  pot ser més evident que la disminució de senyal dels tumors al mapa d'ADC.

Encara que la imatge ponderada en T2 continua essent la seqüència dominant per a la puntuació de les lesions localitzades a la ZT a la darrera versió 2.1 del sistema PI-RADS, a la nostra experiència hem vist que l'ús de factors b ultra alts ( $b=2000 \text{ s/mm}^2$ ) té un valor addicional en la detecció de càncers a la ZT i la hiperintensitat dins dels tumors amb valor  $b=2000 \text{ s/mm}^2$  pot ser més evident que la disminució de senyal dels tumors al mapa d'ADC. Això es fa encara més evident amb factor  $b=3000 \text{ s/mm}^2$ .

A la pràctica clínica, la visualització de focus brillants amb valor b ultra alt, ajuda a cridar l'atenció del radiòleg sobre una lesió potencial i desencadena una anàlisi més detallada de la zona mitjançant la resta de conjunt de dades de la RM (261). En aquest sentit, la localització inicial de la regió sospitosa mitjançant les imatges de difusió amb factors  $b=2000 \text{ s/mm}^2$  i  $b=3000 \text{ s/mm}^2$  pot ser útil per augmentar la confiança sobre la presència d'una lesió, fins i tot si la categoria de PI-RADS final està en gran mesura determinada per la imatge ponderada en T2.

#### 6.5.4. Paper de la Espectroscòpia per RM de protó (ERM 1H)

Portar a terme una correcta Espectroscòpia per RM resulta encara més complex que l'estudi multiparamètric habitual.

El paper del tècnic de radiodiagnòstic és fonamental donat que en el moment de processar l'exploració a l'estació de treball, només aconseguirem corbes metabòliques fiables i de qualitat si l'adquisició ha estat l'adequada.

Aquest estudi inclou 120 espectroscòpies. Aquesta xifra proporcionalment és molt més baixa que la de les altres seqüències realitzades per RM als 368 pacients inclosos. Moltes son les causes que han contribuït a aquest desequilibri: 1) La implementació del sistema PI-RADS v2 que l'excloïa com a seqüència de rutina, 2) Les consideracions de tipus cost-benefici i la seva repercussió en la presa de decisions per part dels màxims responsables del Servei 3) La progressiva disminució dels radiòlegs amb interès i coneixement d'aquest tema i 4) La necessitat d'homogeneïtzar el grup d'estudi, que ens va fer prescindir de totes les espectroscòpies prèvies al 2012.

Els nostres resultats demostren que quan l'Espectroscòpia detecta corbes metabòliques tumorals, en la major part dels casos hi ha tumor. També veiem que hi ha una tendència a detectar tumor quan el volum tumoral augmenta, tot i que no resulti estadísticament significativa.

No hem analitzat per separat els diferents quocients metabòlics tumorals que hem detectat per tal d'estudiar específicament la seva relació amb l'agressivitat del tumor.

El que sí hem vist a la pràctica clínica es que quan l'estudi espectroscòpic està ben fet i no mostra quocients tumorals, la probabilitat de tenir càncer de pròstata clínicament significatiu és molt baixa.

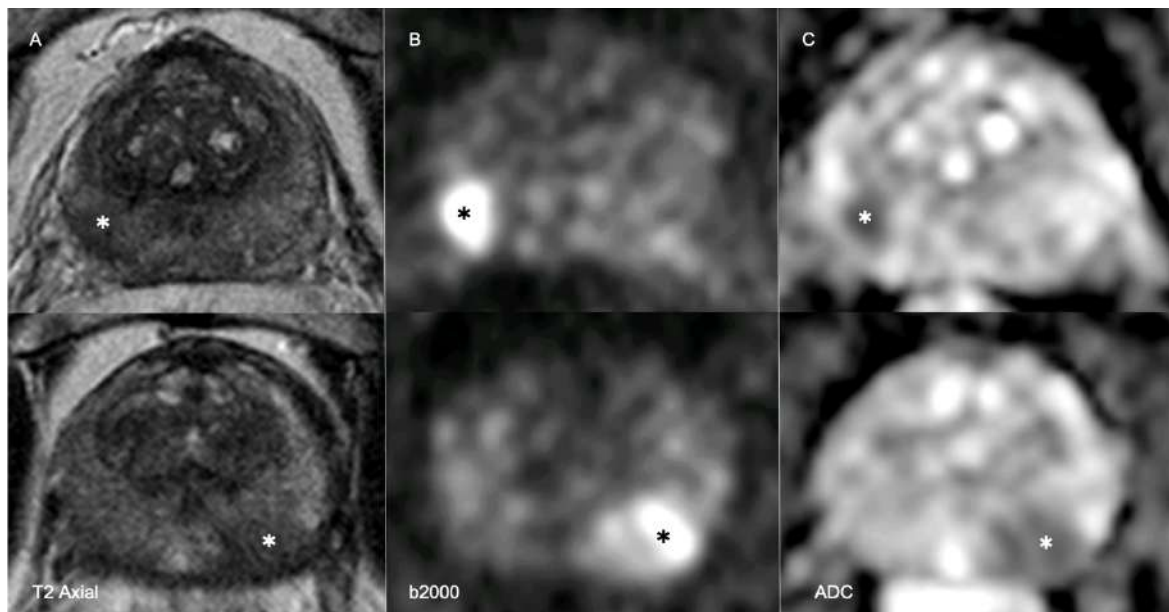
L'estudi de Kobus (180) va permetre confirmar que l'anàlisi de RM per espectroscòpia de protó (ERM 1H) i la imatge ponderada en difusió ofereixen un gran potencial per a una avaluació no invasiva in vivo de l'agressivitat del càncer de pròstata i que ambdós mètodes tenien un rendiment comparable. Tanmateix, encara hi ha un solapament considerable entre el grau d'agressivitat i els valors d'ADC i les ràtios metabòliques, possiblement causat per l'heterogeneïtat tumoral. Tot i que la combinació d'ambdues modalitats no va millorar el rendiment en l'avaluació de l'agressivitat; el millor rendiment de l'estudi metabòlic a la ZT i dels valors de l'ADC a la ZP indiquen que ambdues modalitats podrien tenir un valor complementari.

Ens caldrà investigar més per estudiar com i fins a quin punt aquestes dues modalitats d'imatge funcional i metabòlica ens poden proporcionar informació addicional.

Cal tenir present que l'Espectroscòpia per RM és l'única modalitat de l'estudi de la pròstata per ressonància magnètica que proporciona informació biològica i bioquímica de la glàndula de forma incruenta o no invasiva.

## 6.6. Comparació de la puntuació PI-RADS de la RM amb els resultats AP de les biòpsies i la PR

Està ben documentat que el càncer de pròstata (CP) es presenta com una malaltia multifocal, amb dos o més nòduls tumorals presents a la glàndula prostàtica, en la majoria dels casos (262–265).



*Figura 75 - Home de 68 anys amb PSA de 5 ng/ml i TR negatiu. A) Imatges axials ponderades en T2 que mostren dos focus hipointensos localitzats a ZP posterolateral esquerra i a ZP posterolateral dreta (asteriscs) sense signes conclouents d'extensió extraprostàtica. B) Imatge ponderada en difusió amb factor b2000 que mostra l'elevada intensitat de senyal de les dues lesions. C) Mapa d'ADC que mostra la marcada restricció de la difusió de la lesió menor i la moderada-marcada restricció de la difusió de la lesió més gran. El pacient va ser operat i el resultat AP de la prostatectomia radical va ser d'adenocarcinoma acinar amb focus dominant situat a ZP posterolateral esquerra Gleason 3+4=7 i focus secundari situat a ZP posterolateral dreta Gleason 3+4=7. El volum tumoral total aproximat va ser de 3,2 cc i es van descriure múltiples focus d'extensió extraprostàtica del tumor de predomini esquerre, amb una distància radial màxima de 2 mm. L'estadi patològic va ser pT3a Nx.*

El càncer de pròstata també demostra heterogeneïtat entre diferents nòduls tumorals a la mateixa glàndula prostàtica. Histològicament, diferents nòduls tumorals en la mateixa peça de prostatectomia solen mostrar diferents puntuacions de Gleason (263,266).

En el pla molecular i genètic, Cheng i col·ls (267) van estudiar el patró de pèrdua d'al·lels al càncer de pròstata de pacients amb dos o més focus tumorals i van observar que el patró de pèrdua d'al·lels era diferent entre dos focus diferents a 15 de 18 casos, dada que dona suport a la hipòtesi d'un origen clonal independent dels múltiples focus en un mateix pacient.

L'heterogeneïtat morfològica i genètica del CP multifocal suggereix que diferents lesions de càncer poden tenir diferències biològiques, amb la suposició que alguns focus tumorals són més agressius que d'altres dins de la mateixa glàndula prostàtica.

Per analitzar el PI-RADS al nostre estudi hem seleccionat el que hem considerat la lesió predominant, tot i que hem documentat lesions secundàries i les hem recollit a la base de dades.

Els nostres resultats respecte el PI-RADS mostren que hi ha una relació estadísticament significativa entre totes les variables relacionades amb les biòpsies i la categorització PI-RADS per RM.

El sistema PI-RADS va arribar per ordenar, estandarditzar i millorar els informes radiològics de la RMmp, però en cap cas ha de limitar la nostra capacitat diagnòstica per interpretar les alteracions que veiem per RM.

### 6.7. Volum tumoral i fals-negatius per RM

Independentment de la qualitat de la imatge de RM i de les habilitats interpretatives o expertesa del radiòleg, es coneix l'existència de limitacions de la imatge de RM. Aproximadament del 5% al 20% de les lesions que alberguen càncers clínicament significatius són invisibles o molt subestimades per la imatge de RM (268–271).

Alguns centres reporten ràtios de fals-negatius de la RM del 30%, però el més habitual és que aquesta taxa sigui del 5% al 15%.

Aquests resultats fals-negatius s'ha descrit que es produeixen quan els focus tumorals estan separats per mostres de teixit normal i, per tant, el tumor fa una mitjana de volum fins al punt que no es distingeix del teixit normal. Això vol dir que, si només es fa una imatge de RM per guiar les biòpsies, es perdrà una minoria important de tumors clínicament significatius. Així, malgrat la millora que proporciona la guia de la biòpsia per imatge, hi ha una recomanació general per tal de que s'incloguin també biòpsies aleatòries juntament amb les biòpsies dirigides. Aquesta recomanació sol produir més passos d'agulla de biòpsia que abans, d'una mitjana de 12 a una mitjana de 18 amb guia d'imatge (2 biòpsies a cada focus detectat per RM, amb un nombre mitjà de 3). Naturalment, això genera més oportunitats de que el pacient presenti sagnat i/o infecció.

Un indicador esperançador és que els estudis d'imatge de RM completament negatius tenen un risc molt baix (<5%) d'amagar càncers clínicament significatius. Però, els estudis d'imatge prostàtica per RM completament negatius són relativament poc freqüents.

La RMmp també ofereix una forma més precisa d'estimar el volum tumoral que l'estadificació convencional. Bratan i col.ls (216) van examinar una cohort de 202 homes que es van sotmetre a RMmp abans de la prostatectomia i van demostrar que les estimacions de volum de la RMmp eren més precises per als tumors amb escales de sospita de Likert més altes i una puntuació de Gleason superior o igual a 7.

No obstant això, respecte el volum tumoral hi ha estudis que han demostrat les limitacions de la imatge ponderada en difusió a l'hora d'estimar el volum tumoral i que indiquen que els límits dels tumors són difícils de detectar. L'extensió tumoral més enllà dels límits de la porció visible del tumor per RM es dispersa de forma característica, amb

un patró histològic infiltratiu que impedeix la seva identificació de forma fiable per qualsevol modalitat d'imatge (272,273).

Les dades del nostre estudi mostren que a mida que augmenta el volum tumoral augmenta la hipointensitat de senyal al mapa d'ADC de la RM Difusió de forma estadísticament significativa. També mostren que quan augmenta el volum tumoral augmenta la intensitat de senyal dels tumors amb factors b2000 i b3000 de la RM Difusió seguint una tendència rellevant, si bé no estadísticament significativa.

També mostren que existeix una associació estadísticament significativa entre el volum tumoral i els diferents valors de PSA de forma que a mida que augmenta el volum tumoral augmenten els valors de PSA.

No hem trobat una relació estadísticament significativa entre la positivitat o no de l'estudi dinàmic amb contrast i el volum tumoral.

A més d'aquests resultats fals-negatius, la imatge RM presenta molts resultats fals-positius relacionats amb malaltia prostàtica no tumoral coexistent com ara infecció, inflamació, traumatisme previ i hiperplàsia. Això és especialment cert a la zona de transició.

## **6.8 Aportació del la RM en l'estadificació loco-regional dels pacients amb càncer de pròstata**

És important intentar fer una estadificació precisa del càncer de pròstata, perquè les decisions sobre el tractament es basen principalment en l'extensió local del càncer de pròstata (EEP i invasió de VS) i en la presència de malaltia metastàtica (limfàtica o hematògena). Cal definir si la malaltia està òrgan confinada o si està estesa només de forma local.

Amb el paper emergent de la RMmp, el paradigma actual de l'estadificació del càncer de pròstata està canviant, i s'emfatitza en la incorporació de la RMmp als nomogrames d'estadificació clínica. En els darrers anys, hi ha hagut un creixement ràpid de publicacions que demostren la utilitat potencial de la RMmp en l'estadificació del càncer de pròstata. Per exemple, un estudi retrospectiu realitzat el 2012 amb 388 homes amb càncer de pròstata de baix risc clínic va demostrar que la RMmp d'1.5T i de 3T amb bobina endorectal ajudava a predir els resultats de la biòpsia confirmatòria i permetia per tant estratificar millor els pacients elegibles per a la vigilància activa versus tractament radical (274).

La RMmp té el potencial de superar moltes de les deficiències associades als sistemes de biòpsia TR i ha demostrat ser valuosa per millorar la detecció de malalties de grau superior (grau histològic de Gleason) i malalties en estadis superiors (extensió extraprostàtica i volum tumoral), oferint així un quadre clínic més complet per a la presa de decisions clíniques.

També hi ha hagut diversos estudis recents que mostren els beneficis de la RMmp en comparació amb els nomogrames d'estadi clínic en la predicció de la malaltia òrgan confinada. Un grup d'autors van demostrar que la precisió predictiva de la RMmp era significativament superior a les taules de Partin en la predicció de la malaltia òrgan confinada, amb un valor predictiu positiu del 91,2% i un valor predictiu negatiu del 89,7% (210). Estudis similars han demostrat que l'addició de la RM preoperatòria als nomogrames clínics millora la precisió predictiva per a la detecció de l'EEP en comparació amb els nomogrames clínics sols (211–213).

Gupta i col·ls en un estudi més recent amb 158 pacients van validar l'estadificació amb RMmp com una prova independent valuosa per predir la malaltia òrgan confinada (ASC 0,88) en comparació amb les taules Partin (ASC 0,70) (275).

La RMmp millora també l'avaluació de la glàndula anterior, la detecció de malaltia no òrgan confinada i millora l'estimació del volum tumoral.

Kongnyuy i col·ls (215) van mostrar el valor de la RMmp en la detecció de lesions de localització anterior que la biòpsia TR no detectava i que en la majoria dels casos representaven el tumor de grau més alt de la glàndula.

Tant els càncers localitzats a la ZP com els ubicats a la ZT es poden estendre a través dels límits anatòmics. El comportament invasiu es detecta quan hi ha una extensió dins de la glàndula a través de les parts regionals de la pròstata, cap a les vesícules seminals o fora de la glàndula (EEP).

La pseudocàpsula envolta tota la pròstata, es barreja anteriorment amb l'EFMA i presenta dos defectes destacables:

1. A l'àpex prostàtic hi ha un defecte anterior i lateral (46,276) on l'estroma prostàtic es barreja amb les fibres musculars de l'esfínter urinari. Resulta difícil definir els límits exactes de la pròstata en aquesta àrea (46,52) problema que constitueix un repte pel patòleg valorar l'estadi patològic del càncer de pròstata en aquesta regió (49,277). La zona trapezoïdal es un àrea de debilitat anatòmica que està vorejada ventralment per la uretra membranosa, dorsalment per la fàscia de Denonvilliers i pel recte, cranialment per l'àpex prostàtic (PZ) i caudalment pel múscul recte-uretral. Quan el càncer de pròstata sorgeix a prop de l'àpex de la glàndula, pot envair l'espai extraprostàtic en un primer moment a través de la zona trapezoïdal.
2. El segon defecte es localitza a la base de la glàndula, al coll vesical i al punt on penetren a la ZC les vesícules seminals i els conductes deferents per formar els conductes ejaculadors.

Aquest punt s'anomena "bec" de les vesícules seminals i representa una altra zona de debilitat anatòmica per l'absència de pseudocàpsula (46).

Actualment, la RM multiparamètrica és la modalitat d'imatge més precisa per estadificar el càncer de pròstata de forma preoperatòria (278).



Per l'estadificació local, la seqüència ponderada en T2 és la més important donat que és la que té la millor resolució espacial.

Tanmateix, no és possible establir una precisió global única de la RMmp per a l'estadificació del càncer de pròstata a causa d'una divergència molt àmplia entre els estudis publicats (279).

Per RM la pseudocàpsula apareix com una fina línia hipointensa en T2 que envolta la pròstata i serveix com a referència per valorar l'extensió extraprostàtica del tumor (99). A la literatura més moderna no hi ha revisions que defineixin el percentatge de visualització completa de la pseudocàpsula prostàtica. A l'estudi amb contrast la pseudocàpsula demostra captació tardana i persistent.

### 6.8.1. Estadi T2

L'estadi patològic T2 indica que la malaltia està òrgan confinada i no infiltra la pseudocàpsula periprostàtica (214).

La 7a edició del sistema d'estadificació de l'AJCC TNM subdivideix la malaltia pT2 en tres categories: pT2a, pT2b i pT2c, determinades per la participació de la meitat d'un costat de la glàndula (pT2a), més de la meitat d'un costat (pT2b) i la participació d'ambdós costats de la pròstata (pT2c). Diverses anàlisis de dades retrospectius han qüestionat la utilitat d'aquesta subdivisió. S'ha trobat una evidència de dades suficient que justifica la unificació del les tres categories en una sola (87).

La marcada delimitació de la pseudocàpsula prostàtica a les seqüències ponderades en T2 resulta crucial per determinar si el tumor es troba òrgan-confinat (estadi  $T \leq 2$ ) o s'estén per fora de la glàndula (estadi  $T \geq 3$ ).

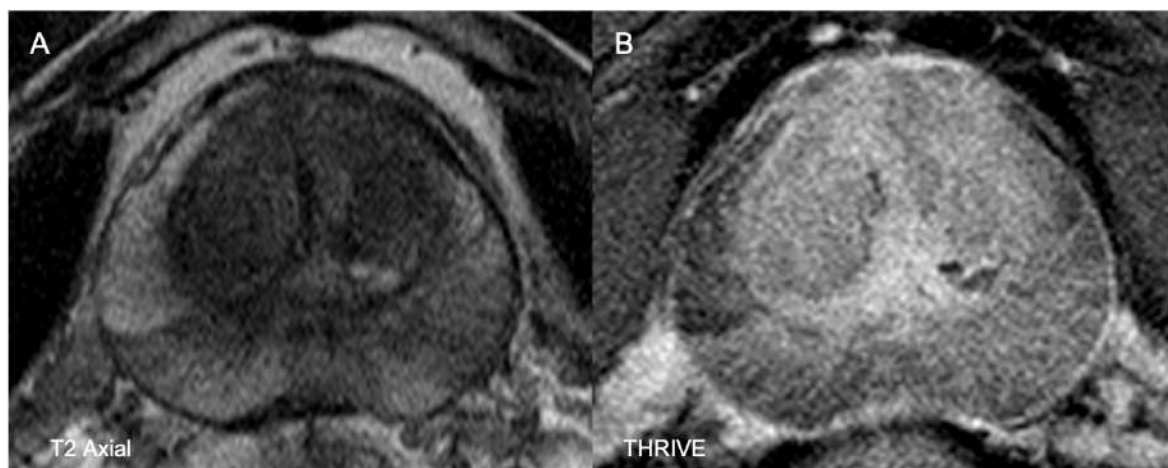
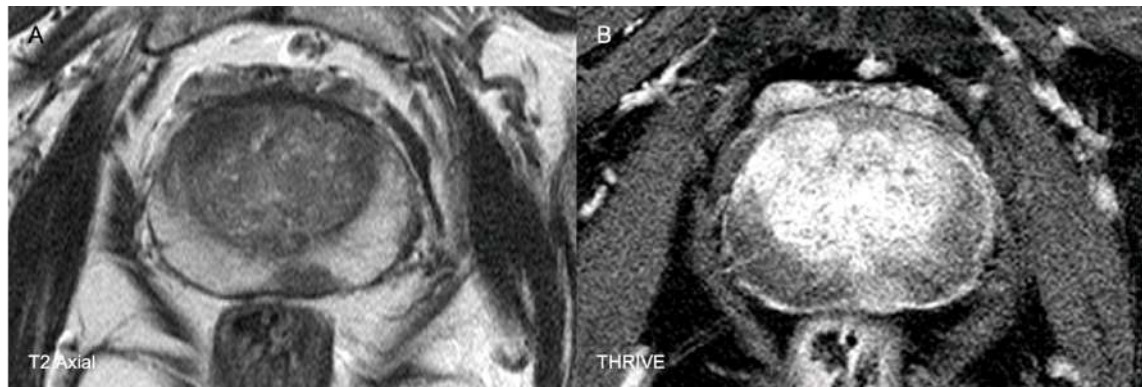


Figura 76 – A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra la fina línia hipointensa que envolta la glàndula i que correspon a la pseudocàpsula. B) Seqüència axial amb contrast THRIVE que mostra com el teixit periprostàtic que configura la pseudocàpsula capta contrast de forma tardana i dibuixa una línia hiperintensa.

Quan la seqüència ponderada en T2 queda “moguda” per moviment peristàltic i/o per moviment del pacient durant l'adquisició, resulta borrosa o desdibuixada i limita la nostra

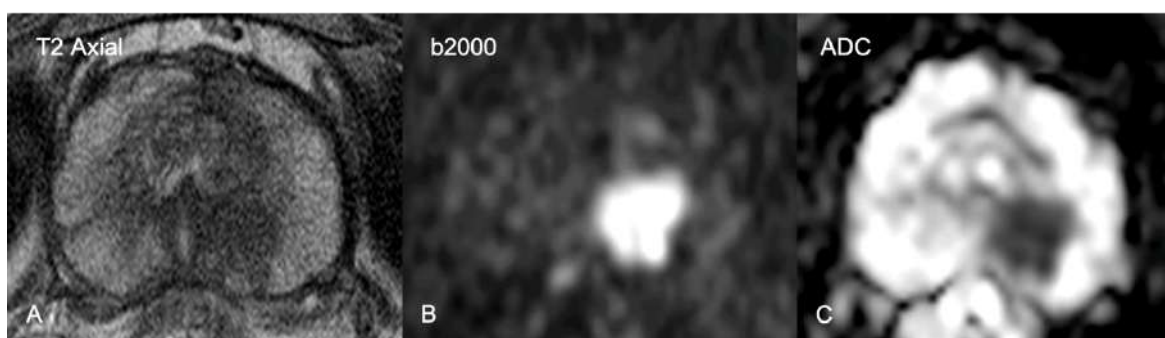
precisió. Per això cal insistir tant en la tècnica de l'estudi i en l'administració d'un agent espasmolític.

Per les raons anteriors, la seqüència amb contrast THRIVE que mostra de forma precisa la captació de la pseudocàpsula, ens pot ajudar a determinar la presència o no d'extensió extraprostàtica.



*Figura 77 - ADC Acinar i Ductal estadi T2. Home de 70 anys amb antecedent de biòpsia sistemàtica prèvia negativa i PSA de 15.6 ng/ml. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra àrea hipointensa a ZT anterior dreta i nòdul hipointens a ZP posteromedial esquerra de sector mig glandular de 10 mm. S'aprecia la fina línia hipointensa perilesional posteromedial corresponent a la pseudocàpsula. B) Seqüència THRIVE que mostra realç vascular d'ambdues lesions i captació de la pseudocàpsula periprostàtica. Diagnòstic AP d'adenocarcinoma acinar amb component de diferenciació ductal i component de carcinoma intraductal Gleason 4+5=9 als dos focus. Estadi patològic pT2 Nx i volum tumoral aproximat d'1.74cc.*

En els pacients amb malaltia estadi T2, la dissecció dels ganglis limfàtics revela metàstasi en un 10 a un 25% dels casos (280). S'ha demostrat que la història natural del càncer de pròstata T2 està associada a progressió local als 10 anys en el 66% dels pacients i a progressió a malaltia metastàtica en el 33% dels pacients diagnosticats (281).



*Figura 78 - Pacient estadiat per RM com T2-T3 N0. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra lesió hipointensa a ZP posteromedial dreta. B) Imatge ponderada en difusió amb factor b2000 que mostra la marcada intensitat de senyal de la lesió. C) Mapa d'ADC que indica una marcada restricció de la difusió de la lesió. El diagnòstic patològic va ser adenocarcinoma acinar amb un 70% d'adenocarcinoma ductal. L'estadi patològic va ser pT3a N0 i es descriu EEP amb una distància radial màxima focal de 0.1mm. El volum tumoral aproximat va ser de 5cc.*

### 6.8.2. Estadi T3a

La 8a edició del sistema d'estadificació de l'AJCC TNM subdivideix la malaltia pT3 en dues categories: la categoria pT3a es defineix per la presència d'invasió extraprostàtica a qualsevol localització i la presència d'invasió de vesícula seminal es defineix com pT3b, tingui o no associada extensió extraprostàtica. La invasió de la vesícula seminal indica infiltració tumoral de la paret de la vesícula seminal. Cal diferenciar-la de la invasió de teixits tous que envolta la vesícula seminal i que es categoritza com pT3a.

La *International Society of Urological Pathology* (ISUP) defineix l'EEP com "la presència de tumor més enllà dels límits de la pròstata" (219). Tot i que es una definició aparentment senzilla, l'EEP pot ser extremadament difícil de diagnosticar tant en RMmp com als espècimens patològics perquè la pròstata no té una veritable "càpsula" i determinar la frontera entre el parènquima prostàtic i el teixit periprostàtic és una mica arbitrària.

Un dels punts de decisió més importants en el maneig del càncer de pròstata és la detecció de signes de malaltia localment avançada (T3) versus malaltia òrgan confinada (T2 o inferior). La detecció d'EEP, invasió de vesícules seminals i afectació dels feixos neurovasculars, no només afecta els resultats, sinó que també pot alterar l'enfocament quirúrgic.

La longitud del contacte pseudocapsular a les imatges ponderades en T2 ha estat demostrat recentment com un dels criteris més sensible per la detecció d'EEP amb una variabilitat reduïda entre lectors comparada amb interpretacions més subjectives, utilitzant longitud de tall de 10 mm per EEP amplia i de 6 mm per EEP focal (282). Un estudi similar va demostrar que la longitud del contacte tumoral amb la pseudocàpsula (amb un valor de tall de 12,5 mm) era un predictor independent d'EEP amb un àrea sota la corba de 0.71 (283).

La valoració de l'EEP del tumor amb imatge multiparamètrica augmenta la precisió diagnòstica. Un estudi de Blonch i col·ls (284) va reportar un augment significatiu de la sensibilitat (>25%) amb una precisió del 95% en la detecció d'EEP quan s'utilitzava un enfocament multiparamètric, comparat amb la seqüència ponderada en T2 sola.

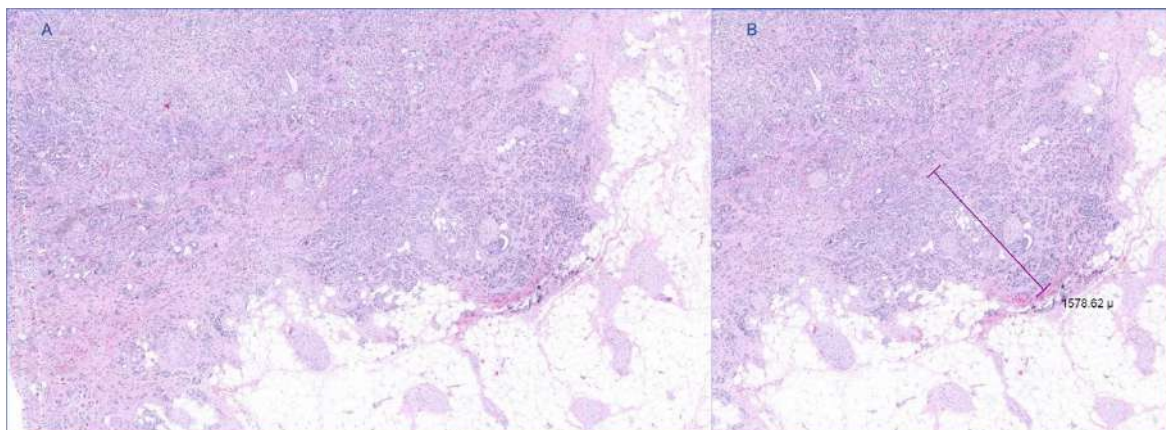
La seqüència ponderada en difusió també ha mostrat ser un marcador independent en l'avaluació específica de costat de l'EEP amb una precisió comparable al T2, un millor acord entre lectors i una major sensibilitat en la valoració d'EEP subtil (<2 mm) (285). Més recentment Woo i col·ls van demostrar que la imatge ponderada en difusió afegeix valor incremental en la detecció d'EEP quan la sospita es baixa a les imatges ponderades en T2 (286).

Un estudi prospectiu realitzat el 2012 a 104 pacients sotmesos a PR va mostrar que la RMmp alterava la planificació quirúrgica inicial respecte la preservació de feixos neurovasculars un 27% de les vegades, i va conduir a la preservació dels feixos neurovasculars en 17 pacients de 104 i a la no preservació de feixos neurovasculars en 11 pacients, fet que demostra la habilitat de la RMmp de predir de forma precisa la infiltració dels feixos neurovasculars(287). De forma similar, un estudi més recent de 122 pacients als que es van practicar una RMmp de 3T amb bobina endorectal va mostrar que les decisions de tractament es van modificar després de l'estudi en un 9% dels pacients de baix risc, en un 18% dels pacients de risc intermedi i en un 33% dels pacients l'alt risc (288).

Una metaanàlisi recent de 75 estudis, que incorporava 9796 pacients, va informar de sensibilitats del 50% i especificitats del 90% per a la detecció d'EEP i invasió de vesícules seminals (221). Es van obtenir resultats similars en una revisió sistemàtica més recent de 62 estudis per a la detecció d'EEP o invasió de vesícules seminals, tot i que la heterogeneïtat significativa entre els estudis d'aquestes anàlisis pot limitar la generalització (289).

Els càncers de pròstata en estadi T3 tenen un pitjor pronòstic en comparació amb la malaltia òrgan confinada. Tanmateix, atès que la prostatectomia radical ofereix resultats oncològics prometedors en pacients amb malaltia patològica T3, la RM preoperatòria pot ser útil tant per predir la presència d'extensió extraprostàtica com per proporcionar informació sobre la ubicació de l'extensió extraprostàtica per tal de que l'uròleg pugui fer una bona planificació quirúrgica. Depenent de la profunditat de l'afectació extraprostàtica, la metàstasi a ganglis limfàtics es produeixen en fins a un 50% de casos.

Per anatomia patològica, l'EEP augmenta el tumor a pT3a (EEP o invasió microscòpica del coll de la bufeta urinària) o pT3b (invasió de VS) (207).



*Figura 79 - . Extensió extraprostàtica (EEP). A) Interfase pròstata i teixit periprostàtic que mostra àrea d'extensió extraprostàtica que s'estén i ocupa el teixit periprostàtic. B) Detall que mostra la mesura d'aquesta extensió extraprostàtica o distància radial màxima que és d'1,578 mm.*

En comparació amb la malaltia estadi pT3b, la detecció de malaltia pT3a subtil en forma d'invasió microscòpica a la RMmp és menys fiable , amb algunes sensibilitats reportades tan baixes com del 43% en centres acadèmics i un 12,5% en la pràctica comunitària (290).

Això es pot explicar per les raons prèviament esmentades i en part també perquè la invasió de VS es produeix en tumors agressius o en estadi avançat, mentre que els tumors menys agressius poden mostrar només signes subtils d'EEP.



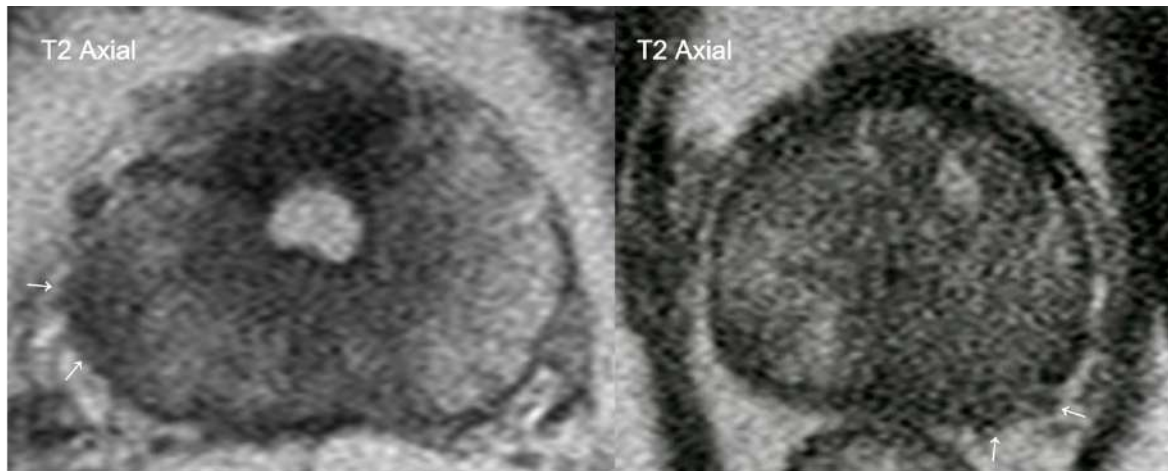


Figura 80 - Exemples d'estadi T3a per RM. Imatges axials ponderades en T2 de dos pacients diferents que mostren disrupció de la pseudocàpsula per extensió extraprostàtica (EEP) del tumor classificable com T3 (sagetes).

Els signes d'EEP a imatges ponderades en T2 inclouen: feixos neurovasculars asimètrics, engruixits o irregulars, bombament de la pseudocàpsula, marges irregulars o espiculats, obliteració de l'angle recte-prostàtic, interfície tumor-pseudocàpsula > 10 mm, disrupció pseudocapsular amb malaltia extraprostàtica mesurable o invasió de la paret vesical (98).

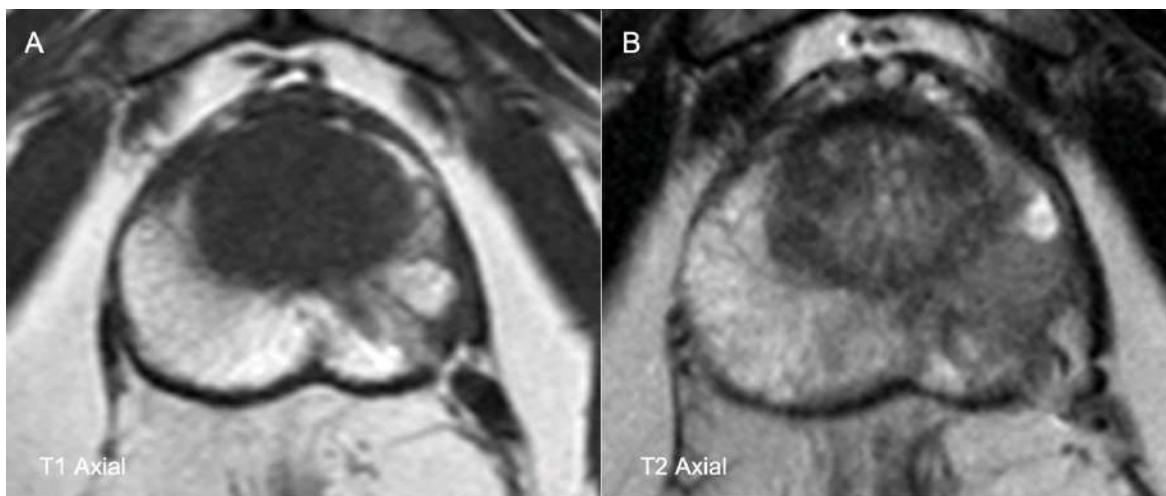
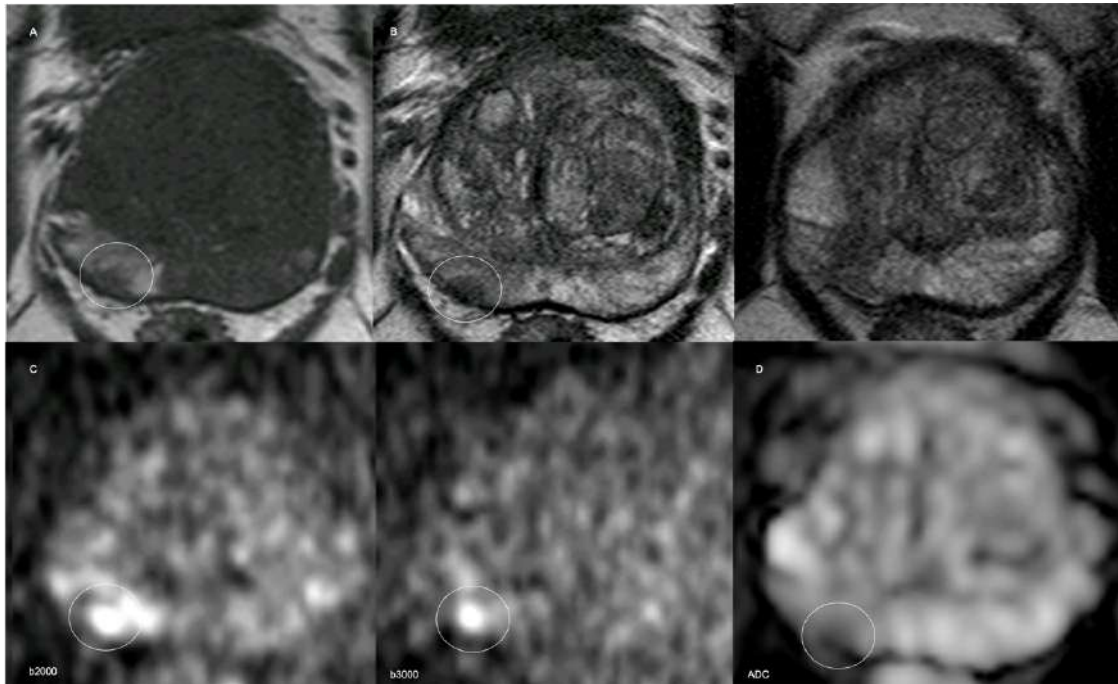


Figura 81 - Exemple de distorsió morfològica i alteració de senyal a ZP esquerra secundària a la biòpsia. A) Imatge axial ponderada en T1 que mostra importants canvis hemorràgics a la ZP de forma bilateral. B) Imatge axial ponderada en T2 que mostra distorsió de la superfície esquerra de la glàndula i alteració de senyal.

També els canvis inflamatoris i hemorràgics que es produeixen després d'una biòpsia prostàtica alteren el senyal a les seqüències ponderades en T1 i T2 i poden distorsionar la morfologia i senyal tant de la superfície prostàtica com del teixit periprostàtic, especialment valorables a les seqüències ponderades en T2. L'hemorràgia escurça el T2 i pot generar problemes en la interpretació de les imatges ponderades en T2.

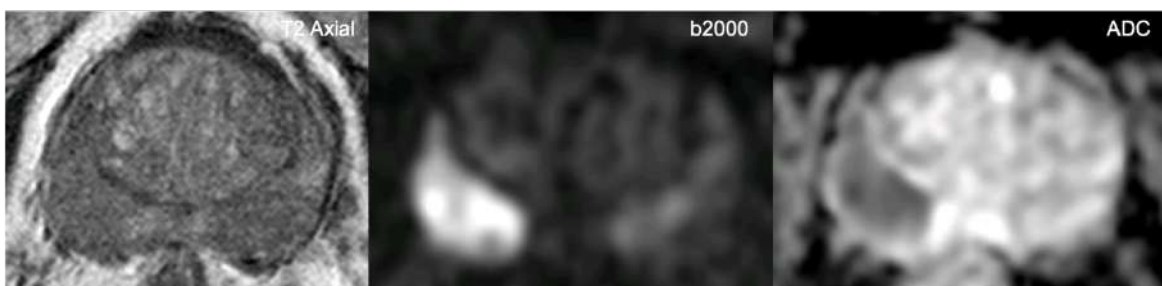
Com ja s'ha esmentat prèviament, la presència de més citrat a la zona perifèrica, donades les seves propietats anticoagulants, perllonga els canvis de senyal i les hemorràgies triguen més a desaparèixer a la ZP que a la ZT (119,120).

Els canvis resultants a la imatge son més evidents a la ZP i poden persistir durant moltes setmanes i mesos, podent amagar el tumor o suggerint erròniament la presència d'extensió extraprostàtica (EEP) (120).



*Figura 82 – Exemple del “signe de la sang”. Home de 66 anys amb PSA de 5,3 ng/ml, índex sèric de PSA del 21% i TR negatiu. La RM mostra focus PI-RADS 4 localitzat a ZP posterolateral de sector mig dret. A) Imatge axial ponderada en T1 que mostra canvis hemorràgics a ZP dreta que respecten el focus tumoral (cercle). B) Imatges axials ponderades en T2 que mostren canvis de senyal a ZP de sector mig dret on observem petit nòdul hipointens (cercle). C) Imatges ponderades en difusió amb factors b2000 i b3000 que mostren focus nodular hiperintens (cercles) a ZP posterolateral de sector mig dret. D) Mapa d'ADC que mostra discreta-moderada restricció de la difusió del nòdul descrit (cercle). Es va fer prostatectomia radical i el resultat AP va ser d'adenocarcinoma acinar Gleason 3+4=7 i l'estadi patològic va ser pT2 Nx.*

L'extensió extraprostàtica va resultar ser un predictor significatiu independent a una anàlisi multivariant (88).



*Figura 83 - ADC Acinar i Ductal (component de diferenciació ductal del 80%). Neoplàsia que afecta ZP dreta posteromedial i posterolateral i mostra disrupció de la pseudocàpsula periprostàtica per extensió extraprostàtica a la*



*seqüència axial ponderada en T2. La seqüència de RM Difusió amb factor b2000 mostra una hiperintensitat de senyal predominant de la neoplàsia. El mapa d'ADC mostra una marcada restricció de la difusió de la tumoració.*

Els nostres resultats mostren que la RM sobreestima l'estadi T a 12 de 165 pacients, el que correspon a un 7.27%. També indiquen que la RM subestima l'estadi T a 29 de 165 pacients, el que correspon a un 17.58%.

L'estadificació del tumor T per part de la RM concorda amb l'estadificació patològica T (pT) de l'anatomia patològica en 124 pacients de 165, dada que correspon a un 75.15%.

Quan vàrem analitzar la relació entre els canvis hemorràgics a la RM a causa de la biòpsia prèvia i la presència d'una discordança en l'estadificació del 24.85%, el resultat van indicar que els estudis per RM amb presència de sang a la pròstata tendien a generar més errors en l'estadificació, però l'associació no va resultar estadísticament significativa.

El que no vàrem analitzar és la repercussió dels canvis glandulars i a la pseudocàpsula periprostàtica que es produeixen després de la biòpsia, i que pensem alteren la capacitat diagnòstica de la RM.

Després del Gleason, l'estadi patològic a la peça de prostatectomia es el factor pronòstic més important per predir recurrència i mortalitat específica (87) i és per això que insistim en la necessitat de millorar els nostres resultats. Ens pot ajudar a aconseguir-ho fer la RM abans de la biòpsia, millorar la qualitat tècnica de l'estudi i aprofitar la informació de la seqüència THRIVE.

Els feixos neurovasculars dors-laterals de la pròstata també poden constituir vies per a la propagació del càncer de pròstata fora de la pseudocàpsula (50). Els feixos neurovasculars (FNV) es disposen postero-lateralment a la pròstata, a les 5 hores i a les 7 hores de forma bilateral.

Les imatges de RM poden delimitar aquestes àrees que mostren senyal grassa i contenen estructures hipointenses puntiformes de petita mida que corresponen a una combinació de vasos i feixos de nervis que discorren perpendicularment al pla de la imatge. Configuren dues àrees triangulars entre les capes de la fàscia periprostàtica que son amples a la base i s'estrenyen cap a l'apex (58).

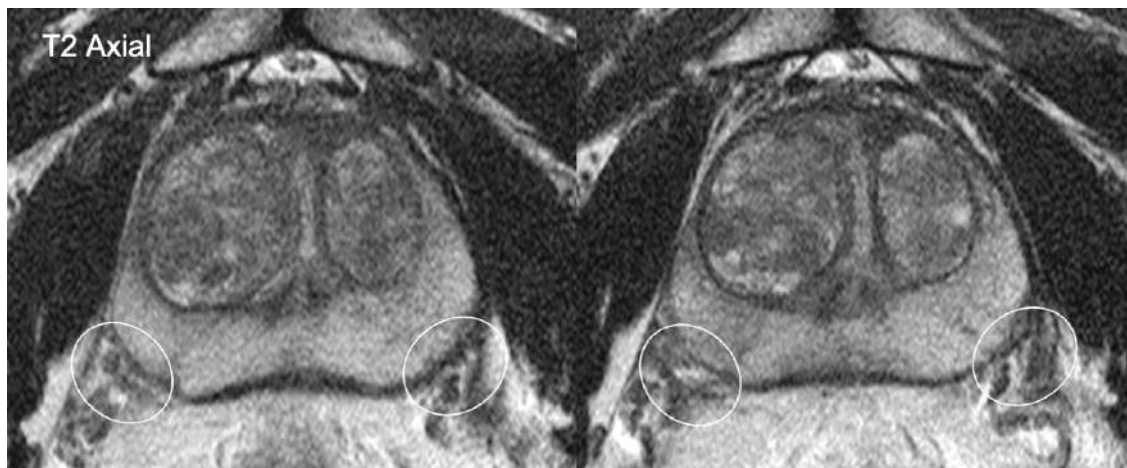


Figura 84 - Imatges axials ponderades en T2 que mostren els feixos neurovasculars bilaterals disposats posterolateralment, als dos costats de la pròstata (cercles).

La pròstata presenta una rica innervació simpàtica i parasimpàtica derivada del plexe pelvià (291). Aquests nervis discorren amb branques de l'artèria capsular i penetren la pròstata. Les fibres parasimpàtiques van a l'acín i estimulen la secreció i les fibres simpàtiques causen la contracció de la "pseudocàpsula" i del múscul llis intraprostàtic (66). Immediatament per fora de la pròstata i de forma bilateral, els feixos neurovasculars discorren dors lateralment a l'àpex, la porció mitja i la base (292).

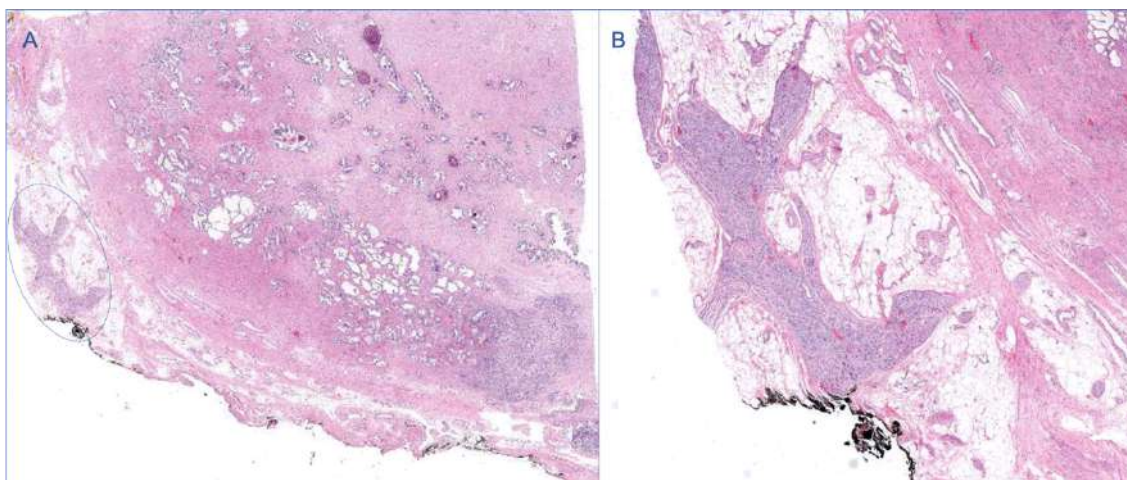


Figura 85 - Plexe parasimpàtic. A) Secció fina corresponent a un quadrant posterolateral dret de la glàndula prostàtica que mostra teixit glandular i estromal i a la perifèria s'aprecia la pseudocàpsula periprostàtica destacant una àrea marcada amb una el·lipse que correspon a plexe parasimpàtic. B) Aproximació de la imatge anterior centrada a la xarxa de teixit parasimpàtic formada per ganglis i nervis.

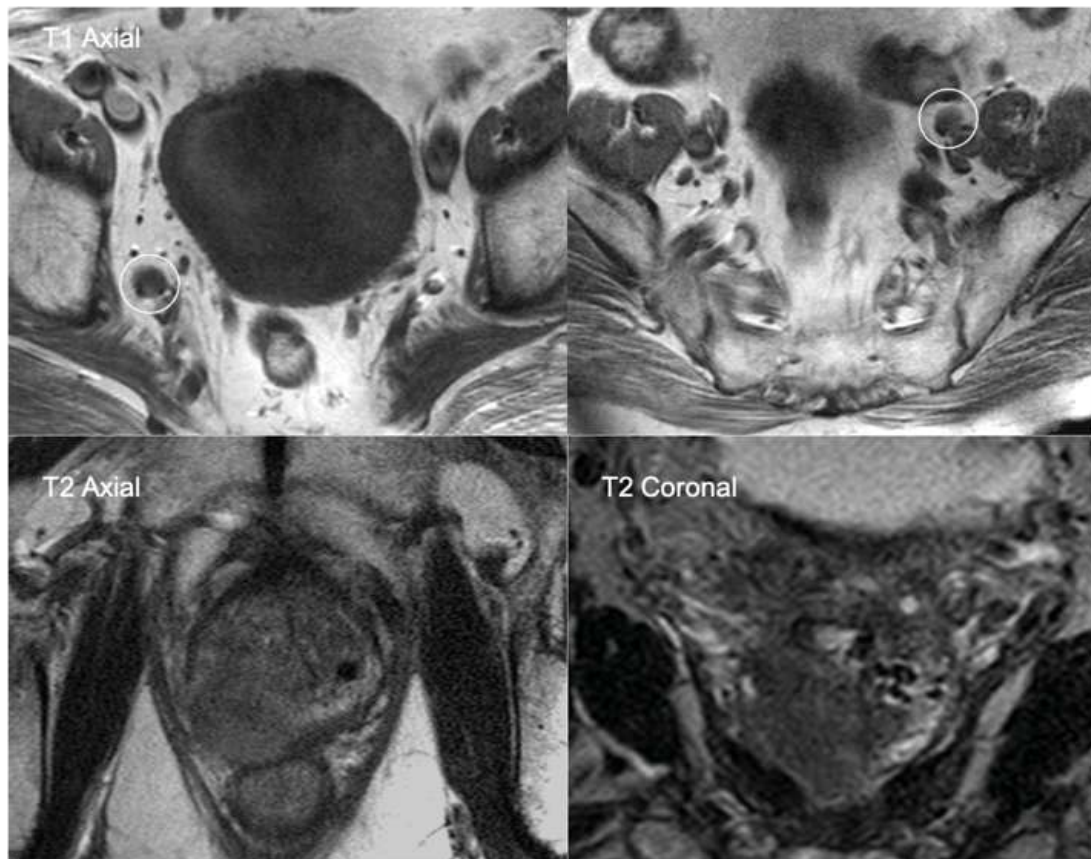
També discorren dors lateralment els nervis que innerven els cossos cavernosos i estan implicats en la potència (nervis cavernosos). Aquests nervis no són ressecats en la prostatectomia radical preservadora de nervis quan la intenció es preservar la potència sense comprometre l'extirpació del càncer (293–295).

La cirurgia amb intenció de preservar la funció erètil després de la prostatectomia intentarà com a mínim preservar els plexes neurovasculars a les 5 hores i les 7 hores, així com la fàscia lateral i la fàscia de Denonvillier circumdants.

A l'estudi per RM cal informar si la lesió que detectem es troba propera o contacta amb els feixos neurovasculars i si veiem alteracions morfològiques i/o funcionals que indiquen infiltració unilateral o bilateral.

La invasió limfovascular es pot veure entre el 5-53% de les peces de prostatectomia radical. Segons alguns estudis es un factor predictiu independent de l'evolució, però no hi ha molta homogeneïtat entre els resultats (296).

La mida tumoral té una importància pronòstica però no ha estat establerta com un factor predictor independent (297).



*Figura 86 - Exemple d'estadi T3a N1. Les imatges axial i coronal ponderades en T2 mostren la presència d'un tumor centrat a ZP posterior dreta amb comportament expansiu o exofític, que envaeix el teixit periprostàtic i contacta amb la paret anterior del recte sense envair-lo. Les imatges axials ponderades en T1 (imatges superiors) mostren un gangli obturatriu dret i un ilíac extern esquerre que van resultar patològics (cercles).*

La invasió perineural s'observa en el 90% de les peces i amb dificultat a les biòpsies i, actualment, no té valor predictiu en l'evolució de la malaltia (298).



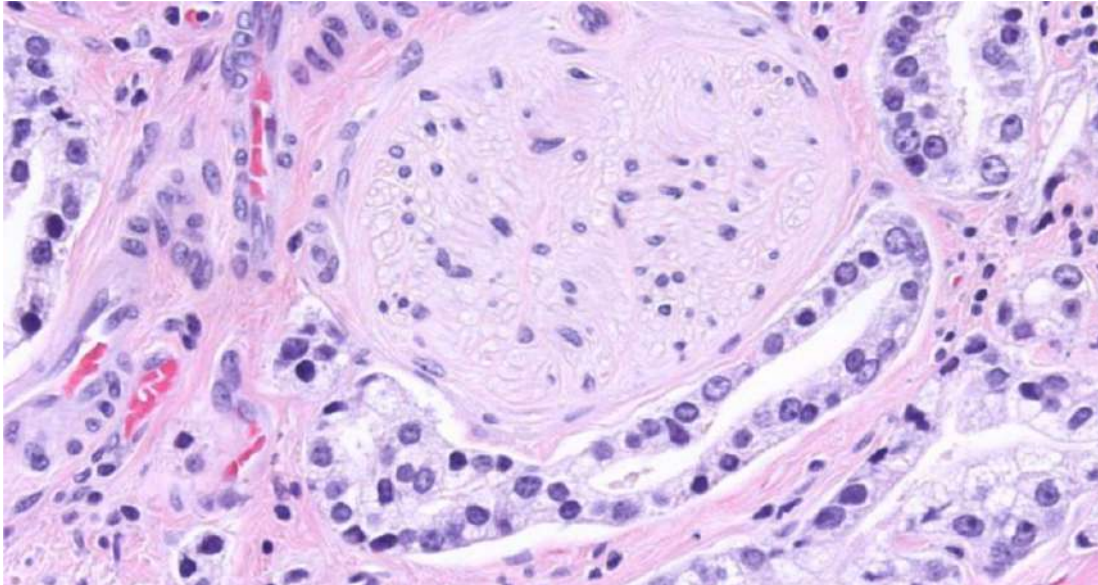


Figura 87 – Exemple anatomopatològic d'infiltració perineural. Podem observar la imatge d'un nervi i observem la beina que l'envolta i que correspon al perineuri. Les cèl·lules tumorals envolten el perineuri i el dissequen.

A la 7a edició de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system* ja s'inclou la invasió microscòpica del coll vesical (tumor detectat al coll vesical/seccions marginals proximals) com estadi pT3a i aquest canvi roman a la 8a edició (214).

La dissecció de ganglis limfàtics pelvians és la tècnica estàndard utilitzada per determinar la presència de metàstasi ganglionar. S'informa del nombre de ganglis extrets i dels nombre de ganglis amb infiltració tumoral.

La congestió vascular venosa periprostàtica pot condicionar i distorsionar la morfologia de la superfície prostàtica i generar dubtes diagnòstics en el moment d'estadificar. L'estudi amb contrast ajuda a diferenciar els vasos periprostàtics dels possibles focus d'EEP i permet detectar adenopaties periprostàtiques que estiguin molt properes als vasos adjacents.

### 6.8.3. Estadi T3b

La invasió de les vesícules seminals es un altre factor determinant de la supervivència específica després de la prostatectomia (299). S'identifica en 3,3-7,6% de les peces i constitueix un factor pronòstic advers, amb un període de recurrència lliure de malaltia als 5 anys de 36,1-45% (300) i recurrència bioquímica del PSA als 10 anys entre el 19-28% (301).

Els criteris indicatius d'invasió de vesícules seminals inclouen hipointensitat de senyal focal o difusa en seqüències ponderades en T2 i/o captació anòmla del contrast dins i/o al llarg de les vesícules seminals, restricció de la difusió, obliteració de l'angle entre la base de la pròstata i la VS i la demostració d'extensió directa del tumor des de la base de la pròstata cap a dins i als voltants de les VS (PI-RADS v2.1) (205).

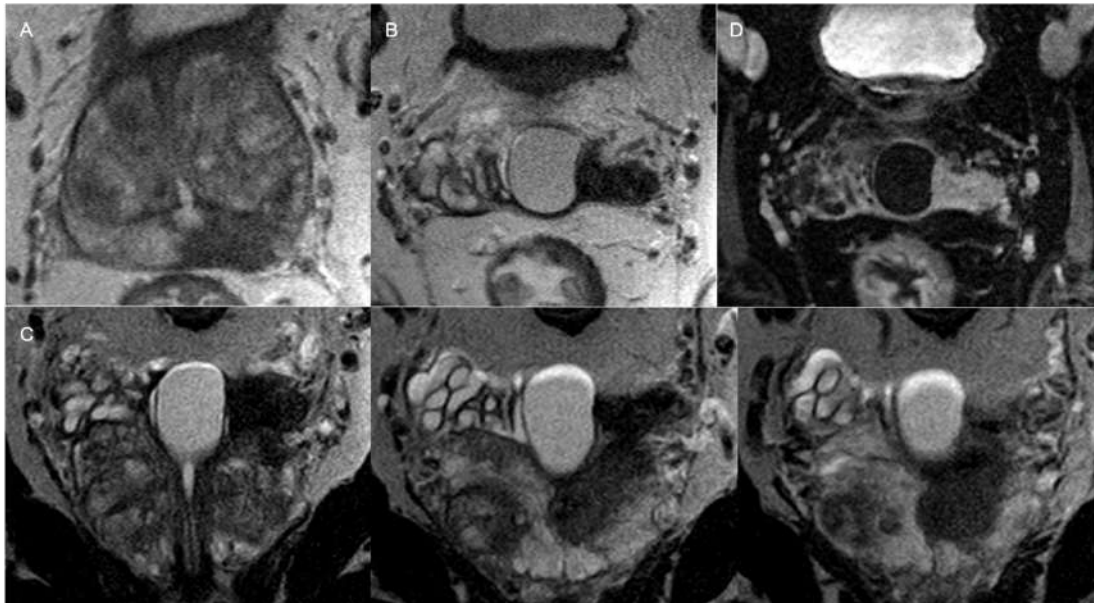


Figura 88 – Infiltració tumoral de vesícula seminal esquerra (T3b) per adenocarcinoma de pròstata. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra lesió hipointensa infiltrativa que afecta ZP posteromedial esquerra. B) Imatge axial ponderada en T2 que mostra hipointensitat de senyal de VS esquerra per infiltració tumoral. Quist d'utricle prostàtic. C) Imatges coronals ponderades en T2 que mostren extensa lesió hipointensa tumoral que afecta ZP posteromedial esquerra i s'estén fins a la base prostàtica on envaeix la VS esquerra. D) Seqüència amb contrast THRIVE que mostra la captació tumoral de la VSE amb ocupació de la llum vesicular. El diagnòstic AP va ser d'adenocarcinoma acinar amb grau histològic (grau de Gleason) global 4+5=9 (grup de grau 5 ISUP-OMS). Estadi pT3b N1 amb un volum tumoral aproximat de 10,8 cc. La limfadenectomia va detectar 1 de 4 ganglis drets positiu amb un diàmetre màxim de 2 mm i 2 de 9 ganglis esquerres positius amb un diàmetre màxim de 3 mm.

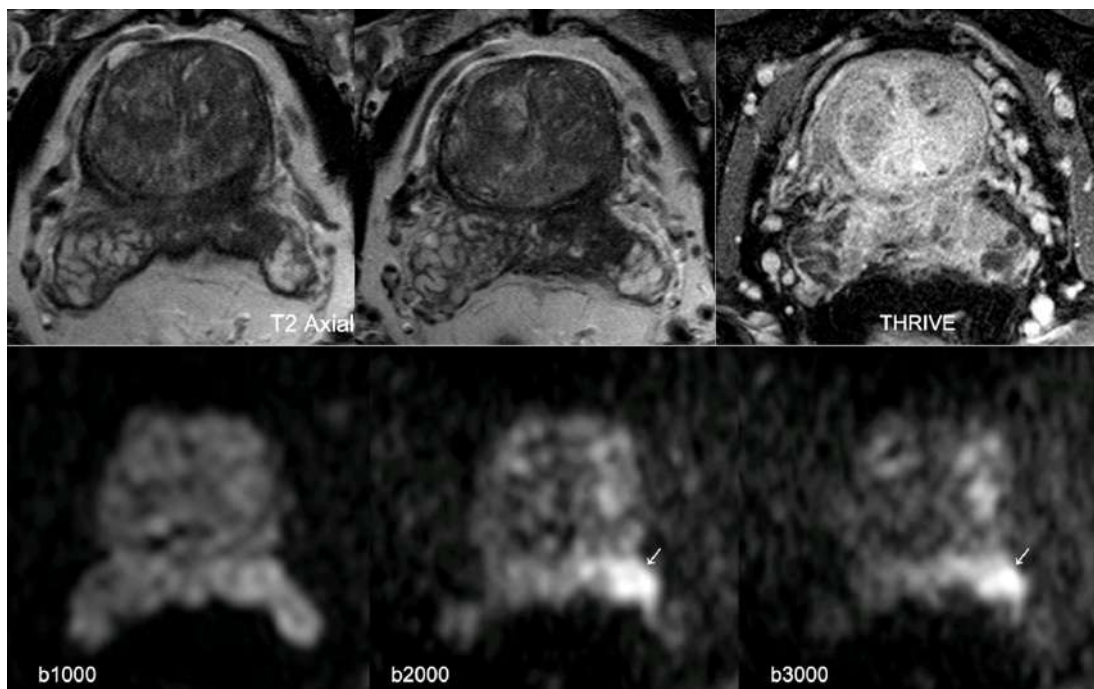
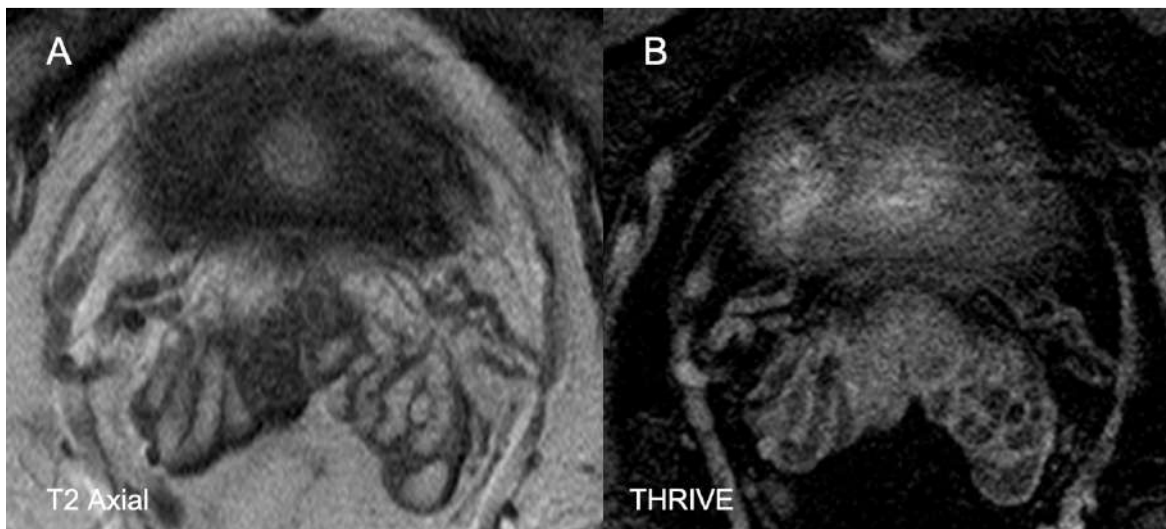


Figura 89 - Exemple d'infiltració tumoral de vesícules seminals. Imatges axials ponderades en T2 que mostren ocupació i obliteració de la llum vesicular per component de baixa senyal corresponent a tumor. La seqüència THRIVE mostra ocupació tumoral captant de la llum vesicular bilateral, de predomini esquerra. Imatge de RM Difusió amb factors b1000, b2000 i b3000 que mostren l'augment progressiu del senyal, fonamentalment de la vesícula seminal esquerra, per augment de la cel·lularitat, de caràcter tumoral.

Sol ser a la base de la glàndula on el càncer invasiu infiltra les vesícules seminals i pot resultar difícil detectar-lo, fonamentalment quan la infiltració és mínima i resulta difícil de discriminar per RM. Aquesta és una de les situacions en les que la seqüència THRIVE 3D d'alta resolució ens pot ajudar a ser més precisos.

Com mostra la figura 109, l'afectació tumoral de les vesícules seminals pot causar un augment del senyal a les seqüències ponderades en difusió amb factors b alts que cal detectar. Això s'explica per la hipercel·lularitat tumoral que ocupa la llum de les vesícules seminals i produeix una restricció de la difusió.



*Figura 90 - Exemple d'infiltració tumoral d'ambdues vesícules seminals, de predomini dret. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra focus hipointens a porció proximal de vesícula seminal dreta i, de menor mida, a porció proximal de vesícula seminal esquerra. B) Seqüència 3D THRIVE d'alta resolució que mostra la ocupació de la llum vesicular de naturalesa sòlida i captant.*

#### 6.8.4. Estadi T4

A l'estadi T4 el tumor està fix o envaeix estructures adjacents diferents a les vesícules seminals com esfínter extern, recte, bufeta urinària, múscul/s elevador/s i/o paret pelviana



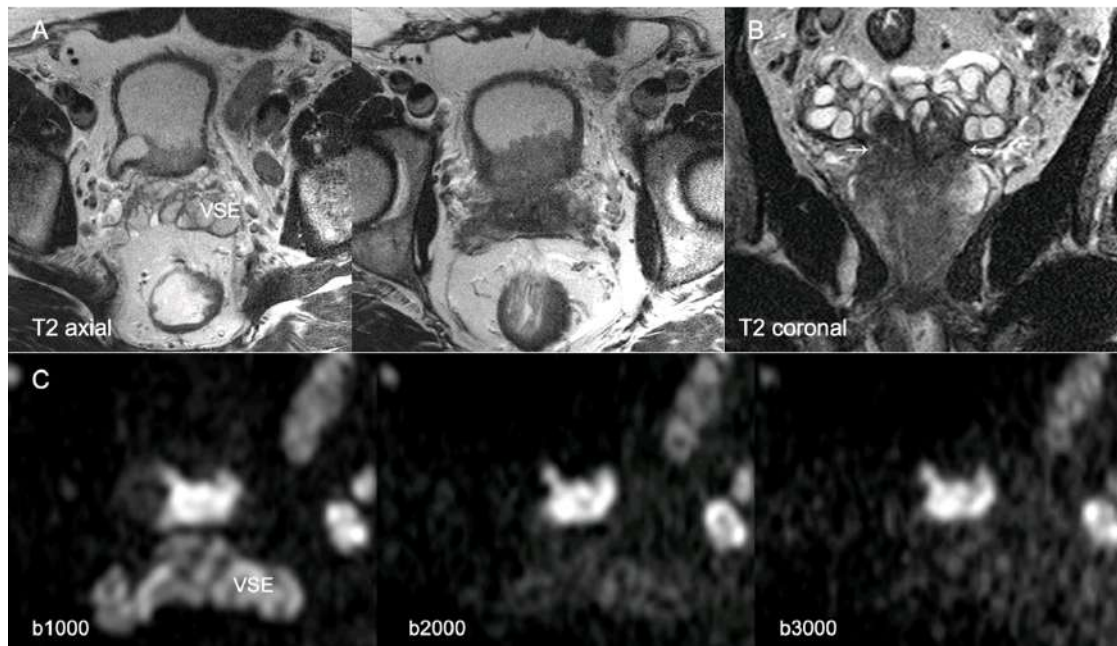


Figura 91 - Exemple d'estadi T4 N1. Pacient home de 54 anys amb PSA de 54 ng/ml post cistoscòpia per hematúria que presenta infiltració tumoral de vesícules seminals i del terra vesical (T4) així com del meat ureteral dret per adenocarcinoma de pròstata. A) Imatges axials ponderades en T2 que mostren l'extensió del tumor al terra vesical i la infiltració del meat ureteral dret que causa dilatació de l'urèter distal. També podem veure un manegot hipointens que envaeix els conductes ejaculadors així com adenopaties patològiques a sector ilíac extern esquerre. B) Imatge coronal ponderada en T2 que mostra l'extensa neoplàsia prostàtica infiltrativa que envaeix les vesícules seminals de forma ascendent. C) Imatges ponderades en difusió amb factors b1000, b2000 i b3000 que mostren la marcada hiperintensitat de senyal del terra vesical envaït per tumor.

#### 6.8.5. Estadi N

En cas d'afectació dels ganglis limfàtics, el pronòstic es determina per l'estat N en lloc de per la categoria T. S'ha demostrat que no es pot esperar que les taxes de curació només amb cirurgia superin el 30%. (302).

La presència de metàstasi als ganglis limfàtics es un fort predictor de recurrència i progressió de la malaltia i afecta directament la selecció del tipus de tractament (222).

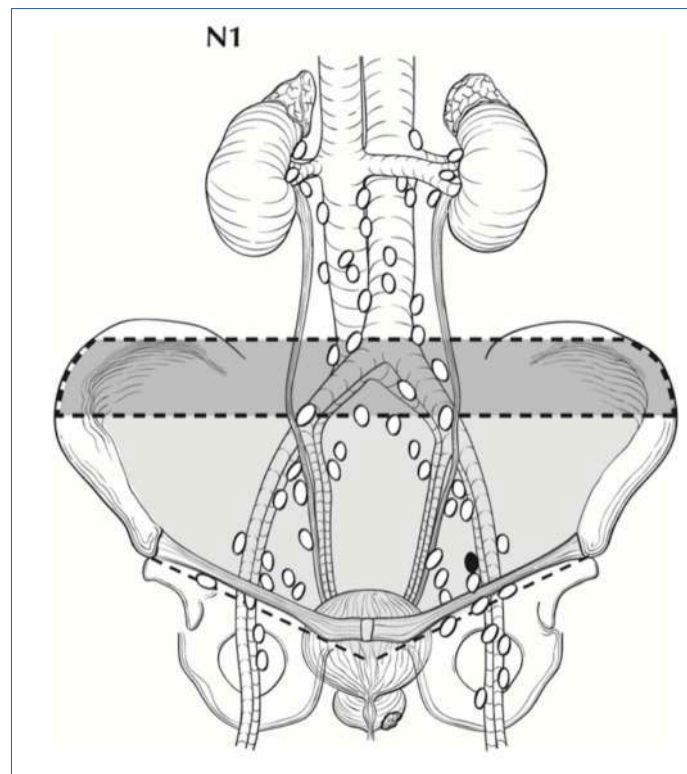


Figura 92 - Dibuix de la AJCC que mostra a l'àrea de color gris el territori ganglionar que es pot trobar afectat al càncer de pròstata amb extensió loco-regional i que inclou bifurcació aortoiliàca, sector ilíac comú, presacre, ilíac extern, ilíac intern i obturatriu bilateral (214).

Els algoritmes actuals de maneig i estadificació dels pacients amb diagnòstic de càncer de pròstata són complexos i tenen en compte nombrosos factors clínics, l'estadi T i diversos nomogrames per predir la probabilitat d'afectació ganglionar i malaltia metastàtica a distància (223).

La malaltia estadi N1 es defineix com infiltració tumoral d'un o més ganglis regionals. Els ganglis regionals inclouen territori obturador, ilíac intern, ilíac extern, ilíac comú i presacre.

Definició de ganglis limfàtics regionals (N)	
Categoria N	Criteri N
NX	No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals
N0	No son positius els ganglis limfàtics regionals
N1	Metàstasis a gangli/s limfàtic/s regional/s

Taula 57 - Definició dels ganglis limfàtics regionals d'acord amb l'AJCC (214).

D'acord amb PI-RADS v2 es consideren ganglis sospitosos de presentar malaltia metastàtica aquells que estan augmentats (>8 mm de diàmetre a l'eix curt), tenen una morfologia anòmala (arrodonida o espiculada) o son hipervasculars a l'estudi amb contrast (99).

L'estadificació ganglionar es pot fer per imatge de forma prequirúrgica o en el moment de la prostatectomia dissecant els ganglis pelvians.

Els pacients d'alt risc ( $\geq T3$ ) o de baix risc amb una probabilitat basada en nomogrames superior al 10% de presentar metàstasis ganglionars, son candidats a estudi pelvià per RM o per TC per determinar la presència de ganglis sospitosos candidats o no a biòpsia (223).

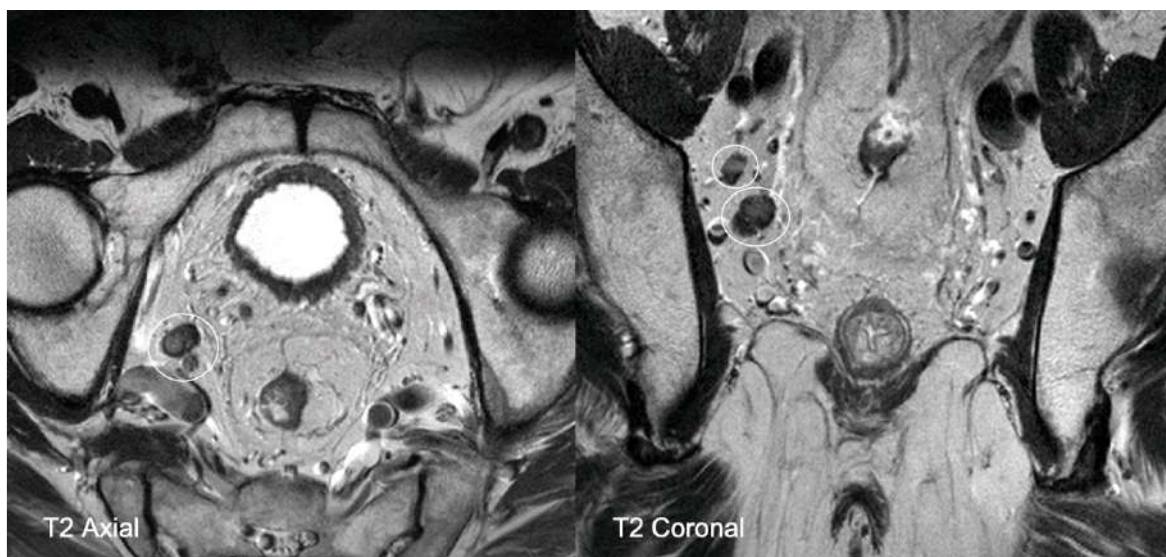


Figura 93 – Imatges de RM axial i coronal ponderades en T2 que mostren dues adenopaties patològiques a territori ili-obturatriu dret.

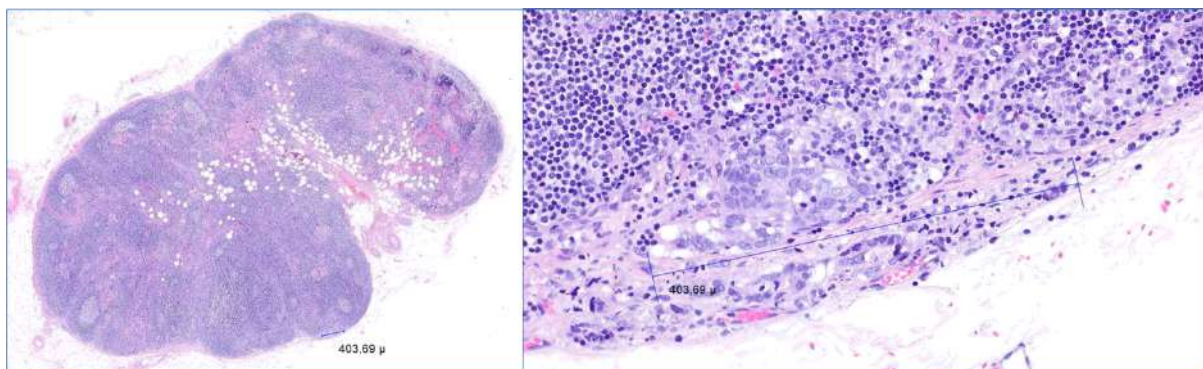


Figura 94 - Exemple d'afectació microscòpica d'un gangli limfàtic. Es pot veure una invasió mínima del si capsular per cèl·lules tumorals que mesura 0.4 mm.

Un estudi del 2015 va mostrar una baixa sensibilitat (55%), però una alta especificitat de la RMmp per a metàstasis nodals (90%) en pacients amb càncer de risc intermedi o

risc alt que es van sotmetre a estadificació prequirúrgica amb RM 3T i van ser sotmesos a una limfadenectomia estesa posterior (224).

El nostres resultats mostren una sensibilitat del 20.0% que indica que la probabilitat de classificar correctament els ganglis patològics és baixa, però mostren una especificitat del 98.4% a l'hora de determinar que els ganglis no significatius per imatge RM son negatius a l'estudi anatomopatològic.

Les dades mostren també que el valor predictiu negatiu (VPN) és del 75.0% i el valor predictiu positiu (VPP) és del 83.8%. Aquests paràmetres son els que mesuren l'eficàcia real de la prova diagnòstica (en aquest cas la RM) i veiem que la probabilitat de que la imatge RM identifiqui correctament ganglis no tumorals és del 83.8% i que la probabilitat de que identifiqui ganglis amb infiltració tumoral quan la tenen disminueix al 75.0%.

La concordança obtinguda entre l'estadificació N per part de la RM i l'estadificació patològica N (pN) ha estat del 83.3%.

### **6.9. Resultat dels pacients que han sortit del programa de vigilància activa (VA)**

Entre els homes en vigilància activa amb malaltia de baix risc, les biòpsies repetides dirigides per imatge amb RMmp milloren l'estratificació del risc mitjançant la reclasseficació de la malaltia i també poden reduir el nombre de biòpsies repetides (303).

A més, el paper de la imatge RM abans d'incloure els pacients en vigilància activa (VA) està ben acceptat, perquè s'ha detectat que entre el 20% i el 30% dels candidats a vigilància activa per motius purament clínics, hi ha tumors que els fan inelegibles per a vigilància activa. Nombrosos estudis han documentat aquest avantatge per tal de seleccionar adequadament els pacients per a vigilància activa (304,305).

Els nostres resultats son encara preliminars ja que disposem només de 39 pacient amb RM feta al nostre centre que hagin seguit un protocol de vigilància activa. D'aquest grup de pacients un 12.8% han sortit del programa de vigilància activa i se'ls ha practicat una prostatectomia radical.

No obstant, les dades semblen indicar que la imatge pot ajudar sensiblement en la detecció de CPcs i en la valoració de la progressió o estabilitat de la malaltia.

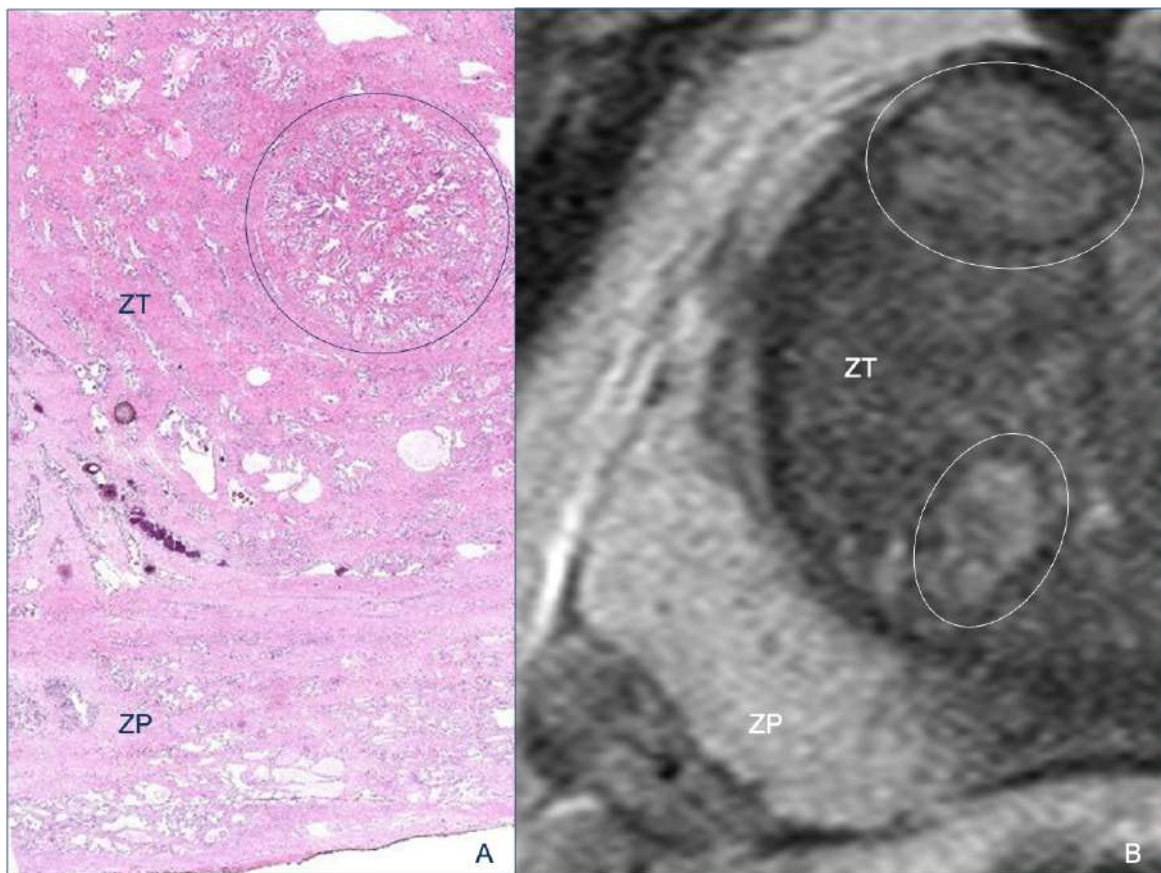
### **6.10. Correlació entre les troballes de la RM i els canvis anatomopatològics subjacents**

#### **6.10.1. Diferències tissulars del senyal per RM a la pròstata sana**

A les seqüències morfològiques ponderades en T2 de la pròstata sana, la intensitat del senyal de la ZP és major que la de la ZT i això es pot explicar per les característiques del teixit de cada zona.



Normalment, els ductes i àcins de la zona perifèrica (ZP) es distribueixen uniformement però son de mida i forma irregular (Fig. 110).



*Figura 95 – A) Secció fina de la glàndula que mostra les característiques diferencials entre ZP i ZT. Apreciem a zona transicional un nòdul epitelial característic (cercle). B) Imatge localitzada de glàndula prostàtica dreta per RM on apreciem les diferències de senyal entre la ZP (hiperintensa) i la ZT hipointensa amb àrees nodulars hiperintenses que corresponen a nòduls d'hiperplàsia de predomini epitelial (cercles)*

La zona perifèrica es el component glandular principal de la pròstata (48) i constitueix el 70% del teixit glandular (46). Els àcins es mostren com evaginacions rodones i l'estroma conté cèl·lules de múscul llis i fibroblasts.

Les glàndules normals de la zona transicional (ZT) son similars a les de la ZP però l'estroma es més compacte i presenta feixos musculars llisos entrelaçats. Els àcins i els ductes de la ZT son similars als de la ZP però son menys nombrosos i estan envoltats per aquest estroma més dens.

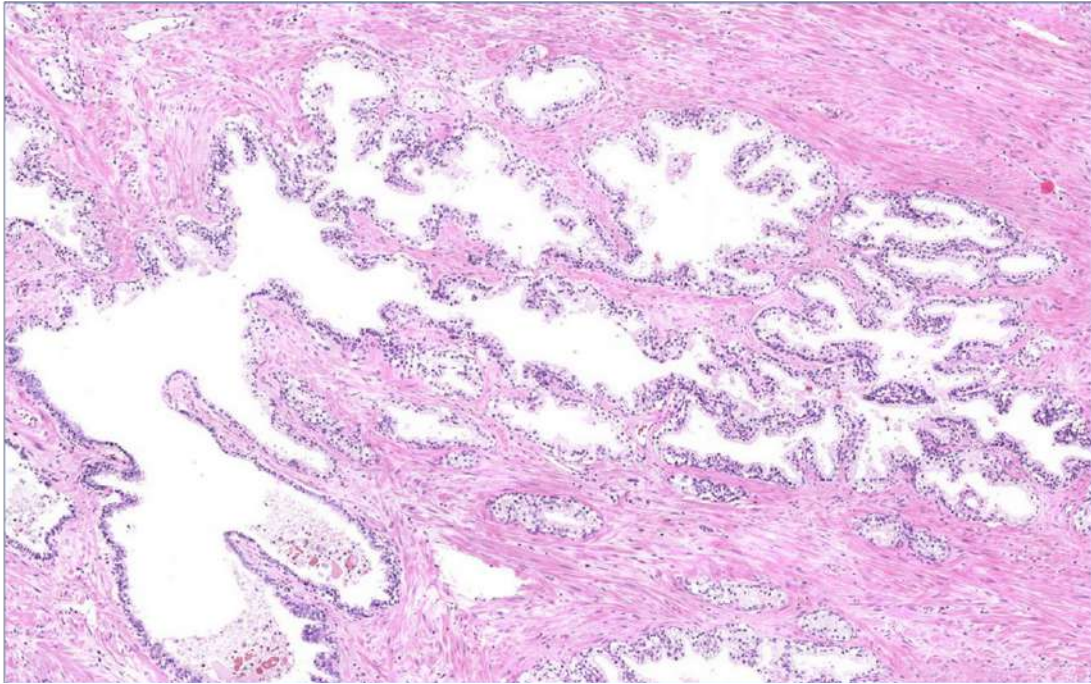


Figura 96 – Aspecte característic anatomopatològic de la zona perifèrica (ZP). Ductes i àcins de mida irregular però amb una distribució uniforme.

L'estroma fibromuscular anterior (EFA) és el principal teixit no glandular de la pròstata, està format per múscul llis i conforma la superfície anterior de la glàndula. Els seus marges laterals es fonen amb la pseudocàpsula periprostàtica i es fusionen amb el teixit glandular prostàtic.

A la seqüència morfològica ponderada en T2, l'EFA és hipointens i sovint és hipovascular.

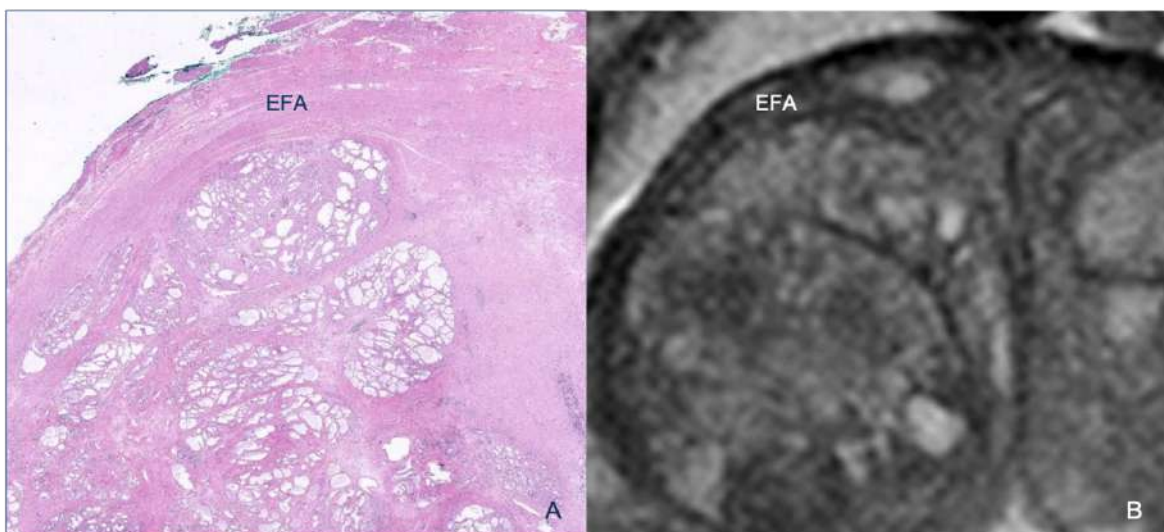


Figura 97 – Estroma fibromuscular anterior (EFA). A) Secció fina d'una quadrant de la pròstata que mostra el teixit muscular llis i sense glàndules que conforma l'estroma fibromuscular anterior. B) Secció coincident de RM a seqüència ponderada en T2 que mostra la baixa intensitat de senyal de l'EFA respecte la hiperplàsia epitelial de la ZT adjacent.



### 6.10.2. Contingut de la llum glandular

El contingut intraluminal de les glàndules prostàtiques normals inclou secrecions i cèl·lules epitelials degenerades, cossos amilacis i càlculs. Els cossos amilacis son secrecions solidificades i sovint tenen una estructura laminada concèntrica, com els anells del tronc d'un arbre o com les partícules de midó, semblança de la que deriva el seu nom (306). Habitualment tenen una coloració rosada o morada, son extremadament freqüents a la pròstata normal i sovint es calcifiquen. Les secrecions es mantenen dins de la llum glandular quan l'epiteli està indemne. Si es produeix una ruptura de la glàndula el contingut de la llum queda al mig de l'estroma.

Per RM quan els cossos amilacis calcifiquen els podem veure com defectes de senyal a les seqüències ponderades en T1 i T2, i es mantenen hipointensos a la resta de seqüències.

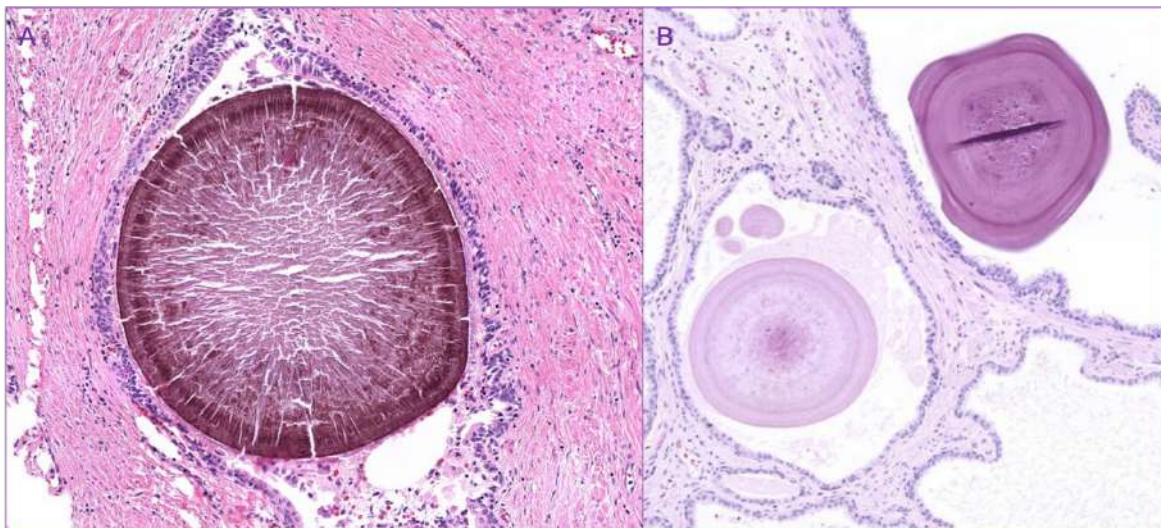


Figura 98 - Exemples de cossos amilacis. A) Imatge detall de cos amilaci de coloració morada fosca o marronosa que ocupa la llum glandular. B) Imatge de dos cossos amilacis de coloració rosada i morada que presenten una estructura laminar concèntrica característica. Les secrecions han dilatat les glàndules que ja presenten atrofia.

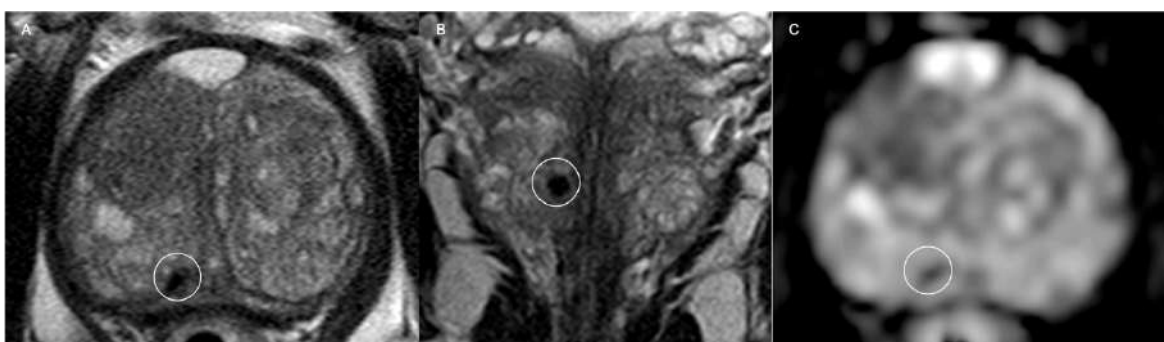
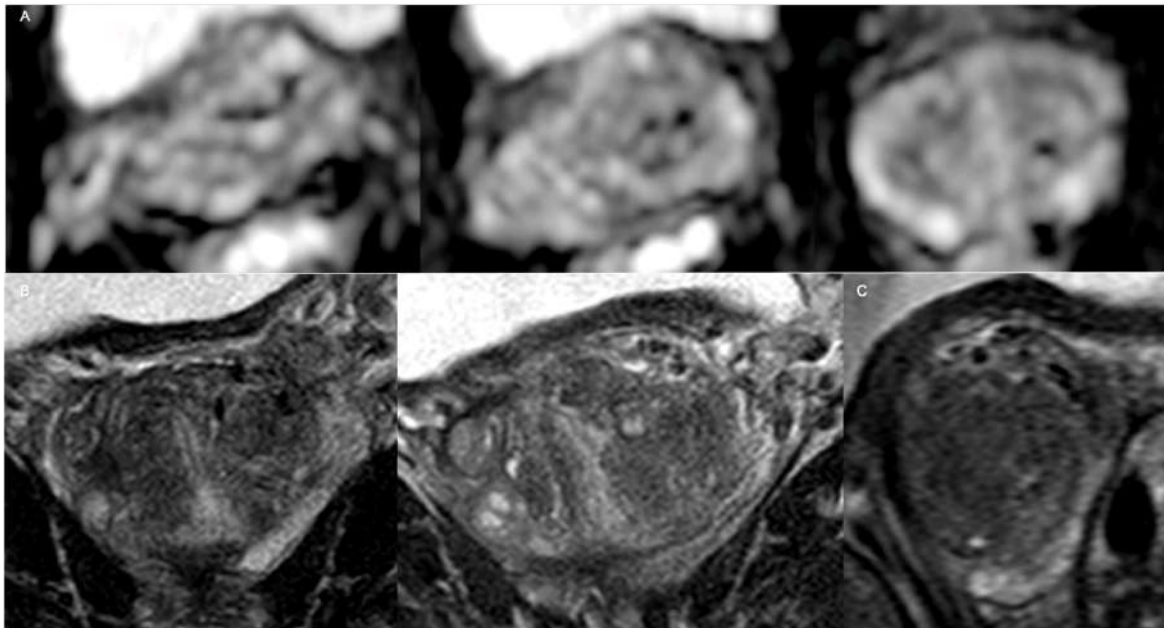
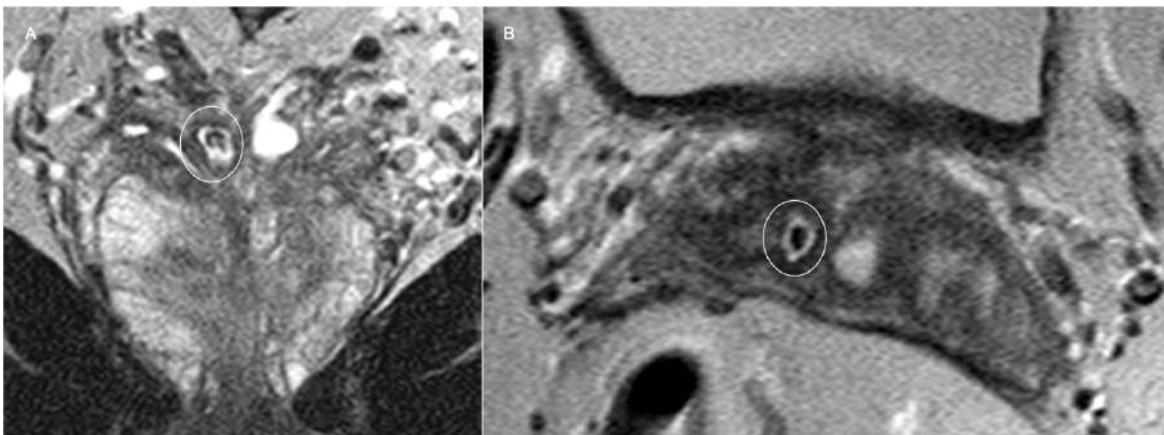


Figura 99 - Home de 65 anys amb HBP i elevació del PSA. A) Imatge axial ponderada en T2 i imatge coronal (B) ponderada en T2 que mostren un focus de defecte de senyal rodó a ZT paramedial dreta (cercle) corresponent a calcificació. C) Mapa d'ADC que mostra com el focus càlcic es visualitza com un focus marcadament hipointens.



*Figura 100 – Exemple de calcificacions glandulars. A) Imatges axials del mapa d'ADC que mostren múltiples defectes de senyal corresponents a calcificacions. B) Imatges coronals i imatge sagital (C) ponderades en T2 que mostren múltiples defectes de senyal a base prostàtica que corresponen a calcificacions.*



*Figura 101 – A) Imatge coronal ponderada en T2 que mostra defecte de senyal a la llum del conducte deferent dret que correspon a secreció calcificada. Dilatació quística de conducte deferent esquerre. B) Imatge axial ponderada en T2 que mostra el defecte de senyal a l'interior del conducte deferent dret.*

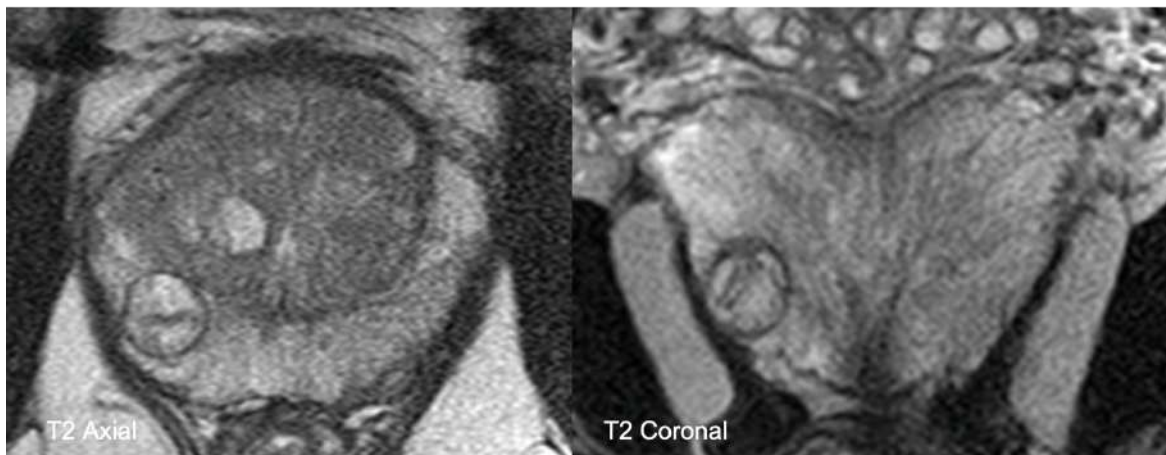
### 6.10.3. Hiperplàsia benigna de pròstata (HBP)

La hiperplàsia benigna de pròstata (HBP) consisteix en el sobreiximent de l'epiteli glandular i de l'estroma, que es produeix principalment a la zona transicional (46,303,307) i a la zona periuretral. El concepte d'hiperplàsia implica un increment en el nombre de cèl·lules, per contraposició al concepte d'hipertròfia, que fa referència a un increment de la mida. Per tant, a la HBP es produeix un increment benigne del nombre de cèl·lules i representa un desequilibri entre la proliferació i la mort cel·lular (apoptosi). Les glàndules es mantenen normals i és l'arquitectura i organització el que defineix la HBP (53).

La forma de presentació morfològica més freqüent de la HBP és la hiperplàsia nodular usual, epitelial i estromal, i és el terme histopatològic adequat per designar-la.

Macroscòpicament, la hiperplàsia nodular consisteix en nòduls de mida variable, que són elàstics, durs o tous i de color groc-grisenc, amb una superfície bombada. La hiperplàsia nodular està composta per diferents proporcions d'epiteli i estroma (múscul llis i teixit fibroconnectiu).

A la totalitat de la glàndula la majoria dels nòduls hiperplàstics es troben a la zona de transició o a les àrees periuretrals (308) i entre el 0.1-19% dels nòduls hiperplàstics es detecten a la zona perifèrica (309–311). Els nòduls periuretrals i de la zona perifèrica tendeixen a ser més petits que els de la ZT (311,312). Els nòduls de la ZT i periuretral són múltiples de forma característica mentre que els nòduls de la ZP usualment són únics (308,311,313).



*Figura 102 - Exemple de nòdul epitelial localitzat a la zona perifèrica posterolateral dreta. Es tracta d'un nòdul típic i ben delimitat.*

Els nòduls de la zona perifèrica poden produir una protuberància subcapsular que pot simular un carcinoma al tacte rectal i a l'ecografia transrectal.

El nombre i mida dels nòduls hiperplàstics augmenta amb l'edat (308,314). Els nòduls de la ZT exhibeixen un creixement expansiu i els més grans poden comprimir la uretra i la zona periuretral. A la zona periuretral els nòduls estan dispersos a l'atzar al llarg del segment proximal de la uretra amb extensió al coll vesical. Quan aquests nòduls periuretrals proximals augmenten de forma significativa la massa es pot projectar dins la bufeta com l'anomenat lòbul mig (315) que pot obstruir la uretra.

L'aspecte macroscòpic i la textura dels nòduls depèn de la composició cel·lular histològica. Els nòduls periuretrals compostos de cèl·lules estromals pures són rodons, el·líptics, densos i blancs. Els nòduls mixtos glandulars i estromals poden ser durs o tous; els més epitelials poden semblar esponges amb canvis quítics.

L'aparença microscòpica de la hiperplàsia prostàtica usual es una proliferació de cèl·lules purament estromals o cèl·lules epitelials i estromals.

- Component glandular o epitelial predominant

Els nòduls glandulars son una barreja variable de cèl·lules hiperplàstiques epitelials i estromals, generalment es troben a la ZT però també es poden veure a la zona periuretral, zona central i zona perifèrica. A la TZ es creu que aquests nòduls hiperplàstics són glandulars des dels seus inicis (315).

Els nòduls glandulars més grans i millor desenvolupats s'aprecien fàcilment a petit augment. Els nòduls de predomini epitelial tenen una ràtio epiteli/estroma d'aproximadament 2:1, mentre que als nòduls de predomini estromal la proporció s'inverteix en 1:2 (316).

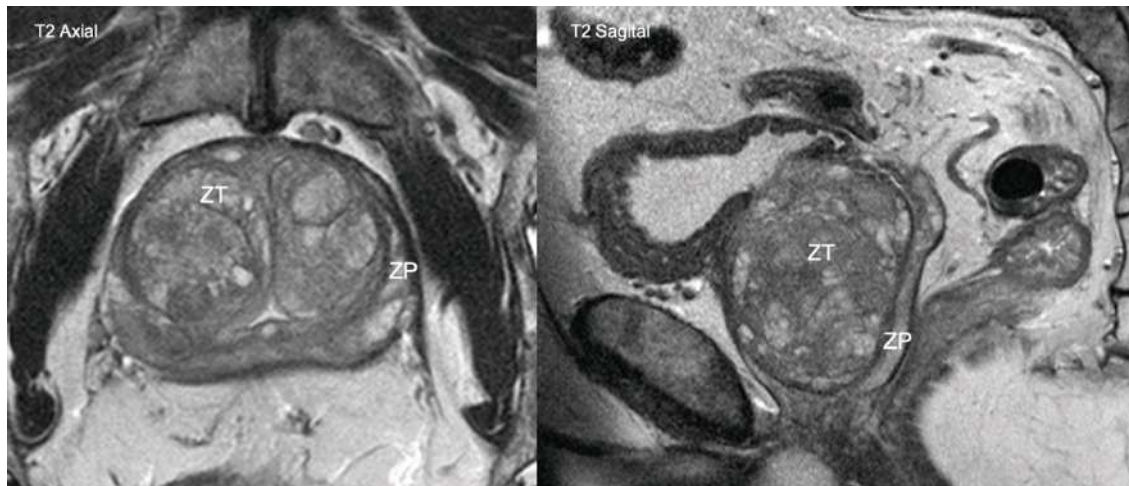
La hiperplàsia epitelial dels nòduls glandulars es caracteritza per una disposició complexa i ramificada de les glàndules. En molts nòduls, és possible reconèixer el brot de noves glàndules a partir de conductes preexistents (315). Les glàndules son de mida i morfologia variable amb veritables projeccions papil·lars, ondulacions luminals i ramificacions. Les cèl·lules epitelials dels nòduls hiperplàstics glandulars inclouen cèl·lules luminals columnars i cèl·lules basals. Les cèl·lules luminals tenen un citoplasma clar o granular i un nucli regular en situació basal, sense nuclèol prominent.

L'aparença de l'estroma dels nòduls hiperplàstics glandulars varia i pot configurar bandes estretes de múscul llis entre les glàndules, bandes amples o pot arribar a ocupar gran part del nòdul.

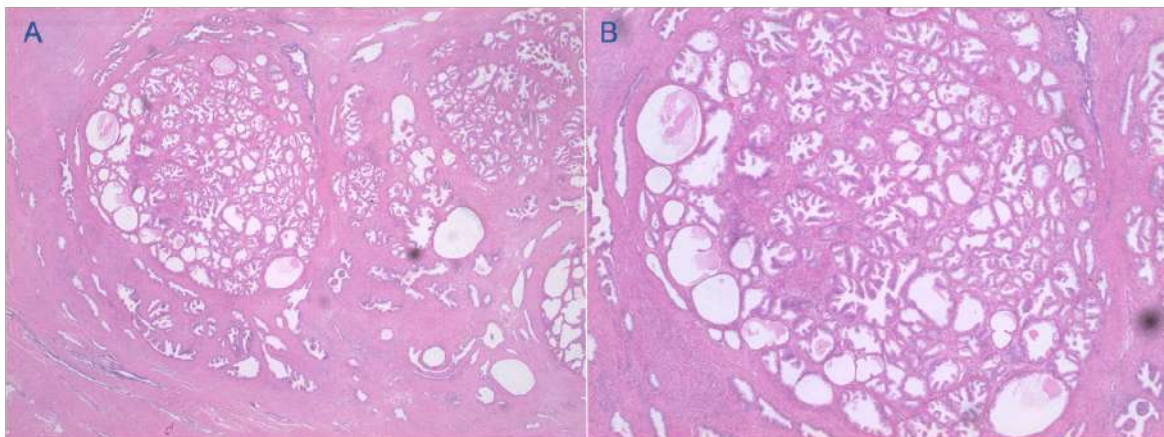
Les glàndules normals de la zona transicional (ZT) son similars a les de la ZP però, con ja hem comentat, l'estroma es més compacte i presenta feixos musculars llisos entrelaçats.

La HBP és freqüent en homes majors de 40 anys i la seva prevalença augmenta quan avança l'edat. Per tant, està present en diferents graus a la majoria de pacients que s'estudien per RM. S'han descrit diferents patrons per ecografia i s'han adaptat a la imatge RM (317,318). A mida que la ZT creix deforma la pròstata i les zones adjacents. La ZP pot quedar comprimida i les banyes anteriors desplaçades lateralment. La ZC s'atrofia gradualment amb l'edat i encara resulta més difícil delimitar-la.



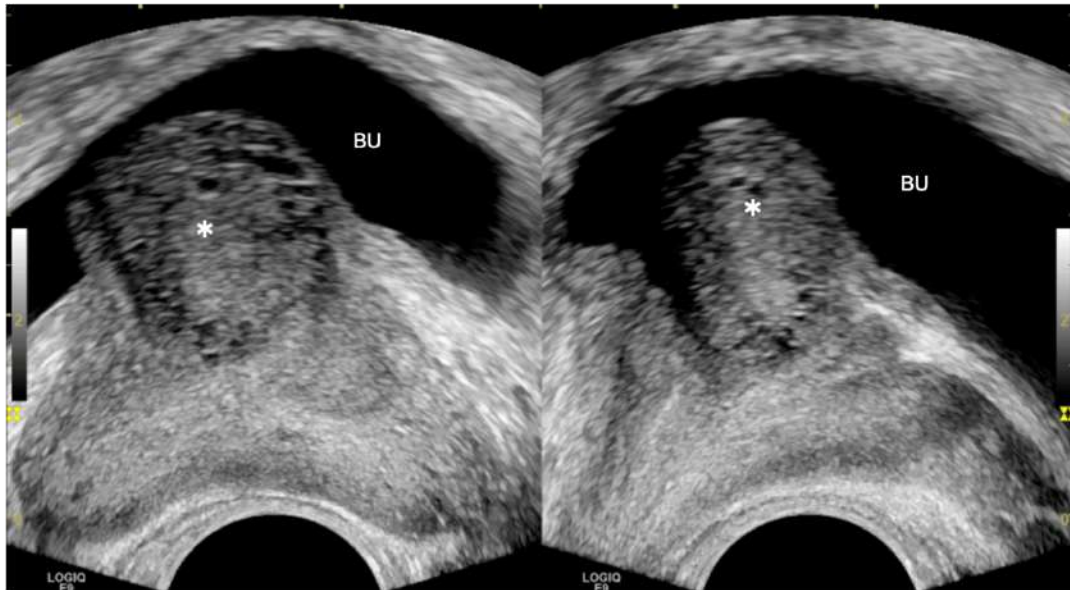


*Figura 103 - Hiperplàsia benigna de pròstata (HBP). Imatges axial i sagital ponderades en T2 que mostren hiperplàsia prostàtica de predomini glandular ja que apreciem múltiples nòduls amb component hiperintens epitelial predominant. La zona perifèrica es troba comprimida i les banyes anteriors queden desplaçades cap a les porcions més laterals de la glàndula.*

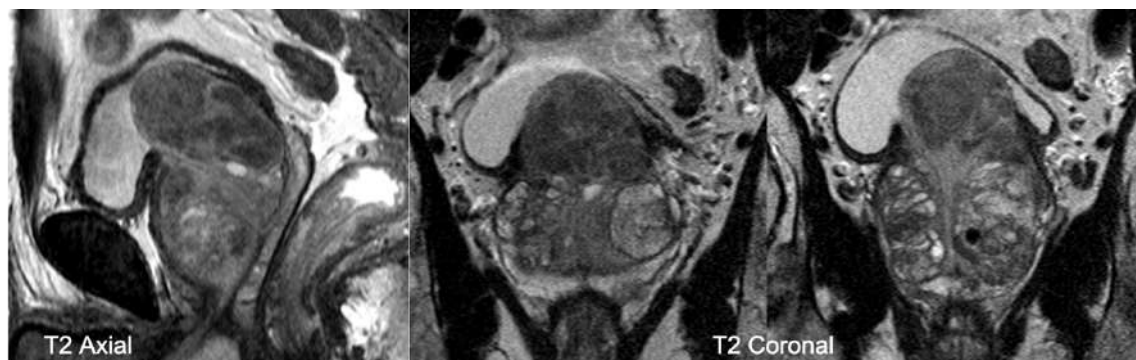


*Figura 104 – Imatge d'hiperplàsia nodular del teixit glandular o epitelial. A) S'aprecien tres formacions nodulars que corresponen a hiperplàsia de predomini glandular. Les glàndules de la zona perifèrica es troben comprimides. B) Imatge detall que mostra l'arquitectura ramificada característica d'un nòdul epitelial. Podem observar canvis quístics a algunes de les glàndules situades a la perifèria.*

L'estroma fibromuscular anterior s'aprima i queda comprimit a la part anterior. La ZT s'estén a prop de l'àpex per sota del nivell del verumontanum. La part superior de la ZT augmentada protruïx cap a la llum vesical, una troballa que ha estat anomenada "lòbul mig" a la literatura quirúrgica, probablement utilitzant l'anatomia lobar antiga de la pròstata, però que a la literatura radiològica es descriu com creixement pedunculat (317,319).



*Figura 105 – Pacient amb HBP. Imatge ecogràfica de la pròstata obtinguda per ecografia transrectal. Observem en secció transversal i sagital una marcada hipertròfia prostàtica i podem veure la protrusió endovesical de la porció mitja de la zona transicional (asterisc), abans anomenada lòbul mig. BU=bufeta urinària.*

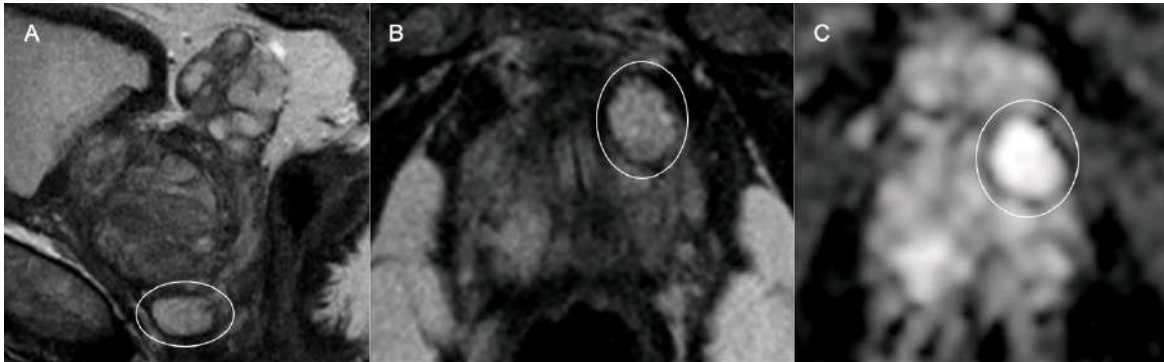


*Figura 106 – Pacient amb HBP. Imatge sagital i dues imatges coronals ponderades en T2 que mostren una marcada hiperplàsia prostàtica amb àrees glandulars i estromals que configuren nòduls i protrueixen a l'interior de la llum vesical.*

La protrusió prostàtica endovesical es correlaciona amb simptomatologia del tracte urinari inferior (STUI) i pot tenir implicacions en la dificultat tècnica i la durada de la prostatectomia radical laparoscòpica assistida amb robòtica (PRLAR) (320).

La RM pot mostrar la presència de teixit hiperplàstic de localització ectòpica que també es descriu com teixit extruït (Fig. 118).





*Figura 107 - Exemple de teixit glandular apical esquerre ectòpic o extruït. A) imatge sagital ponderada en T2 que mostra nòdul hiperintens apical. B) Imatge axial ponderada en T2 que mostra la localització apical esquerra de teixit glandular de predomini quístic per dilatació de les glàndules i acumulació de secrecions. C) Mapa d'ADC que demostra la baixa cel·lularitat del nòdul hiperplàstic.*

- Component estromal predominant

La hiperplàsia estromal pot ser nodular o difusa (314,316). Els nòduls de cèl·lules estromals es troben de forma predominant als teixits suburotelials per sobre de la regió distal del verumontanum (313,314) però també han estat descrits a la zona central i, de forma molt infreqüent, a la zona perifèrica. Els nòduls estromals es caracteritzen per configurar masses ben circumscrites de cèl·lules fusiformes o en forma d'estrella immerses en una matriu mixoide o més comunament hialina (313,314,316). Disposades en feixos o verticil·lades. Algunes cèl·lules tenen un citoplasma més dens i eosinofílic. Hi ha una vascularització destacada, que està formada per capil·lars dels nòduls mixoides i vasos de parets gruixudes en la forma més hialinitzada. La presència de limfòcits petits, madurs i dispersos, és habitual en els nòduls estromals (313).

El teixit estromal està format principalment per cèl·lules de múscul llis i fibroblasts, amb ramificacions de vasos sanguinis, vasos limfàtics i feixos nerviosos. Apart de la funció de suport estructural, la musculatura llisa es contrau mitjançant l'estimulació neural parasimpàtica per afavorir la secreció (321,322).

La matriu estromal extracel·lular està constituïda principalment per col·làgena tipus I i III, polisacàrids complexos i glicosaminoglicans com dermatan-sulfat, heparina, condroitina i àcid hialurònic (323).

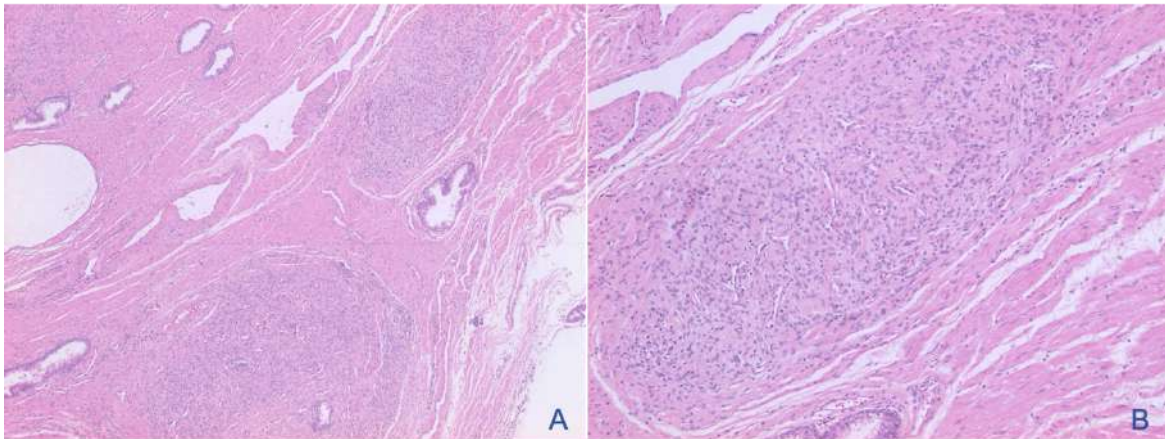


Figura 108 - Imatge d'hiperplàsia del teixit estromal. A) Exemple de dos nòduls hiperplàstics formats per cèl·lules fibroblàstiques i cèl·lules musculars envoltades per un estroma menys densament cel·lular. B) Detall de la diferència del nombre de nuclis cel·lulars dins i fora del nòdul.

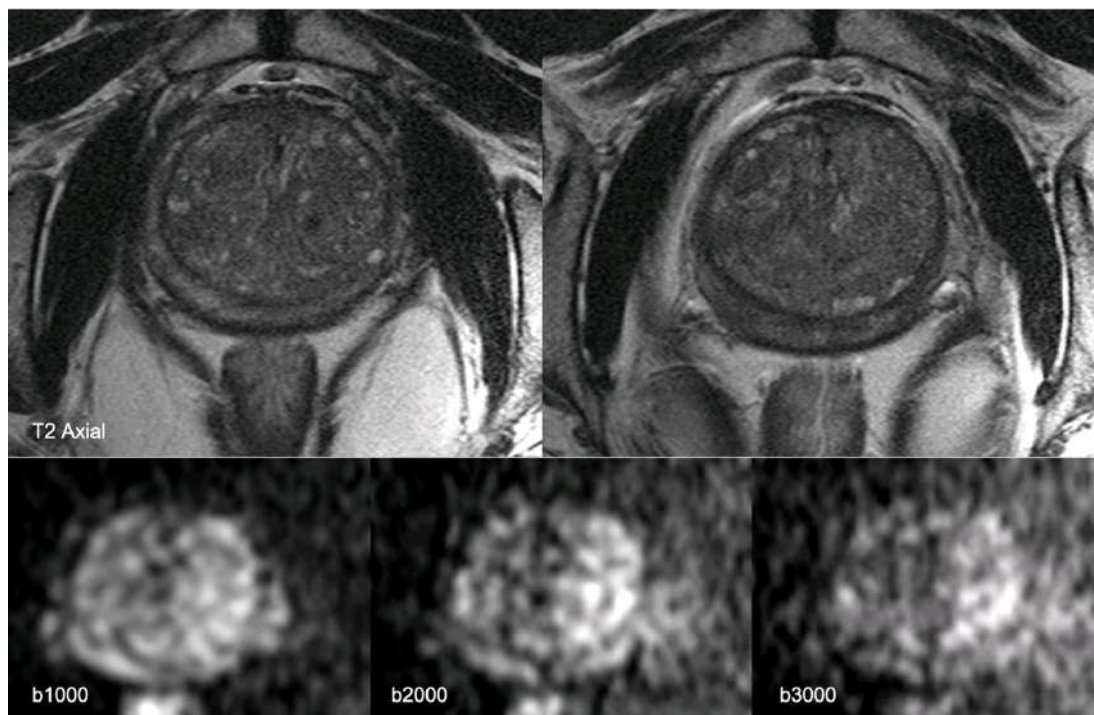


Figura 109 - Hiperplàsia prostàtica de clar predomini estromal. Les imatges axials ponderades en T2 mostren la disminució de senyal predominant i difusa que afecta la ZT de la pròstata. Les imatges de la RM Difusió amb factors b2000 i b3000 mostren l'augment de senyal a ZT esquerra que es va biopsiar de forma selectiva amb resultat AP d'hiperplàsia glandular estromal, atròfia glandular i prostatitis crònica lleu focal.

De forma característica, el teixit estromal hiperplàstic és densament cel·lular i el fet d'estar constituït per fibroblasts i cèl·lules musculars explica la baixa intensitat de senyal a les seqüències ponderades en T2, l'augment del senyal respecte el teixit epitelial adjacent a les imatges ponderades en difusió amb factor b alt i la presència de restricció de la difusió al mapa d'ADC.

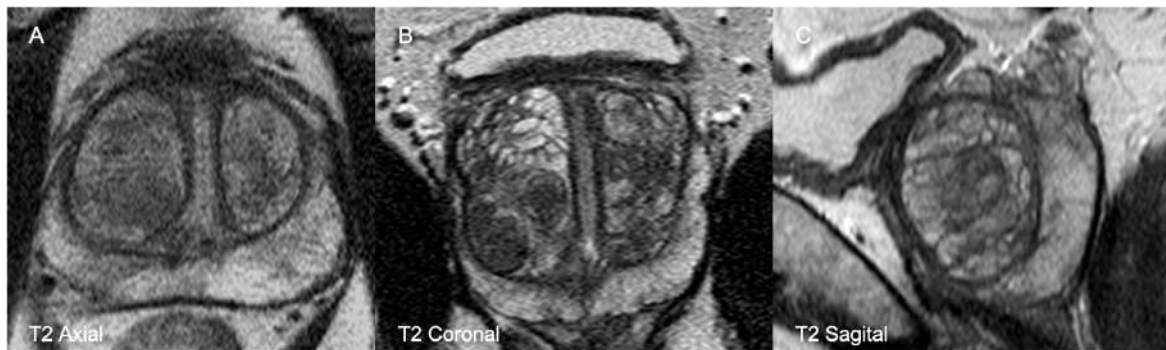


Figura 110 – Hiperplàsia benigna de pròstata. Imatges axial (A), coronal (B) i sagital (C) ponderades en T2 que mostren el sobreiximent del teixit epitelial i estromal de la zona transicional que configura nòduls d'intensitat de senyal variable. Els nòduls de predomini epitelial es mostren hiperintensos i els nòduls amb predomini del component estromal son hipointensos.

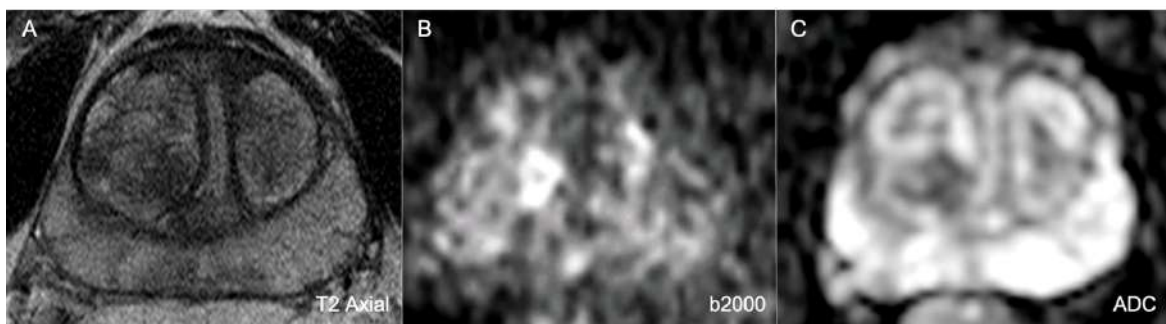


Figura 111 – Component estromal i restricció de la difusió. A) imatge axial ponderada en T2 que mostra hiperplàsia benigna de la ZT. B) Imatge ponderada en difusió amb factor b2000 que mostra focus marcadament hiperintens a ZT de lòbul dret que correspon a teixit estromal. C) El mapa d'ADC demostra la restricció de la difusió del component estromal focal explicable per l'augment de la densitat cel·lular.

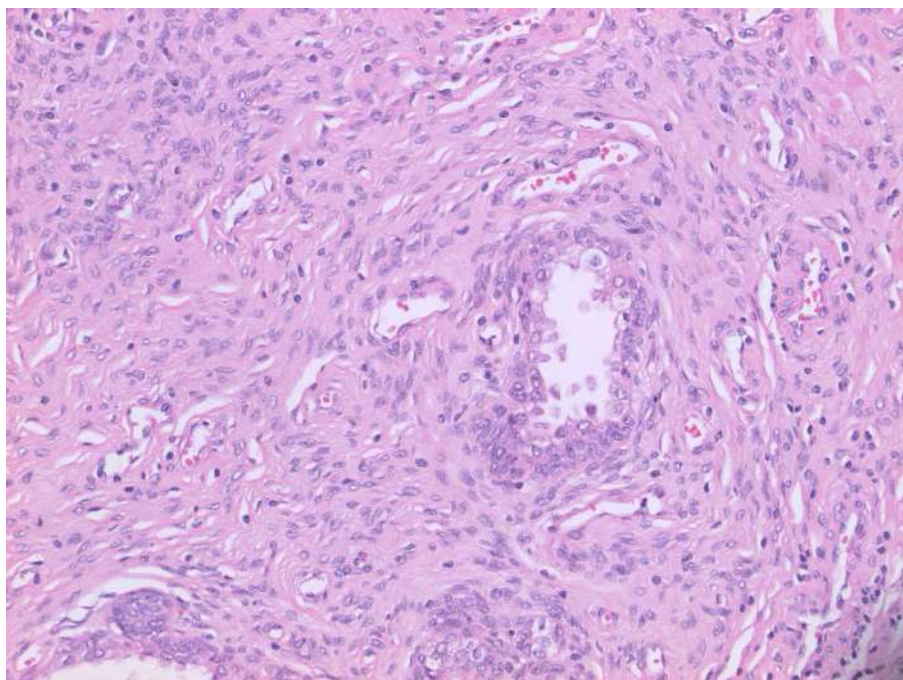


Figura 112 - Detall del teixit estromal d'un nòdul hiperplàstic on s'aprecia molta densitat de fibroblasts i de cèl·lules musculars. Es veuen també vasos amb hematies.



Habitualment, el teixit estromal hiperplàstic es mostra hipercaptant després de l'administració de contrast per la presència d'abundants vasos sanguinis.

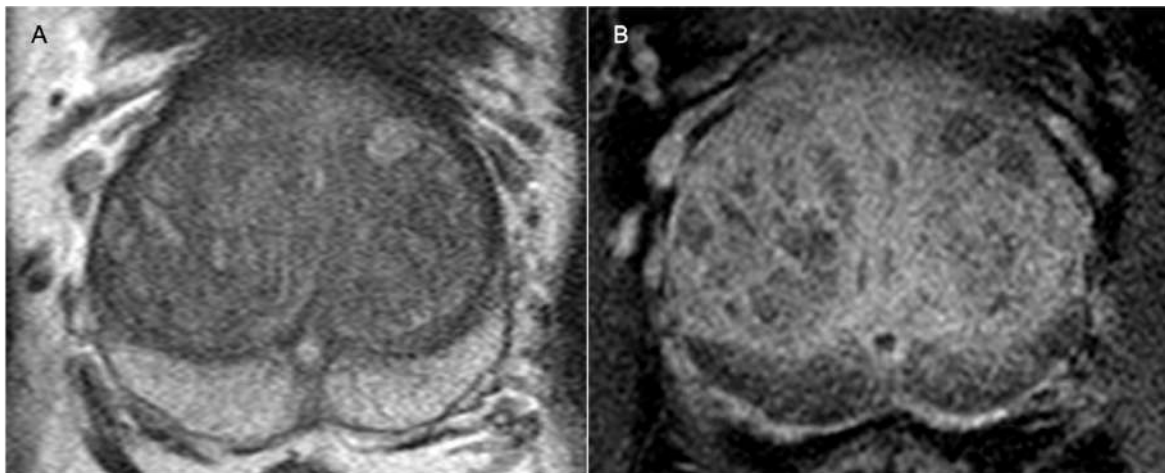


Figura 113 – A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra una hiperplàsia glandular de predomini estromal a expenses de la ZT. B) Seqüència THRIVE amb contrast que mostra les diferències de perfusió entre la ZP i la ZT on podem veure un clar augment difús de la perfusió relacionat amb la presència de teixit estromal predominant.

No obstant això, hem comprovat que els nòduls hiperplàstics estromals poden mostrar una hipoperfusió difusa a l'EDC quan es produeix esclerosi (Fig. 133). L'esclerosi comporta una disminució dels vasos de l'estroma amb ocupació per secreció prostàtica.

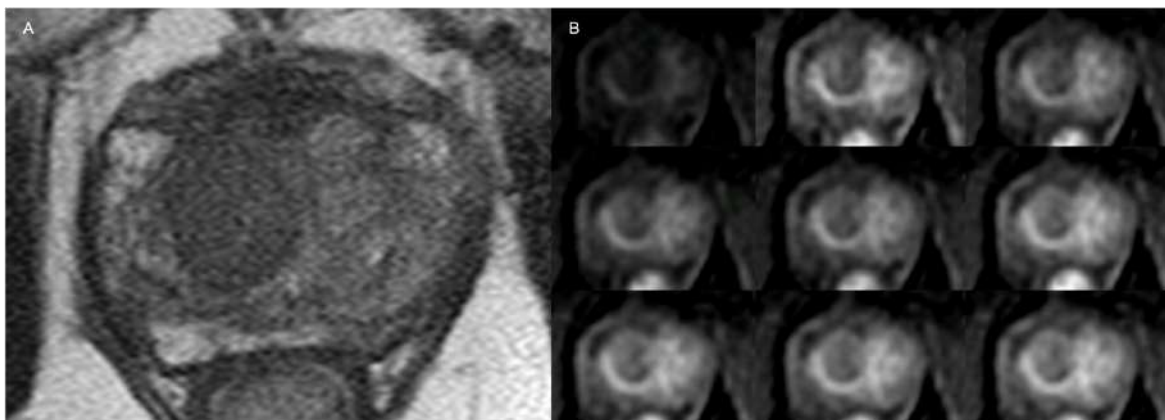
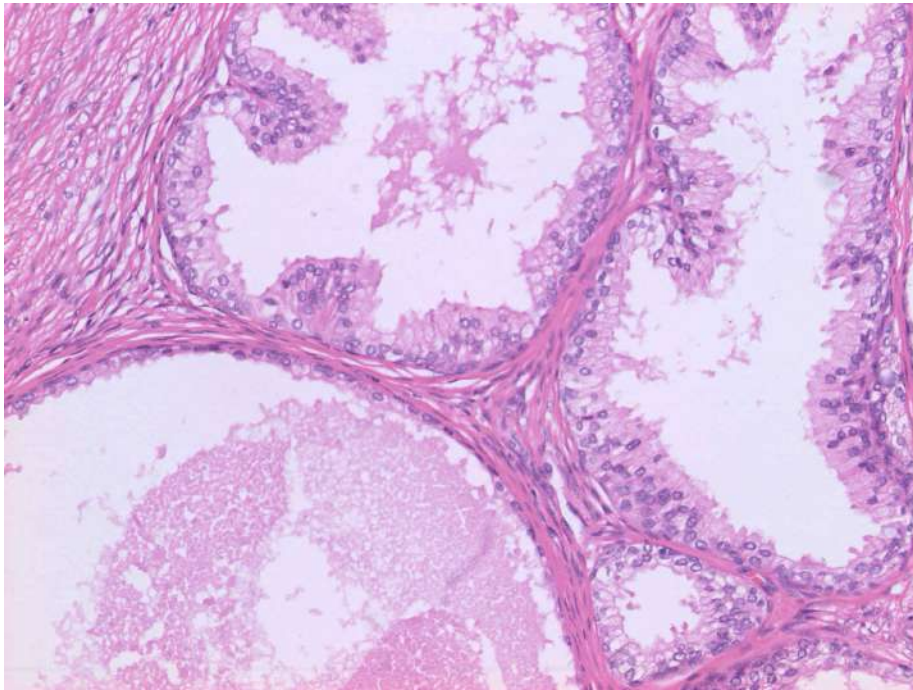


Figura 114 - Nòdul estromal amb esclerosi. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra nòdul hipointens localitzat a ZT dreta. B) Destaca que a l'estudi dinàmic amb contrast el nòdul es mostra hipovascular de forma predominant si el comparem amb el patró perfusional de predomini estromal de la figura prèvia.

#### 6.10.4. Atròfia glandular

Hi ha diverses causes que condueixen a l'atròfia glandular com ara inflamació, radiació, antiandrògens, isquèmia crònica i disminució dels andrògens relacionada amb l'edat (46,56). McNeal va assenyalar específicament que l'atròfia de la ZC produeix l'alteració més marcada de l'arquitectura.

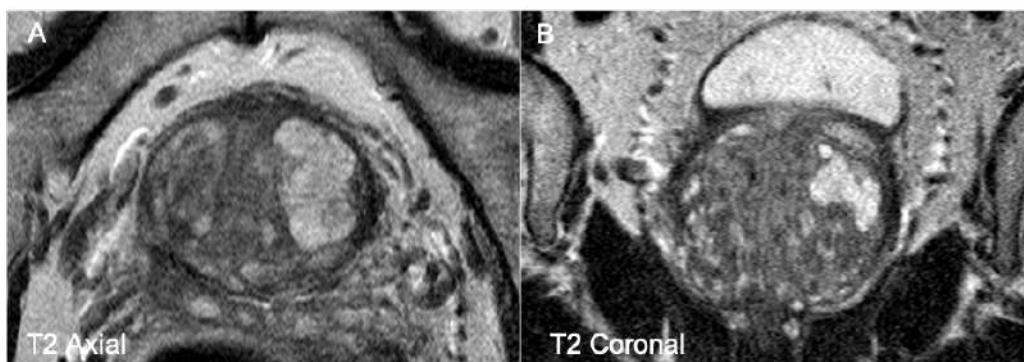


*Figura 115. Atròfia glandular. Es produeix una atròfia post hiperplàstica perquè la glàndula es troba obliterada per la pressió del nòdul, es dilata i no expulsa les secrecions. Detall de les glàndules d'un nòdul hiperplàstic on destaca l'augment de cèl·lules epitelials que formen plomalls o crestes.*

Tot i que sovint s'atribueix l'atròfia difusa a factors relacionats amb l'edat, l'atròfia focal de McNeal suggereix l'existència d'una inflamació prèvia.

En la imatge de RM, l'atròfia no té un aspecte específic i sol aparèixer com una pèrdua de la senyal T2 normal de la ZP, amb una pèrdua de volum associada. Hi pot haver un grau moderat de restricció de la difusió associat i, per tant, una atròfia focal pot imitar el càncer de pròstata a les imatges de RM (56,324).

Quan hem fet la correlació radio-patològica de l'atròfia a la zona transicional, veiem que els canvis hiperplàstics generen nòduls que tenen un efecte compressiu sobre les glàndules i les obliteren. Aquestes glàndules comprimides no poden expulsar les secrecions i es dilaten, i és aquest el fenomen fisiopatològic que explica l'atròfia secundària.



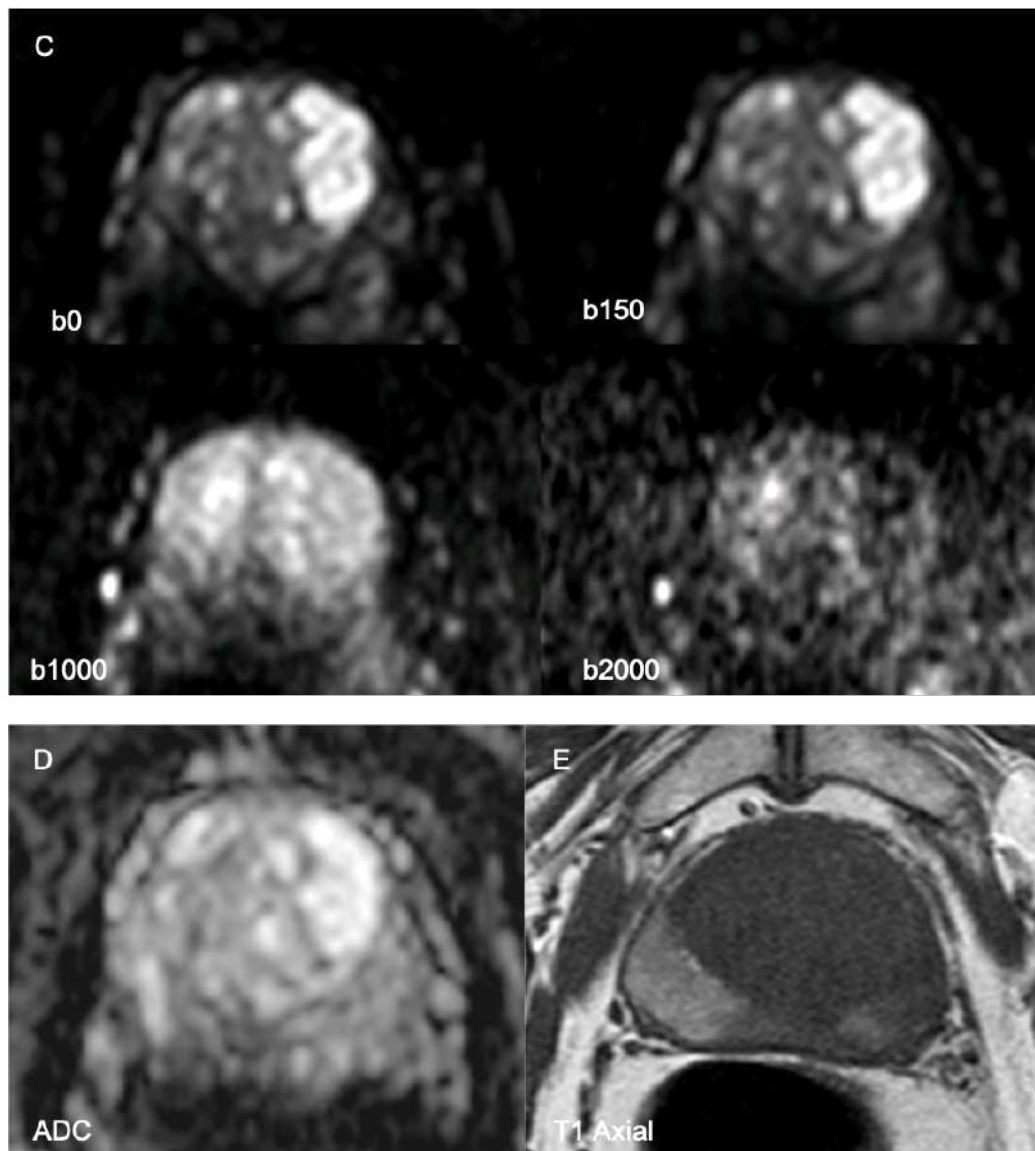


Figura 116. Atròfia glandular amb dilatació quística. A) Imatge axial ponderada en T2 i imatge coronal ponderada en T2 (B) que mostren àrea hiperintensa en T2 localitzada a ZT esquerra, de naturalesa predominantment quística. C) La seqüència ponderada en difusió amb factor b0 i b150 mostra que presenta una alta intensitat de senyal que desapareix amb factors b2000. D) Mapa d'ADC que mostra un senyal elevat de la lesió. E) Imatge axial ponderada en T1 que mostra canvis hemorràgics a ZP secundaris a biòpsia prèvia.

#### 6.10.5. HBP, atròfia glandular i inflamació

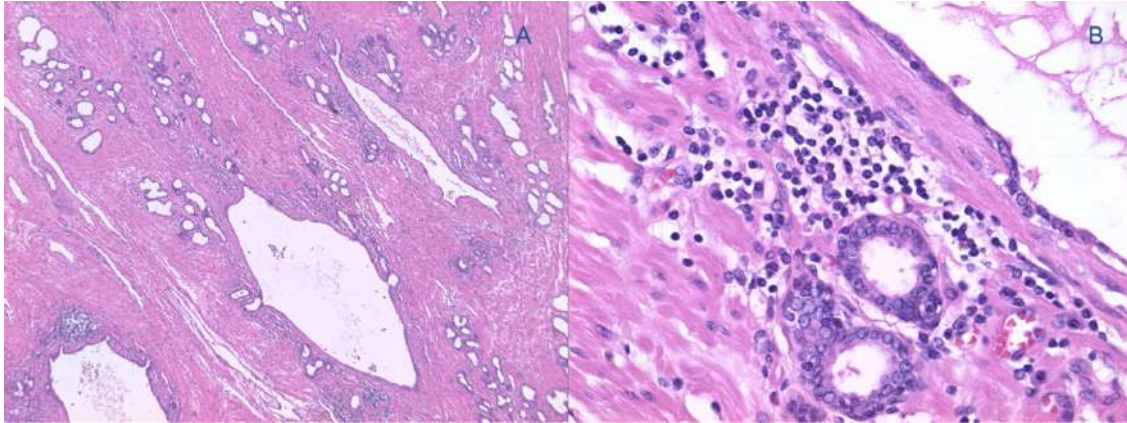
La dilatació glandular quística es comú a la HBP i el revestiment de la glàndula està constituït per cèl·lules epitelials que es tornen planes i atròfiques.

La inflamació és freqüent a la HBP de tal manera que entre un 20% a 98% de les HBP mostren inflamació aguda i un 85% a 100% tenen inflamació crònica (325–327). Podrem veure expansió ductal o acinar i la presència d'infiltrat inflamatori.

Altres alteracions histològiques secundàries dels nòduls hiperplàstics inclouen ruptura ductal o acinar, metaplàsia cel·lular escatosa i infart.



Quan les glàndules es dilaten augmenta la pressió dins de la llum glandular i augmenta la quantitat de proteïnes que poden passar a l'estroma periglandular i generen una resposta inflamatòria que explica la presència d'abundants limfòcits al voltant de l'epiteli.



*Figura 117. Arquetip d'atròfia i inflamació. Exemple que il·lustra l'etiopatogènia de l'atròfia glandular associada a prostatitis. A) Es veuen tres conductes dilatats perquè no drenen bé. Això indica augment de pressió de la llum glandular així com augment de les proteïnes del contingut glandular que poden passar a l'estroma i generen una resposta inflamatòria. Es veuen limfòcits més abundants al voltant de l'epiteli. B) Detall a gran augment de la imatge anterior on identifiquem abundants limfòcits.*

- Prostatitis crònica

Les prostatitis cròniques ocorren més freqüentment en homes majors de 50 anys, en particular, en relació amb la hiperplàsia nodular de la pròstata. Una forma especial és la prostatitis granulomatosa (d'agent infeccios desconegut) relacionada probablement amb aquest escapament de la secreció glandular a l'interstici de l'òrgan.

Quan la prostatitis crònica és severa, els conductes glandulars excretors es troben envoltats per un procés inflamatori sever, que configura un manegot al seu voltant i substitueix els àcins glandulars que han quedat destruïts. Aquest component inflamatori sever està constituït per un agregat de cèl·lules epitelioides barrejats amb limfòcits i ocasional presència de cèl·lules multinucleades de Langhans.

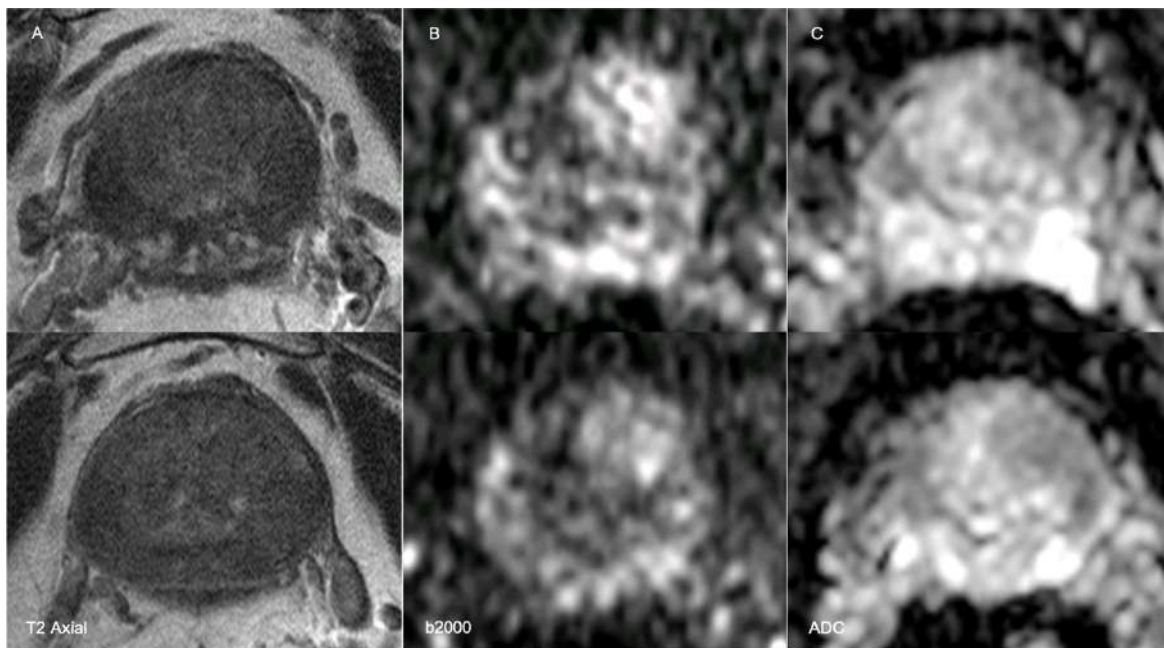


Figura 118 – Home de 73 anys amb PSA de 9 ng/ml i ràtio del 22%. Urocultiu negatiu i TR negatiu. A) Imatges axials ponderades en T2 que mostren hipointensitat del senyal de la glàndula de predomini a ZP. B) Imatges ponderades en difusió amb factor b2000 que mostren múltiples focus hiperintensos que afecten ZP bilateral i ZT esquerra. C) Mapes d'ADC que mostren àrees amb moderada restricció de la difusió localitzades a ZT esquerra i ZP bilateral. El resultat AP de les biòpsies guiades per ecografia i dirigides també a la ZT esquerra va ser de prostatitis crònica severa amb component granulomatós no necrotitzant i atròfia glandular. Les tincions Ziehl-Neelsen per bacils àcid-alcohol resistents i de Grocott per estructures fúngiques van ser negatius. L'anàlisi mitjançant biologia molecular per a la detecció de *Mycobacterium tuberculosis* també va ser negatiu.

A la inflamació crònica la resposta inflamatòria es fa a expenses de les cèl·lules epitelials basals i de les cèl·lules luminals que es troben envoltades de limfòcits situats majoritàriament per fora de la llum glandular.

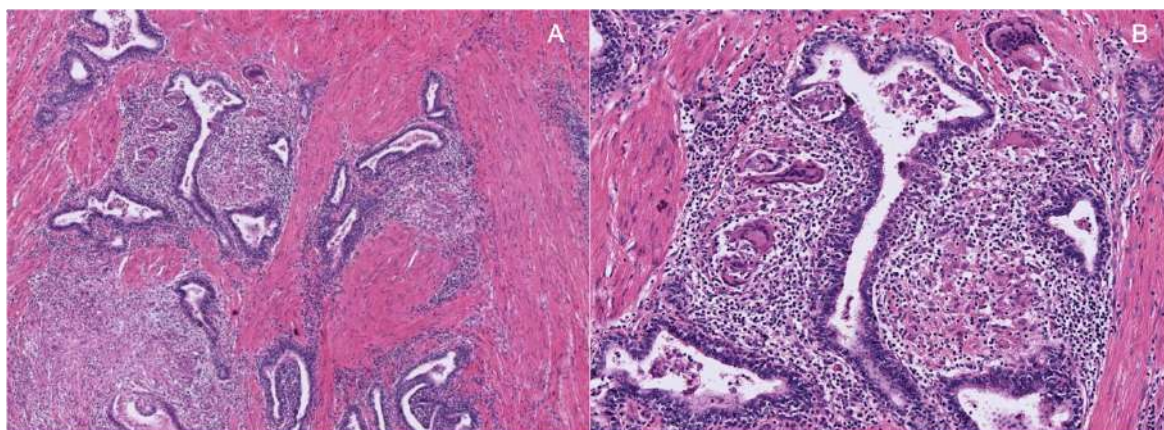


Figura 119. Exemple de prostatitis crònica severa. A) Conductes glandulars excretors envoltats d'un procés inflamatori sever ple de limfòcits, que configura un "manegot" al seu voltant. Aquest manegot inflamatori substitueix els àcins glandulars que han quedat destruïts. Al seu voltant s'aprecia múscul llis i teixit connectiu. B) Imatge detall que mostra agregats de cèl·lules epiteloides barrejats amb limfòcits i ocasional presència de cèl·lules multinucleades de Langhans. Les cèl·lules de Langhans presenten nuclis disposats a la perifèria i tenen una morfologia en ferradura.

Quan a la prostatitis crònica hi ha necrosi caseosa establerta, aquesta presenta un aspecte característicament granular a l'interstici, una morfologia pseudonodular i es troba



constituïda per detritus cel·lulars, tant nuclears (color lilós) com citoplasmàtics i de l'interstici (rosats).

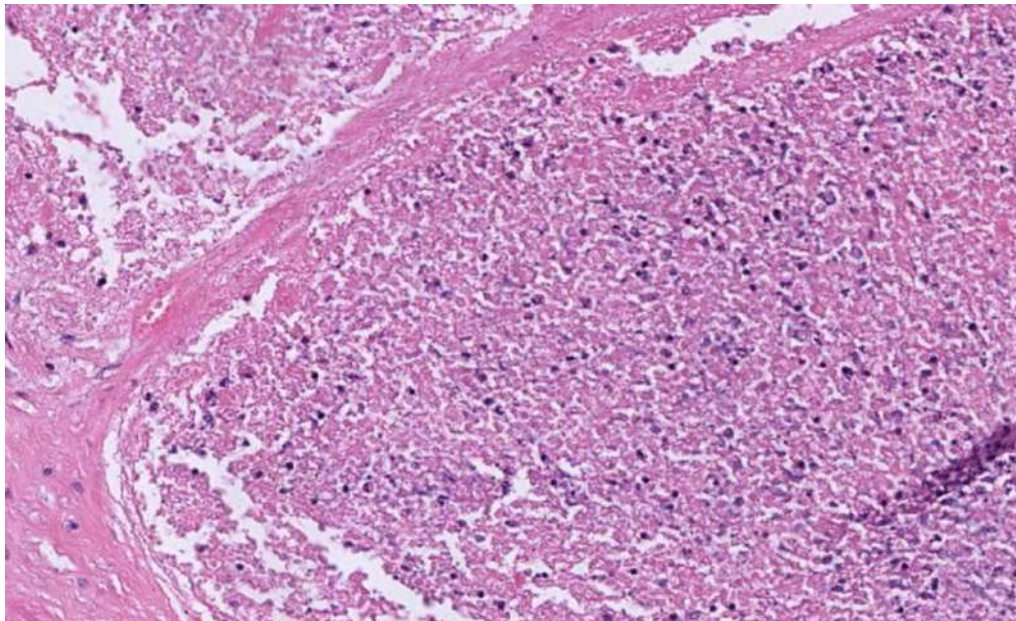


Figura 120- Imatge de necrosi caseosa establerta. Àrea de necrosi caseosa establerta, d'aspecte característicament granular a l'interstici i de morfologia pseudonodular, constituïda per detritus cel·lulars tant nuclears (color lilós) com citoplasmàtics i de l'interstici (color rosat).

- Prostatitis aguda

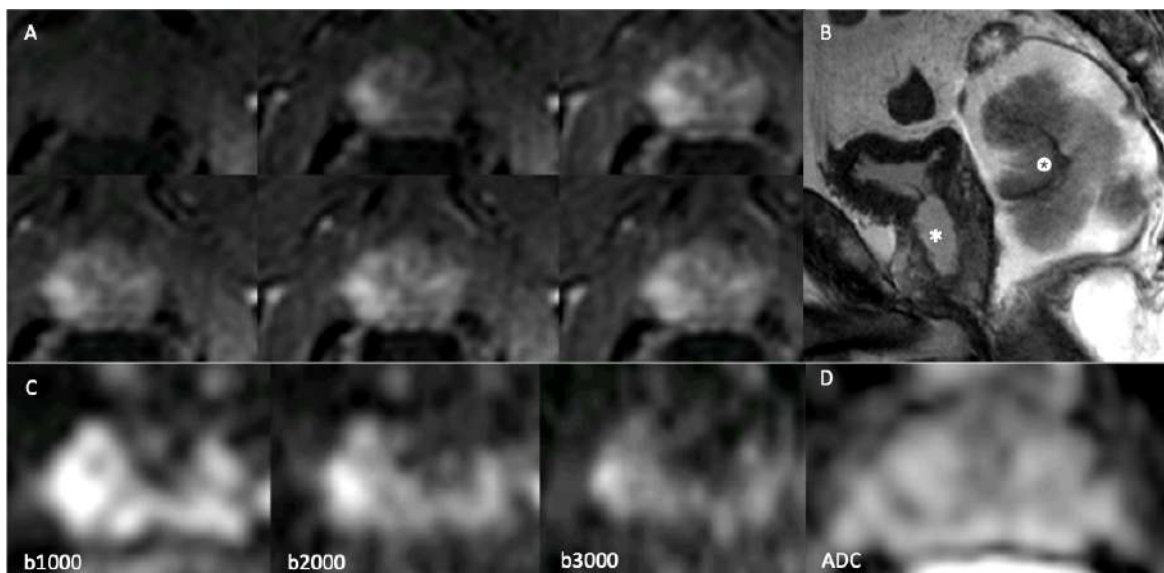
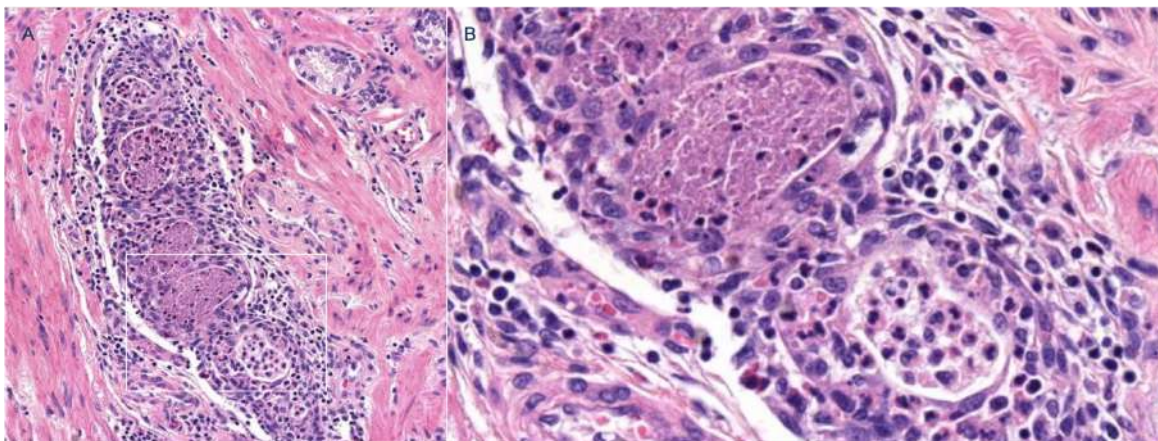


Figura 121 – Home de 69 anys amb antecedent de lasertripsia vesical i RTU i detecció per AP de dos focus d'adenocarcinoma acinar Gleason 3+4=7 amb patró cribiforme. Es va realitzar biòpsia prostàtica posterior amb resultat AP de prostatitis aguda i crònica extensa amb atròfia glandular. A) Estudi dinàmic amb contrast que mostra àrea hipervascular en fase arterial precoç localitzada a ZP apical dreta. B) Imatge sagital ponderada en T2 que mostra els canvis a llit prostàtic secundaris a RTU i la presència de tumoració polilobulada endorectal que es extreu quirúrgicament amb resultat AP d'adenoma túbul-vellós de 123 mm de diàmetre. C) Imatges ponderades en difusió

*amb factors b1000, b2000 i b3000 que mostren persistència de focus hiperintens apical dret amb factors b ultra alts. D) Mapa d'ADC on apreciem focus de moderada-marcada restricció de la difusió apical dret.*

La inflamació aguda es una resposta davant del contingut patològic de la glàndula (ja sigui un bacteri o un altre element tòxic) i els polimorfonuclears neutròfils van a buscar aquest element tòxic i es disposen a dins de la llum glandular.

A la prostatitis aguda identifiquem neutròfils a dins de la llum glandular de forma característica i els limfòcits es troben majoritàriament disposats per fora.



*Figura 122 - Prostatitis aguda A) Llum glandular ocupada per abundants neutròfils i alguns limfòcits que es disposen principalment per fora i al voltant de la glàndula. B) Detall a gran augment que mostra com els neutròfils travessen l'epiteli.*

#### 6.10.6. Càncer de pròstata

Al voltant de dos terços dels càncers de pròstata s'originen a la ZP en comparació amb un quart o un terç que s'originen a la ZT (277). Cohen i col·ls (328) van demostrar que quan un tumor apareix a la ZT només representa la lesió índex en un 41%. Això té implicacions en la detecció i diagnòstic del càncer de pròstata.

La imatge de RM està jugant un paper creixent en la detecció de càncer de pròstata (329,330) i en l'orientació de la biòpsia dirigida de lesions sospitoses. (331). La localització precisa de lesions sospitoses per RM a la zona apropiada és essencial per avaluar la probabilitat de càncer (99) i orientar la decisió de fer o no biòpsia ecoguiada.

El càncer de pròstata rarament es produeix a la ZC i constitueix el 2,5% a 8% dels càncers de pròstata (277,328). Cohen i col·ls (328) van demostrar que quan el càncer es localitza a la ZC, representa la lesió índex en un 93,6% de casos. S'ha demostrat que el càncer de ZC és més agressiu, presenta un estadi clínic més avançat al moment del diagnòstic i presenta ràtios d'extensió extraprostàtica més elevats, marges positius i invasió de vesícules seminals (324,328). L'evolució clínic d'aquests càncers és significativament pitjor (328).

Encara que la ZC i la ZP son histològicament diferents, els tumors que s'originen a la ZC son indistingibles dels tumors de grau similar que s'originen a la ZP (328,332).

Donat que no existeix una delimitació clara entre la ZC i la ZP, el patòleg no informa de forma rutinària l'origen zonal dels tumors a les peces de prostatectomia. Reconèixer la zona on s'origina el tumor depèn de les característiques morfològiques del teixit normal adjacent al tumor. La imatge de RM pot suggerir l'origen del tumor a la ZC i pot guiar l'enfocament quirúrgic i afectar el pronòstic del pacient. Les dificultats inherents a l'avaluació d'aquesta regió prostàtica requereixen coneixement i informació coherent per part de radiòlegs i patòlegs.

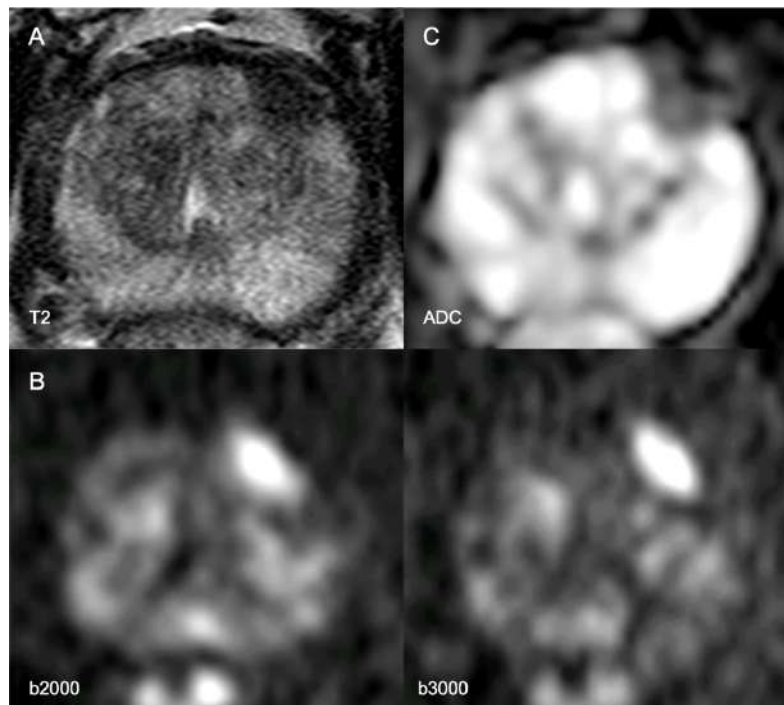


Figura 123 – Home de 70 anys amb PSA de 8,6 ng/ml i TR negatiu. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra lesió lenticular hipointensa ubicada a ZT anterior esquerra i a banya anterior de ZP esquerra. B) Imatges de la seqüència ponderada en difusió amb factors b 2000 i b3000 que demostren la marcada hiperintensitat de senyal que presenta. C) Mapa d'ADC que demostra la marcada restricció de la difusió del tumor. Es va fer una PR i el resultat AP va ser d'adenocarcinoma acinar Gleason 4+3=7 amb un volum tumoral aproximat de 0,79 cc. L'estadi patològic va ser pT2 Nx.

- Per què hi ha lesions que per RM subestimem o no podem detectar?

Exemple de pacient de 70 anys amb PSA de 4,7 ng/ml i TR negatiu que a l'estudi per RM ponderat en difusió que no mostra focus amb clara restricció de la difusió. Tampoc es van apreciar lesions focals destacables a l'estudi dinàmic amb contrast i la imatge ponderada en T2 no va mostrar cap lesió focal destacable.



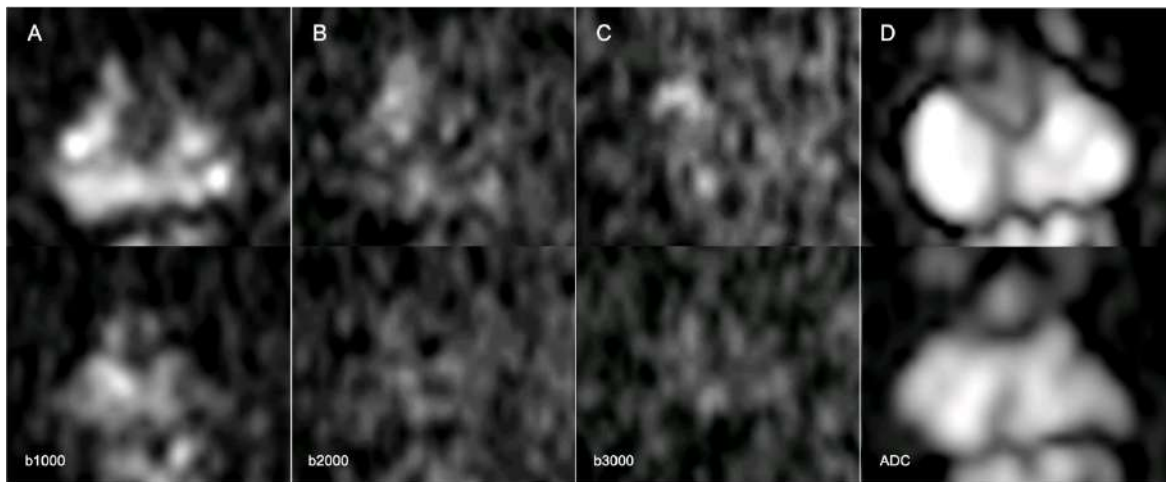


Figura 124 – Home de 70 anys amb PSA de 4,7 ng/ml i TR negatiu. La RM ponderada en difusió amb factors b 2000 (B) i b3000 (C) mostra lleu hiperintensitat de senyal apical anterior i superior dreta que al mapa d'ADC (D) no mostrava una clara restricció de la difusió.

Es va fer una biòpsia TR ecoguiada amb informe AP d'adenocarcinoma acinar a un dels cilindres del costat dret Gleason 3+4=7 amb patró cribriforme focal. A lòbul esquerre es descriu la presència de prostatitis crònica lleu i atròfia glandular. El percentatge de la longitud total dels cilindres afectats va ser del 4,16%.

El pacient va ser operat dos mesos després i el resultat AP de la prostatectomia radical va ser d'adenocarcinoma acinar apical bilateral de predomini dret, Gleason 4+3=7 amb patró 5 terciari i una mida aproximada de 21 x 17 x 14 mm. Es van detectar dos focus addicionals Gleason 3+3=6 de 4 x 1 x 1 mm a ZP del tall consecutiu a la base i de 2 x 1 x 1 mm a àpex esquerre.

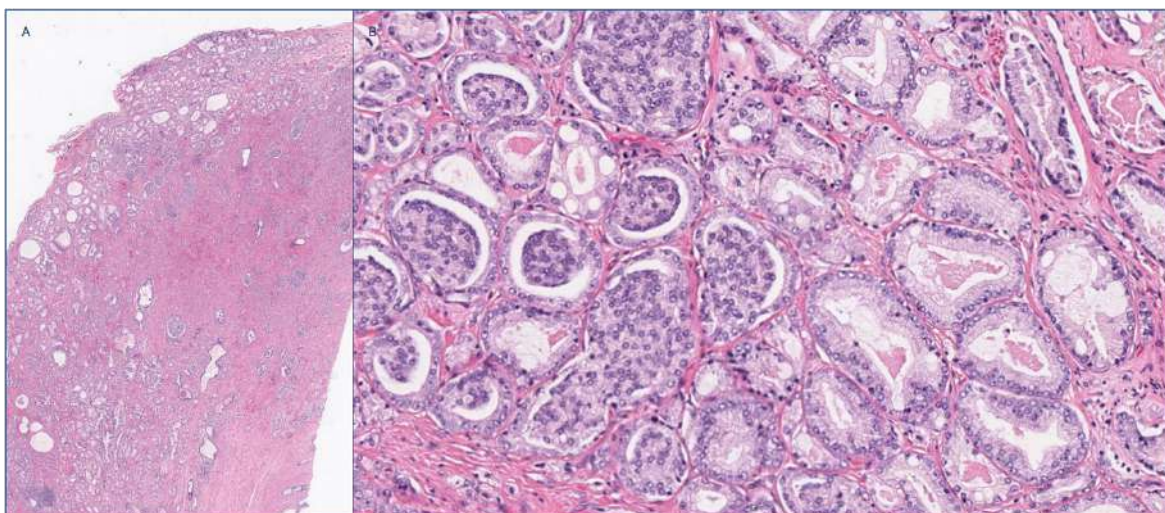
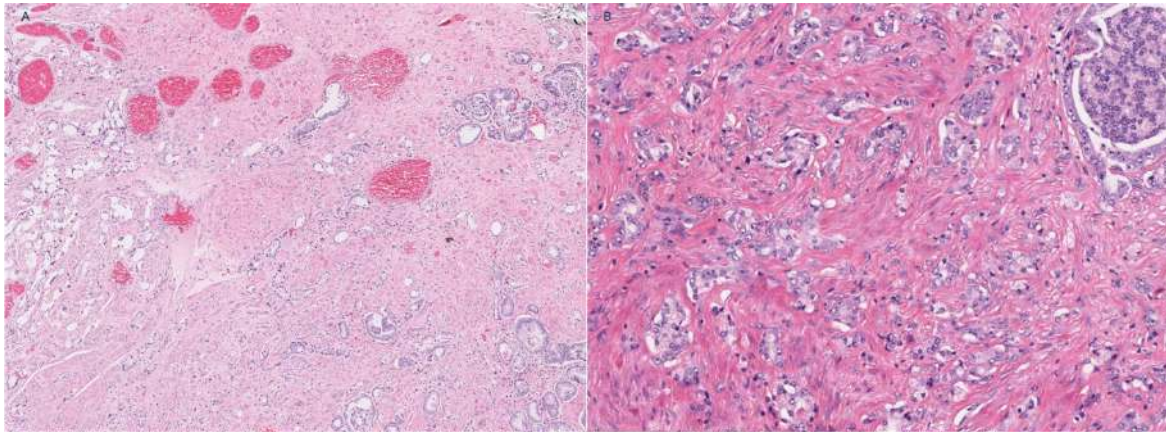


Figura 125 – A) Imatge panoràmica on podem apreciar dues textures diferents de tumor amb una zona que correspon al 50% que presenta àrees de predomini estromal. B) Imatge detall que mostra la presència de patró Gleason 3 i patró glomeruloide Gleason 4.

El volum tumoral total aproximat va ser de 2 cc. No es va detectar infiltració perineural intraprostàtica ni extraprostàtica ni extensió extraprostàtica del tumor. L'estadi patològic va ser pT2 Nx.



*Figura 126 – A) Imatge panoràmica on veiem molt més estroma que glàndula tumoral i molts vasos dilatats i congestius. B) Imatge detall d'àrea amb menor densitat glandular on s'identifica predomini del teixit estromal.*

El resultat fals negatiu de la RM en aquest pacient quedaria explicat per la presència de dues textures diferenciades, un 50% constituït per glàndules tumorals més agrupades i l'altra 50% amb abundant teixit estromal interposat que presenta poca glàndula tumoral. A la imatge de RM el component tumoral faria una mitjana de volum fins al punt que no es podria distingir del teixit normal.

- Per quina raó unes lesions tenen un senyal més intens que les altres amb factors b ultra alts?

Exemple de pacient de 70 anys amb PSA de 16 ng/ml i TR amb induració a lòbul dret que per RM presentava dos focus tumorals destacables: el més petit situat a ZP posterolateral esquerra i el més gran situat a ZP posterolateral dreta a diferents seccions.

La lesió menor es troba ubicada a ZP posterolateral esquerra i es mostra marcadament hiperintensa amb factors b ultra alts 2000 i 3000 (Fig. 133).



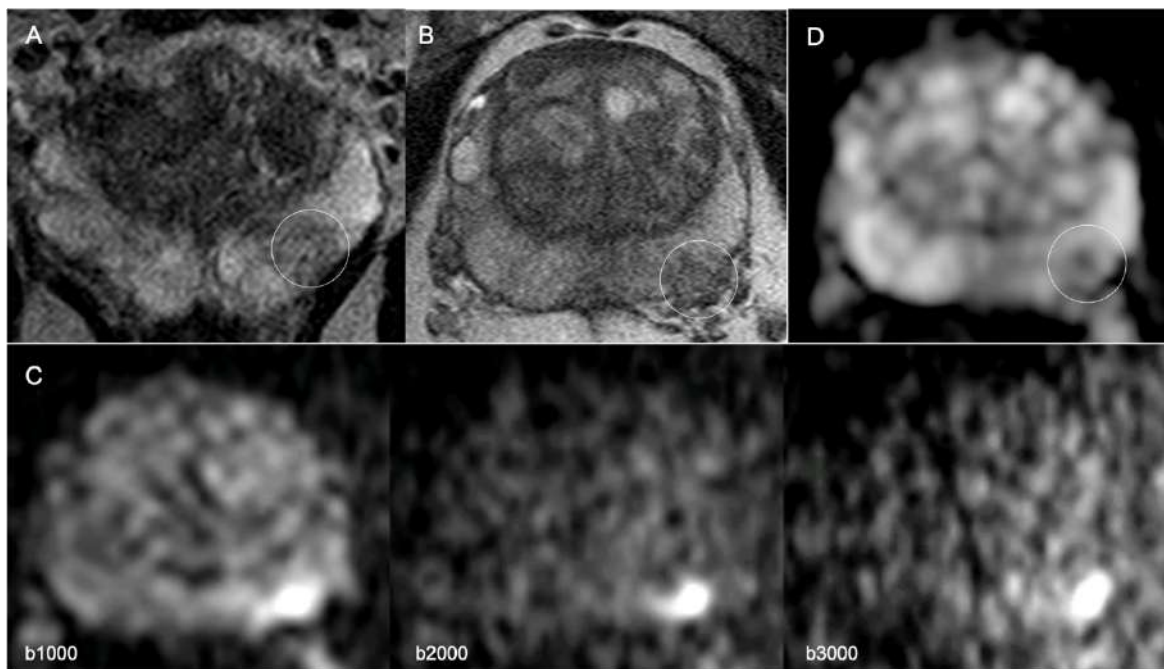


Figura 127 – Pacient home de 70 anys amb PSA de 16 ng/ml i TR amb induració a lòbul dret. Les imatges coronal (A) i axial (B) ponderades en T2 mostren focus hipointens a ZP posterolateral esquerra de sector mig. C) Les imatges ponderades en difusió amb factors b1000, b2000 i b3000 mostren un marcat augment del senyal focal de localització coincident. D) El mapa d'ADC mostra focus de moderada restricció de la difusió més petit i també coincident.

El van tractar amb una prostatectomia radical i el resultat AP d'aquest nòdul va ser que corresponia a un focus secundari Gleason 3+3=6 de 15 x 5 x 3 mm (Fig. 134).

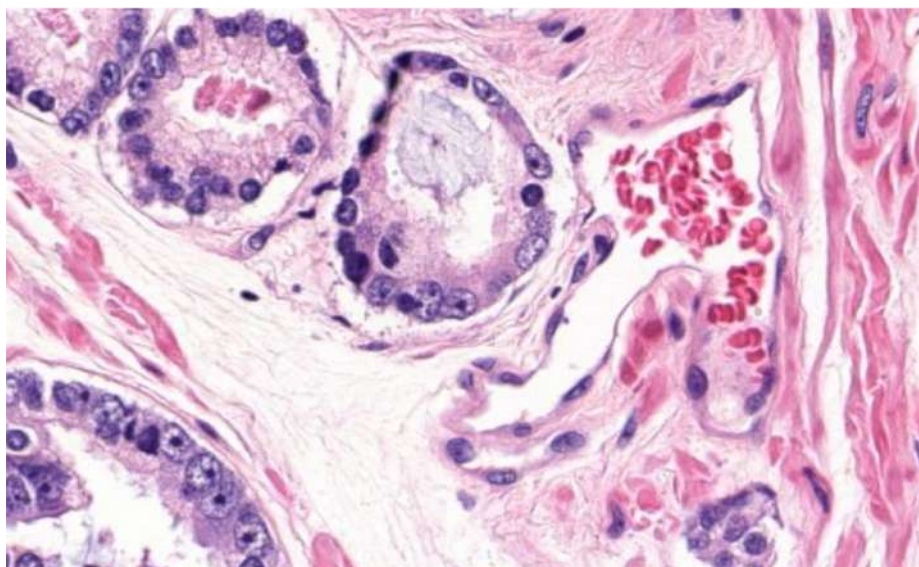


Figura 128 - Diagnòstic AP del focus tumoral secundari Gleason 3+3=6. Podem observar glàndules tumorals amb patró de Gleason 3. Veiem que alguns punts la quantitat de vasos sanguinis capil·lars que es veien ramificats i arborescents adoptaven gairebé un patró pseudo-angiomatoide. Fins i tot en algunes àrees això anava associat amb un increment del teixit connectiu lax marcadament hidratat.

La lesió més gran es localitza a zona perifèrica posterolateral dreta i es mostra moderadament hiperintensa amb factors b ultra alts (Fig. 135) tot i que s'estén a múltiples seccions de l'estudi per RM.

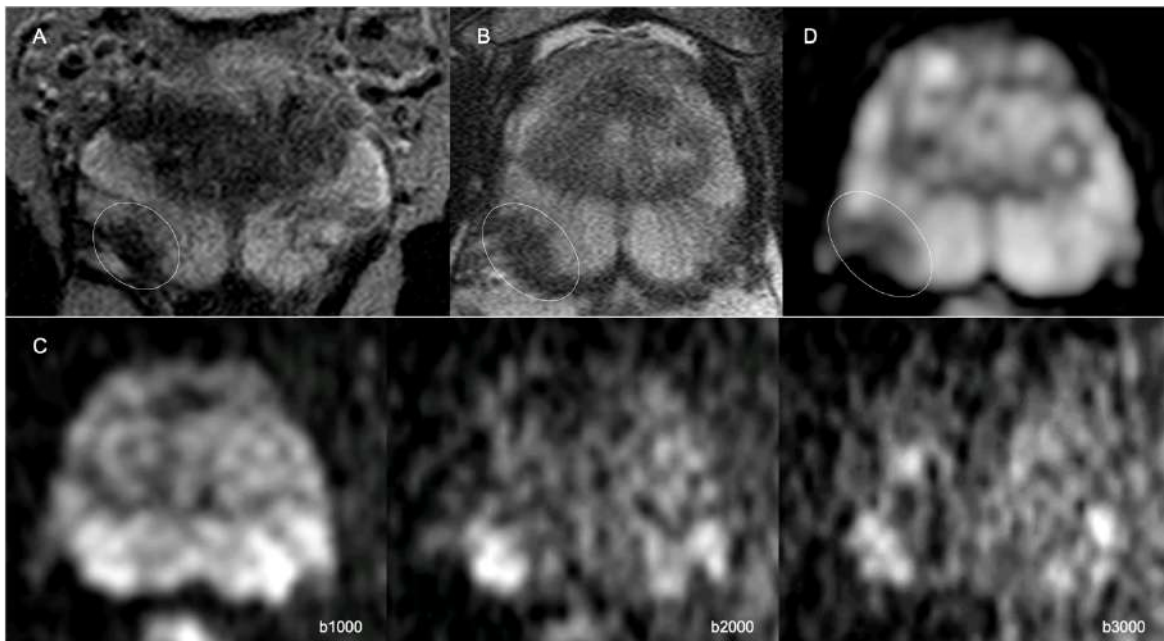


Figura 129 – Imatges coronal (A) i axial (B) que mostren lesió hipointensa localitzada a ZP posterolateral dreta. C) l'estudi ponderat en difusió amb factors b ultra alts 2000 i 3000 mostra la lesió moderadament hiperintensa. D) El mapa d'ADC demostra la presència de moderada-marcada restricció de la difusió.

L'informe anatomopatològic descriu focus tumoral dominant localitzat a àpex dret i zona perifèrica posterolateral dels set talls consecutius a l'àpex. Gleason 3+4=7 i amb unes mides aproximades de 26 x 16 x 32 mm.

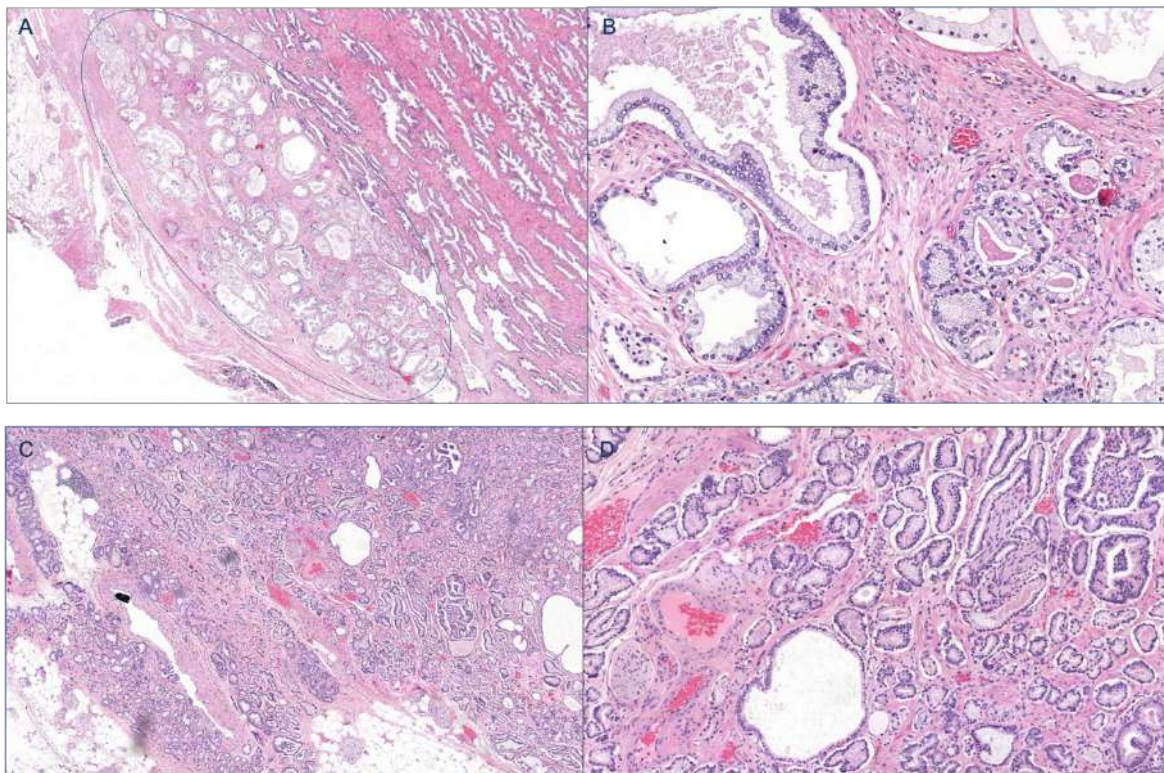


Figura 130 – A) El resultat AP descriu aquesta lesió com el focus tumoral dominant (el-lipse) localitzat a àpex dret i ZP posterolateral dreta dels set talls consecutius a l'àpex amb unes mesures aproximades de 26 x 16 x 32 mm. B) Glàndules tumorals amb patró Gleason 3 i Gleason 4. C) Imatge que demostra l'extensió extraprostàtica del tumor que



*es va detectar en 6 blocs amb una distància radial màxima de 6 mm. També es visualitza infiltració perineural intraprostàtica i extraprostàtica. D) Imatge que mostra glàndules tumorals Gleason 3 i Gleason 4 així com l'augment de densitat dels vasos capil·lars periglandulars per neoangiogènesi.*

El grau histològic (grau de Gleason) global va ser 3+4=7 (grup de grau 2 ISUP/OMS). El percentatge de patró 4 va ser del 25% i el volum tumoral aproximat corregit de 5,41 cc. Es detecten glàndules amb patró 4 cribiforme. Es descriu la presència d'infiltració perineural intraprostàtica i extraprostàtica al lòbul dret. També es defineix la presència d'extensió extraprostàtica del tumor extensa en un total de sis bloc de parafina, amb una distància radial màxima de 6 mm. No s'aprecia infiltració del coll vesical ni de les vesícules seminals.

L'estadi patològic es de pT3a Nx donat que no es va fer limfadenectomia.

El tumor afecta el marge quirúrgic posterolateral dret al llarg de 5 mm i el patró de Gleason del marge afecte és Gleason 3.

Altres lesions patològiques que es descriuen son prostatitis aguda i crònica, i hiperplàsia nodular prominent.

Veiem que el focus dominant presenta un Gleason 3+4=7 i que el focus secundari més petit però marcadament hiperintens amb factors b2000 i b3000 presenta un Gleason 3+3=6. Pensen que la presència de glàndules tumorals més agrupades al focus secundari així com l'increment dels vasos sanguinis ramificats i arborescents descrits podria explicar la marcada hiperintensitat del senyal amb factors b ultra alts.

Al darrer control urològic el pacient presenta un PSA de 0.04 ng/ml, està continent i presenta la mateixa disfunció erèctil parcial (DEP) que ja presentava abans de la intervenció quirúrgica.

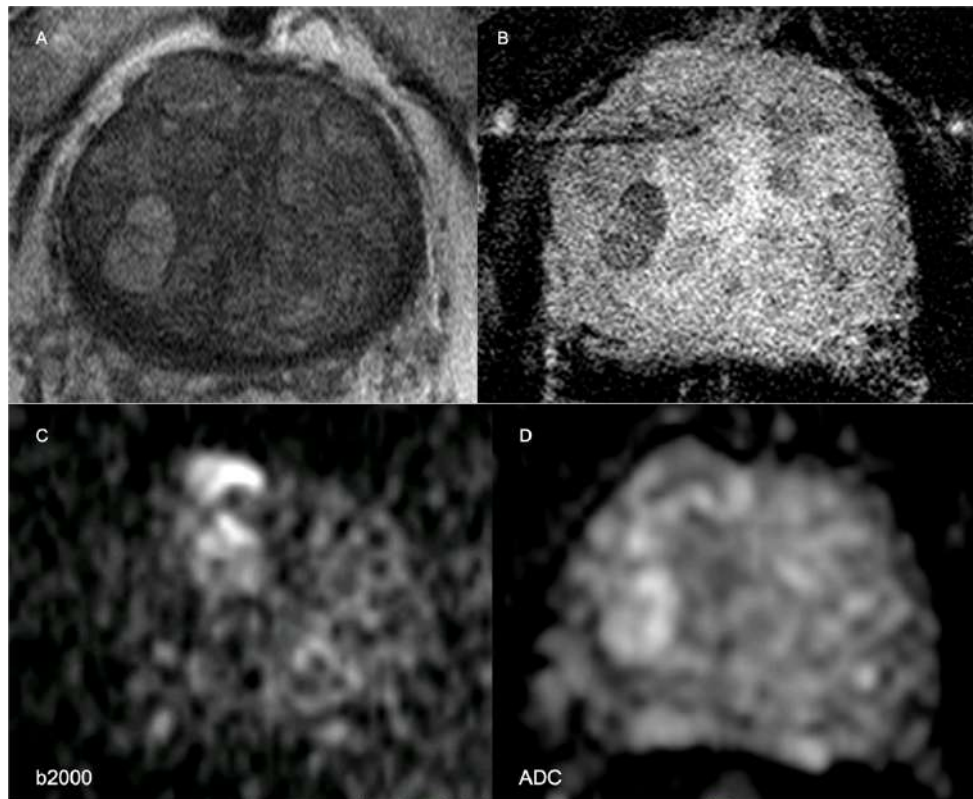
- **Correlació radio-patològica de nòdul difícil de filiar i de lesió clarament neoplàsica**

Pacient home de 75 anys amb antecedent de PSA oscil·lant des de fa 20 anys i història més recent de PSA total de 10,42 ng/ml a desembre de 2015, PSA total de 9,96 ng/ml a febrer de 2016 amb PSA lliure d'1,98 i ràtio de 19,8% i PSA total de 12,2 ng/ml a juny de 2016. Presenta antecedent de dues biòpsies prèvies negatives.

A l'estudi per RM de juny de 2016 es descriu lesió PI-RADS 5 a zona perifèrica posteromedial esquerra. Inicialment no es defineix EEP ni afectació ganglionar evident. Una nova revisió de la RM valora signes d'EEP, apreciand petits ganglis de significació incerta.

Adicionalment es detecta nòdul d'11 mm a ZT anterior paramedial dreta de senyal intermèdia a seqüència ponderada en T2, que mostra focus marcadament hiperintens amb factor b2000 i moderada/marcada restricció de la difusió al mapa d'ADC (Fig. 150).





*Figura 131 – Pacient home de 75 anys amb darrer PSA de 12,2 ng/ml. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra nòdul d'11 mm discretament exofòtic i de senyal intermèdia localitzat a ZT paramedial dreta. B) La seqüència 3D amb contrast mostra realç de predomini perifèric. C) Imatge de difusió amb factor b2000 que mostra component marcadament hiperintens predominant. D) Mapa d'ADC que demostra moderada/marcada restricció de la difusió del focus nodular.*

Al TR de la visita després de la RM es palpa nòdul a base esquerra que es considera coincident amb la lesió de la RM.

Es va practicar biòpsia combinada transrectal i transperineal. El resultat AP del nòdul palpable va ser d'atròfia glandular i prostatitis crònica lleu. Es van extreure 6 cilindres a la lesió PI-RADS 5, tres dels quals van resultar positius per adenocarcinoma acinar Gleason 4+5=9 (grup de grau 5 ISUP/OMS). També es va descriure infiltració perineural intraprostàtica i extensió extraprostàtica del tumor. Als 6 cilindres extrets a lòbul esquerre es descriu atròfia glandular i als 6 cilindres extrets a lòbul dret es descriu atròfia glandular i prostatitis crònica lleu.

Es va practicar una prostatectomia radical laparoscòpica amb limfadenectomia ili-obturatriu bilateral.

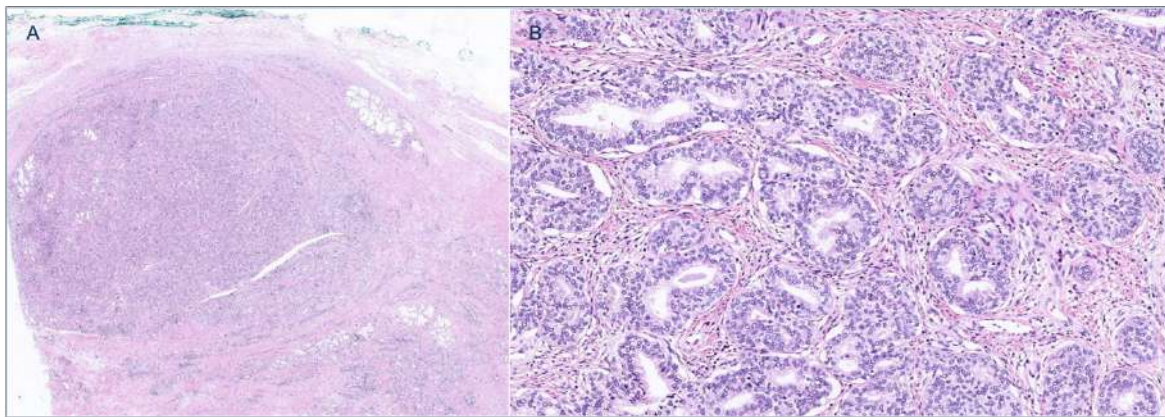


Figura 132 -A) Imatge que correspon al nòdul discretament exofític visualitzat per RM a ZT paramedial dreta. B) Nòdul d'hiperplàsia epitelial molt cel·lular: Observem gran densitat glandular amb una arquitectura molt complexa i amb molta densitat de cèl·lules estromals de l'interstici així com molts capil·lars.

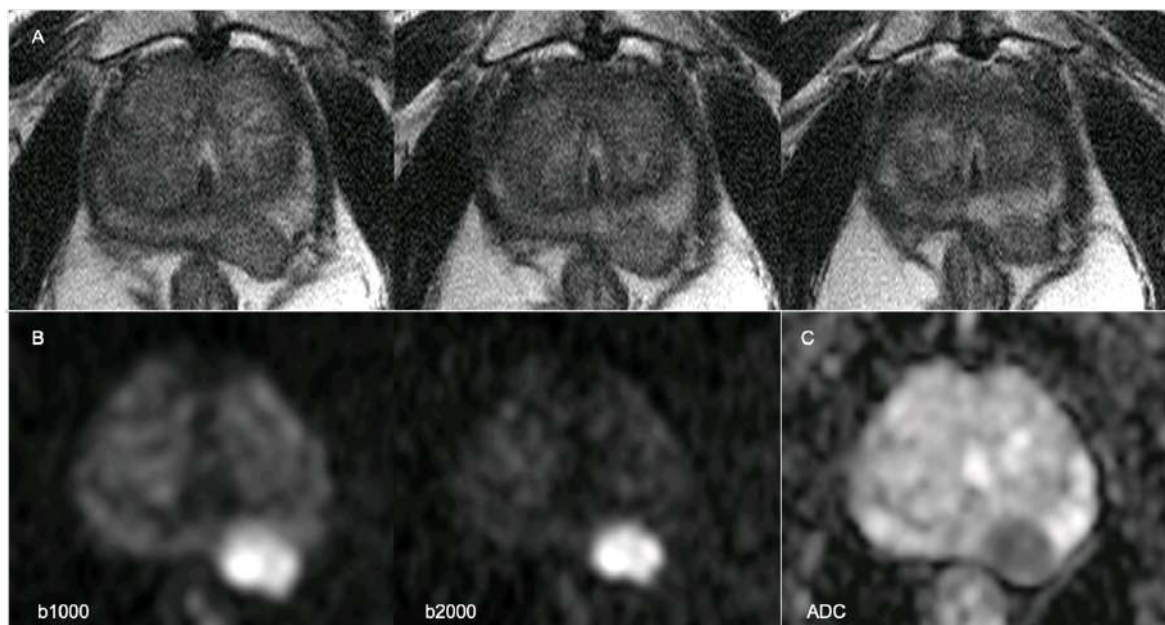


Figura 133 -A) Tres imatges axials consecutives ponderades en T2 que mostren el nòdul exofític localitzat a ZP posteromedial esquerra, que mostra signes d'extensió extraprostàtica. B) Imatges ponderades en difusió amb factors b1000 i b2000 que mostren la marcada hiperintensitat de senyal de la lesió. C) Mapa d'ADC que mostra la marcada restricció de la difusió de la lesió.



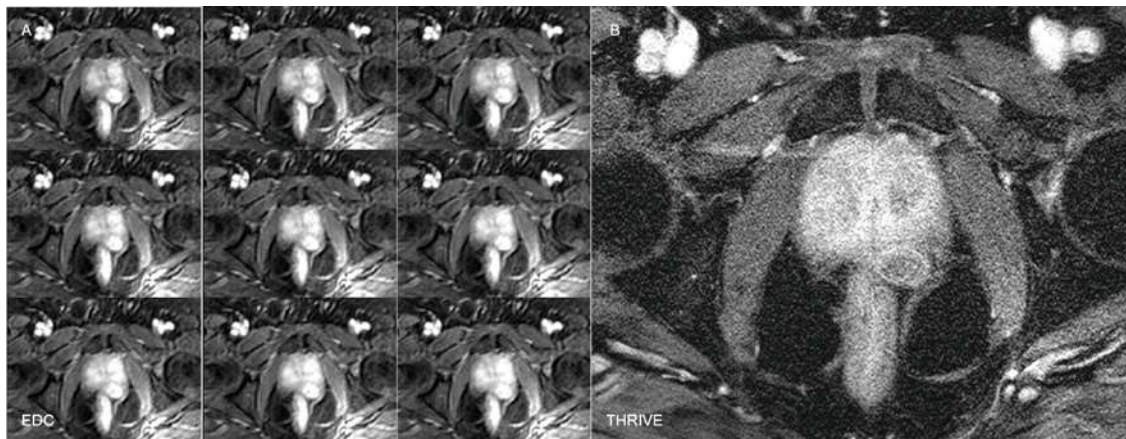


Figura 134 -Imatges amb contrast del pacient de la figura 139. A) L'estudi dinàmic amb contrast mostra la marcada captació de contrast de la lesió en fase arterial precoç. B) Seqüència THRIVE amb contrast que mostra el nòdul i la persistència tardana de captació de contrast a la zona perifèrica.

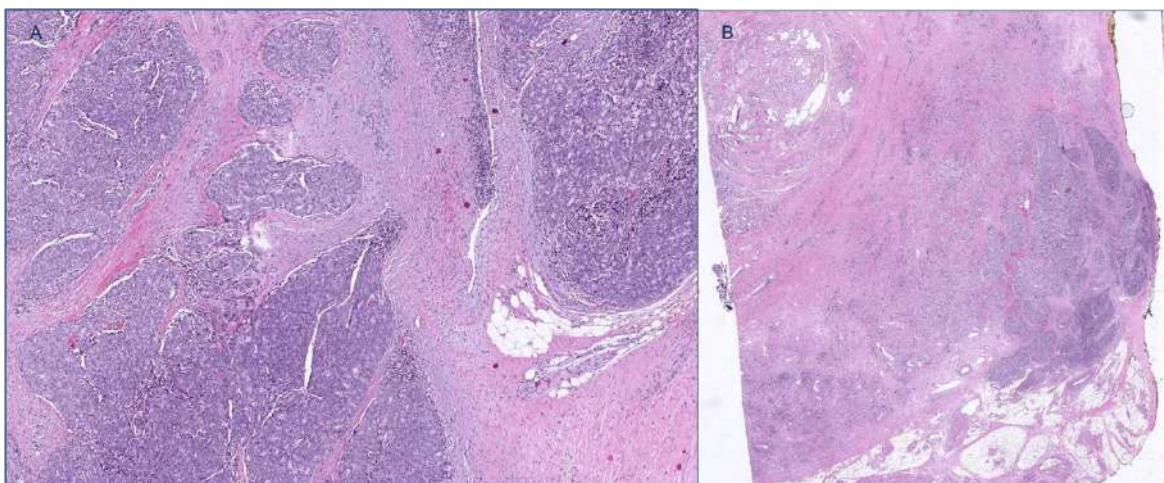


Figura 135 – A) S'aprecien cèl·lules epitelials d'aspecte acinar que formen llums glandulars cribiformes. Son àcins mal definits i fusionats que formen agregats cribiformes. B) Imatge panoràmica de l'àrea tumoral localitzada a ZP posteromedial esquerra on identifiquem signes d'extensió extraprostàtica.

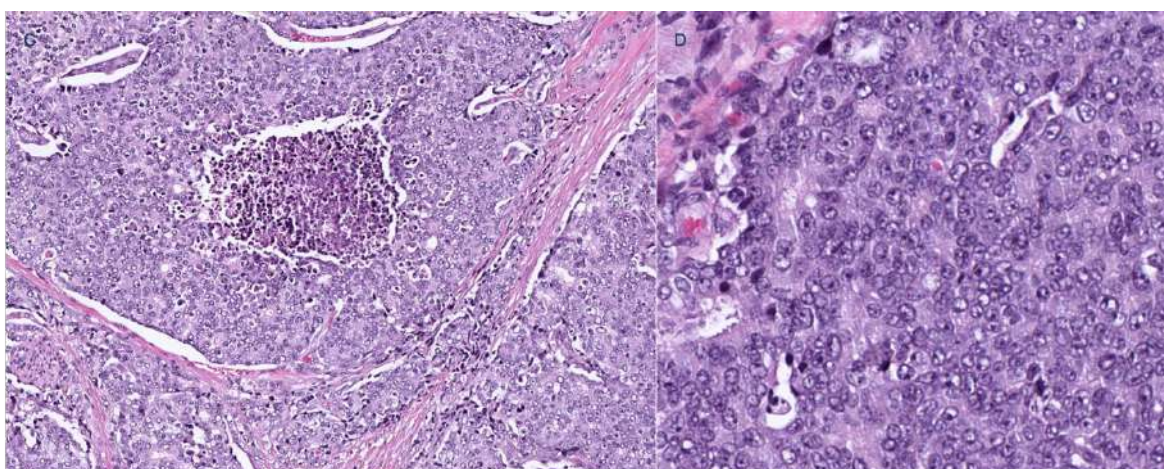


Figura 136 – C) Àrea central de necrosi comedo que correspon a les cèl·lules tumorals mortes. D) Imatge detall que mostra les característiques citològiques tumorals amb augment de mida del nucli i presència de nuclèols prominents.



- Per què veiem un patró clapejat amb factors b ultra alts a la neoplàsia extensa?

Home de 58 anys amb PSA de 68 ng/ml i TR positiu cT2c-cT3. Es va practicar una RM que va mostrar àrees hiperintenses bilaterals de disposició clapejada amb factors b ultra alts i extensa restricció de la difusió bilateral al mapa d'ADC.

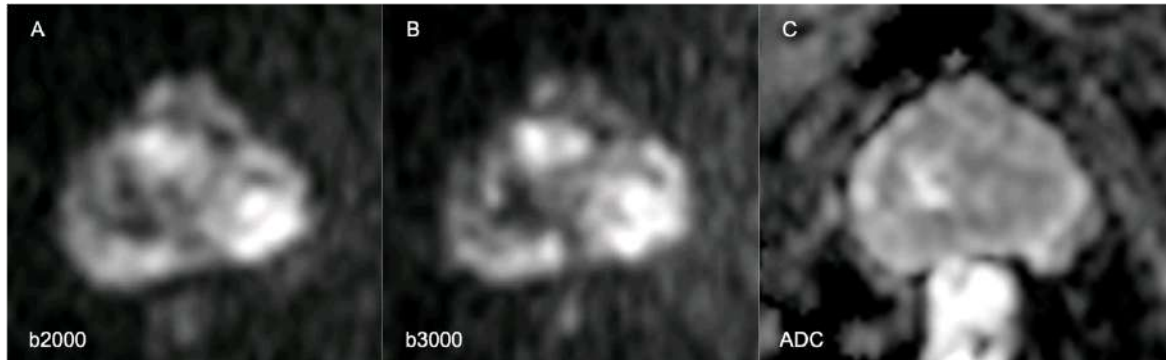


Figura 137 – A) Imatge axial ponderada en difusió amb factor b2000 i (B) amb factor b3000 que mostra àrees hiperintenses que afecten ZP i ZT de forma bilateral i clapejada. C) Mapa d'ADC que mostra extensa restricció de la difusió que afecta gran part de la glàndula.

Les àrees tumorals hiperintenses amb factors b ultra alts son marcadament hipercel·lulars per la presència de tumor i les àrees adjacents de baixa senyal corresponen a focus de comedo-necrosi. La traducció visual al mapa d'ADC és una disminució més difusa del senyal que agrupa tant focus tumorals hipercel·lulars com àrees de comedo-necrosi.

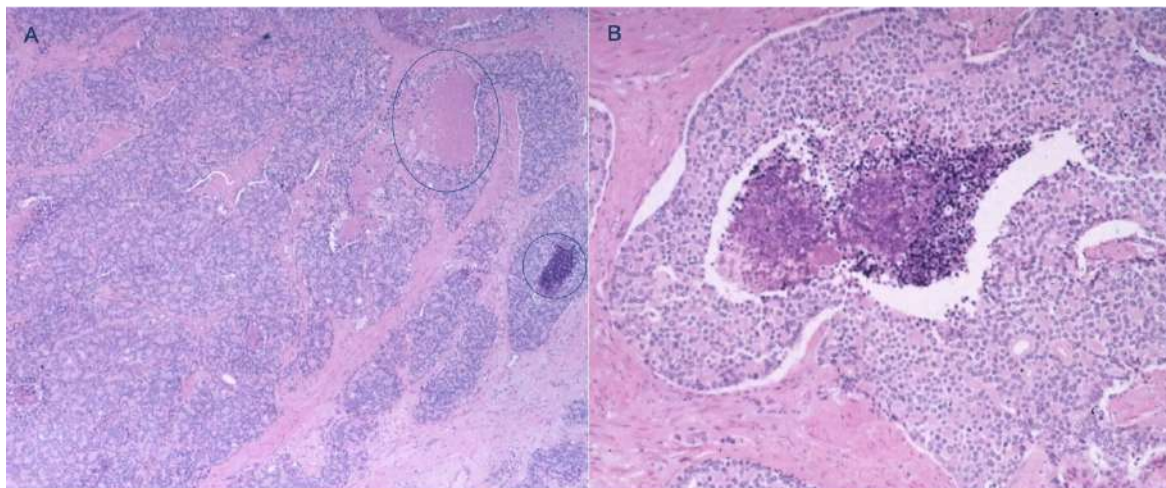


Figura 138 - Exemple de patró Gleason 5+5=10. A) Gran massa sòlida de cèl·lules tumorals, identificant múltiples focus de necrosi tipus comedo, de coloració rosada si conté pocs nuclis (el-lipse) i blava si conté molts nuclis (cercle). B) Gran massa sòlida amb comedo-necrosi central calcificada, que correspon al cercle petit de la imatge A i consisteix en una àrea ocupada per cèl·lules tumorals mortes.

6.10.7. Correlació entre la RM i la AP a les vesícules seminals

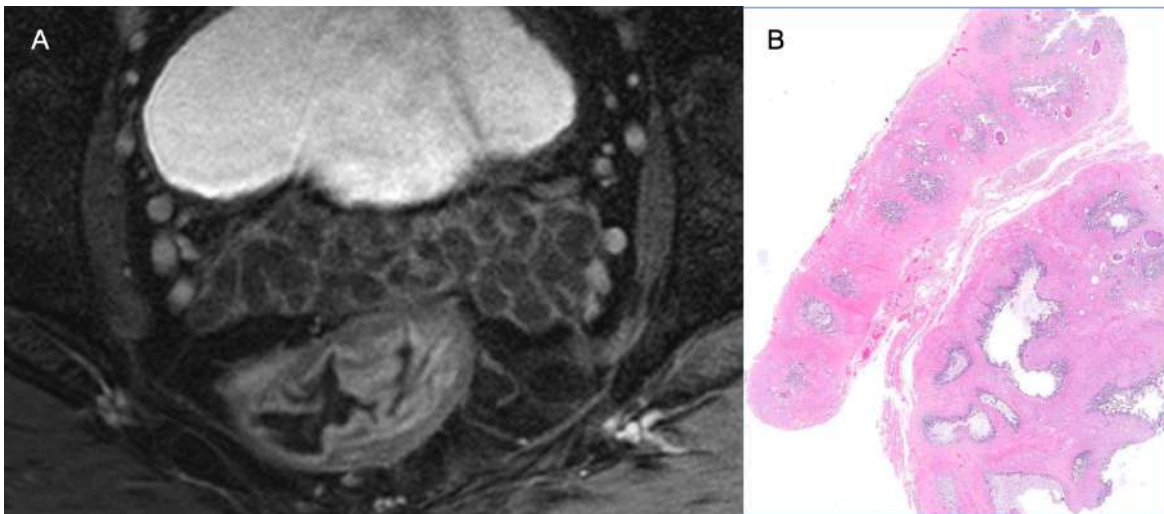


Figura 139 – Anatomia normal. A) Imatge axial amb contrast THRIVE que mostra les vesícules seminals disteses i hiperintenses apreciand fina captació de les parets. B) Imatge anatomopatològica que mostra una vesícula seminal normal arreplegada sobre si mateixa.

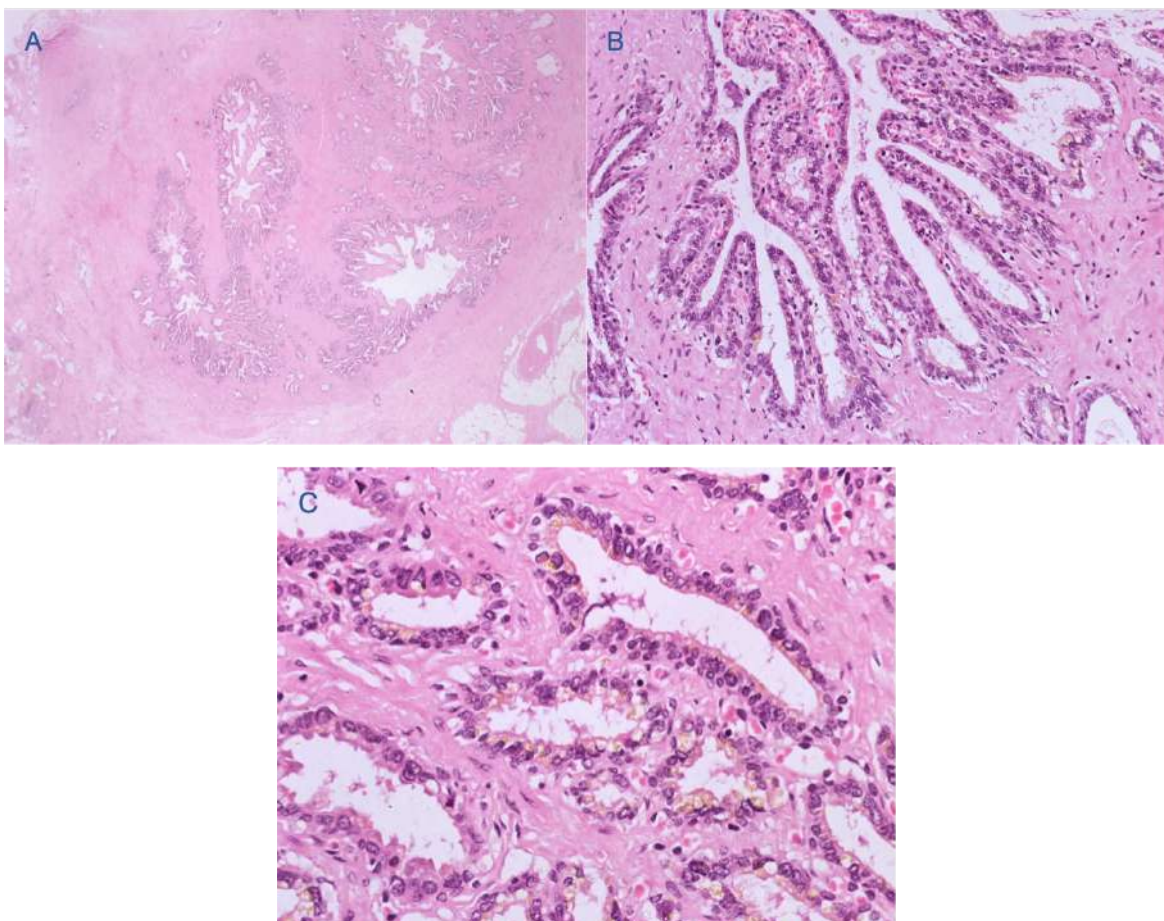


Figura 140 - A) Vesícula seminal normal formada per cèl·lules epitelials terminalment diferenciades amb molt baixa proliferació. Es tracta d'un sol cilindre del que surten glàndules tubulars. B) Detall de les glàndules tubulars de la vesícula seminal normal sense infiltració tumoral. L'epiteli és molt semblant al de la pròstata però les cèl·lules contenen molta lipofuscina, cosa que indica que són velles i no proliferen des de fa anys.



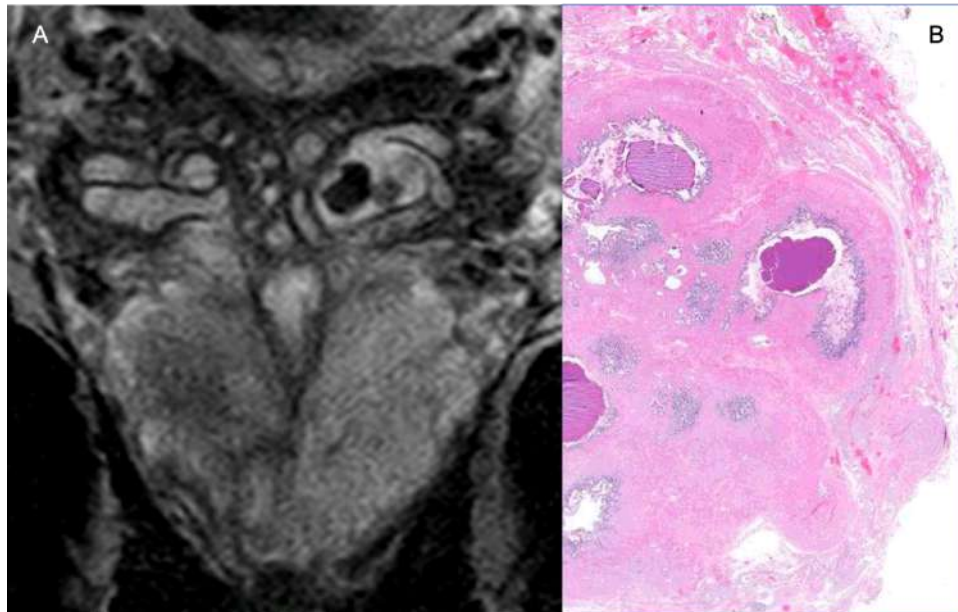


Figura 141 – Alteracions benignes. A) Imatge ponderada en T2 d'un altre pacient que mostra la presència de dos focus hipointensos a vesícula seminal esquerra, un més que l'altre (fletxes), que corresponen a secreció vesicular amb calcificació del focus major, produïda per agregació de substàncies pròpies del líquid seminal que precipiten formant càlculs. B) Llum vesicular amb secreció proteica condensada i parcialment calcificada.

La invasió tumoral de les vesícules seminals es detecta per una baixa intensitat de senyal anòmla dins de la llum vesicular a les imatges ponderades en T2. Cal tenir en compte que els dipòsits d'amiloide, càlculs o sang també poden causar una disminució del senyal focal a les vesícules seminals a les imatges de RM ponderades en T2.

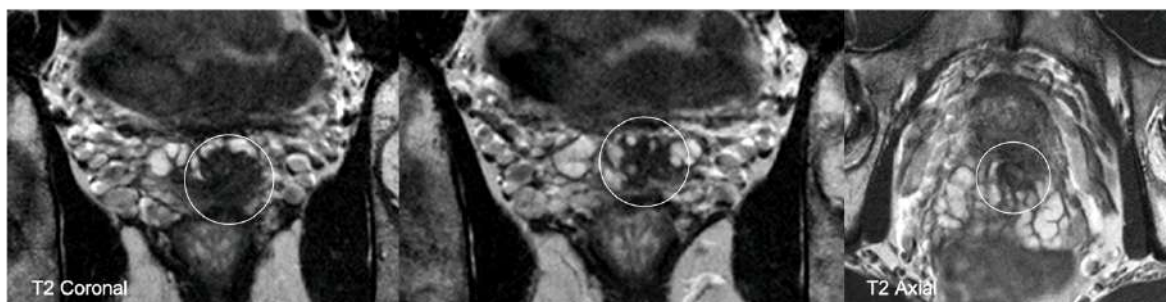


Figura 142 – Imatges coronals i axial ponderades en T2 que mostren focus hipointens tumoral que infiltra la porció proximal de la vesícula seminal esquerra (cercles).

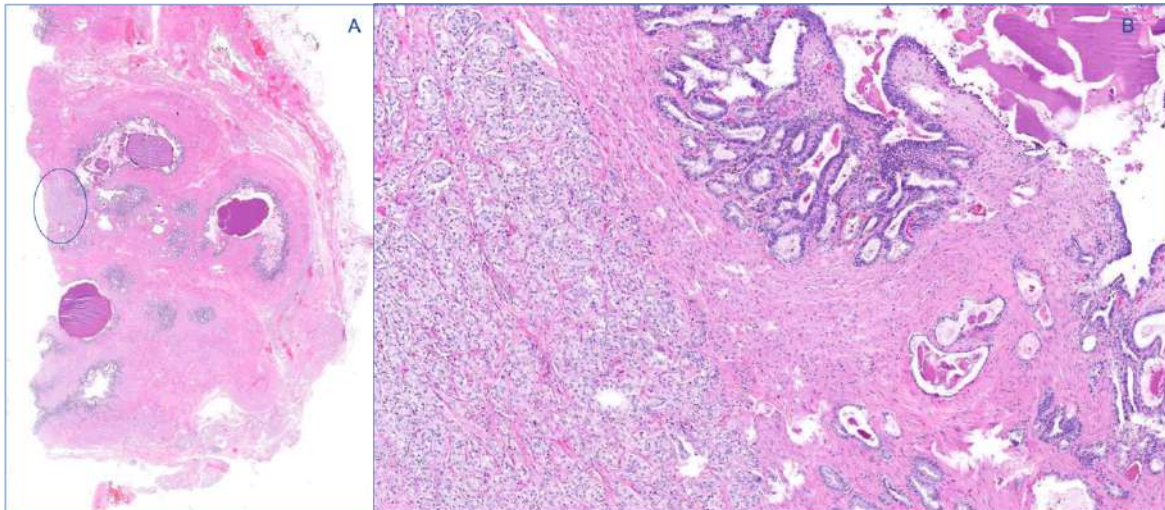


Figura 143 – A) Imatge a petit augment que mostra una vesícula seminal normal amb secreció proteica condensada i parcialment calcificada. Destaca focus amb infiltració tumoral (el·lipse). B) Detall que mostra infiltració tumoral de la vesícula seminal ubicada a l'esquerra de la imatge.

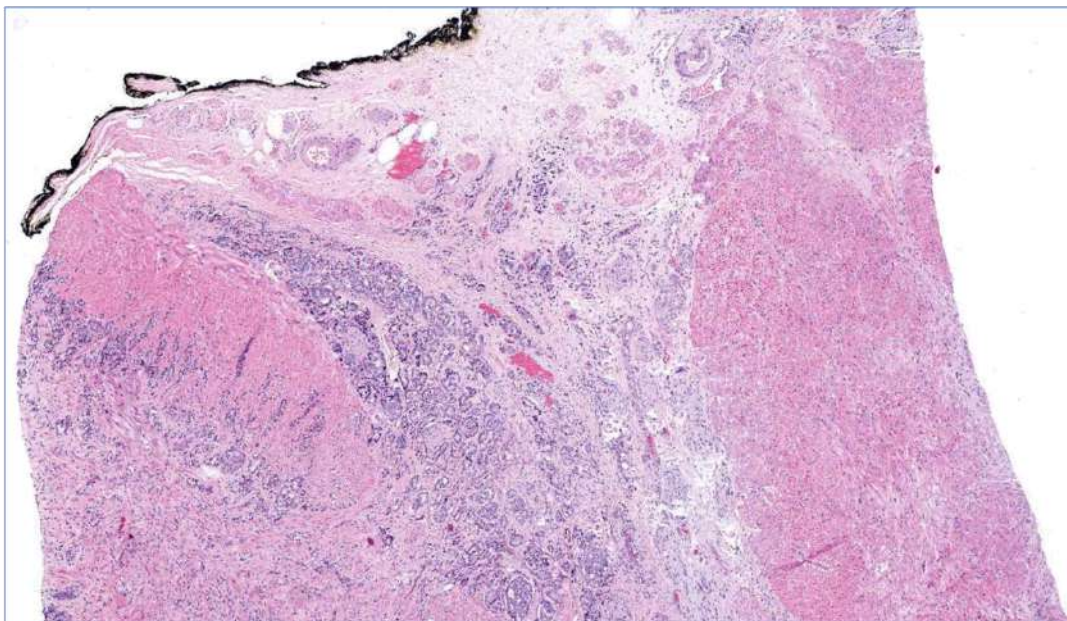


Figura 144 – Extensió extraprostàtica tumoral i infiltració de vesícula seminal. A l'esquerra de la imatge veiem infiltració tumoral de la vesícula seminal per contigüitat. A la dreta de la imatge veiem teixit prostàtic i al mig podem observar infiltració tumoral del teixit periprostàtic.

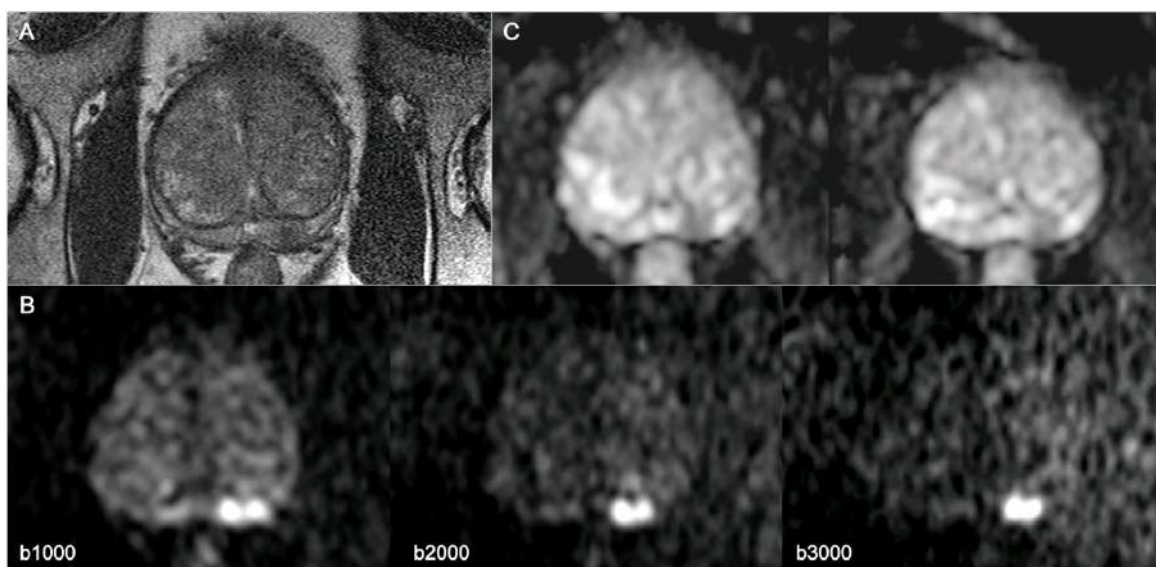
### 6.10.8. Metàstasi ganglionar tumoral

La malaltia N1 es defineix com afectació tumoral d'un o més ganglis pelvians regionals. La RM pot ser útil per a l'estadificació ganglionar prequirúrgica en aquells pacients amb una probabilitat de metàstasi nodal superior al 10% basada en nomogrames.

D'acord amb la versió 2 del PI-RADS es consideren nòduls sospitosos per RM aquells que estan augmentats (eix curt > 8 mm), presenten una morfologia anòmala (rodons o espiculats) o son hipercaptants (99).

A continuació mostrem dos exemples d'afectació ganglionar tumoral explicant-ne les característiques.

El primer exemple es tracta d'un home de 65 anys amb PSA de 3,7 ng/ml i TR negatiu. Es va fer una RMmp que va detectar nòdul predominantment hipointens localitzat a ZP posteromedial de sector mig esquerre que mostrava moderada restricció de la difusió a mapa d'ADC de 12 mm de diàmetre. Es va categoritzar com lesió PI-RADS 4 sense signes concloents d'extensió extraprostàtica. Es tractava d'una glàndula hipertròfica amb un volum aproximat de 147 cc. Es van descriure ganglis a sector ilíac extern bilateral de caràcter indeterminat per imatge. El gangli més gran mesurava 10,6 x 9,4 mm i es localitzava a sector ilíac extern dret (Fig. 165).

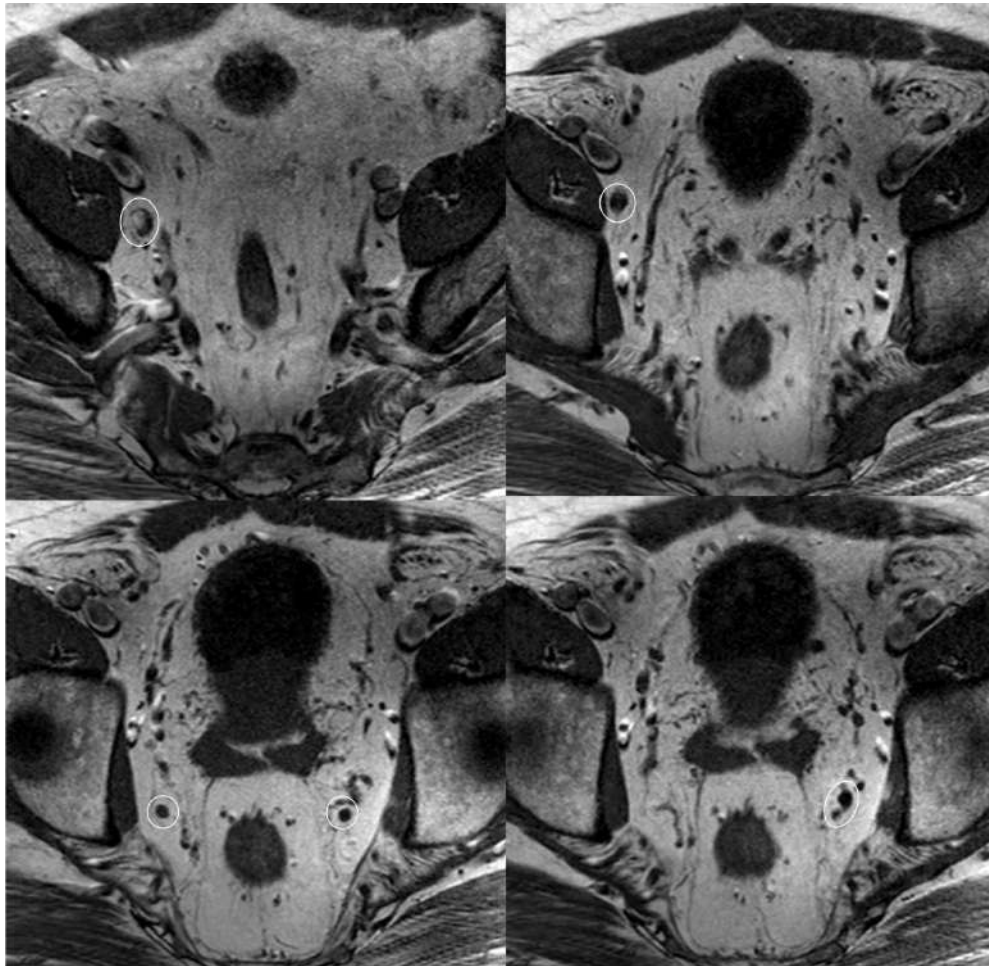


*Figura 145 – Home de 65 anys amb PSA de 3,7 ng/ml. A) Imatge axial ponderada en T2 que mostra focus nodular predominantment hipointens a ZP posteromedial de sector glandular mig esquerre. No es van trobar signes concloents d'EEP. B) Les imatges ponderades en difusió amb factors b1000, b2000 i b3000 mostren que el nòdul és marcadament hiperintens amb factors b ultra alts. C) El mapa d'ADC mostra que presentava una moderada restricció de la difusió.*

Es va fer una biòpsia transrectal guiada per ecografia i els resultat AP va ser d'adenocarcinoma acinar grau histològic (grau combinat de Gleason) global de 4+4=8 a dos cilindres dels set extrems a lòbul esquerre. Els sis cilindres extrems a lòbul dret van descriure canvis per hiperplàsia glandular amb focus d'atròfia, neoplàsia intraepitelial d'alt grau i prostatitis crònica lleu-moderada focal.



Es va practicar una prostatectomia radical laparoscòpica amb limfadenectomia bilateral previ marcatge el dia abans amb injecció ecoguiada de 8 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -coloïdal per tal de fer biòpsia selectiva de gangli sentinella. Es van localitzar i es va fer exèresi de 3 ganglis sentinelles esquerres localitzats a cadena ilíaca interna i 1 gangli sentinella dret localitzat a cadena ilíaca interna. Es va detectar metàstasi per adenocarcinoma a un dels tres ganglis sentinella esquerres.



*Figura 146 – Imatges axials ponderades en T1 que mostren ganglis indeterminats a sector ilíac extern dret i ilíac intern bilateral (cercles).*

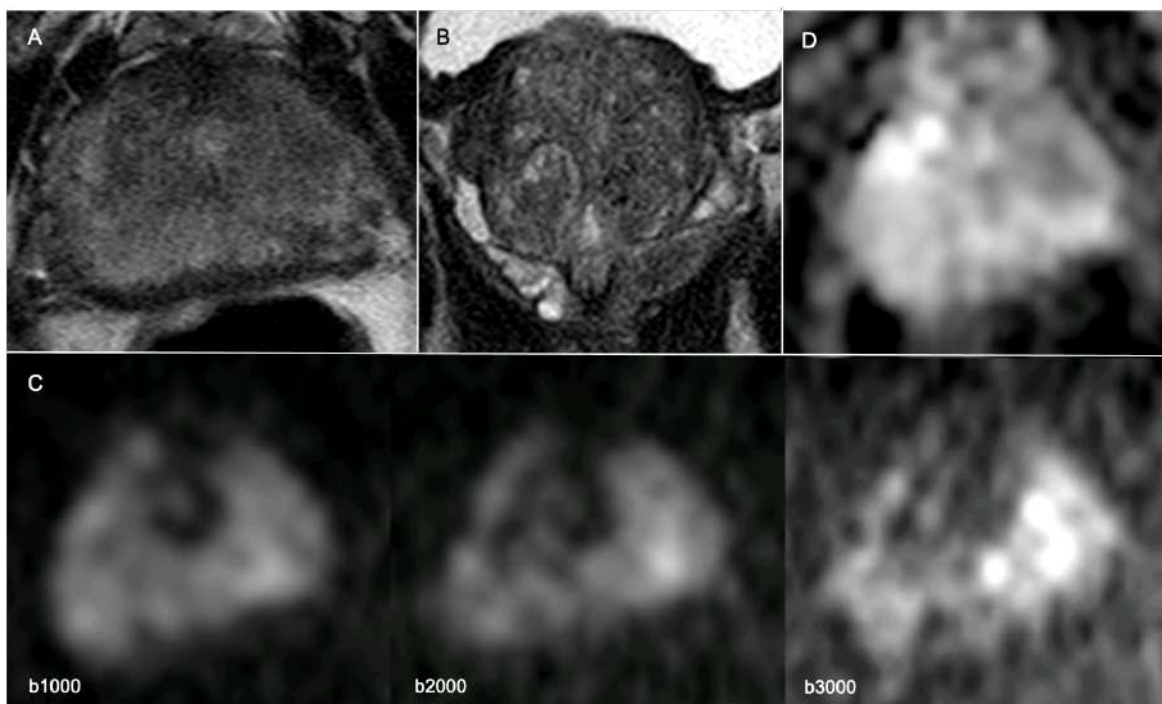
El resultat AP de la PR va ser de d'adenocarcinoma acinar localitzat a ZP posterolateral esquerra amb grau histològic (grau de Gleason) global  $4+3=7$ . Es va descriure infiltració perineural intraprostàtica i extraprostàtica i extensió extraprostàtica amb una distància radial màxima de 3 mm. El percentatge de patró 4 va ser del 65% i el volum tumoral aproximat de 1,088 cc. L'estadi patològic va ser pT3a N1.

A la limfadenectomia dreta es van aïllar 5 ganglis limfàtics amb canvis reactius i a la limfadenectomia esquerra 4 ganglis limfàtics amb canvis reactius.

Dels 3 ganglis sentinella de sector ilíac intern esquerre 1 va presentar metàstasis per adenocarcinoma amb ruptura capsular. El gangli sentinella ilíac intern dret va mostrar canvis reactius.

El segon exemple es tracta d'un home de 71 anys amb PSA de 2,5 ng/ml al 2005, PSA de 5,31 ng/ml al 2011 i PSA de 15,96 ng/ml al 2019. Al TR la pròstata no presentava nòduls palpables i es va categoritzar com cT1c.

L'estudi per RMmp va mostrar una lesió hipointensa de límits imprecisos que afectava ZP apical esquerra. La seqüència ponderada en difusió va quedar parcialment artefactada per gas rectal però es va poder interpretar identificant àrea marcadament hiperintensa amb factor b3000 i amb moderada restricció de la difusió al mapa d'ADC coincident amb la lesió visible en T2.



*Figura 147 – A) Imatge axial ponderada en T2 i B) imatge coronal ponderada en T2 que mostren lesió hipointensa que afecta ZP apical i mitja esquerra. C) Imatge ponderada en difusió que mostra un augment progressiu del senyal a la ZP apical esquerra que es fa marcat amb factor b3000. D) Mapa d'ADC que mostra la presència de moderada restricció de la difusió apical i mitja esquerra coincident.*

El diagnòstic AP va ser d'adenocarcinoma acinar amb focus dominant localitzat a cara anterior i posterior de l'apex esquerre i als sis talls consecutius a l'apex així com a apex dret, Gleason 4+3=7. Es va detectar un focus addicional a ZP posterolateral dreta del segon al sisè talls consecutius a l'apex Gleason 4+3=7. El grau histològic (grau combinat de Gleason) global va ser 4+3=7 (grup de grau 3 ISUP-OMS).



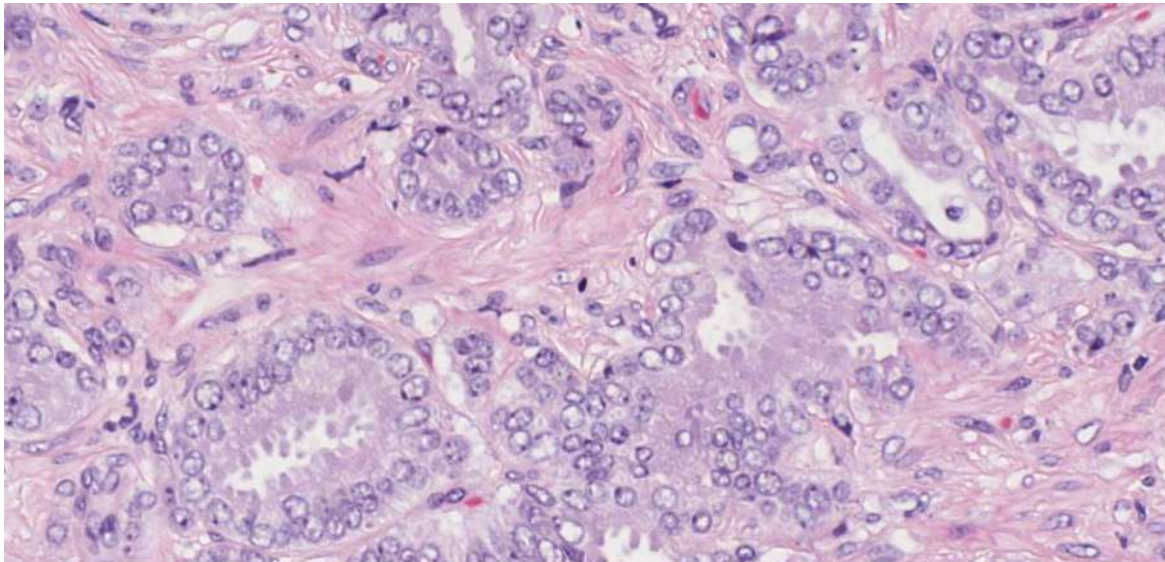


Figura 148 – Parènquima prostàtica tumoral. Podem veure glàndules amb nuclis poc hiper Cromàtics, rodons i de mides similars, amb nuclèols molt visibles i grans. La cromatina sol ser més clara que en altres tumors.

El volum tumoral aproximat va ser de 15,56 cc. Es va observar infiltració perineural intraprostàtica i extraprostàtica. També es van identificar diversos focus d'extensió extraprostàtica amb una distància radial màxima d'1 mm. L'estadi patològic va ser pT3a N1

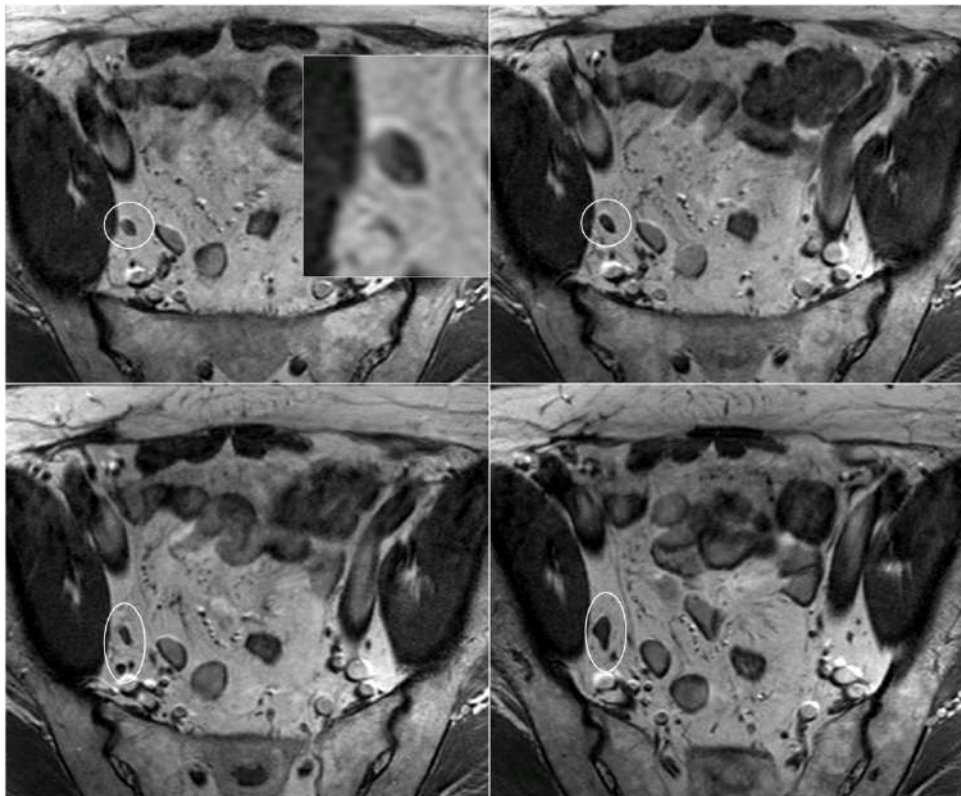


Figura 149 – Imatges axials ponderades en T1 que mostren la presència de ganglis a fossa obturatriu dreta i sector ilíac intern dret de mida variable (cercles i el·lipses).

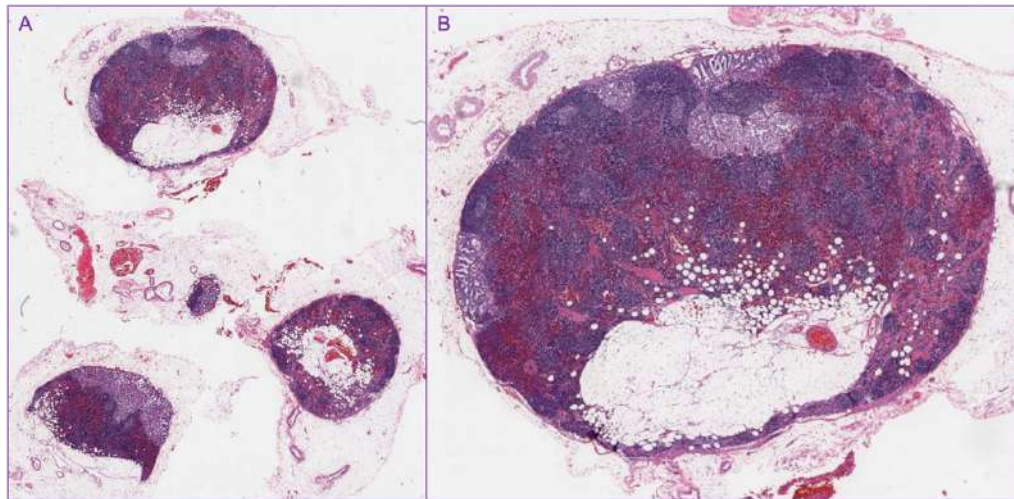


Figura 150 – A) Podem veure quatre ganglis obturatriu drets. B) Gangli de 8 mm de diàmetre que presenta petits focus tumorals que afecten el si capsular. El focus menor mesura 0,5 mm.

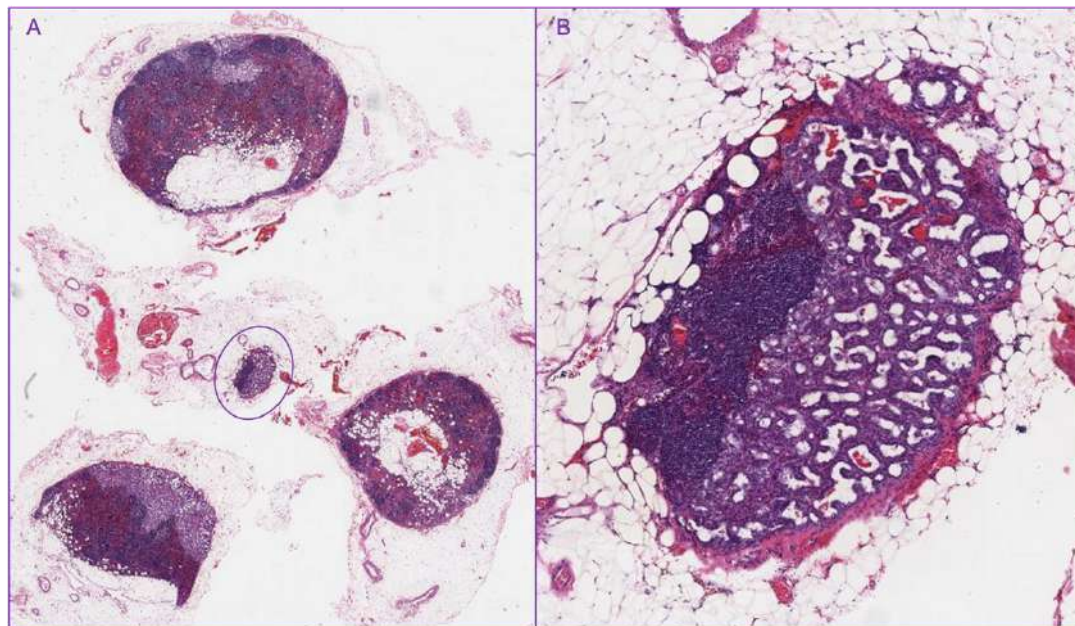
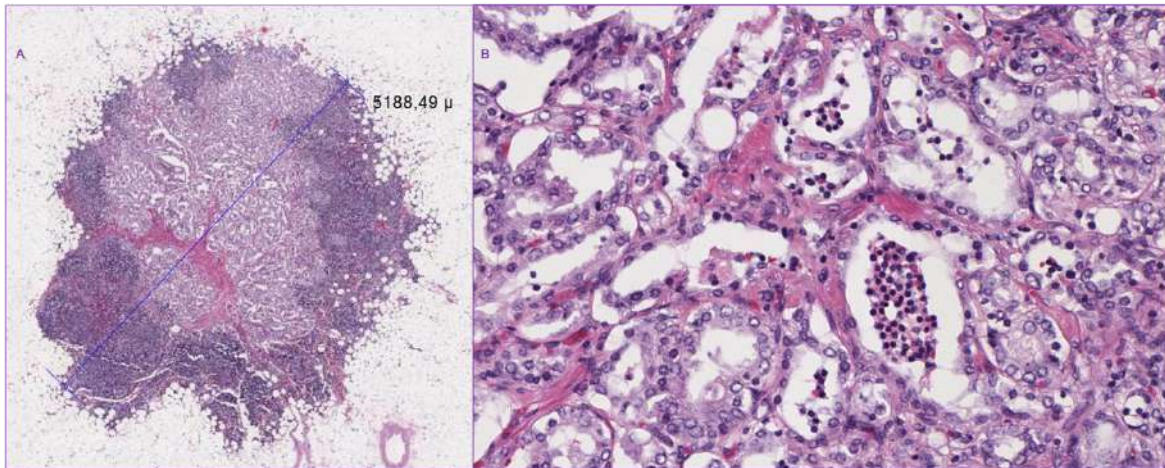


Figura 151 – A) Dels quatre ganglis obturatriu drets hem encerclat el més petit. B) Gangli que mesura 1,5 mm de diàmetre màxim i es troba ocupat en la seva pràctica totalitat per tumor i podem observar extensió tumoral al greix extracapsular en un dels seus pols.





*Figura 152 – A) Imatge panoràmica d'un gangli ilíac extern esquerre de contorn irregular pràcticament ocupat per una població cel·lular neoplàsica maligna amb diferenciació glandular. El gangli mesura 5,2 mm i el tumor 3,5 mm. Es tracta d'un tall tangencial que passa per la medulla del gangli i veiem que el tumor afecta parcialment l'escorça. B) Detall de la infiltració del parènquima ganglionar pel tumor. Podem veure glàndules tumorals de diferents mides, algunes fusionades i d'altres no.*

Podem veure les limitacions de l'estudi per imatge de RMmp amb l'objectiu de determinar la presència de ganglis patològics. L'afectació ganglionar tumoral de mida tan variable, la presència de greix i teixit ganglionar tumoral coexistents i la morfologia llisa d'alguns ganglis metastàtics expliquen la baixa sensibilitat dels criteris morfològics que utilitzem i limiten la nostra capacitat per detectar-los per RM en l'actualitat.

Aquest treball ens ha permès correlacionar les troballes per imatge de RM amb les imatges anatomopatològiques i hem pogut aprendre molt d'aquesta correlació. Entendre els mecanismes microscòpics que expliquen les alteracions detectades per imatge ja siguin benignes o malignes ens ha permès arribar a una diagnosi per imatge més precisa.

## 7. CONCLUSIONS

1. La capacitat de les variables clíniques TR i PSA és limitada a l'hora de detectar càncer de pròstata clínicament significatiu i la inclusió de la RM com a variable clínic-radiològica pot ajudar a fer un diagnòstic menys invasiu i més discriminatiu de la patologia prostàtica així com a millorar l'estadificació. Així podrem ajudar a evitar un gran nombre de biòpsies innecessàries i alguns tractaments innecessaris que, per una banda milloraran la qualitat de vida dels pacients i per l'altra generaran un important estalvi econòmic en el cost sanitari actual.
2. Recomanem practicar la RM multiparamètrica de pròstata abans de fer la biòpsia prostàtica, tant per evitar les alteracions tissulars que es produeixen després de la biòpsia com per ajudar a discriminar entre pacients candidats o no a biòpsia o repetició de biòpsia i per optimitzar la presa de mostres de la biòpsia amb l'objectiu d'augmentar la detecció de càncer de pròstata clínicament significatiu.
3. A la RMmp, la seqüència ponderada en difusió amb factors b ultra alts (b2000 i b3000) combinada amb el mapa d'ADC és la principal per detectar càncer de pròstata clínicament significatiu. Els factors b ultra alts ajuden a localitzar i interpretar restriccions de difusió menys evidents al mapa d'ADC.
4. L'estudi dinàmic amb contrast és una seqüència essencial que considerem imprescindible i els resultats que hem obtingut li donen un valor pronòstic, donat que ajuda a millorar l'estratificació del risc i el maneig del pacient.
5. El nostre estudi posa de manifest el valor de l'Espectroscòpia per a la detecció de càncer de pròstata clínicament significatiu. Tot i que per raons de tipus pràctic i econòmic, aquesta tècnica ha estat exclosa del sistema PI-RADS, creiem que a les institucions acadèmiques s'ha de seguir utilitzant i millorar la seva aplicació.
6. La correlació radio-patològica permet conèixer millor el substrat anatomopatològic i els mecanismes microscòpics que estan relacionats amb les diferents lesions que podem detectar per ressonància magnètica. Aquest coneixement redunda en un augment de la precisió del diagnòstic per imatge de RM de la pròstata que va més enllà del sistema PI-RADS.

## 8. PERSPECTIVES DE FUTUR

Els avenços en hardware i software de la RM, juntament amb l'evolució de la biòpsia dirigida per la imatge de RM, han facilitat l'ús de la ressonància magnètica en la detecció del CP, l'avaluació de l'agressivitat del tumor, l'estadificació de la malaltia, la planificació del tractament, el seguiment de pacients en vigilància activa i el seguiment després del tractament a pacients amb recidiva bioquímica (92).

La inversió inicial de capital associada a l'adquisició i manteniment d'equips d'exploració d'imatges de RM i/o un dispositiu de biòpsia de fusió continua estant una barrera important per a l'adopció generalitzada. S'espera que les millores en la imatge per RM, en la presentació d'informes i l'avanç de les tecnologies de la biòpsia per fusió continuïn abordant diversos d'aquests reptes.

És concebible que, en el futur, obtenir una imatge de RM abans de la biòpsia i, a continuació, utilitzar aquesta imatge de RM per a una orientació directa o indirecta es pugui convertir en atenció estàndard per a pacients sospitosos de tenir CP.

El problema dels resultats fals-positius, fals-negatius i la variabilitat entre observadors es podria abordar amb algorismes de diagnòstic assistit per ordinador (CAD). Utilitzant mètodes d'aprenentatge automàtic, es poden entrenar algorismes per reconèixer càncers intermedis i d'alt risc (333–335).

Quan aquests mètodes s'utilitzen com a complement de la interpretació d'un radiòleg, permeten detectar càncers més clínicament significatius i menys tumors de baix risc. Els algorismes de diagnòstic assistit per ordinador es poden formar "contra" la classificació de Gleason o ISUP, la immunohistoquímica i fins i tot la genòmica. Com a resultat, poden predir millor on és probable que hi hagi lesions clínicament significatives. L'experiència inicial amb CAD suggereix que condueix a interpretacions més uniformes en els lectors amb nivells inferiors d'experiència i pot predir millor on es troba la part més preocupant del tumor.

Actualment, les biòpsies estan orientades al centre geomètric d'una lesió; en el futur, els mètodes de CAD poden ajudar a dirigir les biòpsies cap a la part biològicament més significativa del tumor. A més, com que els sistemes CAD poden reconèixer canvis subtils en la imatge no directament visibles, tendeixen a reflectir amb més precisió la veritable extensió del tumor. Això té una importància especial per a la teràpia focal, ja que si es tracta la lesió visible, hi ha una recurrència local entre el 10% i el 30% a causa d'una ablació incompleta. El tractament basat en els resultats de CAD pot donar lloc a tractaments més complets amb taxes de recurrència més baixes. La taxa d'estudis d'imatge RM fals-negatius també hauria de disminuir, perquè els algorismes CAD poden detectar anomalies texturals subtils que es troben per sota del llindar de detecció de l'ull humà.



El sistema PI-RADS requereix una revisió. Tot i que ha estat àmpliament acceptat, s'interpreta de forma variada a causa dels criteris subjectius que utilitza (228,336,337) .

Un enfocament podria ser confiar en aspectes més quantitius de la imatge RM inclosos coeficients aparents de difusió, valors T2 i informació cinètica de la imatge adquirida amb contrast dinàmic.

El desenvolupament d'eines CAD també ha ensenyat que algunes característiques com l'heterogeneïtat de les lesions, la forma de la pròstata i la forma i les dimensions de les lesions, actualment no estandarditzades com a "paràmetres d'imatge" també poden proporcionar informació quantitativa útil que podria ser més reproducible entre els lectors.

A més, reduir l'alt índex fals-positius d'estudis d'imatge de RM per a lesions PI-RADS 4 és un objectiu desitjable.

Un desenvolupament molt important en la detecció del càncer de pròstata serà una millora en la definició de càncer de pròstata clínicament significatiu. Les definicions actuals inclouen molts càncers que es mostren indolents, especialment quan es consideren comorbilitats del pacient. Així, una redefinició de càncers clínicament significatius pot influir profundament en la capacitat dels estudis d'imatge RM per detectar-los. Aquest canvi comportarà inevitablement una menor confiança en la formulació de puntuació de Gleason per avaluar l'agressivitat i més confiança en els marcadors de laboratori, com la immunohistoquímica o la genòmica.

Per exemple, els tumors més agressius solen ser més grans, amb un coeficient de difusió aparent inferior i una intensitat de senyal T2 inferior, i augmenten més fàcilment que els tumors menys agressius. En canvi, si bé a la majoria dels pacients amb malaltia de baix risc se'ls ofereix vigilància activa, molts pacients que podrien beneficiar-se d'una vigilància activa són tractats radicalment. La imatge de RM és molt útil per confirmar que són realment candidats a vigilància activa.

Tanmateix, es considera un risc intermedi un gran nombre de pacients, inclosos els que presenten lesions de Gleason 3+ 4 i Gleason 4 +3 (ISUP 2 i 3). La majoria d'aquests càncers no són letals, però la presència del patró 4 a la mostra provoca una preocupació suficient perquè es recomani el tractament actiu. Aquest resultat és lamentable, ja que molts d'aquests tumors no avançaran mai cap a una malaltia metastàtica. Tanmateix, el sistema de puntuació de Gleason, tot i que resulta predictiu per a càncers de baix i alt risc, no és gaire predictiu per a malalties de risc intermedi.

Les noves proves genòmiques del teixit de biòpsia poden servir per dividir els pacients intermedis en intermedis amb malaltia d'alt risc i intermedis amb malaltia de baix risc afavorint així la intervenció en la primera i la vigilància en la segona. La capacitat d'obtenir una mostra precisa del teixit és vital per a una genòmica precisa. Així, diverses mostres de diferents parts d'una lesió índex poden ser importants per predir el resultat en un pacient determinat.

El propi procés de biòpsia de fusió també és susceptible de millorar. El sistema actual confia molt en l'operador per registrar adequadament les imatges i moure l'agulla de

biòpsia. Es poden imaginar fàcilment dispositius futurs en què el CAD no només segmenti la imatge de RM prostàtica i l'examen ecogràfic, sinó que reconegui les lesions més sospitoses, les registri i les monitoritzi contínuament. Es podrien fer servir els braços robòtics per dirigir el curs de l'agulla de biòpsia amb més precisió cap a objectius predeterminats. Es podria fer un mapatge precís de les lesions i es podria arxivar per a ús futur. Alternativament, els auriculars de realitat virtual es podrien utilitzar per millorar la biòpsia "cognitiva", creant superposicions virtuals de la imatge RM amb la imatge d'ecografia en temps real, permetent a l'usuari dirigir l'agulla cap a la lesió.

L'arribada de nous agents PET dirigits al càncer de pròstata pot aparèixer en una nova era en què tant la imatge PET com la RM s'utilitzin per detectar i estadificar càncers. Per exemple, l'antigen de membrana específica de la pròstata (PSMA) amb sondes de PET dirigides mostren una sensibilitat notable per als càncers agressius tant dins com fora de la glàndula prostàtica (338–341).

Actualment, i en un futur previsible, és probable que la imatge de PET PSMA sigui massa costosa per utilitzar-la de forma rutinària en el diagnòstic de càncer de pròstata, excepte en pacients d'alt risc (alt PSA i Gleason/ISUP alt). Es pot utilitzar una exploració PSMA per estadificar. En aquest sentit, l'oportunitat de fusionar l'escaneig PSMA amb la imatge RM o obtenir ambdues exploracions en un escàner d'imatges PET/RM proporcionarà informació anatòmica millorada (imatge RM) així com una especificitat també millorada (PET) (342).

El futur de la imatge de RM a la pròstata es basarà en els reptes i les imperfeccions actuals per fer d'aquesta tècnica una eina més robusta i útil en la propera dècada.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Support ST. StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC. [Internet]. 2017. Available from: [stata.com](http://stata.com)
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer. [Internet]. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016;138(6):1388–400.
4. Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sánchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: Impact on mortality. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL.3):83–90.
5. Perez-Cornago A, Key TJ, Allen NE, Fensom GK, Bradbury KE, Martin RM, et al. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *Br J Cancer* [Internet]. 2017;117(10):1562–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.312>
6. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* [Internet]. 2015;385(9972):977–1010. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
7. Lopez-Abente G, Mispireta S PM. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC Cancer*. 2014;14:874.
8. CNE-ISCI. Mortalidad por Cáncer y otras causas en España. 2015. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. ISCI.
9. Lange EM, Ribado J V., Zuhlke KA, Johnson AM, Keele GR, Li J, et al. Assessing the Cumulative Contribution of New and Established Common Genetic Risk Factors to Early-Onset Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(5):766–72.
10. Salinas CA, Tsodikov A, Ishak-Howard M, Cooney KA. Prostate cancer in young men: An important clinical entity. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2014;11(6):317–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2014.91>
11. Thorstenson A, Garmo H, Adolfsson J, Bratt O. Cancer Specific Mortality in Men Diagnosed with Prostate Cancer before Age 50 Years: A Nationwide Population Based Study. *J Urol* [Internet]. 2017;197(1):61–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.080>
12. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* [Internet]. 1993;150(2):379–85. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35487-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35487-3)
13. Platz EA GE. Cancer epidemiology and prevention. Prostate cancer. Oxford Uni. 2006. 1128–50 p.
14. Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G et al. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;(8):25–

- 34.
15. Tonon L, Fromont G, Boyault S, Thomas E, Ferrari A, Sertier AS, et al. Mutational Profile of Aggressive, Localised Prostate Cancer from African Caribbean Men Versus European Ancestry Men. *Eur Urol*. 2019;75(1):11–5.
  16. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, Siemieniuk RAC, et al. R A P I D R E C O M M E N D A T I O N S Prostate cancer screening with prostate-specific antigen ( PSA ) test : a clinical practice guideline. 2018;
  17. Force USPSTF. *Annals of Internal Medicine*. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):185–91.
  18. Cancer P, Services USP, Force T. PreventiveServicesTaskForce. Screeningforprostatecancer:U.S.Preventive Services Task Force recommendation statement. 2012;157(2).
  19. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate cancer incidence and psa testing patterns in relation to uspstf screening recommendations. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(19):2054–61.
  20. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force “D” recommendation on prostate cancer screening and staging. *Curr Opin Urol*. 2017;27(3):205–9.
  21. Kearns JT, Holt SK, Wright JL, Lin DW, Lange PH, Gore JL. PSA screening, prostate biopsy, and treatment of prostate cancer in the years surrounding the USPSTF recommendation against prostate cancer screening. *Cancer*. 2018;124(13):2733–9.
  22. Fedewa SA, Ward EM, Brawley O, Jemal A. Recent patterns of prostate-specific antigen testing for prostate cancer screening in the United States. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):1040–2.
  23. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801–14.
  24. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D’Amico A V., Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin [Internet]*. 2010 Mar 1;60(2):70–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20066>
  25. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *J Urol [Internet]*. 2009;182(5):2232–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.093>
  26. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer USPpreventive servicestaskforcerecommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(18):1901–13.
  27. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer: European association of urology recommendation. *Eur Urol [Internet]*. 2013;64(3):347–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.051>
  28. International Agency for Research on Cancer. Código Europeo contra el Cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer - Centre international de recherche sur le cancer (OMS). Comission européenne : 12 façons de rédu. 2016;12. Available from: <https://cancer-code->

- europe.iarc.fr/index.php/es/
29. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–57.
  30. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: What happened in the last 20 years? *J Urol*. 2004;172(4 I):1297–301.
  31. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365–74.
  32. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999;161(3):835–9.
  33. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*. 2007;70(6):1117–20.
  34. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54(3):581–8.
  35. Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, Millar LS, Saedi MS. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res*. 1997;57(15):3111–4.
  36. Clements J, Hooper J, Dong Y, Harvey T. The expanded human kallikrein (KLK) gene family: Genomic organisation, tissue-specific expression and potential functions. *Biol Chem*. 2001;382(1):5–14.
  37. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981;2(1):89–96.
  38. Oesterling JE. Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* [Internet]. 1991;145(5):907–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38491-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38491-4)
  39. Lilja H, Christensson A, Dahlen u et al. Prostate-specific antigen in se- rum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. 37:1618–25. *Clin Chem*. 1991;37:1618–25.
  40. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H et al. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*. 1991;51:222–6.
  41. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology*. 2002;59(6):797–802.
  42. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Marks LS, et al. “BPSA,” a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2000;55(1):41–5.
  43. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1156–61.



44. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239–46.
45. McNeal. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
46. McNeal. Normal Histology of the Prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:619–33.
47. Hricak H, Dooks GC, McNeal JE et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *Am J Roentgenol*. 1987;148(1):51–8.
48. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: Implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):142–52.
49. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(3):565–75.
50. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonnet B, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;57(2):179–92.
51. Stolzenburg JU, Schwalenberg T, Horn LC, Neuhaus J, Constantinides C, Liatsikos EN. Anatomical Landmarks of Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;51(3):629–39.
52. Coakley F V, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2000;38(1):15–30. Available from: [http://www.sciencedirect.com.libaccess.lib.mcmaster.ca/science?\\_ob=PublicationURL&\\_tockey=#TOC#13159#2000#999619998#600377#FLA#&\\_cdi=13159&\\_pubType=J&\\_auth=y&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=1067350&md5=55a209c4eb9649b9d06ccd3fa7c87155%5Cnpapers2://public](http://www.sciencedirect.com.libaccess.lib.mcmaster.ca/science?_ob=PublicationURL&_tockey=#TOC#13159#2000#999619998#600377#FLA#&_cdi=13159&_pubType=J&_auth=y&_version=1&_urlVersion=0&_userid=1067350&md5=55a209c4eb9649b9d06ccd3fa7c87155%5Cnpapers2://public)
53. Aaron LT, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2016;43(3):279–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.012>
54. Nunes LW, Schiebler MS, Rauschnig W et al. The normal prostate and periprostatic structures: correlation between MR images made with an endorectal coil and cadaveric microtome sections. *Am J Roentgenol*. 1995;164(4):923–7.
55. Medved M, Sammet S, Yousuf A et al. MR imaging of the prostate and adjacent anatomic structures before, during and after ejaculation: qualitative and quantitative evaluation. *Radiology*. 2014;271(2):452–60.
56. Kitzing YX, Prando A, Varol C, Karczmar GS, Maclean F, Oto A. Benign conditions that mimic prostate carcinoma: MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics*. 2016;36(1):162–75.
57. Dooks GC HH. Magnetic resonance imaging of the pelvis: prostate and urinary bladder. *Urol Radiol*. 1986;8(1):156–65.
58. Tewari A, Peabody JO, Fischer M, Sarle R, Vallancien G, Delmas V, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2003;43(5):444–54.
59. Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, et al. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: A histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34(8):463–8.

60. Lee SB, Hong SK, Choe G, Lee SE. Periprostatic Distribution of Nerves in Specimens From Non-nerve-sparing Radical Retropubic Prostatectomy. *Urology*. 2008;72(4):878–81.
61. Savera AT, Kaul S, Badani K, Stark AT, Shah NL, Menon M. Robotic Radical Prostatectomy with the “Veil of Aphrodite” Technique: Histologic Evidence of Enhanced Nerve Sparing. *Eur Urol*. 2006;49(6):1065–74.
62. Klimas R., Bennet B GW. Prostatic calculi: a review. *Prostate*. 1985;
63. Humphrey PA VR. Corpora amylacea in adenocarcinoma of the prostate: prevalence in 100 prostatectomies and clinicopathologic correlations. 1990;3:133–41.
64. Varma, L., Lee, M.V., Tamboli P et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:554–61.
65. Villers, A., McNeal J.E., Freiha, F.S et al. Invasion of Denonvilliers’ fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 1993;(149):793–8.
66. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. *Campbell’s Urology*. 2002. p. 41–80.
67. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahim EH. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: A multivariate analysis model. *BJU Int*. 2004;94(4):528–33.
68. Alsikafi NF, Brendler CB, Gerber GS, Yang XJ. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. *Urology*. 2001;57(2):296–300.
69. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol*. 2002;168(4 I):1415–8.
70. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic Intraepithelial Neoplasia is Risk Factor for Adenocarcinoma: Predictive Accuracy in Needle Biopsies. *J Urol*. 1995;154(4):1295–9.
71. Weinstein MH, Epstein JI. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum Pathol*. 1993;24(6):624–9.
72. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric Analysis and Clinical Followup of Isolated Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Needle Biopsy of the Prostate. *J Urol*. 1995;154(2):347–51.
73. Moore CK, Karikhalli S, Nazeer T, Fisher HAG, Kaufman RP, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol*. 2005;173(1):70–2.
74. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: Data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1079–85.
75. Vis A, Hoedemaeker RF, Roobol M, Schröder FH van der KT. The predictive value for prostate cancer of lesions that raise suspicion of concomitant carcinoma. *Cancer*. 2001;92(3):524–34.

76. Srigley JR, Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Yaxley J, Evans AJ. One is the new six: The International Society of Urological Pathology (ISUP) patient-focused approach to Gleason grading. *Can Urol Assoc J*. 2016;10(9–10):339–41.
77. Zhou M. Intraductal carcinoma of the prostate: The whole story. *Pathology*. 2013;45(6):533–9.
78. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol*. 1992;23(3):273–9.
79. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
80. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol [Internet]*. 2016;69(3):428–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>
81. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol [Internet]*. 2016;70(1):93–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
82. Berney D, Beltran L FG. Validation of contemporary prostate cancer grading: including a new patient-centric grading system. *Br J Cancer*.
83. Kryvenko ON, Epstein JI. Changes in prostate cancer grading: Including a new patient-centric grading system. *Prostate*. 2016;76(5):427–33.
84. D’Amico A V., Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2163–72.
85. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(10):766–71.
86. Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM SP. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;79(3):528–37.
87. Van Der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol [Internet]*. 2011;24(1):16–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.156>
88. Jeong BC, Chalfin HJ, Lee SB, Feng Z, Epstein JI, Trock BJ, et al. The relationship between the extent of extraprostatic extension and survival following radical prostatectomy. *Eur Urol [Internet]*. 2015;67(2):342–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.06.015>
89. Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology [Internet]*. 2011;77(6):1409–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2010.10.059>
90. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes AM, Chatfield M, et al. High Gleason

- grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int.* 2012;109(12):1794–800.
91. F.W. SJH and S. Nuclear Magnetic Resonance Imaging of the Prostate. 1982;726–8.
  92. Muthigi A, Sidana A, George AK, Kongnyuy M, Maruf M, Valayil S, et al. Current beliefs and practice patterns among urologists regarding prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance–targeted biopsy. *Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]*. 2017;35(1):32.e1–32.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.08.008>
  93. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(4):197–206.
  94. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: Recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011;59(4):477–94.
  95. Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE, Karl A, Coakley F V., Shinohara K, et al. Prostate cancer managed with active surveillance: Role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Int Braz J Urol.* 2010;36(5):635.
  96. Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Minimally-invasive technologies in uro-oncology: The role of cryotherapy, HIFU and photodynamic therapy in whole gland and focal therapy of localised prostate cancer. *Surg Oncol [Internet]*. 2009;18(3):219–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2009.02.002>
  97. Heidenreich A. Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: Not ready for routine use. *Eur Urol [Internet]*. 2011;59(4):495–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.013>
  98. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746–57.
  99. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1):16–40.
  100. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Vol. 76, *European Urology.* 2019.
  101. Rouvière O, Hartman RP, Lyonnet D. Prostate MR imaging at high-field strength: Evolution or revolution? *Eur Radiol.* 2006;16(2):276–84.
  102. Mazaheri Y, Vargas HA, Nyman G, Akin O, Hricak H. Image artifacts on prostate diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Trade-offs at 1.5 tesla and 3.0 tesla. *Acad Radiol [Internet]*. 2013;20(8):1041–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2013.04.005>
  103. Ullrich T, Quentin M, Oelers C, Dietzel F, Sawicki LM, Arsov C, et al. Magnetic resonance imaging of the prostate at 1.5 versus 3.0 T: A prospective comparison study of image quality. *Eur J Radiol [Internet]*. 2017;90:192–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.02.044>
  104. Phillips B, Ball C, Sackett D et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine-levels of evidence. 2019.
  105. Huang SY, Nummenmaa A, Witzel T, Duval T, Cohen-Adad J, Wald LL, et al. The impact of

- gradient strength on in vivo diffusion MRI estimates of axon diameter. *Neuroimage* [Internet]. 2015;106:464–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.008>
106. Belli G, Busoni S, Ciccarone A, Coniglio A, Esposito M, Giannelli M, et al. Quality assurance multicenter comparison of different MR scanners for quantitative diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(1):213–9.
  107. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol* [Internet]. 2010;76(3):314–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.018>
  108. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2003;45:169–84.
  109. Westbrook C, Roth CK TJ. *MRI in practice*. 2008.
  110. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ PM. *MRI from picture to proton*. 2007.
  111. O'Donohoe RL, Dunne RM, Kimbrell V, Tempany CM. Prostate MRI using an external phased array wearable pelvic coil at 3T: comparison with an endorectal coil. *Abdom Radiol* [Internet]. 2019;44(3):1062–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1804-9>
  112. Mirak SA, Shakeri S BA. Three Tesla multiparametric magnetic resonance imaging: comparison of performance with and without endorectal coil for prostate cancer detection, PI-RADS version 2 category and staging with whole mount histopathology correlation. *J Urol*. 2019;201:496–502.
  113. Baur ADJ, Daqqaq T, Wagner M, Maxeiner A, Huppertz A, Renz D, et al. T2- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3 T for the detection of prostate cancer with and without endorectal coil: An intraindividual comparison of image quality and diagnostic performance. *Eur J Radiol* [Internet]. 2016;85(6):1075–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.014>
  114. Husband JE, Padhani AR, MacVicar AD, Revell P. Magnetic resonance imaging of prostate cancer: Comparison of image quality using endorectal and pelvic phased array coils. *Clin Radiol*. 1998;53(9):673–81.
  115. Sosna J, Pedrosa I, Dewolf WC, Mahallati H, Lenkinski RE, Rofsky NM. MR imaging of the prostate at 3 tesla: Comparison of an external phased-array coil to imaging with an endorectal coil at 1.5 tesla. *Acad Radiol*. 2004;11(8):857–62.
  116. Fusco R, Sansone M, Granata V, Setola SV, Petrillo A. A systematic review on multiparametric MR imaging in prostate cancer detection. *Infect Agent Cancer*. 2017;12(1):1–14.
  117. Shellock FG, Crues J V. *shellock2004\_MRProcedures Safety*. 2004;635–52.
  118. Contrast media Safety Committee ESUR. *Guidelines on contrast media v10.CMSC.2018*.
  119. Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(1):59–85.
  120. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate cancer: Relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology*. 2008;248(2):531–9.
  121. Al S-AA et. Impact of post prostate biopsy hemorrhage on mpMRI. *Can J Urol*. 2015;22:7698–702.



122. Barrett T, Vargas HA, Akin O, Goldman DA, Hricak H. Value of the hemorrhage exclusion sign on T1-weighted prostate MR images for the detection of prostate cancer. *Radiology*. 2012;263(3):751–7.
123. Slough RA, Caglic I, Hansen NL, Patterson AJ, Barrett T. Effect of hyoscine butylbromide on prostate multiparametric MRI anatomical and functional image quality. *Clin Radiol* [Internet]. 2018;73(2):216.e9-216.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.07.013>
124. Caglic I, Hansen NL, Slough RA, Patterson AJ, Barrett T. Evaluating the effect of rectal distension on prostate multiparametric MRI image quality. *Eur J Radiol* [Internet]. 2017;90:174–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.02.029>
125. van Griethuysen JJM, Bus EM, Hauptmann M, Lahaye MJ, Maas M, ter Beek LC, et al. Gas-induced susceptibility artefacts on diffusion-weighted MRI of the rectum at 1.5 T – Effect of applying a micro-enema to improve image quality. *Eur J Radiol* [Internet]. 2018;99(July 2017):131–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.12.020>
126. Kabakus IM, Borofsky S, Mertan F V., Greer M, Daar D, Wood BJ, et al. Does abstinence from ejaculation before prostate MRI improve evaluation of the seminal vesicles? *Am J Roentgenol*. 2016;207(6):1205–9.
127. Barrett T, Tanner J, Gill AB, Slough RA, Wason J, Gallagher FA. The longitudinal effect of ejaculation on seminal vesicle fluid volume and whole-prostate ADC as measured on prostate MRI. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5236–43.
128. Shin T, Kaji Y, Shukuya T, Nozaki M, Soh S, Okada H. Significant changes of T2 value in the peripheral zone and seminal vesicles after ejaculation. *Eur Radiol*. 2018;28(3):1009–15.
129. Hricak H. MR Imaging of the Prostate Gland: Normal Anatomy. *AJR*. 1987;148:51–8.
130. Rosenkrantz AB, Neil J, Kong X, Melamed J, Babb JS, Taneja SS, et al. Prostate cancer: Comparison of 3D T2-weighted with conventional 2D T2-weighted imaging for image quality and tumor detection. *Am J Roentgenol*. 2010;194(2):446–52.
131. deSouza NM, Riches SF, VanAs NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol*. 2008;63(7):774–82.
132. Van As N, Charles-Edwards E, Jackson A, Jhavar S, Reinsberg S, Desouza N, et al. Correlation of diffusion-weighted MRI with whole mount radical prostatectomy specimens. *Br J Radiol*. 2008;81(966):456–62.
133. Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med*. 2001;46(6):1054–8.
134. De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2014;202(2):343–51.
135. Turkbey B. Is ADC associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T images? 2011;258(2):488–95.
136. Hambrock T, Somford DM. Relationship between Apparent Diffusion Coefficients at 3.0-T MR Imaging and Gleason Grade in Peripheral Zone Prostate Cancer 1 Purpose : Methods : Results : Imaging. 2013;259(2):453–61.

137. Godley KC, Syer TJ, Toms AP, Smith TO, Johnson G, Cameron D, et al. Accuracy of high b-value diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *Acta radiol.* 2018;59(1):105–13.
138. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, Beuvon F, Liberatore M, Zerbib M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: Combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int.* 2011;107(9):1411–8.
139. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz C, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: Tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology.* 2011;259(3):775–84.
140. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol.* 2007;63(3):335–50.
141. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup KC, et al. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Biparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men: The Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. *JAMA Netw open.* 2018;1(2).
142. van der Leest M, Israël B, Cornel EB, Zámečník P, Schoots IG, van der Lelij H, et al. High Diagnostic Performance of Short Magnetic Resonance Imaging Protocols for Prostate Cancer Detection in Biopsy-naïve Men: The Next Step in Magnetic Resonance Imaging Accessibility. *Eur Urol.* 2019;76(5):574–81.
143. Kurhanewicz J, Dahiya R, Macdonald JM, Chang L -H, James TL, Narayan P. Citrate alterations in primary and metastatic human prostatic adenocarcinomas: 1H magnetic resonance spectroscopy and biochemical study. *Magn Reson Med.* 1993;29(2):149–57.
144. Cornel EB, Smits GAHJ, Oosterhof GON, Karthaus HFM, Debruyne FMJ, Schalken JA, et al. Characterization of human prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and normal prostate by in vitro 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy. *J Urol [Internet].* 1993;150(6):2019–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35957-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35957-8)
145. Luís Martí-Bonmatí DMP y BCV. Técnicas especiales: difusión, perfusión y espectroscopia. In: *Monografía SERAM Aprendiendo los fundamentos de la RM.* 2006. p. 73–83.
146. Rawn JD. *Bioquímica.* McGraw Hil. 1989. 329–58 p.
147. Costello LC FR. Concepts of citrate production and secretion by prostate. *Metabolic relationships. Prostate.* 1991;(18):25–46.
148. Costello LC FR. The novel role of zinc in the intermediary metabolism of prostate epithelial cells and its implications in prostate malignancy. *Prostate.* 1998;(35):285–96.
149. Costello LC FR. The bioenergetic theory of prostate malignancy. *Prostate.* 1994;(25):162–6.
150. Kahn T, Burring K, Schmitz-Drager B, Lewin JS, Furst G, Modder U. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 1989;173(3):847–51.
151. Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, Pollack HM et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology.* 1989;172:131–7.
152. Costello LC, Franklin RB. Concepts of citrate production and secretion by prostate: 2.

- Hormonal relationships in normal and neoplastic prostate. *Prostate*. 1991;19(3):181–205.
153. Costello LC, Franklin RB NP. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. *Prostate*. 1999;38(3):237–45.
154. Daly PF, Lyon RC, Faustino PJ et al. Phospholipid metabolism in cancer cells monitored by <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *J Biol Chem*. 1987;262(31):14875–8.
155. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, Hricak H, MacDonald JM, Konety B, et al. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: Detection via localized proton spectroscopy. *Urology*. 1995;45(3):459–66.
156. Sillerud LO, Halliday KR, Griffey RH, Fenoglio PC SS. In vivo <sup>13</sup>C NMR spectroscopy of the human prostate. *Magn Reson Med*. 1988;8:224–30.
157. Daly PF, Cohen JS. Magnetic Resonance Spectroscopy of Tumors and Potential in Vivo Clinical Applications: A Review. *Cancer Res*. 1989;49(4):770–9.
158. Mounfford CE, Wright LC. Organization of lipids in the plasma membranes of malignant and stimulated cells: a new model. *Trends Biochem Sci*. 1988;13:172–7.
159. Fowler AH, Pappas AA, Holder JC, Finkbeiner AE, Dalrymple G V., Mullins MS, et al. Differentiation of human prostate cancer from benign hypertrophy by in vitro <sup>1</sup>H NMR. *Magn Reson Med*. 1992;25(1):140–7.
160. Cheng L, Wu C, Smith M. Examining human prostate specimens with HRMAS <sup>1</sup>H MR spectroscopy. *Proc 7th [Internet]*. 1999;4. Available from: <http://cds.ismrm.org/ismrm-1999/PDF1/114.pdf>
161. Cai H, Erhardt P, Troppmair J, Diaz-Meco MT, Sithanandam G, Rapp UR, et al. Hydrolysis of phosphatidylcholine couples Ras to activation of Raf protein kinase during mitogenic signal transduction. *Mol Cell Biol*. 1993;13(12):7645–51.
162. Cuadrado A, Carnero A, Dolfi F, Jimenez B LJ. Phosphorylcholine: a novel second messenger essential for mitogenic activity of growth factors. *Oncogene*. 1993;8(11):2959–68.
163. Exton. Phosphatidylcholine breakdown and signal transduction. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1212:26–42.
164. Pelech SL, Vance DE. Signal transduction via phosphatidylcholine cycles. *Trends Biochem Sci*. 1989;14(1):28–30.
165. Agris PF, Campbell ID. Proton nuclear magnetic resonance of intact Friend leukemia cells: Phosphorylcholine increase during differentiation. *Science (80- )*. 1982;216(4552):1325–7.
166. Carpinelli G, Podo F, Di Vito M, Proietti E, Gessani S, Belardelli F. Modulations of glycerophosphorylcholine and phosphorylcholine in Friend erythroleukemia cells upon in vitro-induced erythroid differentiation: a <sup>31</sup>P NMR study. *FEBS Lett*. 1984;176(1):88–92.
167. Galons JP, Fantini J, Vion-Dury J, Cozzone PJ, Canioni P. Metabolic changes in undifferentiated and differentiated human colon adenocarcinoma cells studied by multinuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biochimie*. 1989;71(8):949–61.
168. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P NS. Three-dimensional H-1 MR Spectroscopic Imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7 cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology*. 1996;198:795–805.

169. Liney GP, Turnbull LW, Lowry M, Turnbull LS, Knowles AJ HA. In vivo quantification of citrate concentration and water T2 relaxation time of the pathologic prostate gland using 1H MRS and MRI. *Magn Reson Imaging*. 1997;15:1177–86.
170. Heerschap A, Jager GJ, Van Der Graaf M, Barentsz JO, Ruijs SHJ. Proton MR spectroscopy of the normal human prostate with an endorectal coil and a double spin-echo pulse sequence. *Magn Reson Med*. 1997;37(2):204–13.
171. García-Segura JM, Sánchez-Chapado M, Ibarburen C, Viaño J, Angulo JC, González J, et al. In vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of diseased prostate: Spectroscopic features of malignant versus benign pathology. *Magn Reson Imaging*. 1999;17(5):755–65.
172. Kaji Y, Kurhanewicz J, Hricak H, Sokolov DL, Huang LR, Nelson SJ, et al. Localizing prostate cancer in the presence of postbiopsy changes on MR images: Role of proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 1998;206(3):785–90.
173. Shukla-Dave A, Hricak H, Eberhardt SC, Olgac S, Muruganandham M, Scardino PT, et al. Chronic prostatitis: MR imaging and 1H MR spectroscopic imaging findings - Initial observations. *Radiology*. 2004;231(3):717–24.
174. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, Swanson MG, Yu KK, Hricak H. The prostate: MR imaging and spectroscopy: Present and future. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(1):115–38.
175. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology*. 2005;234(3):804–14.
176. Kobus T, Hambrock T, Hulsbergen-Van De Kaa CA, Wright AJ, Barentsz JO, Heerschap A, et al. In vivo assessment of prostate cancer aggressiveness using magnetic resonance spectroscopic imaging at 3 T with an endorectal coil. *Eur Urol*. 2011;60(5):1074–80.
177. Vigneron D, Males R, Hricak H, Noworolski S, Carrol PR KJ. Prostate Cancer: Correlation of 3D MRSI Metabolite Levels with Histologic Grade; Presented at RSNA; Chicago, IL. 1998;181.
178. Cuadrado A, Carnero A, Dolfi F, Jiménez B LJ. Phosphorylcholine: a novel second messenger essential for mitogenic activity of growth factors. *Oncogene*. 1993;
179. Hernández-Alcoceba R, Saniger L, Campos J, Núñez MC, Khaless F, Gallo MA, et al. Choline kinase inhibitors as a novel approach for antiproliferative drug design. *Oncogene*. 1997;15(19):2289–301.
180. Kobus T, Vos PC, Hambrock T, De Rooij M, Hulsbergen-Van De Kaa CA, Barentsz JO, et al. Prostate cancer aggressiveness: In vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. *Radiology*. 2012;265(2):457–67.
181. White S, Hricak H, Forstner R, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Zaloudek CJ, et al. Prostate cancer: Effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology*. 1995;195(2):385–90.
182. Murphy G, Haider M, Ghai S, Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. In: *American Journal of Roentgenology*. 2013. p. 1229–38.
183. Akin O, Sala E, Moskowitz C, Ishill NM. Transition zone prostate cancers. *Radiol Genitourin Imaging Vol 239 Number 3—June 2006*. 2006;239(3).
184. Bittencourt LK, Barentsz JO, De Miranda LCD, Gasparetto EL. Prostate MRI: Diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason grades than TRUS-

- guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol*. 2012;22(2):468–75.
185. Chamie K, Sonn GA, Finley DS, Tan N, Margolis DJA, Raman SS, et al. The role of magnetic resonance imaging in delineating clinically significant prostate cancer. *Urology*. 2014;83(2):369–75.
  186. Donati OF, Afaq A, Vargas HA, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Prostate MRI: Evaluating tumor volume and apparent diffusion coefficient as surrogate biomarkers for predicting tumor Gleason score. *Clin Cancer Res*. 2014;20(14):3705–11.
  187. Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H. Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: Can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(1):167–72.
  188. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Miyake H, Fujisawa M, Kawakami F, et al. Do apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained using high b-values with a 3-T MRI correlate better than a transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy with true Gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens for patients with prostat. *Eur J Radiol* [Internet]. 2013;82(8):1219–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.02.021>
  189. Oto A, Yang C, Kayhan A, Tretiakova M, Antic T, Schmid-Tannwald C, et al. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: Correlation of quantitative MR parameters with gleason score and tumor angiogenesis. *Am J Roentgenol*. 2011;197(6):1382–90.
  190. Rosenkrantz AB, Triolo MJ, Melamed J, Rusinek H, Taneja SS, Deng FM. Whole-lesion apparent diffusion coefficient metrics as a marker of percentage Gleason 4 component within gleason 7 prostate cancer at radical prostatectomy. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(3):708–14.
  191. Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: Correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *Am J Roentgenol*. 2011;196(2):374–81.
  192. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, et al. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: Correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(1):132–9.
  193. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182–6.
  194. Türkbey B, Thomasson D, Pang Y, Bernardo M, Choyke PL. The role of dynamic contrast-enhanced MRI in cancer diagnosis and treatment. *Diagnostic Interv Radiol*. 2010;16(3):186–92.
  195. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Thomas S, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging curve-type analysis: Is it helpful in the differentiation of prostate cancer from healthy peripheral zone? *Radiology*. 2015;275(2):448–57.
  196. Hoeks CMA, Hambroek T, Yakar D, Hulsbergen-van De Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, et al. Transition zone prostate cancer: Detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*. 2013;266(1):207–17.
  197. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan F V., Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol* [Internet]. 2017;198(3):583–90. Available



- from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.131>
198. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767–77.
  199. Purysko AS, Bittencourt LK, Bullen JA, Mostardeiro TR, Herts BR, Klein EA. Accuracy and interobserver agreement for prostate imaging reporting and data system, version 2, for the characterization of lesions identified on multiparametric MRI of the prostate. *Am J Roentgenol*. 2017;209(2).
  200. Girometti R, Giannarini G, Greco F, Isola M, Cereser L, Como G, et al. Interreader agreement of PI-RADS v. 2 in assessing prostate cancer with multiparametric MRI: A study using whole-mount histology as the standard of reference. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(2):546–55.
  201. Greer MD, Brown AM, Shih JH, Summers RM, Marko J, Law YM, et al. Accuracy and agreement of PIRADSV2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(2):579–85.
  202. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, et al. Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. *Radiology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2016 Apr 13];152542. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035179>
  203. Greer MD, Shih JH, Lay N, Barrett T, Bittencourt LK, Borofsky S, et al. Validation of the dominant sequence paradigm and role of dynamic contrast-enhanced imaging in Pi-RADS version 2. *Radiology*. 2017;285(3):859–69.
  204. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol* [Internet]. 2016;69(1):41–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.038>
  205. Radiology AC of. PI-RADS 2019 v2.1. 2019;
  206. Lavery HJ, Cooperberg MR. Clinically localized prostate cancer in 2017: A review of comparative effectiveness. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2017;35(2):40–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.11.013>
  207. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471–4.
  208. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):245–53.
  209. Boesen L, Chabanova E, Løgager V, Balslev I, Mikines K, Thomsen HS. Prostate cancer staging with extracapsular extension risk scoring using multiparametric MRI: a correlation with histopathology. *Eur Radiol*. 2015;25(6):1776–85.
  210. Gupta RT, Faridi KF, Singh AA, Passoni NM, Garcia-Reyes K, Madden JF, et al. Comparing 3-T multiparametric MRI and the Partin tables to predict organ-confined prostate cancer after radical prostatectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2014;32(8):1292–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.04.017>
  211. Feng TS, Sharif-Afshar AR, Wu J, Li Q, Luthringer D, Saouaf R, et al. Multiparametric MRI Improves Accuracy of Clinical Nomograms for Predicting Extracapsular Extension of

- Prostate Cancer. *Urology* [Internet]. 2015;86(2):332–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.06.003>
212. Morlacco A, Sharma V, Viers BR, Rangel LJ, Carlson RE, Froemming AT, et al. The Incremental Role of Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Staging before Radical Prostatectomy. *Eur Urol* [Internet]. 2017;71(5):701–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.015>
213. Tay KJ, Gupta RT, Brown AF, Silverman RK, Polascik TJ. Defining the Incremental Utility of Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging at Standard and Specialized Read in Predicting Extracapsular Extension of Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(2):211–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.041>
214. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. 2018. 723–34 p.
215. Kongnyuy M, Sidana A, George AK, Muthigi A, Iyer A, Fascelli M, et al. The significance of anterior prostate lesions on multiparametric magnetic resonance imaging in African-American men. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2016;34(6):254.e15-254.e21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.12.018>
216. Bratan F. How accurate is multiparametric MR imaging in evaluation of prostate cancer volume? *Radiology*. 2015;275(1):144–54.
217. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: Experienced versus less experienced readers. *Radiology*. 2005;237(2):541–9.
218. Wibmer A, Vargas HA, Donahue TF, Zheng J, Moskowitz C, Eastham J, et al. Diagnosis of extracapsular extension of prostate cancer on prostate MRI: Impact of second-opinion readings by subspecialized genitourinary oncologic radiologists. *Am J Roentgenol*. 2015;205(1):W73–8.
219. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, Van Der Kwast TH, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 3: Extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* [Internet]. 2011;24(1):26–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.158>
220. Duvnjak P, Schulman AA, Holtz JN, Huang J, Polascik TJ, Gupta RT. Multiparametric Prostate MR Imaging: Impact on Clinical Staging and Decision Making. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2018;56(2):239–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.10.007>
221. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(2):233–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.029>
222. O’Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC OJ. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol*. 1997;158(3 Pt 1):687–98.
223. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR et al. Prostate Cancer, Version 1.2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):19–30.
224. Von Below C, Daouacher G, Wassberg C, Grzegorek R, Gestblom C, Sörensen J, et al.

- Validation of 3 T MRI including diffusion-weighted imaging for nodal staging of newly diagnosed intermediate- and high-risk prostate cancer. *Clin Radiol*. 2016;71(4):328–34.
225. Kundra V, Silverman PM, Matin SF, Choi H. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center: Diagnosis, staging, and surveillance of prostate cancer. *Am J Roentgenol*. 2007;189(4):830–44.
226. Chen ME, Johnston D, Reyes AO, Soto CP, Babaian RJ TP. A streamlined three-dimensional volume estimation method accurately classifies prostate tumors by volume. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1291–301.
227. Wojno, KJ, Epstein J. The utility of basal cell-specific Anti-cytokeratin Antibody (34bE12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(3):251–60.
228. Rosenkrantz AB, Oto A, Turkbey B, Westphalen AC. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), Version 2: A critical look. *Am J Roentgenol*. 2016;206(6):1179–83.
229. Padhani AR, Weinreb J, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Turkbey B, Barentsz J. Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 Status Update and Future Directions. *Eur Urol* [Internet]. 2019;75(3):385–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.035>
230. Gupta RT, Rosenkrantz AB. Prostate MRI can be accurate but can variability be reduced? *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018;15(6):339–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41585-018-0002-4>
231. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, Oe PL, Donker AJ van der MJ. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl*. 1993;8(11):1228–33.
232. Zakian KL, Shukla-Dave A, Ackerstaff E, Hricak H KJ. 1H magnetic resonance spectroscopy of prostate cancer: biomarkers for tumor characterization. *Cancer Biomark*. 2008;4(4–5):263–76.
233. Rosenkrantz AB, Mussi TC, Hindman N, Lim RP, Kong MX, Babb JS, et al. Impact of delay after biopsy and post-biopsy haemorrhage on prostate cancer tumour detection using multi-parametric MRI: A multi-reader study. *Clin Radiol* [Internet]. 2012;67(12):e83–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2012.08.014>
234. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. 2019 [Internet]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
235. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J Urol*. 2004;171(5):1850–4.
236. Taira A V., Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(1):71–7.
237. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *J Urol* [Internet]. 2011;186(3):850–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.069>
238. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, et al. “Prostatic evasive

- anterior tumours”: The role of magnetic resonance imaging. *BJU Int.* 2010;105(9):1231–6.
239. Bott SRJ, Young MPA, Kellett MJ, Parkinson MC. Anterior prostate cancer: Is it more difficult to diagnose? *BJU Int.* 2002;89(9):886–9.
240. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* [Internet]. 2012 Apr 10;22(4):746–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-011-2377-y>
241. Puech P, Ouzzane A, Gaillard V, Betrouni N, Renard B, Villers A, et al. Multiparametric MRI-targeted TRUS prostate biopsies using visual registration. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
242. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* [Internet]. 2017;71(4):517–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.041>
243. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(4):390–7.
244. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10071):815–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
245. Venderink W, Govers TM, De Rooij M, Futterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: Systematic transrectal ultrasound, direct in-bore MRI, and image fusion. *Am J Roentgenol.* 2017;208(5):1058–63.
246. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggener SE, Gaitonde K, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol* [Internet]. 2016;196(6):1613–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.079>
247. Johnstone PAS, Rossi PJ, Jani AB, Master V. “Insignificant” prostate cancer on biopsy: Pathologic results from subsequent radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(3):237–41.
248. Jewett HJ. Significance of the palpable prostatic nodule. *JAMA - J Am Med Assoc.* 1956;838–9.
249. Voges GE, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS ST. Morphologic analysis of surgical margins with positive findings in prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 1992;15(69):520–6.
250. Epstein JI, Pizov G WP. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer.* 1993;71:3582–93.
251. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95–101.
252. Törnblom M, Norming U, Adolfsson J, Becker C, Abrahamsson PA, Lilja H, et al. Diagnostic value of percent free prostate-specific antigen: Retrospective analysis of a population-based screening study with emphasis on men with PSA levels less than 3.0 ng/mL.

- Urology. 1999;53(5):945–50.
253. Lodding P, Aus G, Bergdahl S et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50–66 years old with 3–4 ng/mL prostate-specific antigen. *J Urol*. 1998;159:899–903.
  254. Thompson I, Ankerst D, Chi C et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or lower. *JAMA*. 2005;294:66–70.
  255. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, et al. Validation of Pretreatment Nomograms for Predicting Indolent Prostate Cancer: Efficacy in Contemporary Urological Practice. *J Urol*. 2008;180(1):150–4.
  256. Mottet N, Bergh RCN Van Den, Vice-chair PC, Santis M De, Gillessen S, Govorov A, et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer/ Guías Europeas. *Eur Assoc Urol* 2018 [Internet]. 2018;1–145. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
  257. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995;154:407–13.
  258. Semjonow, A. et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*. 1996;7:3.
  259. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, Oda S, Suzuki Y, Morishita S, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: Evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol*. 2011;21(1):188–96.
  260. Rosenkrantz AB, Kim S, Campbell N, Gaing B, Deng FM, Taneja SS. Transition zone prostate cancer: Revisiting the role of multiparametric MRI at 3 T. *Am J Roentgenol*. 2015;204(3):W266–72.
  261. Barral M, Cornud F, Neuzillet Y, Lonchamp E, Lassalle L, Delonchamp NB, et al. Characteristics of undetected prostate cancer on diffusion-weighted MR Imaging at 3-Tesla with a b-value of 2000 s/mm<sup>2</sup>: Imaging-pathologic correlation. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2015;96(9):923–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2015.03.004>
  262. Villers, A., McNeal, J.E., Freiha, F.S., Stamey TA. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer*. 1992;70(9):2313–8.
  263. Arora R, Koch MO, Eble Jn, Ulbright TM, Li L CL. No Title. *Cancer*. 2004;70(9):2313–8.
  264. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2002;60(2):264–9.
  265. Andreoiu M, Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Hum Pathol* [Internet]. 2010;41(6):781–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2010.02.011>
  266. Ruijter ET, Van De Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Ruiters DJ. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol*. 1996;180(3):295–9.
  267. Cheng L, Song SY, Pretlow TG, Abdul-Karim FW, Kung HJ, Dawson D V., et al. Evidence of independent origin of multiple tumors from patients with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(3):233–7.



268. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: Correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(3):569–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.079>
269. Marks LS. Some prostate cancers are invisible to magnetic resonance imaging! *BJU Int*. 2016;118(4):492–3.
270. Muthigi A, George AK, Sidana A, Kongnyuy M, Simon R, Moreno V, et al. Missing the Mark: Prostate Cancer Upgrading by Systematic Biopsy over Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy. *J Urol* [Internet]. 2017;197(2):327–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.097>
271. Priester A, Natarajan S, Khoshnoodi P, Margolis DJ, Raman SS, Reiter RE, et al. Magnetic Resonance Imaging Underestimation of Prostate Cancer Geometry: Use of Patient Specific Molds to Correlate Images with Whole Mount Pathology. *J Urol* [Internet]. 2017;197(2):320–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.07.084>
272. Langer DL, Trachtenberg J. Intermixed Normal Tissue within Prostate Cancer : Effect on MR Imaging Measurements of Apparent Purpose : Methods : Results : Conclusion : 2008;249(3):900–8.
273. Rosenkrantz AB, Mendrinós S, Babb JS, Taneja SS. Prostate cancer foci detected on multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not detected. *J Urol* [Internet]. 2012;187(6):2032–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.01.074>
274. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* [Internet]. 2012;188(5):1732–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.024>
275. Gupta RT, Brown AF, Silverman RK, Tay KJ, Madden JF, George DJ, et al. Can radiologic staging with multiparametric MRI enhance the accuracy of the partin tables in predicting organ-confined prostate cancer? *Am J Roentgenol*. 2016;207(1):87–95.
276. Ayala AG, Ro JY, Rabaian R et al. The Prostatic Capsule: Does It Exist? Its Importance in the Staging and Treatment of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(1):21–7.
277. McNeal. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:897–906.
278. Fütterer JJ. MR imaging in local staging of prostate cancer. *Eur J Radiol*. 2007;63(3):328–34.
279. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek ALM, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2002;12(9):2294–302.
280. Huang Y, Isharwal S, Haese A, Chun FKH, Makarov D V., Feng Z, et al. Prediction of patient-specific risk and percentile cohort risk of pathological stage outcome using continuous prostate-specific antigen measurement, clinical stage and biopsy Gleason score. *BJU Int*. 2011;107(10):1562–9.
281. Jr. WW. Natural history of low-stage prostatic cancer and the impact of early detection. *Urol Clin North Am*. 1990;17(4):689–97.
282. Rosenkrantz AB, Shanbhogue AK, Wang A, Kong MX, Babb JS, Taneja SS. Length of

- capsular contact for diagnosing extraprostatic extension on prostate MRI: Assessment at an optimal threshold. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(4):990–7.
283. Kongnyuy M, Sidana A, George AK, Muthigi A, Iyer A, Ho R, et al. Tumor contact with prostate capsule on magnetic resonance imaging: A potential biomarker for staging and prognosis. *Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]*. 2017;35(1):30.e1-30.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.07.013>
284. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE, Degani H, Kratzik C, et al. Prostate cancer: Accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging - Initial results. *Radiology*. 2007;245(1):176–85.
285. Rosenkrantz AB, Chandarana H, Gilet A, Deng FM, Babb JS, Melamed J, et al. Prostate cancer: Utility of diffusion-weighted imaging as a marker of side-specific risk of extracapsular extension. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(2):312–9.
286. Woo S, Cho JY eo., Kim SY ou., Kim SH yu. Extracapsular extension in prostate cancer: added value of diffusion-weighted MRI in patients with equivocal findings on T2-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(2):W168–75.
287. McClure TD, Margolis DJA, Reiter RE, Sayre JW, Thomas MA, Nagarajan R, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology*. 2012;262(3):874–83.
288. Liauw SL, Kropp LM, Dess RT, Oto A. Endorectal MRI for risk classification of localized prostate cancer: Radiographic findings and influence on treatment decisions. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2016;34(9):416.e15-416.e21.
289. Salerno J, Finelli A, Morash C, Morgan SC, Power N, Schieda N, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for pre-treatment local staging of prostate cancer: A Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J*. 2016;10(9–10):E332–9.
290. Davis R, Salmasi A, Koprowski C, Kim S, Kwon YS, Faiena I, et al. Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Extracapsular Extension of Prostate Cancer in Community Practice. *Clin Genitourin Cancer [Internet]*. 2016;14(6):e617–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2016.04.010>
291. McVary, K.T., McKenna, K.E., Lee D. Prostate innervation. *Prostate*. 1998;(suppl)8:2–13.
292. Lepor, H., Gregerman, M., Crosby, R. et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol*. (133):207–12.
293. Walsh, P.C., Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;(128):492–7.
294. Eggleston, J.C., Walsh PC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: pathological findings in the first 100 cases. *J Urol*. 1985;(134):1146–8.
295. Ctalona, V.J., Dresner SM. Nerve-sparing radical prostatectomy: extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function. *J Urol*. 1985;(134):1149–51.
296. Ng J, Mahmud A, Bass B, Brundage M. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int*. 2012;110(10):1507–14.
297. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol [Internet]*. 2011;186(3):790–7. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.2695>
298. Byar DP MF. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step- section technique. *Cancer*. 1972;30(1):5–13.
  299. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* [Internet]. 2011;185(3):869–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.10.057>
  300. Pierorazio PM, Ross AE, Schaeffer EM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, et al. A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasion (pT3b) after radical prostatectomy. *J Urol* [Internet]. 2011;185(5):1691–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.059>
  301. Kristiansen A, Wiklund F, Wiklund P, Egevad L. Prognostic significance of patterns of seminal vesicle invasion in prostate cancer. *Histopathology*. 2013;62(7):1049–56.
  302. Fleischmann A, Schobinger S, Schumacher M, Thalmann GN, Studer UE. Survival in surgically treated, nodal positive prostate cancer patients is predicted by histopathological characteristics of the primary tumor and its lymph node metastases. *Prostate*. 2009;69(4):352–62.
  303. Marc A. Bjurlin, Neil Mendhiratta, James S. Wysock SST. Multiparametric MRI and targeted prostate biopsy: Improvements in cancer detection, localization, and risk assessment. *Cent Eur J Urol*. 2016;69:9–18.
  304. Alberts AR, Roobol MJ, Drost FJH, van Leenders GJ, Bokhorst LP, Bangma CH, et al. Risk-stratification based on magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density may reduce unnecessary follow-up biopsy procedures in men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2017;120(4):511–9.
  305. Turkbey B, Rastinehad AR, Linehan WM, Wood BJ, Pinto PA. Prostate Cancer : Can Identify Patients Who Are Candidates for Active Surveillance. *Radiology*. 2013;268(1):144–52.
  306. Seaman A. Cytochemical observations on corpora amylacea of human prostate gland. *J Urol*. 1956;76:99–106.
  307. Cunha GR, Ricke WA. A historical perspective on the role of stroma in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* [Internet]. 2011;82(4–5):168–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.002>
  308. McNeal J. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol*. 1978;15:340–5.
  309. Oyen R, Van de Voorde W, Van Poppel H et al. Benign hyperplastic nodules that originate in the peripheral zone of the prostate gland. *Radiology*. 1993;189:707–11.
  310. Van de Voorde W, Oyen R, Van Poppel H et al. Peripherally localized benign prostatic nodules of the prostate. *Mod Pathol*. 1995;8:46–60.
  311. Kerley SW, Corica FA, Qian J et al. Peripheral zone involvement by prostatic hyperplasia. *J Urol Pathol*. 1997;6:87–94.
  312. Moore R. Benign hypertrophy of the prostate. A morphological study. *J Urol*. 50:680–710.
  313. Bierhoff E, Vogel J, Benz, M et al. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1996;29:345–56.

314. Franks LM. Benign nodular hyperplasia of the prostate: a review. *Ann R Coll Surg Engl.* 1954;14:92–106.
315. McNeal J. The prostate gland: morphology and pathobiology. *Monogr Urol.* 1983;4:3–33.
316. Price H, McNeal JE ST. Evolving patterns of tissue composition in benign prostatic hyperplasia as a function of specimen size. *Hum Pathol.* 1990;21:578–85.
317. Wasserman NF, Spilseth B, Golzarian J, Metzger GJ. Use of mri for lobar classification of benign prostatic hyperplasia: Potential phenotypic biomarkers for research on treatment strategies. *Am J Roentgenol.* 2015;205(3):564–71.
318. Guneyli S, Ward E, Thomas S, Yousuf AN, Trilisky I, Peng Y, et al. Magnetic resonance imaging of benign prostatic hyperplasia. *Diagnostic Interv Radiol.* 2016;22(3):215–9.
319. Guneyli S, Ward E, Peng Y, Nehal Yousuf A, Trilisky I, Westin C, et al. MRI evaluation of benign prostatic hyperplasia: Correlation with international prostate symptom score. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(3):917–25.
320. Jenkins LC, Nogueira M, Wilding GE, Tan W, Kim HL, Mohler JL, et al. Median Lobe in Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Evaluation and Management. *Urology.* 2008;71(5):810–3.
321. McNeal J. Regional morphology and pathology of thr prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968;49:347–57.
322. McNeal J. Prostate. *Histology for Pathologists* 2nd ed. 1997. 997–1097 p.
323. Partin, A.V., Coffey DS. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell's Urology.* 2002. 1237–1296 p.
324. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: Clinical and mr imaging implications. *Radiology.* 2012;262(3):894–902.
325. Kohnen PW DG. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol.* 1979;121:755–60.
326. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB et al. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol.* 1989;92:760–4.
327. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y et al. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1994;25:91–6.
328. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central Zone Carcinoma of the Prostate Gland: A Distinct Tumor Type With Poor Prognostic Features. *J Urol.* 2008;179(5):1762–7.
329. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol [Internet].* 2011;59(1):61–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.039>
330. Eberhardt SC, Carter S, Casalino DD, Merrick G, Frank SJ, Gottschalk AR, et al. ACR appropriateness criteria prostate cancer - Pretreatment detection, staging, and surveillance. *J Am Coll Radiol [Internet].* 2013;10(2):83–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2012.10.021>

331. Yacoub JH, Verma S, Moulton JS, Eggener S, Oto A. Imaging-guided Prostate Biopsy : Conventional and. *Radiographics*. 2012;32:819–37.
332. Srodon M, Epstein JI. Central zone histology of the prostate: A mimicker of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 2002;33(5):518–23.
333. Peng Y, Jiang Y, Yang C, Brown JB, Antic T, Sethi I, et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: Differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score - A computer-aided diagnosis development study. *Radiology*. 2013;267(3):787–96.
334. Wang S, Burt K, Turkbey B, Choyke P, Summers RM. Computer aided-diagnosis of prostate cancer on multiparametric MRI: A technical review of current research. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
335. Lay N, Tsehay Y, Greer MD, Turkbey B, Kwak JT, Choyke PL, et al. Detection of prostate cancer in multiparametric MRI using random forest with instance weighting. *J Med Imaging*. 2017;4(2):024506.
336. Rosenkrantz AB, Ayoola A, Hoffman D, Khasgiwala A, Prabhu V, Smereka P, et al. The learning curve in prostate MRI interpretation: Self-directed learning versus continual reader feedback. *Am J Roentgenol*. 2017;208(3):W92–100.
337. Rosenkrantz AB, Babb JS, Taneja SS, Ream JM. Proposed adjustments to PI-RADS version 2 decision rules: Impact on prostate cancer detection. *Radiology*. 2017;283(1):119–29.
338. Vinsensia M, Chyoke PL, Hadaschik B, Holland-Letz T, Moltz J, Kopka K, et al. 68Ga-PSMA PET/CT and volumetric morphology of PET-positive lymph nodes stratified by tumor differentiation of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1949–55.
339. Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, et al. 18F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *J Nucl Med*. 2015;56(7):1003–10.
340. Zamboglou C, Schiller F, Fechter T, Wieser G, Jilg CA, Chirindel A, et al. 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT versus histopathology in primary localized prostate cancer: A voxel-wise comparison. *Theranostics*. 2016;6(10):1619–28.
341. Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016;69(3):393–6.
342. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(5):829–36.



## 10. ANNEX

### LÈXIC

Anormalitat focal: localitzat a un focus, locus o punt central.

Focus: troballa localitzada diferent dels teixits veïns, no un espai tridimensional ocupant una estructura.

Lesió dominant o *Index lesion*: lesió identificada per RM amb la categoria d'avaluació PI-RADS més elevada. Si la categoria PI-RADS més alta és assignada a dues o més lesions, la lesió índex hauria de ser la que mostri EEP o sigui més gran.

Lesió: un canvi estructural localitzat, patològic o traumàtic. Dany, deformitat o discontinuïtat de teixit, òrgan o part del cos.

Massa: un espai tridimensional que ocupa l'estructura com a resultat d'una acumulació de cèl·lules neoplàsiques, cèl·lules inflamatòries o canvis quístmics.

Nòdul: un petit tros de teixit inflammat/edematós o col·leccionat.

Anomalia no focal: no localitzada a un sol focus.

Afectació difusa: àmpliament estesa; no localitzada ni confinada; distribuïda en diverses àrees, pot estendre's o no a la contigüïtat, no s'ajusta als límits anatòmics.

Multifocal: múltiples focus diferents dels teixits veïns.

Regional: conforme a un sector de la pròstata, sextant, zona o lòbul; senyal anòmala diferent a una massa afectant un gran volum de teixit prostàtic.

Valor b: es una mesura de la força i durada dels gradients de difusió que determina la sensibilitat d'una seqüència DWI a la difusió.

Forma rodona: la forma d'un cercle o esfera.

Forma ovalada: la forma d'un oval o d'una el·lipse.

Forma lenticular: en forma de lent doble convexa, creixent.

Lobulada: composta per lòbuls amb contorn ondulant.

Cuneïforme: en forma de falca, pastís o "V".

Lineal: en línia o en forma de banda.

Irregular: absència de simetria i regularitat.

Marge circumscribit: ben definit.

Marge no-circumscribit: mal definit.

Marge indistint: borrós.

Marge irregular: desigual.

Marge espiculat: línies radiades que s'estenen des del marge d'una massa.

Marge encapsulat: delimitat per una línia llisa i uniforme hipointensa (nòdul HPB); el nòdul completament encapsulat està totalment envoltat per una línia de baixa senyal en almenys dos plans de la imatge ("nòdul típic"); el nòdul gairebé total o completament encapsulat no està totalment envoltat per una línia llisa hipointensa ("nòdul atípic").

Signe de carbó esborrat (*erased charcoal sign*): els marges son borrosos com si estiguessin embrutats, arrebossats amb un dit; fa referència a l'aparició d'una lesió de baixa senyal T2 homogènia a la zona de transició de la pròstata amb marges indistints (càncer de pròstata).

Hiperintens: amb intensitat de senyal més alta (més intensa, més brillant) a la ressonància magnètica que el teixit prostàtic de fons o el teixit o estructura de referència.

Hiperintensitat-T2: intensitat de senyal més elevada (més intensa, més brillant) a les imatges ponderades en T2.

Isointens: té la mateixa intensitat que un teixit o estructura de referència amb què es compara; intensitat a la RM que és idèntica o gairebé idèntica a la de la pròstata de fons.

Hipointens: té menys intensitat (més fosc) que el teixit prostàtic de fons o el teixit o estructura de referència.

Marcadament hipointens: intensitat del senyal inferior a la prevista per a un teixit normal o anormal del tipus de referència, per exemple, quan presenta calcificació, sang o gas.

Hipointensitat-T2: Intensitat de senyal inferior (menys intensa, més fosca) a les imatges ponderades en T2.

Hipointensitat ADC: tenir una intensitat inferior (més fosca) que un teixit de fons de referència al mapa d'ADC.

Caos organitzat: intensitat del senyal T2 heterogènia a zona de transició amb marges circumscribits, encapsulada (nòdul a HBP).

Difusió restringida: limitada, principalment pels límits de la membrana cel·lular, pel moviment brownià aleatori de les molècules d'aigua dins del vòxel; mostrant una

intensitat de senyal superior a la pròstata de la zona perifèrica o de la zona de transició en imatges en difusió adquirides o calculades amb valors  $b > 1400 \text{ seg/mm}^2$ , acompanyades de baixa intensitat del senyal al mapa ADC corresponent.

Hiperintensitat ponderada en difusió: tenen una intensitat de senyal més elevada que la pròstata de fons a les imatges de difusió, no atribuïble a la brillantor de T2.

Coefficient de difusió aparent (ADC): es una mesura del grau de moviment de les molècules d'aigua en els teixits. Es determina calculant la pèrdua de senyal de dades obtingudes amb diferents valors  $b$  i s'expressa en unitats de  $\text{mm}^2/\text{seg}$  o  $\mu\text{m}^2/\text{seg}$ .

Mapa d'ADC: la visualització dels valors d'ADC per cada vòxel a una imatge. Que el teixit prostàtic de fons.

Captació dinàmica del contrast (*Dynamic contrast enhanced (DCE)*).

*Wash-in*: fase de captació arterial precoç; un període de temps per permetre que l'agent de contrast arribi al teixit.

*Wash-out*: fase venosa tardana o de "rentat". Reducció de la senyal que segueix a la captació; un període de temps per permetre que l'agent de contrast surti del teixit.

Corba de temps vs intensitat de senyal: representació gràfica del canvi d'intensitat del teixit (eix y) al llarg del temps (eix x).

Corba cinètica de captació: representació gràfica de la captació del teixit on la intensitat del senyal del teixit es representa en funció del temps.

Patró de captació en fase precoç: intensitat del senyal precoç característica després de l'administració d'agents de contrast; fase corresponent a l'arribada del contrast a la pròstata.

Patró de captació en fase tardana: intensitat del senyal característica després de la seva pujada inicial (precoç), després de l'administració del material de contrast.

EDC o DCE positiu: captació focal, més precoç o contemporani respecte els teixits prostàtics normals adjacents, corresponent a una lesió perifèrica o de la zona de transició a la seqüència T2 i/o a la difusió.

EDC o DCE negatiu: absència de captació precoç o contemporània respecte els teixits prostàtics normals adjacents. Una captació difusa multifocal no corresponent a una lesió focal a la seqüència T2 i/o a la difusió. Captació focal corresponent a una lesió de HBP.

Parts regionals de la pròstata: la pròstata es divideix des de la part superior a la inferior en tres parts regionals que corresponen a la base, la glàndula mitja i l'àpex.

Base prostàtica: el terç superior de la pròstata, just per sota de la bufeta urinària.

Pròstata mitja: el terç mig de la pròstata que inclou el verumontanum a la uretra prostàtica mitja.

Àpex prostàtic: el terç inferior de la pròstata.

Zona perifèrica: cobreix les regions externes posterior, lateral i el vèrtex de la pròstata; constitueix la major part de l'àpex de la pròstata.

Zona transicional: teixit al llarg de la uretra prostàtica proximal que s'engrandeix amb l'envelliment (HPB). Està separat de la zona perifèrica per una "càpsula quirúrgica" delimitada com una línia de baixa senyal en ressonància magnètica ponderada en T2.

Zona central: teixit que envolta els conductes ejaculadors posterior i superiorment, des de la base de la pròstata fins al verumontanum; té forma de con invertit amb la base orientada cap a la base de la glàndula; conté més estroma que teixit glandular.

Estroma fibromuscular anterior: està situat anteriorment i conté múscul llis, que es barreja amb fibres musculars periuretrals al coll de la bufeta; conté teixit no glandular.