



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIVISIÓN DE UROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

TITULO

UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA PARA LA DETECCIÓN
OPORTUNA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
UROLOGÍA

PRESENTA

DR. EDGAR MAYORGA GÓMEZ

TUTOR

DR. CARLOS PACHECO GAHLER

MÉXICO, D.F. a 31 de Agosto del 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

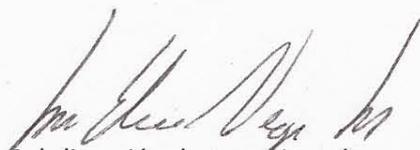
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

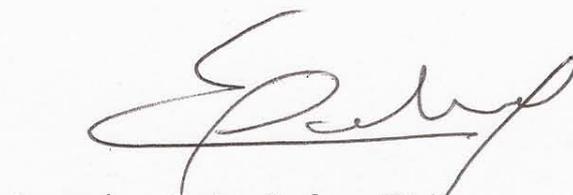
Este trabajo fue realizado en la División de Urología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, bajo la dirección del Dr. Carlos Pacheco Gahbler y con el investigador principal Dr. Edgar Mayorga Gómez como residente de cuarto año de Urología.

Este trabajo de Tesis con No. 28-79-2012 presentado por el alumno Edgar Mayorga Gómez, se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Carlos Pacheco Gahbler y la División de Investigación clínica a cargo de la Dra. María de Lourdes Suárez Roa y con fecha de Agosto del 2015 para su impresión final.



Subdirección de Investigación

Dra. Maria Elisa Vega Memije



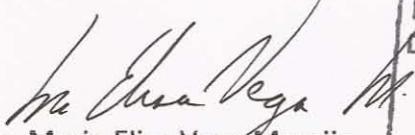
Asesor de Tesis y Profesor Titular

Dr. Carlos Pacheco Gahbler

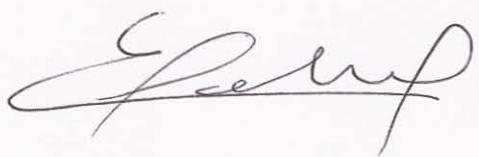
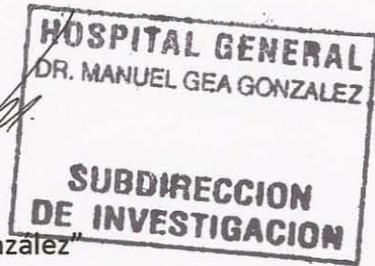
AUTORIZACIONES



Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. Maria Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Carlos Pacheco Gahbler
Jefe de la División de Urología
Asesor de Tesis
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



INDICE

RESUMEN -----	6
ABSTRACT -----	7
INTRODUCCIÓN -----	8
MATERIAL Y MÉTODOS -----	12
RESULTADOS -----	13
DISCUSION -----	16
CONCLUSION -----	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	20

RESUMEN

ANTECEDENTES

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más común en los hombres y el segundo en cuanto a mortalidad. La resonancia magnética (RM) permite una estadificación más acertada del CaP y puede alcanzar sensibilidad y especificidad cercana al 95% en la evaluación preoperatoria. La RM multiparamétrica permite la detección del cáncer de próstata en 46% de los pacientes con biopsias previas negativas.

OBJETIVO

Determinar la eficacia de la resonancia magnética para la detección del cáncer de próstata en pacientes con factores de riesgo para presentar cáncer de próstata y determinar su utilidad como prueba diagnóstica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica, transversal y analítico en pacientes con indicación de realizar biopsias de próstata por elevación de antígeno prostático específico (APE) o por clínica sospechosa. A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética multiparamétrica y posteriormente biopsias transrectales. Se analizó la eficacia de la RM multiparamétrica como prueba diagnóstica.

RESULTADOS

49 pacientes con APE de 14 (4-26). 36 pacientes (73.4%) mostraron imágenes sospechosas en la RM. Se detectó cáncer de próstata en el 27.7% de las RM reportadas como sospechosas. El 100% de los adenocarcinomas diagnosticados mediante biopsias de próstata presentaron imágenes sospechosas en la RMN. La prueba de resonancia magnética tuvo una sensibilidad de 100% con especificidad de 39%.

Discusión

Nuestros resultados difieren a la literatura en estudios similares ya que el promedio de RMN positivas es de 63% vs 72% en nuestro estudio, la mayor diferencia se encontró en los resultados de biopsias ya que se detectó cáncer en el 30% de las RMN positivas a diferencia de un 50% reportado en la literatura.

Conclusión

La RMN multiparamétrica aún no puede considerarse el sustituto para las biopsias de próstata y continuará siendo de segunda línea en pacientes con biopsias de próstata previa negativa y con APE elevado.

Palabras Clave: Cáncer de próstata, Resonancia Magnética Multiparamétrica

ABSTRACT

BACKGROUND

Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer in men and the second with the highest mortality. Magnetic resonance (MRI) allows accurate staging of PCa and can reach a sensibility and specificity of 95% in the preoperative setting. Multiparametric MRI allows detection of 46% of PCa in patients with a previous negative biopsy.

OBJECTIVE

Determine the efficacy of MRI for the detection of PCa in patients with risk factors and determine it's utility as a diagnostic test.

MATERIAL AND METHODS

A diagnostic test, transversal and analitic was performed in patients with a prostate biopsy indication for elevation of prostate specific antigen (PSA) or clinical suspicion. An MRI and prostate biopsy were performed in all patients. We analyzed the accuracy of multiparametric MRI as a diagnostic test.

RESULTS

49 patients with a PSA of 14. 36 patients had a suspicious MRI. We found cancer in 27.7% of all MRI reported as suspicious. 100% of all cancers had an abnormal MRI. The MRI had a sensibility of 100% and specificity of 39%.

DISCUSSION

Our results are different from the literature because they reported suspicious MRI in 63% vs 72% in our study, the biggest difference were in the biopsy results because we found cancer in 30% of the suspicious MRI vs a 50% reported in the literature

CONCLUSION

Multiparametric MRI cannot be considered a substitute for prostate biopsy and will be a second line study reserved for patients with a previous negative biopsy and rising PSA.

KEY WORDS: Prostate cancer, Multiparametric resonance magnetic imaging

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más común en los hombres americanos, detectándose 230 mil nuevos casos por año. Continúa siendo la segunda neoplasia en cuanto a mortalidad solo por detrás del cáncer de pulmón, sin embargo, en los países desarrollados las tasas de mortalidad han disminuido desde 1990.(1)

En México las neoplasias malignas ocupan el segundo lugar en la tabla de mortalidad general, y dentro de ellas, el cáncer de próstata es la neoplasia no cutánea más frecuente en el hombre en edad avanzada, presentando 6500 nuevos casos por año y 4231 defunciones y tasa de mortalidad de 7.9 por 100 mil hombres en el grupo de 65 años y más. (2) En México el CaP es el cáncer genitourinario más común con 3075 casos diagnosticados del 2007-2009 que corresponde al 39.2%. (3)

En cuanto al diagnóstico de imagen se utiliza ultrasonido, resonancia magnética y TAC. El USG transrectal se utiliza para guiar las biopsias de próstata así como las terapias focales como la criocirugía o la braquiterapia. Permite realizar una mejor evaluación clínica que el tacto rectal. Cuando se visualiza el cáncer de próstata se aprecia comúnmente como zonas hipoecoicas en el ultrasonido. (4)

La RM permite una estadificación más acertada que otros estudios de imagen sobre todo cuando se utiliza la bobina endorrectal, y se combina con la espectroscopia y las curvas de difusión aparente, puede alcanzar sensibilidad y especificidad cercana al 95%. La espectroscopia detecta las lesiones malignas detectando zonas con bajos niveles de citrato y altos niveles de colina y creatina en comparación con la Hiperplasia prostática (HP) o el tejido prostático normal. Este hace que el estudio con RMN sea un estudio anatómico y funcional con lo que se logra mejor localización y estadificación del cáncer. (5)

En las imágenes en T2, la zona periférica normal tiene una intensidad de señal alta homogénea, y la glándula central muestra intensidad de señal variable, la cual frecuentemente es reemplazada por nódulos hiperplásicos de HP bien circunscritos. Una serie de estudios a finales de los 80's establecieron que el cáncer de próstata se caracteriza por tener una intensidad de señal baja en T2 que reemplaza a la intensidad de señal normalmente alta en T2 de la zona periférica (6). Sin embargo, la presencia de una intensidad de señal disminuida en T2 en la zona periférica es de sensibilidad

limitada, puesto que algunos tumores de la próstata son isointensos, y hay otras causas posibles, incluyendo hemorragia, prostatitis, cicatrices, atrofia, y efectos de terapia de radiación, criocirugía, o terapia hormonal. (Fig.- 1)

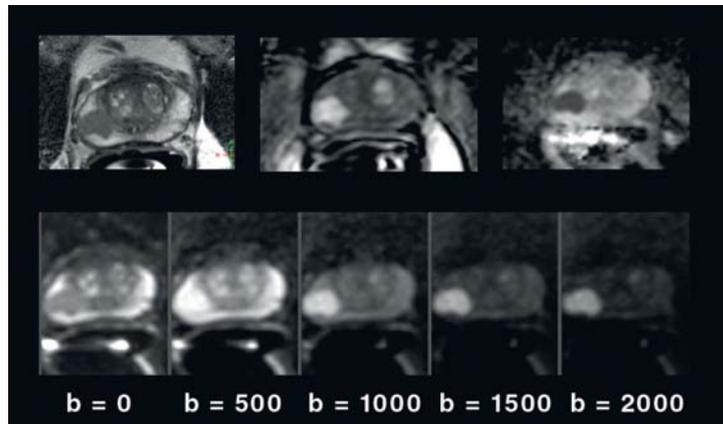


Fig.- 1 Imágenes en T2 que muestran zona hipointensa en un paciente de 68ª con cáncer de próstata, localizado en zona periférica derecha que en la fase de coeficiente de difusión aparente muestra zona de baja difusión que confirma la sospecha.

Las imágenes en T1 de la próstata son de uso limitado para la evaluación de la morfología de la próstata, pues no se percibe bien la glandula en detalle. Las secuencias en T1 son utilizadas primordialmente para (a) la detección de hemorragia post-biopsia; (b) la evaluación del contorno de la próstata y el estatus de los paquetes neurovasculares, los cuales se ven bien o claramente en la grasa periprostática brillante; y (c) como una secuencia de línea base para el cálculo de precontraste en T1, e imágenes en Realce con Contraste Dinámico (DCE) para propósitos de substracción. La resonancia magnética dinámica con contraste es una avanzada modalidad de imagen de la próstata que permite una derivación de parámetros que están cercanamente relacionados con las propiedades microvasculares y la angiogénesis en tejidos. La hipoxia tumoral y la expresión de factores inductores de angiogénesis, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular, inducen el brote o nacimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos ya existentes (angiogénesis) o la formación de novo de vasos sanguíneos (vasculogénesis). Los neovasos tumorales en general son más permeables que los vasos normales, más heterogéneos en tamaño y

en patrón de ramificación, y más desorganizados. En el cáncer de próstata, el incremento en la vascularización tumoral conduce a intenso realce temprano (realce máximo) más alto y más temprano que en el tejido normal), y a un “washout” (deslave) rápido del material de contraste en el tumor, en comparación con el tejido prostático normal. Las alteraciones microvasculares y la neovascularidad son en general más severos en el cáncer de próstata, en comparación con otros procesos, tales como el HP o la neoplasia intraepitelial prostática (NIP) (7). Por lo tanto, el realce del tejido provee información acerca de las propiedades microvasculares, el espacio extravascular, y la tasa de intercambio entre compartimentos. El realce será fuerte y rápido si existen muchos vasos tumorales, ocupando una fracción relativamente grande del voxel. El realce también será fuerte y razonablemente rápido si el área de la superficie de los microvasos es grande y si sus paredes son altamente permeables, permitiendo un intercambio veloz entre el espacio intravascular y el extravascular. En el cáncer de próstata, hay un realce temprano, rápido e intenso con un “washout” veloz del material de contraste.

La imagen por RM DCE forma parte del avanzado abordaje de imagen por RM multiparamétrico actual para la evaluación del cáncer de próstata. En combinación con la espectroscopía por RM, la imagen por RM DCE permite la detección del cáncer de próstata en 46% de los pacientes con una biopsia prostática previa negativa, y un nivel de APE persistentemente elevado (4-10 ng/mL), versus una tasa de detección de cáncer de próstata de 24% por repetición de biopsia guiada por US transrectal en estos pacientes (8). (Fig.- 2) Aunque se ha logrado mucho progreso, la imagen por RM DCE todavía tiene muchos retos. Las técnicas actuales de imagen por RM DCE pueden no permitir una diferenciación entre prostatitis y cáncer en la zona periférica, o una distinción entre el HP y los tumores en la zona transicional, pero se han reportado diferencias en la amplitud del realce inicial y en los patrones de “washout” (7).

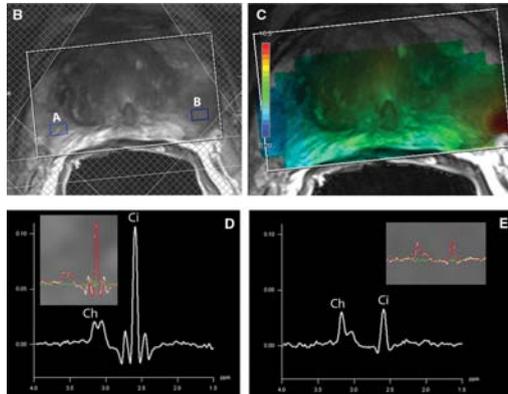


Fig.- 2 Imagen en T2 en un paciente de 58ª con cáncer de próstata. Imágenes en T2 que muestran tumor en zona periférica izquierda. La espectroscopia muestra patrón característico de tejido periférico normal (D) y tejido neoplásico (E)

El objetivo del estudio es determinar la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética para la detección temprana del cáncer de próstata en una población Mexicana.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica, transversal y analítico, en pacientes con indicación de realizar biopsias de próstata por presentar antígeno prostático específico (APE) mayor a 10ng y tacto rectal no sospechoso (T1c), Tacto rectal sospechoso o APE >4 y <10 con fracción libre del APE <20% y tacto rectal no sospechoso (T1c) que fueran menores de 75 años. A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética multiparamétrica con un equipo 1.5 T con uso de bobina endorrectal y posteriormente se les realizaron biopsias transrectales de próstata guiadas por ultrasonido. Se evaluó la edad, el tacto rectal, el antígeno prostático, la fracción libre del antígeno prostático, el volumen prostático por ultrasonido y por resonancia magnética, el resultado histopatológico de la biopsia, el coeficiente de difusión aparente, la curva de perfusión, la espectroscopia y la correlación entre las zonas sospechosas identificadas por la resonancia magnética y las zonas positivas en las biopsias de próstata. Se analizó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la resonancia magnética en la detección del cáncer de próstata.

RESULTADOS

Se incluyeron 49 pacientes consecutivos con edad promedio de 62.92 años (39-75), APE de 14 (4-26), Fracción libre de 12% (2-27%), con volumen prostático por ultrasonido de 49gr (22-115) y volumen prostático por RMN de 60gr (21-146). Al tacto rectal 39 pacientes fueron T1c, 6 T2a, 3 T2b y 2 T2c. (Tabla 1)

Tabla 1.- Características Clínicas

	Promedio y N (Porcentaje)	Rango
Edad	62.8 (39-75)	39-75
Tacto Rectal		
T1c	39 (79.5%)	
T2a	6 (12.2%)	
T2b	3 (6.12%)	
T2c	1 (2.04%)	
APE	8.62	4-26
Fracción Libre	12.1	2-27%

APE: Antígeno Prostático Específico; N: Número de pacientes

De las resonancias magnéticas realizadas en 36 casos (73.4%) se encontraron alteraciones consideradas como sospechosas de cáncer de próstata y en 13 pacientes (26.5%) no hubo alteraciones identificadas en la resonancia magnética. De las 36 resonancias magnéticas reportadas como sospechosas, en 10 casos (27.7%) se confirmó el diagnóstico de cáncer de próstata mediante la biopsia de próstata. El coeficiente de difusión aparente promedio de todos los pacientes fue de 1185 (342-1990) y en los pacientes con cáncer fue de 958 (342-1230). En los pacientes sin cáncer el coeficiente de difusión promedio fue de 1203.9 (763-1990). Las curvas de perfusión se presentaron 5 en forma de meseta (10.2%), 9 curvas reportadas como normales (18.3%) y 35 en "washout" (71.4%). En los pacientes con cáncer de próstata las curvas de perfusión fueron 8 en "washout", 1 meseta y 1 normal. La espectroscopia para evaluar el índice colina/citrato se presentó elevada en 30 de los pacientes, y en los pacientes con adenocarcinoma se presentó elevada en 5 de 10 (50%). Todos los pacientes con cáncer de próstata confirmado mediante biopsia tuvieron alguna

alteración considerada como sospechosa de cáncer en la resonancia magnética. (Tabla 2 y Tabla 3)

Tabla 2.- Características de los hallazgos en RMN y USG

	Promedio y N (Porcentaje)	Rango
Volumen en USG	49.88	22-115
Volumen en RMN	61.23	21-146
CDA en general	1185.52	342-1990
CDA en pacientes sin cáncer	1235.2	850-1990
CDA en pacientes con cáncer	958	342-1230
Curva de Perfusión en Deslavado	35 (71.4%)	
Índice Colina/Citrato Incrementado en general	30 (61.2%)	
Índice Colina/Citrato Incrementado en pacientes con cáncer	5 (50%)	
Estadio Clínico en RMN PreBiopsia*		
T2a	16 (32.5%)	
T2b	6 (12.2)	
T2c	11 (22.4)	
T3a	0 (0%)	
T3b	4 (8.1%)	

USG: Ultrasonido; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; N: Número de pacientes; CDA: Coeficiente de difusión aparente

* La etapa clínica de la RM se asignó de acuerdo a los hallazgos por imagen y no al reporte histopatológico de la biopsia prostática.

Tabla 3.- Características de los pacientes diagnosticados con cáncer

	Edad	TR	AP E	Fracción Libre	VP US G	VP RM N	CD A	Perfusión	Índice Colina/Citrato	Gleason
Paciente 1	61	T1c	8	9	28	45	972	Deslavado	Normal	3+3=6
Paciente 2	75	T2b	12.1	27	30	68	342	Deslavado	Incrementada	4+4=8
Paciente 3	69	T1c	7.3	9	46	37	1110	Deslavado	Normal	3+3=6
Paciente 4	60	T2b	11.4	7	25	28	773	Deslavado	Normal	4+4=8
Paciente 5	58	T1c	7.9	6	26	26	873	Meseta	Incrementada	5+5=10
Paciente 6	70	T2a	10	17	80	70	800	Deslavado	Incrementada	3+3=6
Paciente 7	73	T1c	10.8	2	115	100	1200	Normal	Normal	3+3=6
Paciente 8	75	T1c	26	11	114	140	1230	Deslavado	Incrementada	4+3=7
Paciente 9	64	T2c	20	5	35	33	1180	Deslavado	Normal	4+4=8
Paciente 10	70	T1c	15	18	58	60	1100	Deslavado	Incrementada	3+3=6

APE: Antígeno prostático específico; VP: Volumen prostático; USG: Ultrasonido; RMN: Resonancia Magnética; CDA: Coeficiente de difusión aparente

En el análisis el factor que se relaciono mas con la presencia de cáncer de próstata fue el coeficiente de difusión aparente disminuido por debajo de 1500 y la espectoscopia incrementada asociada a curvas de deslavado. La prueba de resonancia magnética tuvo una sensibilidad de 100% con especificidad de 39% con valor predictivo positivo de 27% y valor predictivo negativo de 100% con exactitud del 46% y prevalencia de 20%.

DISCUSIÓN

En estudios publicados previamente se encuentra un porcentaje superior de resonancias magnéticas sospechosas a cáncer de próstata (72%) lo cual es superior a lo encontrado en nuestro estudio que mostró un 63% de RMN sospechosas. En general de las RMN reportadas como sospechosas solo en un 30% se confirmó el diagnóstico mediante biopsia de próstata, lo cual también difiere a lo reportado en la literatura mundial que reporta un 50% de concordancia diagnóstica. Ningún paciente con cáncer tuvo resonancia magnética negativa por lo que se podría en un futuro utilizar este método diagnóstico previo a las biopsias y así evitar biopsias innecesarias y la morbilidad asociada. Kozlowski (9) publicó uno de los estudios iniciales que relacionaron la resonancia magnética con las biopsias de próstata; encontró en 14 pacientes una sensibilidad de 87% con especificidad del 74% para la detección del cáncer de próstata en pacientes con sospecha de cáncer por elevación de antígeno prostático. Además se establece que el coeficiente de difusión aparente y el uso del contraste dinámico, son los parámetros que mayor relación tienen para la detección de cáncer de próstata. Somford et al. (10) publicó en 2012 un estudio en el cual evaluó la capacidad de la resonancia magnética multiparamétrica para detectar cáncer de próstata avanzado (Gleason 4 o 5), evaluó un total de 23 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en biopsias de próstata guiadas por ultrasonido con resultado histológico de Gleason 3+3=6, se les realizó RM multiparamétrica y posteriormente se sometieron a prostatectomía radical. Se evaluó el coeficiente de difusión aparente (CDA) como principal parámetro y se identificó que el CDA en pacientes con Gleason 4 o 5 en la prostatectomía fue de 0.86 en promedio vs. 1.16 en los pacientes con Gleason 3+3=6. Este estudio permite iniciar un nuevo campo de estudio no solo para diagnosticar el cáncer de próstata sino para dar el grado de diferenciación de los tumores. Haffner et al. (11) evaluó 555 pacientes con sospecha de cáncer de próstata por elevación de APE o TR sospechoso y se les realizó RM antes de realizar las biopsias. Se tomaron 12 biopsias extendidas guiadas por US y 2 biopsias guiadas a las zonas sospechosas detectadas en la RM. En total detectaron 54% de cáncer en los pacientes, y la RM fue positiva en el 62% de los pacientes con una sensibilidad de 83%

y especificidad del 61%. Las biopsias extendidas no detectaron 12 cánceres detectados por la RM y las biopsias guiadas, sin embargo, las biopsias guiadas por RM no detectaron 66 tumores, aunque 53 de los 66 tumores no detectados se consideran clínicamente no significativos. No hubo diferencia en la sensibilidad o especificidad entre ambos métodos evaluados, sin embargo, si fue superior en el porcentaje de cilindros positivos y en cuanto al número de biopsias necesarias para el diagnóstico de cáncer, ya que con menos cilindros detecta el mismo número de tumores. También las biopsias guiadas detectan 16% más de tumores con Gleason 4/5. Puech et al. (12) Evaluó a 83 pacientes a los cuales se les realizó RM y posteriormente se les realizó BTRUS y posteriormente prostatectomía radical para poder realizar correlación histopatológica. La sensibilidad de la RM para detectar cáncer fue de 86% y especificidad de 94%, sin embargo, esto solo fue para tumores de tamaño promedio de 2.4ml ya que para tumores de menor tamaño solo tuvo una sensibilidad del 32%. Zakian (13) evaluó 94 pacientes con diagnóstico de cáncer de prostata y les realizó RM antes de la prostatectomía radical. La RM detectó un 56% de los tumores identificados por BTRUS pero su sensibilidad subía con el grado de Gleason de 44% en Gleason 3+3 hasta 90% en Gleason 4+4. Sciarra (14) estudió una población de 180 hombres con antecedente de una biopsia de próstata negativa pero con APE elevado, dividiendo a los pacientes en 2 grupos. Al primer grupo se le realizó una segunda serie de biopsias al azar y al segundo grupo se les realizó RM y biopsias transrectales de las zonas sospechosas. La detección de CaP fue de 24% en grupo A y 45% en grupo B ($p=0.01$). La RM tuvo una sensibilidad de 92% y especificidad del 88%. (Tabla 4)

Tabla 4.- Estudios que evalúan la resonancia magnética como prueba diagnóstica

	No. Pacientes	Edad	AP E	Sensibilidad %	Especificidad %	% cáncer en BTRUS	% cáncer en RM
Somford	23	61	8	81	84	NA	NA
Haffner	555	64	6.75	83	61	54	63
Puech	83	62	8.1	86	94	NA	NA
Zakian	94	58	5.8	56	80	NA	NA
Kozlowski	14	60	9.4	87	74	NA	NA
Sciarra	180	63	6.3	92	88	45	50
Mayorga	49	62.8	8.62	100%	39%	27.7	73.4

APE= Antígeno prostático específico, BTRUS=Biopsias de próstata guiadas por ultrasonido, RM=Resonancia magnética, NA=No reportado

CONCLUSION

El método ideal para el diagnóstico de cáncer de próstata aún está por descubrirse ya que debe de ser confiable, no invasivo, sin morbilidad y de bajo costo, y debe permitir diferenciar entre tumores de alto y bajo grado para poder tomar decisiones en cuanto al tratamiento. La RMN multiparamétrica con uso de espectroscopía y contraste dinámico aún no puede considerarse e sustituto para las biopsias de próstata y continuarán siendo de segunda línea en pacientes con biopsias de próstata previa negativa y con APE persistentemente elevado

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
2. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
3. Jimenez-Ríos MA, Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la zona centro de México. *Rev Mex Urol* 2011; 71 (Suplemento 3): 3-6
4. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, et al. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002 Oct;325(7367):740
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1320-8
6. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Sep;294(10):1233-9
7. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, et al. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001 Apr;57(4):727-32
8. Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, et al. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1988;169(2):339-346
9. Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis: correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2006;24 (1):108-113
10. Somford, D. Initial experience with identifying high grade prostate cancer using diffusion weighted MR Imaging (DWI) in patients with Gleason Score 3+3=6 upon schematic TRUS-guided biopsy. *Invest Radiol* 2012; 47: 153-158
11. Haffner, J. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011; 108 (8b) : E171-E178
12. Puech P. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 2009; 74 (5): 1094-1099.
13. Zakian K. Correlation of proton MR spectroscopy imaging with gleason score base dan step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005; 234 (3); 804-814.
14. Sciarra A. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Can Res* 2010; 16; 1875-1883
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
16. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring

- genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul;4(7):519-27
17. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul 24;349(4):366-81.
 18. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
 19. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001 Jun;92(6):893-8
 20. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar;157(3):902-6
 21. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, 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
 22. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1): 10-4.
 23. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009 Sep 16;302(11):1202-9
 24. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94
 25. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Jan;73(1):68-91
 26. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002 Apr;346(15):1138-44
 27. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3437-45
 28. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243(1):28-53
 29. Qayyum A, Coakley FV, LuY, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(4):1079-1083
 30. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008;18(1):71-77
 31. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer. *Cancer Invest* 2010;28(4):424-432