



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA - IGNACIO CHÁVEZ  
GRUPO C.T. SCANNER

***“RELACIÓN ENTRE LA CONSTANTE DE TRANSFERENCIA K-TRANS Y EL SISTEMA PI-RADS 2.1 EN LA EVALUACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA”***

TESIS PROFESIONAL

PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN:  
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

EDGAR SEBASTIÁN ESPINOZA MUÑOZ

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología  
“Ignacio Chávez”

Dra. Anamari Perochena González  
Médica Adscrita del Grupo  
Ct. Scanner México  
Asesor de Tesis

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

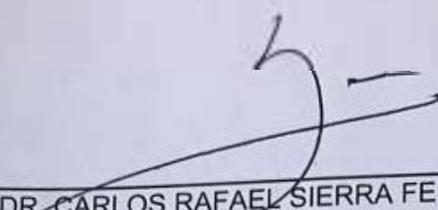


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

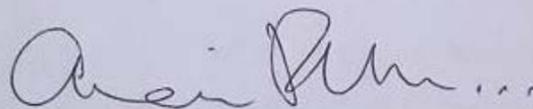
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

  
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

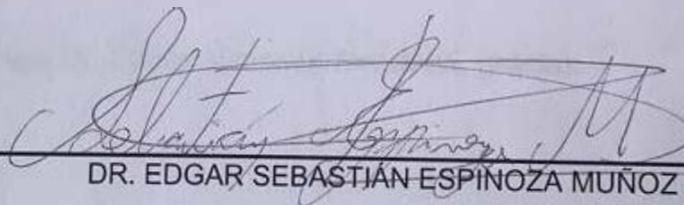
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA – IGNACIO CHÁVEZ





DRA ANAMARI PEROCHENA GONZÁLEZ

PROFESORA DEL CURSO DE IMAGENOLOGÍA  
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA ADSCRITA DEL GRUPO  
CT. SCANNER MÉXICO  
ASESOR DE TESIS



DR. EDGAR SEBASTIÁN ESPINOZA MUÑOZ

ASPIRANTE AL GRADO EN IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y  
TERAPEÚTICA

## **DEDICATORIA**

A México por cobijarme como uno mas de sus hijos.

A la vida que me a brindado tantas alegrías y personas maravillosas.

A los maestros que generosamente han sido fanal y guía en el camino del saber.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la maestra Anamari Perochena González, al maestro Cesar Cristancho Rojas, a la Dra. Mariana Cárdenas Vera, por la gran ayuda brindada para la realización del presente trabajo.

A mi padre y colega Dr. Edgar Espinoza Encalada, gracias.

## RESUMEN

**Objetivo:** Buscar la relación entre los valores de la constante de transferencia directa K trans y la puntuación de la nueva versión PI-RADS 2.1 en 124 lesiones valoradas, con la finalidad de observar si es que éste método aporta datos adicionales en la búsqueda de lesiones clínicamente significativas estudiadas por resonancia magnética multiparamétrica.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal y correlacional, donde se evaluaron 124 lesiones prostáticas a partir de la categoría 2 del sistema PI-RADS 2.1 de 77 pacientes con sospecha de cáncer prostático estudiados por resonancia magnética multiparamétrica durante el periodo de tiempo comprendido entre mayo del 2019 a mayo del 2020.

**Resultados:** Dentro de la categoría PI-RADS 2 existieron 27 lesiones con un porcentaje del 21.78%, PI-RADS 3 con 40 lesiones que representan el 32.26%, PI-RADS 4 con 35 lesiones 28.23%, PI-RADS 5 con 22 lesiones que comprenden el 17.74 %. En nuestro estudio se observó que existe una correlación clínicamente significativa ( $p$  menor  $< 0.05$ ) entre cada uno de los grupos de PI-RADS 2.1 y K trans, es decir a mayor valor de K trans mayor fue el puntaje PI-RADS.

Además se realizaron comparaciones entre las diversas categorías PI-RADS de acuerdo a su valor de K trans, corroborándose la significancia entre ellas, con la excepción del PI-RADS 4 vs PI-RADS 5 donde se obtuvo una  $p$  de 0.3185.

**Conclusiones:** Se demostró que los valores de K trans se correlaciona con las categorías PI-RADS 2.1, es decir los valores mas altos de K trans se obtuvieron en las lesiones con mayor sospecha de malignidad. Con estos hallazgos tenemos una herramienta adicional que fortalece la utilidad de la resonancia magnética para el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo. Este parámetro podría ayudarnos a la mejora en la estandarización de los criterios interobservador, al tener una medida precisa cuantitativa de la perfusión, respecto al método cualitativo que valora el sistema PI-RADS 2.1, por lo cual se debería de usar en todos los protocolos de estudio.

**Palabras clave:** Resonancia Magnética multiparamétrica (RMmp), sistema de categorización PI-RADS 2.1 (Prostate Imaging Reporting and Data System), constante de transferencia de volumen directo (K trans), antígeno prostático específico (APE), cáncer de próstata.

## **TABLA DE CONTENIDO**

### **1. INTRODUCCIÓN**

### **2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

#### 2.1 CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

##### 2.1.1 DIVISIÓN HISTOLÓGICA

#### 2.2 CÁNCER DE PRÓSTATA

#### 2.3 EPIDEMIOLOGÍA

### **2.4 ETIOLOGÍA**

#### 2.4.1 HISTORIA FAMILIAR GENÉTICA

#### 2.4.2 FACTORES DE RIESGO

### **2.5 CLÍNICA**

### **2.6 DIAGNÓSTICO NO RADIOLÓGICO**

#### 2.6.1 TACTO RECTAL

#### 2.6.2 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

### **2.7 DIAGNÓSTICO IMAGENOLÓGICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

#### 2.7.1 ULTRASONIDO TRANSRECTAL

#### 2.7.2 RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA

##### 2.7.2.1 APLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO

##### 2.7.2.2 PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES EN NUESTRO CENTRO

2.7.2.3 IMÁGENES POTENCIADAS EN T1

2.7.2.4 IMÁGENES POTENCIADAS EN T2

2.7.2.5 IMÁGENES EN DIFUSIÓN

2.7.2.6 IMÁGENES CON CONTRASTE DINÁMICO INTRAVENOSO

2.7.2.7 VALORACIÓN DE LAS LESIONES POR EL SISTEMA PIRADS 2.1

## **2.8 ESTUDIOS PET CT/MR**

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **4. JUSTIFICACIÓN**

### **5. OBJETIVOS**

5.1 OBJETIVO GENERAL

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

### **6. METODOLOGIA.**

6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

6.2 POBLACIÓN

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

6.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

6.5 PROCEDIMIENTO

### **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **8. RESULTADOS**

### **9. DISCUSIÓN**

### **10. CONCLUSIONES**

### **11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **1. Introducción.**

El cáncer de próstata y es la segunda neoplasia mas frecuente en la población masculina a nivel global, después del cáncer de pulmón. <sup>(1)</sup> Como es bien conocido esta neoplasia tiene un crecimiento lento, a pesar de ello en los países en vías de desarrollo se continúa realizando diagnósticos tardíos del mismo donde se encuentra hasta el 70% de la mortalidad global por esta patología.

De ahí la importancia de conocer adecuadamente el comportamiento de esta enfermedad, así como los métodos diagnósticos y terapéuticos en relación al mismo.

Aunque el uso generalizado del antígeno prostático específico ha traído una disminución de la mortalidad, la prueba presenta una baja especificidad llegando aproximadamente al 36%, <sup>(2)</sup> pudiendo diagnosticarse lesiones clínicamente no significativas. Ante esta situación es fundamental realizar un diagnóstico principalmente de las lesiones significativas, para evitar sobretratamientos innecesarios.

En este contexto entra en juego el beneficio diagnóstico de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) con el fin de tener una mejor caracterización de las lesiones clínicamente significativas, basados en el sistema de clasificación PI-RADS 2.1. Además es una herramienta para la estadificación local de la enfermedad, nos brinda la posibilidad de realizar biopsias dirigidas a las lesiones con valores PI-RADS mas elevadas al comparara con los métodos tradicionales.

Debido a las múltiples ventajas del estudio de RMmp en el contexto del cáncer de próstata, hemos querido realizar una investigación observando el comportamiento farmacocinético del medio de contraste, valorando la constante de transferencia directa  $K_{trans}$  y correlacionarlo con las distintas categorías del sistema PI-RADS 2.1, con la finalidad de tener mas una herramienta que fortalece la utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo, éste parámetro podría ayudarnos a la disminución de falsos positivos así como la realización de intervención innecesarias.

## **2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

### **2.1 Consideraciones anatómicas.**

La glándula prostática es un órgano pélvico, la cual se encuentra anterior al recto inferior a la vejiga urinaria entre el diafragma pélvico y la cavidad peritoneal.

Tradicionalmente se ha dicho que tiene la forma de una nuez, se compone de una base la cual se encuentra por debajo del piso vesical, en su cara posterosuperior se encuentran las vesículas seminales las cuales son atravesados por los conductos deferentes, estos forman los conductos eyaculadores que van por la próstata para desembocar en la uretra prostática a nivel del verumontanum en la zona central.

El ápex limita con el músculo transverso profundo del abdomen. La cara anterior, se ubica posterior al pubis, por esta discurre el complejo venoso de Santorini. La cara posterior limita con la porción anterior del recto. Las caras laterales limitan con la fascia endopélvica, periprostática, así como con el elevador del ano.

La vasculatura de la próstata se encuentra dada por ramas de la arteria hipogástrica, principalmente la arteria vesical inferior.

El drenaje venoso prostático es principalmente hacia a la vena hipogástrica a través de la vena vesical inferior, donde confluyen los plexos venosos prostáticos, obturador, y pudiendo.

El drenaje linfático prostático se realiza principalmente a ganglios de la cadena iliaca interna y externa, obturadores presacros y sacros.

### **2.1.1 División histológica**

Se a dividido a la próstata en cuatro regiones, la zona central (ZC), la zona transicional (ZT), la zona periférica (ZP) y el estroma fibro muscular.

La zona periférica abarca aproximadamente el 70% del tejido glandular. Esta se extiende desde la base hasta el ápice a lo largo de la superficie posterior y rodea la uretra distal.

La zona central representa el 25% del tejido glandular ésta se extiende desde la base de la próstata entre la zona periférica y de transición.

La zona transicional contiene un 5% del tejido glandular, está rodea la uretra prostática proximal justo por encima del verumontanum. Hay que recordar que esta es la zona que se agranda en los pacientes con hiperplasia prostática benigna.

El estroma fibro muscular anterior carece de tejido glandular, esta zona está compuesta principalmente por elementos fibro musculares, esta se extiende posterior y lateral donde va a formar la cápsula fibrosa que rodea la glándula.

Estas zonas tienen diferentes orígenes embriológicos y se pueden distinguir por su apariencia, puntos de referencia anatómicos, funciones biológicas y susceptibilidad a la

patología. Aproximadamente el 70% de todos los cánceres de próstata surgen de la ZP, que se deriva principalmente del seno urogenital. Por el contrario se encuentra una incidencia muy baja de cáncer de próstata en la ZC que se deriva del conducto de Wolff. La ZT comparte un origen embriológico similar a la ZP; sin embargo, el porcentaje de cáncer de próstata que surge de la ZT es menor (25%). Esto puede explicarse por las diferencias en el componente estromal de estas dos zonas. El estroma de la ZT es más fibromuscular, y se ha postulado que la hiperplasia prostática benigna (BPH), que surge predominantemente en la ZT, es una enfermedad del estroma fibromuscular.

## **2.2 Cáncer de próstata**

Como se había comentado el cáncer de próstata es la segunda neoplasia mas frecuente en la población masculina a nivel global. Dicha patología presenta un amplio panorama de comportamiento biológico que puede ir desde una enfermedad asintomática de bajo riesgo hasta un cáncer altamente agresivo resistente a los tratamientos convencionales.

El carcinoma prostático deriva del epitelio acinar y ductal de la glándula, por lo general es una patología multifocal, casi el 95% de las lesiones se van a ubicar en la zona transicional y periférica, siendo esta última la más afectada hasta un 75%.

Al momento de la realización del diagnóstico aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes tienen una enfermedad localmente avanzada y del 8 al 35% una enfermedad metastásica a distancia. <sup>(4)</sup> Existen varios patrones de diseminación de esta patología como puede ser la vía linfática, la diseminación hematológica y perineural.

La diseminación a ganglios se produce en 1/3 de los pacientes al momento de su diagnóstico, principalmente hacia los ganglios pélvicos y retroperitoneales, existiendo una baja detección de los mismos (40%) en los estudios de tomografía y resonancia magnética convencional tomando como base el tamaño mayor de 10 mm en el eje corto<sup>(5)</sup>.

El principal sitio de diseminación hematológica es el hueso, donde es necesario una detección precisa para garantizar un manejo adecuado y prevenir complicaciones como la compresión de la médula espinal y fracturas, donde nos podemos ayudar además de la resonancia magnética con estudios PET-CT PSMA.

### **2.3 Epidemiología**

El cáncer de próstata es el principal diagnóstico oncológico de la población masculina mexicana y la segunda en frecuencia a nivel mundial. Según las estimaciones de GLOBOCAN 2018 en México se registraron 25,049 nuevos casos de cáncer de próstata, siendo este el 13.1% de los cánceres en ambos sexos.

A nivel mundial en este mismo informe se notificaron 1,276,106 nuevos casos de cáncer de próstata, lo que representa el 7,1% de todos los cánceres de hombres, con una mayor prevalencia en los países desarrollados. Probablemente esta diferencia en las tasas de incidencia a nivel mundial reflejan las diferencias en el uso de las pruebas de diagnóstico.<sup>(6)</sup>

La incidencia del cáncer de próstata aumenta con la edad, aunque sólo 1 de cada 350 hombres menores de 50 años será diagnosticado de cáncer prostático, dicha tasa aumenta hasta 1 de cada 52 hombres de los 50 de los 59 años y es casi del 60% en los hombres mayores de 65 años <sup>(7)</sup>. Las investigaciones han demostrado que los hombres

afroamericanos son los que mayor incidencia de cáncer de próstata tienen a nivel mundial.

La tasa de mortalidad en México por esta patología es del 8.3 %, ocupando el primer lugar de todos los cánceres por encima del cáncer de mama con 6915 muertes anuales según las estadísticas del GLOBOCAN 2018, principalmente debido a su diagnóstico tardío. <sup>(6)</sup>

Las predicciones estadísticas de cáncer de próstata a nivel mundial refleja que continuará en aumento esta patología hasta el año 2040, donde la mayor incidencia de cánceres se registrará en África y América latina. Este aumento en las tasas de incidencia probablemente en relación con una mayor esperanza de vida. <sup>(8)</sup>

## **2.4 Etiología**

### **2.4.1 Historia familiar- genética**

El 9 % de los cáncer de próstata tiene un origen hereditario, definiéndose como tal la presencia de tres o más familiares afectados o al menos dos familiares que han desarrollado cáncer de próstata de inicio temprano es decir menores de 55 años. El cáncer de próstata hereditario se asocia con una presentación de la enfermedad seis a siete años antes. <sup>(9)</sup>

Se han encontrado mutaciones de la línea germinal en un 8% de los genes que median los procesos de reparación del ADN con mayor frecuencia el gen BRCA 2, CHEK2, ATM, BRCA 1, etc.

Las mutaciones del gen BRCA 2 presentaron mayor incidencia de cáncer de próstata en personas más jóvenes así como tumores más agresivos. <sup>(10)</sup>

Los hombres de ascendencia africana tienen más probabilidades de ser diagnosticados con una enfermedad más avanzada y la recurrencia fue más frecuente después de la prostatectomía en comparación con los hombres caucásicos (49% frente a 26%). (11)

#### **2.4.2 Factores de riesgo**

Dentro de los factores de riesgo se observaron la obesidad, el síndrome metabólico, el alto consumo de alcohol, prostatitis, infección por gonorrea y sífilis, trabajo nocturno, tabaquismo, alimentos fritos, exposición a cadmio y a herbicidas. El consumo de carnes rojas y fitoestrógenos no se encuentran asociadas con aumento del cáncer de próstata en estudios realizados. (12)

Otro factor de riesgo es la edad se estima que a partir de los 50 años el riesgo de cáncer va aumentando la población. Es por ello que el tamizaje se enfoca en el grupo de edad de los 50 años a los 69 y 5 años más temprano en los pacientes con antecedentes familiares de cáncer prostático.

#### **2.5 Clínica**

La mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos hasta cuando la enfermedad se encuentra avanzada donde pueden presentar síntomas no específicos como son hematuria, síntomas de obstrucción urinaria y dolor óseo en caso de que la patología haya metastatizado.

## **2.6 Diagnóstico no radiológico**

### **2.6.1 Tacto rectal**

Al encontrarse la mayoría de cánceres prostáticos ubicados en la zona periférica el examen digital nos ayuda ubicar lesiones que superan el 0.2 cc. En el 18% de los casos se ha observado que únicamente el tacto rectal puede llegar a ser diagnóstico independientemente del nivel de APE. Un tacto rectal sospechoso con un nivel de APE menor de 2 ng/ml tiene un valor predictivo positivo (VPP) entre el 5-30%. (13,14)

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

El APE una glucoproteína sintetizada en la próstata, la cual es parte del semen y tiene como función la licuefacción del mismo. Se usa como biomarcador para el diagnóstico, monitoreo y ayuda en el pronóstico del CaP. Este marcador no es exclusivo de patología maligna, por lo que se puede observar en entidades como la hiperplasia prostática benigna, prostatitis, etc.

No existe un valor de corte de APE con relación a quienes presentaran cáncer de próstata, lo que sí sabemos es que hay una relación exponencial con el aumento de este y el riesgo de presentar la patología. La mayoría de guías de manejo clínico menciona la necesidad de realizar estudios complementarios e inclusive la biopsia cuando en grupos de población de riesgo presentan niveles de APE sobre los 3-4 ng/ml.

El cribado en la población general por este método es un tema de debate, varios estudios coinciden en que la aplicación de esta prueba no mejora la sobrevida pero si disminuye la mortalidad del cáncer de próstata gracias al diagnóstico oportuno, en estadios localizados. Sin embargo la polémica radica en sus altas tasas de falsos positivos y

sobrediagnóstico las cuales van inclusive de un 20 a un 50% en los estudios de cribado; (15-16) lo cual deriva en biopsias o tratamientos innecesarios con sus riesgos asociados, cómo son la prostatectomía, radioterapia, castración hormonal, etc.

Ante este contexto algunas guías hacen recomendaciones para evitar biopsias innecesarias, por ejemplo la Sociedad Europea de Urología recomienda que se ofrezca una evaluación de riesgo adicional a los hombres asintomáticos con un examen rectal digital normal y un nivel de antígeno prostático específico entre 2-10 ng / ml antes de realizar una biopsia de próstata y que use otras herramientas como calculadoras de riesgo y los estudios de imagen, en este último la resonancia magnética multiparamétrica es quien se lleva los laureles. (17)

La densidad del APE la cual está dada por el nivel de APE en suero dividido por el volumen de próstata adquiere un estudio radiológico generalmente la resonancia magnética. Cuanto mayor es la densidad del PSA más probable será que el paciente tenga un cáncer de próstata clínicamente significativo.

Otros estudios de ayuda diagnóstica incluyen la relación que APE libre/APE total, la cual aún menor valor presenta mayor riesgo de Cáncer de próstata. La detección del gen 3 del cáncer de próstata (PCA3) en orina, es una prueba con mayor sensibilidad y especificidad que la relación la relación APE libre/APE total, etc.

## **2.7 Diagnóstico imagenológico del cáncer de próstata**

### **2.7.1 Ultrasonido transrectal**

Este examen se realiza por medio de una sonda endorectal, varios estudios han demostrado que su valor diagnóstico no es tan rentable con una sensibilidad y

especificidad muy bajas, con un diagnóstico positivo de un 30 al 40%. En un 40% las neoplasias son isoecogénicas al parénquima, 2/3 son hipoecogénicas, sin embargo únicamente 1/3 de las lesiones hipoecogénicas van a corresponder a cánceres. (18)

La principal utilización de esta técnica es como guía de las biopsias tanto de forma sistemática, así como con las nuevas técnicas que usan fusión con imágenes de resonancia magnética multiparamétrica. Estas técnicas están indicadas cuando existe sospecha de lesión maligna bien sea por una elevación del APE, tacto rectal o una RMmp con PI-RADS V2.1 mayor a 3.

Con las biopsias tradicionales sistemáticas aproximadamente se extraen de 12 a 14 muestras dependiendo el protocolo institucional, enfocándose principalmente en la zona periférica. Estas prácticamente se realizan a ciegas sin que exista corroboración previa de lesiones sospechosas por resonancia magnética. Con este tipo de biopsias se pueden pasar por alto lesiones agresivas subestimando el riesgo inicial o hacer sobrediagnósticos debido a la detección de cánceres clínicamente no significativos. (19)

Al utilizar las técnicas de fusión se realiza la toma de las muestras dirigidas a las lesiones clínicamente significativas con una estimación mejor del riesgo inicial. Además se disminuye el número de muestras y por ende las complicaciones. (20, 21)

### **2.7.2 Resonancia magnética multiparamétrica**

La resonancia magnética multiparamétrica es una técnica de imagen no invasiva la cual usa pulsos de radiofrecuencia dentro de un campo magnético para la obtención de diferentes imágenes multiplanares de la próstata, con la ventaja de tener una mayor resolución de los tejidos blandos a diferencia de las otras modalidades de imagen.

### **2.7.2.1 Aplicaciones clínicas del estudio**

Inicialmente la RMmp se empleaba para la estratificación local del cáncer de próstata una vez hecho el diagnóstico por medio de la biopsia sistemática por ultrasonido. Actualmente sus aplicaciones clínicas son múltiples, entre ellas están la detección de los cánceres clínicamente significativos es decir los que tengan una puntuación de Gleason > 7 (Grados ISUP >2) y un volumen tumoral > 0.5 cc en pacientes con APE elevado. También se lo puede usar para la búsqueda y caracterización de las lesiones en pacientes con aumento persistente del APE y biopsias sistematizadas guiadas por ultrasonido negativas, ayudando a identificar tumores ocultos en regiones anatómicas que no se hayan alcanzado a biopsiar como los tumores ubicados en la zona anterior. Dentro de las ventajas de la etapificación local nos ayuda a valorar la existencia o no de extensión extracápsular idealmente aplicando la clasificación de Mehralivand la cual tiene cuatro grados: G0 sin extensión extraprostática (EEP) G1 contacto curvilíneo con la cápsula o abultamiento capsular focal, definido como una extensión convexa lisa del margen de la próstata hacia el espacio extraprostático, en continuidad con un tumor intraprostático. G2 contacto curvilíneo con irregularidad capsular y abultamiento al espacio extraprostático, sin ruptura capsular. G3 ruptura bien definida de la cápsula prostática con extensión tumoral al espacio periprostático o invasión de estructuras anatómicas adyacentes como el recto, la vejiga, vesículas seminales o la pared pélvica. Esta clasificación brinda un enfoque simplificado sobre las lesiones sospechosas con extensión extraprostática<sup>(22)</sup>. Además dentro del protocolo de nuestra institución

realizamos imágenes de todo el abdomen con lo cual podemos valorar enfermedad a distancia.

Otras ventajas de la resonancia magnética son su uso como guía para las biopsias por fusión de las cual ya hablamos anteriormente, guía para la planeación quirúrgica, terapias locales, radioterapia, etc.

### **2.7.2.2. Protocolo de adquisición de las imágenes resonancia magnética multiparamétrica en nuestro centro de imágenes**

Para los estudios de RMmp de próstata utilizamos un equipo Siemens Magnetom Aera de 1.5 Teslas, con una antena de superficie abdominopélvica de 30 canales.

Nuestro protocolo de estudio tiene una duración aproximada de 35 minutos los cuales incluyen las siguientes secuencias: T2 en tres planos, Difusión con valores B de 50, 800, 1000, 1200 y 2000 ms; T2 SPACE, T1, Vibe con 40 fases distanciadas por 15 segundos, y Vibe coronal.

### **2.7.2.3. Imágenes ponderadas en T1**

Secuencias en T1 sin saturación grasa nos ayudan a delinear la anatomía de la glándula, además de buscar la presencia de sangre cuando los pacientes han sido sometidos a biopsias previas. Las secuencia con contraste dinámico se realizan potenciadas en T1 con saturación de la grasa.

#### **2.7.2.4. Imágenes potenciadas en T2**

Las cuales nos brindan una adecuada caracterización anatómica de la glándula, nos ayuda a diferenciar correctamente la anatomía zonal , así como a valorar las lesiones sospechosas de malignidad principalmente en la zona transicional y central de la próstata. Recordar a grandes rasgos que normalmente la zona transicional tiene una intensidad de señal heterogénea, debido a los diversos tipos de nódulos dando las imágenes conocidas como caos organizado en el contexto de la hipertrofia prostática benigna. La zona central tiende a tener una intensidad de señal baja y la zona periférica señal alta en las secuencias T2, por su alto contenido líquido del tejido.

Las lesiones serán analizados mediante el sistema PIRADS 2.1 del cual comentaremos próximamente.

#### **2.7.2.5. Imágenes en difusión ( DWI )**

Esta secuencia va a medir la movilidad de las moléculas de agua, cómo sabemos en el cáncer de próstata va existir una restricción a la difusión debido al aumento de celularidad, es decir observaremos las lesiones hiperintensas. Con los mapas de ADC (constante de difusión aparente) vamos a tener una medida cuantitativa de la restricción a la difusión, existiendo una relación inversa de los valores de ADC con el grado histológico, es decir entre más bajo el valor de ADC ( $<800 \mu\text{m}^2 / \text{sec}$ ) más alto será el grado histológico del cáncer <sup>(23)</sup>. Las lesiones se observaran hipointensas en esta secuencia. En nuestra institución realizamos la adquisición de Hacemos dos difusiones, una de 50 y 800 ms, de la que obtenemos los valores de ADC con poco artefacto; y otra difusión con B de 50, 1200 y 2000 ms, generalmente valoramos la de 2000 ms.

#### 2.7.2.6. Imágenes con contraste dinámico intravenoso

En nuestro protocolo de estudio utilizamos el medio de contraste Gadovist (Gadopentato) de la casa comercial Bayer a 1 ml por kilogramo de peso, el protocolo de adquisición está ponderado en T1 con saturación grasa, dura 3 minutos y 28 segundos, en el cual se realizan 26 adquisiciones (de ahí el nombre de contraste dinámico), valorando así el comportamiento del tejido prostático con el medio de contraste.

En la mayoría de los casos debido a la neovascularidad las lesiones clínicamente significativas van a tener un realce temprano al compararlo con el tejido adyacente, seguido de un lavado rápido, debido a que los vasos de neoformación tienen mayor permeabilidad por la débil integridad de la pared del vaso, tamaño heterogéneo y desorganización, <sup>(24)</sup> aunque esto no sea una regla en algunas lesiones, las cuales no pueden tener un realce temprano pero sin embargo junto al análisis de T2 y difusión pueden llegar a tener valores altos de PI-RADS con su consecuente traducción histopatológica.

Queriendo tener una idea más clara de la valoración del potencial maligno del de las lesiones no queríamos quedarnos únicamente en la valoración cualitativa o visual de si realiza o no una lesión como dicta el PI-RADS 2.1, si no también estudiar la valoración cuantitativa y la farmacocinética del medio de contraste, analizando el intercambio de este entre el plasma y el espacio extracelular, utilizando variables como la constante de transferencia de volumen directo ( $K_{trans}$ ), basados en los trabajos de Tofts y col. <sup>(25)</sup>

La constante de transferencia  $K_{trans}$  es igual al producto del área de superficie de permeabilidad por unidad de volumen de tejido.  $K_{trans}$  determina el flujo desde el

espacio intravascular al espacio extracelular; puede representar predominantemente la permeabilidad vascular en una situación de permeabilidad limitada (flujo alto en relación con la permeabilidad), o puede representar el flujo sanguíneo en el tejido en una situación de flujo limitado (alta permeabilidad en relación con el flujo). Dicha constante puede verse alterada por cambios en el gasto cardíaco, problemas de medición en el flujo arterial de entrada, además de que la angiogénesis no es una característica constante de todos los tumores especialmente cuando son pequeños o también se puede observar en lesiones inflamatorias o en la HPB. (26)

#### **2.7.2.7. Valoración de las lesiones por el sistema PIRADS 2.1**

La versión 2.1 del sistema de clasificación PI-RADS ( Prostate Imaging Reporting and Data System ) fue actualizada en el año 2019 por el comité de trabajo PI-RADS, múltiples grupos científicos internacionales y el colegio americano de radiología (ACR). Con este sistema se analizan los hallazgos morfológicos provistos en el T2 con imágenes funcionales tanto en difusión (DWI), coeficiente de difusión aparente (ADC), y el realce con el contraste intravenoso dinámico (DCE). Dichos hallazgos nos vamos a exponer en las siguientes tablas.

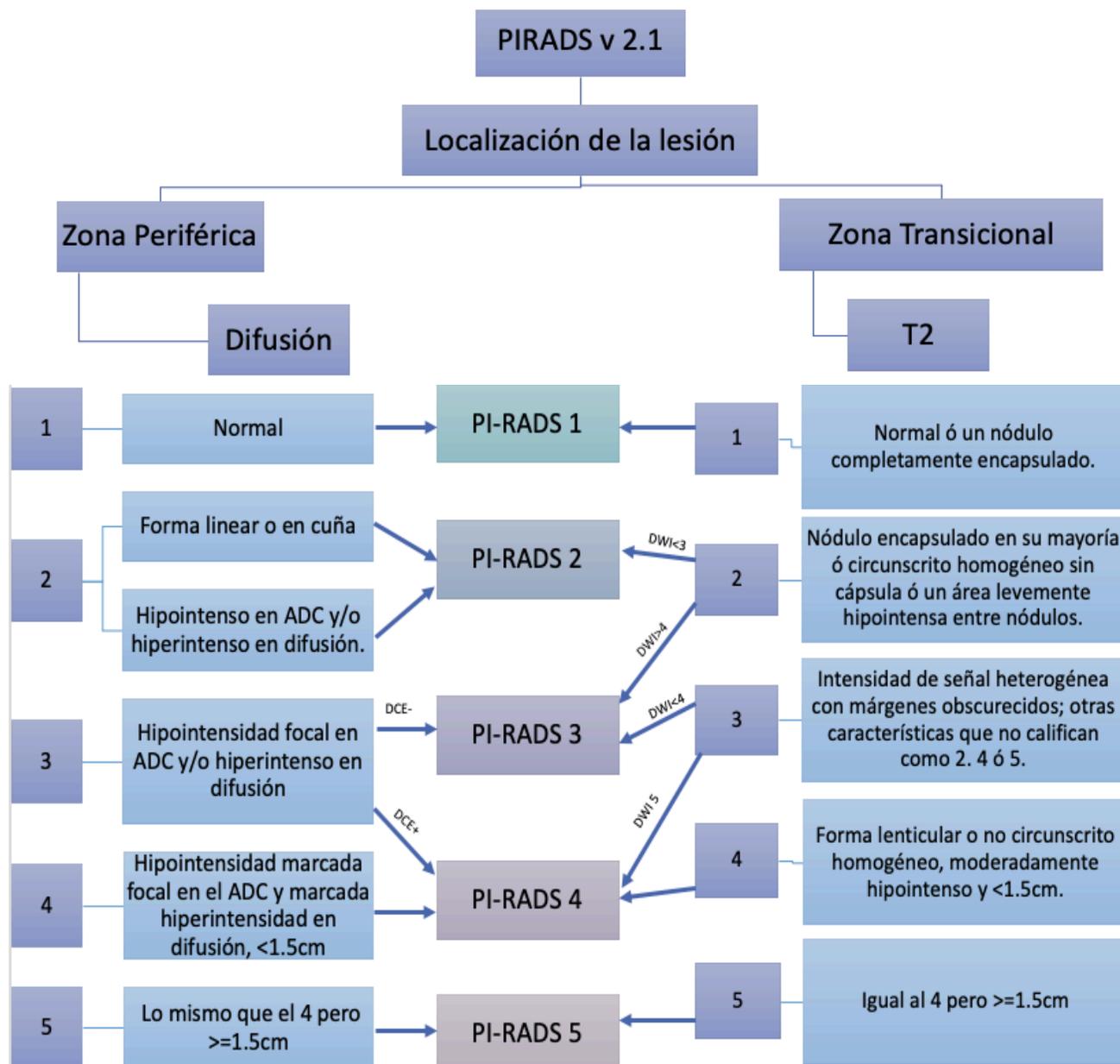


Tabla1.



Tabla 2.

## 2.8 Estudios PET CT/MR

Como ya se había comentado al momento de la realización del diagnóstico aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes tienen una enfermedad localmente avanzada y del 8 al 35% una enfermedad metastásica a distancia <sup>(4)</sup>, con todo esto es necesario la realización de una etapificación adecuada de la enfermedad a distancia, entrando en juego los estudios por fusión con imágenes MR/CT y la tomografía por emisión de positrones (PET), principalmente con el uso del radiofármaco antígeno prostático específico de membrana ( prostate specific membrane antigen PSMA ), la cual es una glucoproteína que se expresa de 100 a 1000 veces más en el cáncer de próstata que en otros tejidos, <sup>(27)</sup> marcado con 18 flúor que ha demostrado mayores cualidades que el Galio 68, principalmente al tener una mayor vida media y eliminación hepática disminuye notablemente los artefactos que pueden dar la eliminación por la vía urinaria,

puediendo así detectar mejor la enfermedad locoregional. <sup>(28)</sup> Además estos estudios nos ayudan en la reetapificación, valoración de la respuesta al tratamiento y en la recurrencia.

### **3. Planteamiento del problema**

Al ser en nuestro país el cáncer de próstata la primera patología oncológica en la población masculina, con una detección en etapas clínicas avanzadas, que conlleva a tasas de mortalidad elevada, la cual bordea el 8.3 %, ocupando el primer lugar de todos los cánceres en ambos sexos, con 6915 muertes anuales según las estadísticas del GLOBOCAN 2018. <sup>(6)</sup> Por ello es importante realizar un diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad.

Dentro de las múltiples técnicas diagnósticas, sin duda la resonancia magnética multiparamétrica es fundamental para la correcta valoración de esta patología, por todas las ventajas que presenta tanto en la búsqueda de lesiones clínicamente significativas, etapificación local y regional, guía de biopsias por fusión, entre otras cualidades, lo que impulsa la búsqueda de otras herramientas dentro de este método de imagen que puedan darnos mayores datos del comportamiento de las lesiones, como es calcular la constante de transferencia de volumen directo (K-trans) y correlacionarlas con la escala PI-RADS 2.1. En este sentido nos hemos planteado la pregunta de investigación si el valor de ¿Se correlacionan los valores de K-trans con las lesiones valoradas por la categoría PI-RADS 2.1?

#### **4. Justificación**

Ante el contexto epidemiológico del cáncer de próstata en nuestro país y la falta de estudios nacionales relacionadas con la medición cuantitativa del realce por medio del cálculo de la constante de transferencia K trans en los estudios de RMmp, queremos aportar más datos sobre el comportamiento de las lesiones clínicamente significativas en los estudios de resonancia magnética prostática y a su vez correlacionarlos con la clasificación PI-RADS 2.1.

#### **5. Objetivos**

##### **5.1 Objetivo General**

Comprobar si es que existe una relación proporcional con los valores de la constante de transferencia directa K trans y la puntuación de la nueva versión PI-RADS 2.1 en 124 lesiones valoradas, con la finalidad de observar si es que este método aporta más datos en la búsqueda de lesiones clínicamente significativas estudiadas por resonancia magnética multiparamétrica.

##### **5.2 Objetivos específicos**

- Conocer la calificación de PI-RADS 2.1 y K trans de cada una de las lesiones estudiadas.
- Realizar el análisis estadístico para calcular la media y las desviaciones estándar de los valores de K trans de manera global, así como para cada una de las categorías PI-RADS en la población estudiada .

- Evaluar las diferencias entre los grupos PI-RADS y K trans, con el objetivo de ver si estos valores son significativos.
- Realizar correlaciones entre las diferentes categorías de PI-RADS comparando cada una de ellas de acuerdo a su valor de K trans.

## **6. Metodología**

### **6.1 Tipo y diseño de estudio**

**Tipo de estudio:** observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal y correlacional.

**Diseño:** Se evaluaron 124 lesiones prostáticas a partir de la categoría 2 del sistema PI-RADS 2.1 de 77 pacientes con sospecha de cáncer prostático estudiados por resonancia magnética multiparamétrica durante el periodo de tiempo comprendido entre mayo del 2019 a mayo del 2020.

### **6.2 Población**

Se valorar un 124 lesiones prostáticas de 77 pacientes, por medio del sistema PI-RADS 2.1, estudios del servicio de resonancia magnética nuclear del grupo CT Scanner de México en el periodo mayo 2019-mayo 2020.

### **6.3 Criterios de inclusión y eliminación**

- **Inclusión:**

Se incluyeron todas las lesiones con categoría PI-RADS 2.1 mayor a 2.

- Eliminación

Todos los pacientes con lesiones con la categoría 1 del sistema PI-RADS 2.1.

Los estudios de resonancia magnética prostática sin medio de contraste.

#### 6.4 Definición de variables.

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Indicador
<b>K trans Constante de transferencia de volumen directo</b>	Analiza el intercambio del medio de contraste entre el plasma y el espacio extracelular.	Cuantitativa.	Valor K trans.
<b>PI-RADS 2.1 (Prostate Imaging-Reporting and Data System)</b>	Sistema de clasificación de las lesiones prostáticas por RMNmp.	Cuantitativa	Asignación numérica.

Tabla 3.

#### 6.5 Procedimiento

Se realizó una revisión de de los reportes de 124 lesiones prostáticas de 77 pacientes valorados por resonancia magnética multiparamétrica en un equipo Siemens Magnetom Aera de 1.5 Teslas, con una antena de superficie abdominopélvica de 30 canales, en los archivos digitales del programa Centricity - Radiology Information Systems (RIS-IC) GE Healthcare IT, de los cuales se excluyeron para este estudio las lesiones PI-RADS categoría 1 y las RM sin contraste.

Posteriormente se analizaron dichas lesiones de acuerdo a las distintas categorías PI-RADS 2.1 en una estación de trabajo Syngo.via de la casa alemana Siemens

Healthineers, para realizar el cálculo de K trans, utilizó el software Perfu y MRI Tissue 4D Analysis (Siemens Healthineers), posteriormente al terminar de realizar las correcciones necesarias para la adquisición de los valores cuantitativos de contraste dinámico por el método de Tofts y colaboradores, se realizaron fusión de los mapas K trans y las imágenes obtenidas en T2, seguido de esto se procedió a dibujar un ROI (región de interés) en cada una de las lesiones con el fin de calcular el valor del K trans. Se elaboró una ficha digital en el programa en línea hojas de cálculo de Google Drive. Finalmente realizamos el análisis estadístico en el software *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistics v24*.

## **7. Análisis estadístico**

En nuestro análisis estadístico se utilizaron resultados de proporciones con distribución y dispersión, verificamos la distribución de la variable Ktrans aplicando la prueba Shapiro Wilk comprobando que no tuvo distribución Gaussiana. La evaluación de los valores PI-RADS globales y K trans mostró diferencias significativas con Kruskal-Wallis, que obtuvo una  $p = 0.0001$ . Se practicó la prueba de Dunn (corrección de Holm-Sidák) para hacer las múltiples correlaciones entre categorías de PI-RADS de acuerdo a su valor de K trans. Se utilizó una  $p$  menor de 0.05 para la significancia.

## **8. Resultados**

Se analizaron 124 lesiones prostáticas visualizadas en estudios de RMmp de un centro radiológico privado de la ciudad de México, las cuales tuvieron diferentes categorías de la versión PI-RADS 2.1, previo al análisis estadístico se eliminaron automáticamente las categorías PI-RADS 1 y los estudios que no llevaban contraste.

Dentro de la categoría PI-RADS 2 existieron 27 lesiones con un porcentaje del 21.78%, PI-RADS 3 con 40 lesiones que representan el 32.26%, PI-RADS 4 con 35 lesiones 28.23%, PI-RADS 5 con 22 lesiones que comprenden el 17.74 %. Además se valoró de cada lesión sus puntuaciones del sistema PI-RADS de las secuencias T2, DWI y la presencia o no de realce con el medio de contraste, datos que exponemos en la Tabla 4.

<b>PI-RADS GLOBAL</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>2</b>	27	21.78%
<b>3</b>	40	32.26%
<b>4</b>	35	28.23%
<b>5</b>	22	17.74%
<b>Total</b>	124	100%
<b>T2</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	2	1.61
<b>2</b>	34	27.42
<b>3</b>	49	39.52
<b>4</b>	18	14.52
<b>5</b>	21	16.94
<b>Total</b>	124	100%
<b>DWI</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	12	9.68%
<b>2</b>	14	11.29%
<b>3</b>	43	34.68%
<b>4</b>	27	21.77%
<b>5</b>	28	22.58%
<b>Total</b>	124	100%
<b>Realce (0=NEG1)</b>		
<b>Realce</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	20	16.13%
<b>1</b>	104	83.87%
<b>Total</b>	124	100

Tabla 4.

Verificamos la distribución de la variable Ktrans aplicando la prueba Shapiro Wilk comprobando que no tuvo distribución Gaussiana. Tabla 5.

Variable	Observación	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	SWilk
ktrans	124	0.1898	0.1164	0.01	0.96	<0.001

Tabla 5.

Al evaluar las diferencias entre los grupos de PI-RADS 2.1 y el Ktrans se demostró diferencias significativas entre cada una de las categorías con Kruskal-Wallis, que obtuvo una  $p = 0.0001$ . Tabla 6.

PIRADS GLOBAL	VALOR DEL K TRANS	
	MEDIA (Desviación estándar)	Frecuencia
2	0.12538462 (.04965729)	27
3	0.173 (.09829834)	40
4	0.23657143 (.1615539)	35
5	0.22272727 (.07666761)	22
<b>Total</b>	0.18983871 (.11648639)	124

Tabla 6.

Se practicó la prueba de Dunn (corrección de Holm-Sidák) para hacer las múltiples correlaciones entre categorías de PI-RADS 2.1 obteniendo significancia en todas las comparaciones; a excepción de la comparación PIRADS4vs. PIRADS5 con  $p = 0.3185$ . En otras palabras al comparar cada una de las categorías de PI-RADS 2.1 global de manera independiente de acuerdo a los valores de K trans se observó que las categorías

mas bajas de PI-RADS 2.1 tuvieron menor valor de K trans en contraste con categorías superiores. Tabla 7.

Correlación de las diversas categorías PI-RADS 2.1 de acuerdo a su valor de K trans	
PI-RADS 2 vs PI-RADS 3	p= 0.0302
PI-RADS 2 vs. PI-RADS 4	p=0.0001
PI-RADS 2 vs PI-RADS 5	p=0.0001
PI-RADS 3 vs. PI-RADS 4	p=0.0270
PI-RADS 3 vs. PI-RADS 5	p=0.3185

Tabla7

## 9. Discusión

Para este estudio se realizó una valoración cuantitativa de la farmacocinética del medio de contraste, analizando el intercambio de este entre el plasma y el espacio extracelular, utilizando la constante de transferencia de volumen directo ( K trans ), a su vez obtenido estos valores correlacionarlos con las distintas categorías del sistema PI-RADS 2.1.

En nuestro estudio se observó que existe una correlación significativa ( p menor < 0.05 ) entre cada uno de los grupos de PI-RADS 2.1 y K trans, es decir a mayor valor de K trans mayor fue el puntaje PI-RADS.

Se realizaron comparaciones entre las diversas categorías PI-RADS 2.1 de acuerdo a su valor de K trans, corroborándose la significancia entre ellas, con la excepción del PI-RADS 4 vs PI-RADS 5 donde se obtuvo una p de 0.3185.

Todos estos hallazgos nos demuestran de manera indirecta que este método se correlaciona con la mayor neovascularidad y una permeabilidad vascular aumentada en los tumores mas agresivos, hallazgos que son similares a estudios donde se realizo la

cuantificación de los valores de K trans y los compararon con la clasificación histopatológica de Gleason como el de Hötker y colaboradores (29). Los cuales realizaron una evaluación de la agresividad del cáncer de próstata mediante el uso de RMmp con cuantificación de las imágenes obtenidas en DWI y con contraste dinámico, donde se observó que los valores de K trans y ADC son independiente en la evaluación de la agresividad del cáncer de próstata. Los valores de K trans en este estudio ayudaron a distinguir tumores más agresivos con un puntaje de Gleason de 4 o mayor. Similares hallazgos demostró un estudio de Cheng Wei y colaboradores (30) donde se comparo los valores cuantitativos del contraste dinámico en la RMmp de próstata y su histología, se observó que los valores de K trans nos ayudan a diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Éstos hallazgos claramente exponen la utilidad de esta herramienta, que nos ayuda junto a los otros parámetros del sistema de clasificación PI-RADS 2.1 para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata clínicamente significativo.

Además varios estudios demuestran que la utilización de estas técnicas nos ayudan a reducir los falsos positivos en el diagnóstico del cáncer de próstata, con lo cual podría disminuir los tratamientos innecesarios, como lo exponen Cristel y col. (31)

Éste es un estudio novedoso debido a que no hemos encontrado similares, probablemente por el poco tiempo transcurrido desde la introducción de la versión PI-RADS 2.1.

Esta investigación puede ser la base para el desarrollo de futuros estudios, enfocados en realizar correlaciones de estos hallazgos y los histopatológicos en prostatectomías o biopsias.

La amenaza a este trabajo es que la valoración de las lesiones fueron realizadas por un solo observador.

Otro factor que puede alterar este estudio es la falta de un consenso en la utilización de un método único para la cuantificación del valor de K trans, en nuestro caso utilizamos el método descrito por Tofts y col, además existe variabilidad con los valores de corte de K trans en los diversos estudios consultados, dado la diferente forma y método en el procesamiento de las imágenes con contraste dinámico.

## **10. Conclusiones**

Nuestro estudio demostró que los valores de K trans se correlaciona con las categorías PI-RADS 2.1, fortaleciendo la utilidad de la perfusión para la detección del cáncer de próstata clínicamente significativo . Con estos hallazgos tenemos una herramienta adicional que robustece la utilidad de la resonancia magnética como método diagnóstico. El cálculo de éste parámetro podría ayudarnos a la disminución de falsos positivos así como la realización de intervención innecesarias.

Además mejora la correlación entre observadores al tener una medida precisa cuantitativa de la perfusión, respecto al método cualitativo que valora el sistema PI-RADS 2.1, por lo que se debería usar en todos los protocolos de estudio.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Raja, J., Ramachandran, N., Munneke, G., & Patel, U. (2006). Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clinical Radiology*, 61(2), 142-153.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.10.002>
- 2) Fenton, J. J., Weyrich, M. S., Durbin, S., Liu, Y., Bang, H., & Melnikow, J. (2018). Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer. *JAMA*, 319(18), 1914. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3712>
- 3) Lee, C. H., Akin-Olugbade, O., & Kirschenbaum, A. (2011). Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 40(3), 565-575.  
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.05.012>
- 4) Fowler, Jackson, Sanders, Jane., Bigler, Stevena, Rigdon, Jean, Kilambi, Nirmalk, & Land, Spencera (2000). percent free prostate specific antigen and cancer detection in black and white men with total prostate specific antigen 2.5 TO 9.9 NG./ML. *Journal of Urology*, 163(5), 1467-1470.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)67644-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67644-6)
- 5) Hövels, A. M., Heesakkers, R. A. M., Adang, E. M., Jager, G. J., Strum, S., Hoogeveen, Y. L., Barentsz, J. O. (2008). The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology*, 63(4), 387-395.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.05.022>

- 6) Globocan 2018. Population Fact Sheets, "Mexico". Consultado en <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
- 7) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2016. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/). Accessed 04 February 2019.
- 8) Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I. et al. Observatorio mundial del cáncer: Cancer Tomorrow Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
- 9) Hemminki, K. (2011). Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World Journal of Urology*, 30(2), 143-148. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0801-1>
- 10) Nicolosi, P., Ledet, E., Yang, S., Michalski, S., Freschi, B., O'Leary, E., ... Sartor, O. (2019). Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncology*, 5(4), 523. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>
- 11) Sanchez-Ortiz, R. F., Troncoso, P., Babaian, R. J., Lloreta, J., Johnston, D. A., & Pettaway, C. A. (2006). African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer*, 107(1), 75-82. <https://doi.org/10.1002/cncr.21954>

- 12) Farvid, M. S., Stern, M. C., Norat, T., Sasazuki, S., Vineis, P., Weijenberg, M. P., Cho, E. (2018). Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cancer*, 143(11), 2787-2799.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.31848>
- 13) Brett, T. (1998). An analysis of digital rectal examination and serum-prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer in general practice. *Family Practice*, 15(6), 529-533.  
<https://doi.org/10.1093/fampra/15.6.529>
- 14) Oakley, N. (1999). Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate-specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *Current Opinion in Urology*, 9(5), 448. <https://doi.org/10.1097/00042307-199909000-00017>
- 15) Baker, S. G. (2018). Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Annals of Internal Medicine*, 168(8), 606. <https://doi.org/10.7326/l17-0736>
- 16) Zappa, M., Ciatto, S., Bonardi, R., & Mazzotta, A. (1998). Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: An estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Annals of Oncology*, 9(12), 1297-1300. <https://doi.org/10.1023/a:1008492013196>
- 17) Sighinolfi, M. C., & Rocco, B. (2020). Reply to Alessia Cimadamore, Marina Scarpelli, Liang Cheng, et al's Letter to the Editor, re: Maria Chiara Sighinolfi, Bernardo Rocco's Words of Wisdom re: EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al.

- <https://uroweb.org/guideline/prostate-Cancer/>. *Eur Urol* 2019, 76:871. *European Urology*, 77(5), e128-e129.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.02.006>
- 18) Tyloch, J. F., & Wieczorek, A. P. (2017). *The standards of an ultrasound examination of the prostate gland. Part 2. Journal of Ultrasonography*, 17(68), 43-58. <https://doi.org/10.15557/jou.2017.0007>
- 19) Raja, J., Ramachandran, N., Munneke, G., & Patel, U. (2006). Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clinical Radiology*, 61(2), 142-153.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.10.002>
- 20) Costa, D. N., Pedrosa, I., Donato, F., Roehrborn, C. G., & Rofsky, N. M. (2015). MR Imaging–Transrectal US Fusion for Targeted Prostate Biopsies: Implications for Diagnosis and Clinical Management. *RadioGraphics*, 35(3), 696-708.  
<https://doi.org/10.1148/rg.2015140058>
- 21) Nair, R., Porpiglia, F., & Zargar, H. (2018). Re: MRI-targeted or Standard Biopsy for Prostate-cancer Diagnosis. *European Urology*, 74(4), 524-525.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.029>
- 22) Siegel, C. (2019). Re: A Grading System for the Assessment of Risk of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Multiparametric MRI. *Journal of Urology*, 202(3), 440-441.  
<https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000371>

- 23) PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System 2019 Version 2.1 ACR – ESUR – AdMeTech 2019. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/PI-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>
- 24) Nicholson, B., Schaefer, G., & Theodorescu, D. (2001b). Angiogenesis in prostate cancer: biology and therapeutic opportunities. *Cancer and Metastasis Reviews*, 20(3/4), 297-319.  
<https://doi.org/10.1023/a:1015543713485>
- 25) Tofts PS, Wicks DA, Barker GJ. The MRI measurement of NMR and physiological parameters in tissue to study disease process. *Prog Clin Biol Res*. 1991;363:313-325.
- 26) Verma, S., Turkbey, B., Muradyan, N., Rajesh, A., Cornud, F., Haider, M. A., Harisinghani, M. (2012b). Overview of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Prostate Cancer Diagnosis and Management. *American Journal of Roentgenology*, 198(6), 1277-1288. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.8510>
- 27) Takashi Tanaka, MD, PhD Ming Yang, MD, PhD Adam T. Froemming, MD, PhD Alan H. Bryce, MD Ryota Inai, MD, PhD Susumu Kanazawa, MD, PhD Akira Kawashima, MD, PhD *Current Imaging Techniques for and Imaging Spectrum of Prostate Cancer Recurrence and Metastasis: A Pictorial Review RadioGraphics 2020; 40:709–726*
- 28) Giesel, F. L., Knorr, K., Spohn, F., Will, L., Maurer, T., Flechsig, P., Neels, O., Schiller, K., Amaral, H., Weber, W. A., Haberkorn, U., Schwaiger, M., Kratochwil, C., Choyke, P., Kramer, V., Kopka, K., & Eiber, M. (2019). Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with

Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy.

*Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear*

*Medicine*, 60(3), 362–368. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.212233>

29)Hötker, A. M., Mazaheri, Y., Aras, Ö., Zheng, J., Moskowitz, C. S., Gondo,

T.,Akin, O. (2016). Assessment of Prostate Cancer Aggressiveness by

Use of the Combination of Quantitative DWI and Dynamic Contrast-

Enhanced MRI. *American Journal of Roentgenology*, 206(4), 756-763.

<https://doi.org/10.2214/ajr.15.14912>

30)Wei, C., Jin, B., Szewczyk-Bieda, M., Gandy, S., Lang, S., Zhang, Y., ...

Nabi, G. (2018). Quantitative parameters in dynamic contrast-enhanced

magnetic resonance imaging for the detection and characterization of

prostate cancer. *Oncotarget*, 9(22), 15997-16007.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.24652>

31)Cristel, G., Esposito, A., Damascelli, A., Briganti, A., Ambrosi, A.,

Brembilla, G., Brunetti, L., Antunes, S., Freschi, M., Montorsi, F., Del

Maschio, A., & De Cobelli, F. (2019). Can DCE-MRI reduce the number of

PI-RADS v.2 false positive findings? Role of quantitative pharmacokinetic

parameters in prostate lesions characterization. *European Journal of*

*Radiology*, 118, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.07.002>