



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

TESI DOCTORAL

**DETECCIÓ DE CÀNCER PROSTÀTIC A LA GLÀNDULA
CENTRAL PROSTÀTICA AMB RESSONÀNCIA
MAGNÈTICA MULTI PARAMÈTRICA.**

Autor: Roger Boix i Orri

Directors : Prof. Antoni Gelabert Mas
Dr. Josep Comet Batlle
Dr. Joan Carles Vilanova Busquets

2015



Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DE TESI DOCTORAL

Antoni Gelabert i Mas, Catedràtic d'Urologia, del Departament de Cirurgia, de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FAIG CONSTAR:

que el treball titulat: **“DETECCIÓ DE CÀNCER PROSTÀTIC A LA GLÀNDULA CENTRAL PROSTÀTICA AMB RESSONÀNCIA MAGNÈTICA MULTI PARAMÈTRICA”** ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat Roger Boix Orri, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball de Tesi Doctoral, dins el programa de doctorat en Cirurgia – Urologia (curs 2014 - 2015).

Barcelona, 2 de març de 2015

Josep Comet Batlle, professor associat d'Urologia de la Universitat de Girona.

FAIG CONSTAR:

Que el treball titulat "**DETECCIÓ DE CÀNCER PROSTÀTIC A LA GLÀNDULA CENTRAL PROSTÀTICA AMB RESSONÀNCIA MAGNÈTICA MULTI PARAMÈTRICA**", realitzat per Roger Boix Orri, per optar al grau de Doctor, i que he dirigit, reuneix tots els requisits científics i formals per a procedir a la seva lectura i defensa davant del tribunal corresponent.

I per que així consti, signo el present certificat.

Girona, 4 de Març de 2015.

Signat: Dr. Josep Comet Batlle.

Joan Carles Vilanova Busquets, professor associat de la Facultat de Medicina de la Universitat de Girona.

FAIG CONSTAR:

Que el treball titulat “**DETECCIÓ DE CÀNCER PROSTÀTIC A LA GLÀNDULA CENTRAL PROSTÀTICA AMB RESSONÀNCIA MAGNÈTICA MULTI PARAMÈTRICA**”, realitzat per Roger Boix Orri, per optar al grau de Doctor, i que he dirigit, reuneix tots els requisits científics i formals per a procedir a la seva lectura i defensa davant del tribunal corresponent.

I per que així consti, signo el present certificat.

Girona, 4 de Març de 2015.

Signat: Dr. Joan Carles Vilanova Busquets.

“Gutta cavat lapidem, non vi sed saepe cadendo”

Publius Ovidius Naso

Als meus fills Lluç i Biel.

AGRAÏMENTS

A la meva dona Sílvia, i als meus fills Lluç i Biel, per entendre'm i recolzar-me en la realització d'aquest treball, tot i el temps que els ha robat.

Al Professor Carles Barceló, per ajudar-me i guiar-me en el disseny i estudi estadístic d'aquest treball. La teva ajuda i paciència m'ha permès reformular el meu enteniment sobre l'estadística i despertar la meva ànsia per voler-ne saber i dominar més, i assimilar que mai en sabré prou.

Al Dr. Josep Maria Saladié Roig, per sembrar i regar en mi la llavor de l'uròleg que sóc avui i espero ser el dia de demà. Amb ell vaig entendre que volia dir la paraula, "Jefe".

Al Dr. Josep Comet Batlle, per ajudar-me i avalar-me en aquest treball, i en la vida en general.

Al Dr. Kai Vilanova Busquets, per la seva clarividència i rectitud a l'hora d'orientar-me i per la valoració de totes les imatges i la realització de part de la base de dades.

Al Professor Gelabert, per les in comptables hores i cafès que li he "robat" durant l'elaboració tant del treball de recerca com el d'aquesta tesi i per tots els consells que m'ha donat, no només sobre aquest treball.

Al coordinador del Servei d'Urologia, Narcís Torrent, per haver-me donat l'oportunitat de tornar a casa a cuidar dels pacients de la meva terra, i per facilitar-me sense aturador, qualsevol cosa que li he demanat per poder realitzar aquest treball.

A tots els companys, mai seran excompanys, del Servei d'Urologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol, per haver-me donat les habilitats per aprendre a aprendre i saber estar quan s'ha d'estar.

A tots els companys del Servei d'Urologia de l'Hospital Josep Trueta, per la seva comprensió i suport en el meu dia a dia i sobretot en la realització d'aquest treball.

A la Sra. Eva Serra i Mariona Batalla , per l'ajut en els aspectes formals i de presentació del treball.

ÍNDEX

1.INTRODUCCIÓ	19
1.1. ANATOMIA DE LA PRÒSTATA	21
1.1.1 Histologia.....	23
1.1.2 Relacions anatòmiques	24
1.2. EMBRIOLOGIA DE LA PRÒSTATA	25
1.3. EVOLUCIÓ HISTÒRICA DEL DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.....	26
1.4. EPIDEMIOLOGIA DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.....	29
1.5. VALOR DE LA DETECCIÓ SISTEMÀTICA I PRECOÇ DEL CÀNCER DE PRÒSTATA..	34
1.5.1 Beneficis de l'Screening del càncer de pròstata	40
1.5.2 Perjudicis de l'screening del càncer de pròstata.....	41
1.6. DIAGNÒSTIC ACTUAL DEL CÀNCER PROSTÀTIC.....	41
1.6.1 Tacte rectal.....	42
1.6.2 Marcadors Tumorals	45
1.6.3 Proves d'Imatge.....	57
1.7. RESSONÀNCIA MAGNÈTICA PÈLVICA I TRANSRECTAL.....	67
1.7.1 Ressonància Magnètica (RM).....	67
1.7.2 Ressonància Magnètica amb Espectroscòpia de pròstata (E).	72
1.7.3 RMN amb Contrast (Gadolini) (C).	78
1.7.4 RMN-Difusió (D).	80
1.8 RMN-MULTIPARAMÈTRICA. RMNm	82
1.9. CÀNCER DE PRÒSTATA A LA GLÀNDULA CENTRAL I RMNm.	86
2. HIPÒTESI.....	93
3. OBJECTIUS	97
4. MATERIAL I MÈTODES.....	101
4.1. SELECCIÓ DE PACIENTS.....	103
4.1.1 Tacte Rectal	104
4.1.2 Determinació de PSA.....	104
4.2. RMNm (ESPECTROSCÒPIA, CONTRAST I DIFUSIÓ). ADQUISICIÓ.....	104
4.3 RMNm (ESPECTROSCÒPIA, CONTRAST I DIFUSIÓ). VALORACIÓ DE LES IMATGES.	108

4.4 BIÒPSIA TRANSRECTAL	110
4.4.1 Estàndard de Referència. Estudi Anatomopatològic	111
4.5 ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	113
5. RESULTATS	117
5.1 CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.....	119
5.1.1 Resultats de la biòpsia.....	119
5.1.3 PSA Total.....	123
5.1.4 PSA Ràtio	127
5.1.5 Tacte Rectal.....	130
5.2 ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LES SEQÜÈNCIES D'IMATGE.....	130
5.2.1 Proves d'imatge RMNm.	131
5.3 DISTRIBUCIÓ SEGONS L'ESCALA DE GLEASON DE LES NEOPLÀSIES.....	136
5.3.1 Neoplàsia a la glàndula central.	136
5.3.2 Neoplàsia a la glàndula perifèrica.	137
5.4 COMPARACIÓ DELS MODELS PREDICTIUS SOBRE LES ZONES PERIFÈRICA I CENTRAL DE LA PRÒSTATA	138
6. DISCUSSIÓ	139
6.1. VARIABLES CLÍNiques.....	141
6.1.1 Variable de referència. Biòpsia prostàtica.	141
6.1.2 Edat.....	142
6.1.3 PSA total.....	142
6.1.4 PSA ràtio.	144
6.1.5 Tacte rectal.....	145
6.1.6 Combinació de les variables clíniques.....	146
6.2. TÈCNiques D'IMATGE	146
6.2.1 Ressonància (T2).....	146
6.2.2 Espectroscòpia.	147
6.2.3 Contrast.....	148
6.2.4 Difusió.....	149
6.3 COMBINACIÓ DE SEQÜÈNCIES A LA GLÀNDULA CENTRALI.....	150
6.4 COMPARATIVA GLÀNDULA CENTRAL VS GLÀNDULA PERIFÈRICA.	151
6.5 MODEL DIAGNÒSTIC SIMPLE I EFICAÇ DE LA RMNm.	153

6.6 RELACIÓ DELS MODELS DIAGNÒSTICS AMB L'ESCALA DE GLEASON.	158
6.7 LIMITACIONS DEL TREBALL.	160
6.8 LÍNIES D' APLICACIÓ FUTURES.	163
7. CONCLUSIONS.	165
8. ANNEX.	169
PRÒSTATA CENTRAL vs PRÒSTATA PERIFÈRICA.	171
ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LES.	172
VARIABLES GLOBALES DE LA PRÒSTATA.	172
PRÒSTATA CENTRAL.	181
PRÒSTATA PERIFÈRICA.	199
9. BIBLIOGRAFIA.	223

ABREVIATURES

TR: tacte rectal

PSA: Antigen Prostàtic Específic

IARC: La International Agency for Research on Càncer

RMNm: Ressonància Magnètica Nuclear Multiparamètrica

TB: Taxa bruta

TA: Taxa ajustada

PCA: Percentatge anual de canvi.

USA: United States of America

AUA: American Urological Association

EAU: European Association of Urology

Ràtio LDH V/I: Quocient entre l'isonezim Lactat Dehidrogenasa tipus V i el tipus I.

Kd: Kilodaltons

ARN: àcid ribonucleic

ADN: àcid desoxiribonucleic

PCR: reacció en cadena de la polimerasa

RTU: Ressecció Transuretral

TC: Tomografia Axial Computeritzada

PET-TAC: tomografia per emissió de positrons / tomografia axial computeritzada

RM: Ressonància Magnètica

T: Tesla

RME: Ressonància Magnètica amb Espectroscòpia de pròstata

RMC: Ressonància Magnètica amb Contrast.

RMD: Ressonància Magnètica amb Difusió.

CDA: Coeficient de Difusió Aparent.

ADC: Apparent diffusion coefficient of water.

RMNm) RMN-multiparamètrica.

Cho: Choline

Cr: Creatinina

Cit: Citrat

DS: Desviacions estàndard

[CC/Ci]: Quocient Colina + Creatina /Citrat.

S: Sensibilitat

E: Especificitat

VPP: Valor predictiu positiu

VPN: Valor predictiu negatiu

LR+: likelihood ratio positiu

LR-: likelihood ratio negatiu

Bc: biòpsia glàndula central

Bp: Biòpsia glàndula perifèrica

1.INTRODUCCIÓ

1.1. ANATOMIA DE LA PRÒSTATA

La glàndula prostàtica es troba situada sota la bufeta urinària, darrere la sínfisi del pubis i davant del recte. Envolta la uretra masculina i té íntima relació amb els esfínters vesicouretrals, mesura al voltant de 3'5 cm a la base i 2'5 cm a l'eix anteroposterior i vertical (1).

S'han establert diversos models anatòmics per tal de poder-la dividir en zones i (d'aquesta manera) descriure-les tant des d'un punt de vista estructural com funcional.

Les descripcions més àmpliament acceptades al llarg del temps són:

- La de Lowsley (1912), que la divideix en cinc lòbuls: un d'anterior, un de mig, un de posterior i dos de laterals.
- El *lòbul anterior* es troba situat al marge anterior de la pròstata i arriba fins la uretra prostàtica.
- El *lòbul mig* ocupa una petita àrea entre la uretra prostàtica proximal i els conductes ejaculadors.
- El *lòbul posterior* està delimitat pels conductes ejaculadors i el marge posterior prostàtic.
- Els dos *lòbuls laterals* es situen des del marge mig lateral prostàtic fins la línia mitja, de forma bilateral (2).
- Le Duc (1939) segueix un esquema de dos lòbuls laterals i un lòbul central.
- Frank (1954) descriu una glàndula interna i una d'externa relacionades amb la uretra; la interna amb contingut de glàndules periuretrals que desenvoluparien la hiperplàsia prostàtica, dins la qual en va descriure nòduls de cinc tipus: estromals, musculars, fibromusculars, fibroadenomatosisos i fibromioadenomatosisos.
- Salvador Gil Vernet (1954) la divideix en tres zones: la cranial, la caudal i una d'intermèdia (3).
- Posteriorment, McNeal (1968), anatomopatòleg de la Universitat de Stanford, descriu les diferents zones prostàtiques segons la seva relació amb

la uretra i els conductes ejaculadors. Aquest és el model més seguit actualment. El seu èxit es deu a la seva alta correspondència amb el model que s'obté mitjançant ecografia, ja sigui suprapúbica o bé transrectal, i que ha permès avançar en l'estudi de les diferents afeccions prostàtiques.

Segons aquest darrer model dividim la pròstata de la següent manera:

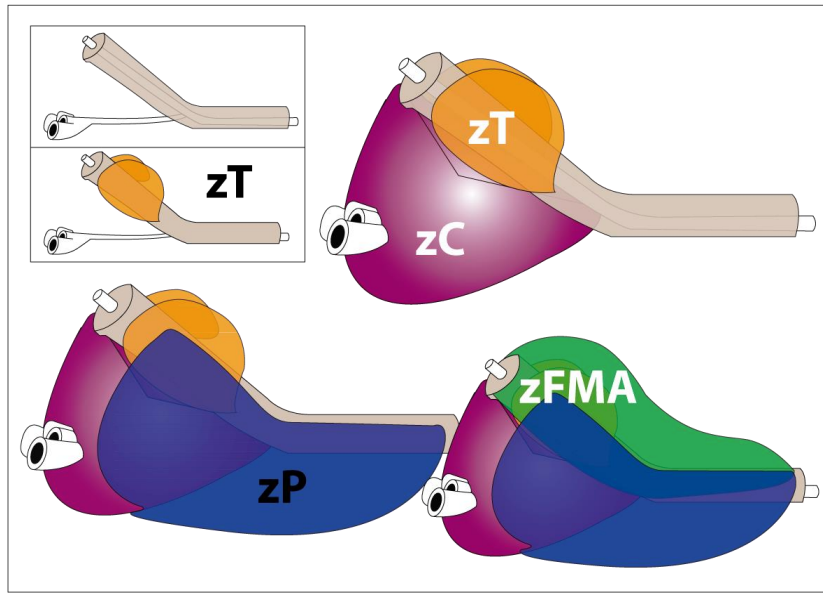


Figura 1. Model de McNeal.

zT: Zona Transicional: Conté el 5 % del teixit glandular i és on s'hi produeix l'hipertròfia benigna de pròstata i on es desenvolupen el 20 % de càncers. El percentatge de teixit hi augmenta amb el transcurs dels anys, quan hi té lloc l'anteriorment esmentada hipertròfia prostàtica.

zC: Zona Central. Es localitza a la base de la pròstata, conté el 25 % del teixit glandular, els conductes ejaculadors la travessen i drenen al *verumontànum*. En aquesta regió s'hi localitzen del 5 al 10 % dels càncers de pròstata.

zP: Zona Perifèrica. És la de major mida, representa el 70 % del teixit glandular i és on es localitzen el 70 % dels càncers de pròstata. Ocupa les regions posterior, laterals i apical, i els conductes de les seves glàndules drenen a la uretra distal.

zFMA: Zona Anterior. Està ubicada davant la uretra, composta per teixit fibromuscular i pràcticament sense teixit glandular.

1.1.1 Histologia

La pròstata està formada aproximadament per un 70 % d'elements glandulars i un 30 % d'estroma fibromuscular. L'estroma es continua amb la càpsula prostàtica i està formada per col·lagen i abundant múscul llis.

Les glàndules de la pròstata són del tipus túbulo-alveolars amb una ramificació relativament simple, recobertes per epitel·li cuboide o cilíndric simple. Per sota de les cèl·lules epitel·lials hi trobem cèl·lules basals planes, que revesteixen cada acin prostàtic per facilitar-ne el recanvi cel·lular.

Els elements glandulars prostàtics s'han dividit en zones separades tenint en compte la ubicació dels seus conductes de secreció respecte la uretra, la diferent patologia que es produeix en ella i en ocasions també, el seu origen embriològic.

La uretra prostàtica presenta un angle de normalment uns 35° tot i que pot arribar als 90° respecte la vertical de la cresta uretral a nivell del coll vesical. Aquest angle divideix la uretra prostàtica en segments proximals i distals (4,5).

A l'origen d'aquest angle, és on hi drenen els conductes de la zona transicional; aquesta zona representa del 5 al 10 % del teixit glandular (en pacients joves). Una banda de teixit fibromuscular separa la **zona de transició** de la resta de compartiments glandulars, podent-se detectar fàcilment mitjançant els ultrasons. En aquesta zona s'origina la hiperplàsia benigna de pròstata, que quan és de gran volum, comprimeix la banda fibromuscular abans descrita i origina el que es coneix com a *càpsula quirúrgica*.

Els conductes de la **zona central** s'originen circumferencialment al voltant dels orificis ejaculadors. En aquesta regió les glàndules són estructuralment i immunohistoquímicament diferents a la resta i tenen un origen embriològic distint.

Les glàndules de la zona perifèrica drenen per sota de l'angle anteriorment descrit, és a dir, a nivell de la uretra prostàtica.

- *Zona Perifèrica*: Està formada per acins petits, rodons o triangulars, ducts amb menys ramificacions, epitelis més regulars i columnars, amb nuclis a la base de les cèl·lules. Fibres de múscul llis compacte i multidireccional.

- *Zona Central*: Acins tres cops més grossos i de contorn irregular. Fibres de múscul llis laxes.

- *Zona fibromuscular anterior*: Constituïda per teixit muscular i fibroconnectiu, continuador de les fibres detrusorians de la cara anterior de la bufeta.

1.1.2 Relacions anatòmiques

Intrínseques:

La uretra prostàtica travessa la pròstata formant els sinus prostàtics; a la cara posterior s'hi troba el *verumontànum*, lloc on drenen els conductes ejaculadors. Per sota d'aquest hi trobem l'utricle (vestigi embrionari del conducte paramesonèfric).

En ocasions detectem el que s'anomena un "lòbul mig prostàtic", que es projecta a l'interior de la cavitat vesical. És el que resulta de la hipertròfia de les glàndules periuretrals.

Extrínseques:

- **Anteriors**: espai retropúbic; lligaments puboprostàtics, plexe de Santorini, símfisis del pubis.
- **Laterals**: fàscia pelviana parietal.
- **Posteriors**: fàscia de Denon-Villiers i el recte.
- **Superiors**: bufeta urinària, vesícules seminals i conductes deferents.
- **Inferiors**: lligaments transvers del perineu i uretra.

Irrigació:

L'artèria principal és l'artèria vesical inferior (branca de l'artèria hipogàstrica). També rep branques que provenen de l'artèria rectal mitja i de l'artèria pudenda interna. El drenatge venós es realitza a través del plexe de Santorini i les venes vesicals.

Drenatge limfàtic:

A través de varies xarxes drenen als ganglis ilíacs externs, interns sacres, subaòrtics i els del promontori.

Innervació:

Plexe hipogàstric inferior.

1.2. EMBRIOLOGIA DE LA PRÒSTATA

Durant la quarta setmana de gestació, el septe urogenital divideix la cloaca primitiva en dues parts: l'anterior, amb el sinus urogenital primitiu, i la posterior, amb el recte.

Durant la dotzena setmana, es produeix en el teixit endodèrmic del sinus urogenital, la formació dels elements glandulars prostàtics. Aquests es distribueixen en dues files posterolaterals, des del coll vesical primitiu fins a l'esbós de la uretra peniana.

L'estructura histològica particular de cada zona vindrà determinada per la seva ubicació durant aquesta fase. Les estructures per sobre del *verumontànum* (originat a partir de la fusió dels conductes Mülleriens a la línia mitja, i l'entrada d'aquests en el sinus urogenital posterior) tenen poc desenvolupament. En canvi, els ubicats caudalment, formen conductes i acins complerts. La pròstata cranial es desenvolupa envoltant la uretra primitiva, i la pròstata caudal ho fa a nivell del sinus urogenital.

Els conductes Wolfians formaran els conductes ejaculadors, vesícules seminals i conductes deferents.

Durant aquest període les cèl·lules de Leydig proliferen i inicien la secreció d'andrògens. Més endavant, durant el setè mes, l'hiperestrogenèmia materna actua sobre la pròstata cranial, provocant la dilatació dels acins i produint una hiperplàsia per metaplàsia escamosa. La pròstata caudal, mentrestant, roman inactiva. El *verumontànum* i l'utrícul prostàtic són recoberts per un epitel·li estratificat productor de glicogen (6).

Les vesícules seminals es desenvolupen a partir dels conductes mesonèfrics, que també s'encarregaran de formar els conductes deferents.

1.3. EVOLUCIÓ HISTÒRICA DEL DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.

El càncer de pròstata sempre ha ocupat un lloc destacat i d'interès dins la urologia. El diagnòstic i el tractament d'aquesta patologia, especialment en les seves fases precoces, ha estat contínuament un repte no resolt pels uròlegs, que encara ara intenten solucionar. Recentment s'ha establert que no tan sols és un repte el fet de fer-ne un diagnòstic precoç, sinó també, saber-ne interpretar el diagnòstic efectuat per tal de poder-ne evitar el sobre tractament.

Actualment persisteixen com a puntes de llança del diagnòstic: el tacte rectal (TR) i l'Antigen Prostàtic Específic (PSA), d'ençà la seva introducció com a marcador tumoral ara fa 25 anys (7).

La primera publicació de la glàndula prostàtica es remunta al segle XVI, Andreas Vesalio en dibuixa les taules anatòmiques *Tabulae Anatomicae Sex*.

Al segle XVIII, Giovanni Battista Morgagni (8), descriu les diferents afeccions prostàtiques, són les primeres descripcions precises i completes de les anomenades "hipertròfies" prostàtiques, contingudes a la seva obra *Sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*. A partir d'aquests estudis, els clínics han tingut present de manera més evident, que la glàndula prostàtica emmalaltia, posant en relació els símptomes manifestats pels pacients amb els trastorns de la mateixa.

La majoria d'avenços en el diagnòstic i tractament de la pròstata es van produir al segle XX, són els que citem cronològicament a continuació:

- L'any 1900 es descriu el càncer de pròstata amb els treballs de Harrison i Albarran (9). Són especialment els treballs d'en Joaquin Albarran, els que aporten llum a l'estudi de la pròstata, escassament estudiada fins llavors. Ho fa a través de l'obra: *Hipertrofia y neoplasias epiteliales de la próstata* (8).

- El 1905 Hugh Hampton Young descriu i postula la sospita de càncer de pròstata en el context d'un pacient major de 50 anys amb un nòdul endurit al tacte rectal i observant amb el cistoscopi que la glàndula és de mides reduïdes (10). Descriu la biòpsia prostàtica perineal via oberta, així com l'accés per practicar-ne la cirurgia radical. De fet, tan el propi autor com la comunitat científica, el consideren el primer cirurgià en practicar una cirurgia radical de la pròstata (11), malgrat que Billroth se l'hagués atribuït anteriorment l'any 1867, sense que aquest fet transcendís.
- L'any 1938, A. Gutman presenta el treball on es descriu la funció de la fosfatasa àcida en el carcinoma de pròstata metastàtic i la seva utilitat com a marcador tumoral (12).
- L'any 1941, Huggins i Hodges realitzen el descobriment de la dependència endocrina de la pròstata. Publiquen un article basat en el cas clínic d'un pacient. Les implicacions terapèutiques de la seva troballa els va fer guanyar el premi Nobel de Fisiologia–Medicina l'any 1966 (13).
- L'any 1944, es publiquen les investigacions de S. Gil Vernet sobre l'origen i desenvolupament del càncer de pròstata, així com les seves descripcions de la innervació urogenital pelviana (14).
- L'any 1945, Millin descriu la via retropúbica per al tractament quirúrgic de l'adenoma de la pròstata (15).
- L'any 1947 Millin realitza la primera prostatectomia radical retropúbica.
- A la Dècada dels 50, Hugh J. Jewett, de la Universitat de Baltimore, en diverses publicacions sobre càncer de pròstata (16,17), defensa que la prostatectomia radical per via perineal, és el millor tractament pel càncer de pròstata en els pacients amb una expectativa de vida superior als 10 anys.

- L'any 1951 J.J. Kaufman (18) suggereix la necessitat de realitzar tactes rectals per detectar el càncer de pròstata, i fer punció transrectal com a mètode eficaç pel diagnòstic del carcinoma prostàtic en fases més precoces.

- L'any 1957 J.L. Emmet (19) descriu el nòdul prostàtic palpat via transrectal com una manifestació tardana del càncer de pròstata. Introdueix el concepte de biòpsia transrectal com un mètode segur i eficaç pel diagnòstic d'aquest tipus de càncer, assentant-ne així, les bases per a la introducció de les biòpsies randomitzades de pròstata.

- A la dècada dels 70, s'estableixen les bases d'aplicació de les fosfatases àcides, que tenen significació diagnòstica a l'hora de relacionar xifres elevades d'aquestes amb nòduls prostàtics palpables, així com en la determinació de lesions metastàtiques(20).

- L'any 1970 R. Ablin (21) descriu l'Antigen prostàtic específic (PSA).

- L'any 1981 s'aïlla el PSA (22) en sèrum per determinar els pacients amb alt risc de neoplàsia prostàtica. S'inicia una nova etapa de la utilització del PSA pel diagnòstic precoç i pel seguiment del càncer de pròstata que, pràcticament, persisteix fins el moment actual i ara per ara no té discussió el seu paper en el seguiment dels pacients diagnosticats de càncer de pròstata. Recentment s'està generant molta controvèrsia quan al seu paper en el diagnòstic precoç i en la detecció de càncer clínicament significatiu. En el cas del diagnòstic precoç del càncer de pròstata, com veurem més endavant, també és cert que té unes limitacions concretes i una sèrie de punts encara pendents de resoldre.

Des d'un punt de vista radiològic, un dels avenços més importants en l'estudi de la pròstata es va produir el 1989, amb la utilització conjunta de l'ecografia transrectal i la biòpsia per a l'estudi i diagnòstic del càncer (23). Inicialment, tan sols es realitzava biòpsia del nòdul detectat per ecografia, però posteriorment van començar a fer-se les biòpsies aleatòries per sextants des de la base a l'àpex en la zona perifèrica i actualment, s'amplia a la zona central. Es va veure que seguint aquest mètode es

diagnosticaven un 10 % més de neoplàsies que no amb el mètode de punció única (24).

A més, la correspondència del model de McNeal amb les imatges obtingudes per ecografia, té una implicació directa des del punt de vista epidemiològic del càncer de pròstata, ja que s'observa una diferent distribució del càncer en les diferents zones on, aproximadament el 70 % del tumors, s'originen en la zona perifèrica, el 20 % en la zona transicional i el 5 % en la zona central (25).

Posteriorment, la ressonància magnètica endorectal permet mostrar de forma més real aquesta morfologia zonal de la glàndula prostàtica (26) i al mateix temps, permet detectar amb més precisió la zona patològica, per tal d'aconseguir una millor guia per fer la biòpsia de forma més acurada.

Darrerament s'han introduït noves tècniques d'imatges, totes elles encaminades a detectar el càncer prostàtic sobre un esquema anatòmic predeterminat que continua essent el de McNeal. D'aquesta manera es pretén a part de diagnosticar i estadiar, poder fer un tractament focal d'aquesta patologia.

S'ha de fer especial esment dels darrers intents de practicar fusió d'imatge amb sistemes 2D i 3D, per tal de poder obtenir biòpsies de les zones sospitoses detectades per ressonància magnètica. Aquests darrers es troben en fase experimental i de validació, tot i que val a dir que en estadis molt avançats. Se'n esperen dues coses: augmentar la taxa de detecció i poder realitzar tractament focal del càncer de pròstata (27).

1.4. EPIDEMIOLOGIA DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.

A l'Estat espanyol, l'any 2000, el càncer va esdevenir la primera causa de mort en homes i la segona en dones. Es van registrar 91.623 morts masculines i 34.241 de femenines, representant el 25% de totes les defuncions.

En homes, el càncer prostàtic és el tercer dels més freqüents, ocupant també el tercer lloc en les causes de mort per aquesta malaltia, per darrera del càncer de pulmó i del col·rectal.

La probabilitat d' un ciutadà de l'Estat espanyol de desenvolupar un càncer de pròstata al llarg de la seva vida és del 16'6%, probabilitat que augmenta amb l'edat.

Des d'un punt de vista histològic, la majoria d'aquests casos (95 %) són adenocarcinomes, el 5 % restant poden ésser: carcinomes escatosos, transicionals, sarcomes o carcinomes neuroendocrins.

Els factors de risc més importants per desenvolupar-lo són: antecedents familiars i predisposició genètica.

Segons dades del Centre Nacional d'Epidemiologia, l'any 2002 el càncer de pròstata va ser el responsable de 5.664 defuncions a Espanya amb una taxa crua de mortalitat de 29,31 per 100.000 habitants i una taxa ajustada (població estàndard europea) de 21,48 casos per 100.000 habitants.

El percentatge de canvi anual entre 1991 i 2000 va ser del 0'13 %. L'edat mitjana de les defuncions va ser als 74,93 anys.

S'objectiva a partir de 1981, una disminució de la mortalitat per aquest tipus de càncer, tot i que això només passa en determinades regions, mentre que en d'altres, persisteix un increment de la mortalitat. Catalunya i les Balears es troben entre les primeres, és a dir amb un descens progressiu d'aquesta. El percentatge de canvi anual detectat és del - 0.17 %.

Segons l'informe de l'EUROSTAT 2005, el càncer de pròstata és la causa del 3 % de totes les morts a la Unió Europea i el 10 % dels homes que moren per càncer ho fan per aquest tipus de tumor. A nivell de la Unió Europea, s'han trobat diferències significatives pel que fa a la mortalitat entre els països del nord i del sud, essent la mortalitat més elevada en aquests primers.

S'ha estimat una incidència anual de càncer de pròstata a Espanya durant el període 1997-2000 de 13.212 casos nous a l'any, la qual cosa implica una incidència ajustada de 45,33 per 100.000 habitants. Prenent com a conjunt la Unió Europea, aquesta incidència és de 67.55 per 100.000 habitants.

A partir de l'any 2000, en tots els registres s'observa un augment de la detecció del càncer de pròstata degut a motius com: l'augment de l'esperança de vida i l'inici de la utilització de PSA de forma generalitzada des de finals de 1980.

Quan a la supervivència, l'estudi EURO CARE-3, l'analitza en 1.815.584 pacients afectats de càncer de pròstata entre 1990 i 1994, donant com a resultat a l'Estat espanyol d'un 86 % a l'any del diagnòstic i d'un 65.5% als 5 anys d'aquest.

Especial menció hem de fer en el nostre treball, de la detecció casual de càncer de pròstata en aquells pacients intervinguts de resecció transuretral d'aquesta. Herranz et al (28) en aquest cas van detectar un 12% dels càncers diagnosticats en tota l'àrea de la comunitat de Madrid, augmentant fins el 36,90 % en un dels hospitals.

La prevalença de càncer de pròstata a l'Estat espanyol, segons la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* a l'any 1998 era de 36.492, sent previsible que augmentés en els anys successius, a conseqüència de la utilització de noves eines de detecció precoç. I així ha estat. Segons la mateixa font a l'any 2007 la prevalença per aquest tumor era de 44.300.

La utilització del PSA ha implicat sense dubte l'augment de supervivència sent de rabiosa actualitat el debat sobre si aquest augment pot haver-se donat a expenses d'un sobre tractament. No és objecte d'aquesta Tesi el determinar si la Ressonància Magnètica Nuclear Multiparamètrica (RMNm) pot ajudar a determinar quins pacients s'han de tractar o no, tot i que els resultats obtinguts fins ara són força esperançadors en aquest sentit.

En resum podríem concloure en aquest apartat que:

- La probabilitat que té un home de desenvolupar un càncer de pròstata augmenta amb l'edat i és mou en un percentatge que va del 5 al 15 %, amb un risc de mort per aquesta malaltia d'un 1-3% (29).
- L'estimació de la incidència de càncer de pròstata a l'estat espanyol és de 40/100.000 habitants amb un creixement anual estimat del 8%.
- A Catalunya (2002), hi va haver 3.498 casos nous diagnosticats d'aquest càncer que, en aquell any, va ser el més freqüent, en homes. La seva freqüència relativa, un 19,5% de la casuística total en aquest sexe, supera en més de tres punts el segon càncer més freqüent: el de pulmó. La taxa bruta (TB) va ser de 110,4 per 100.000 homes/any, mentre que la taxa ajustada (TA) a la població mundial estàndard va ser de 56,5. La taxa acumulada als 74 anys fou del 7,2%.
- La taxa de mortalitat a dia d'avui a Catalunya és de 18,1/100.000 habitants (30).
- A nivell d'Europa per l'any 2020 es calculen 118.175 casos nous, amb una gran variabilitat entre els diferents països del continent. Cal esmentar la diferència en la prevalença entre aquells casos diagnosticats clínicament d'aquells que es diagnostiquen en autòpsies i que s'han anomenat càncers latents. En aquest darrer, els supòsits de la distribució geogràfica és més homogènia, i es teoritza que podrien ser les diferències ambientals entre regions les que provocarien que un càncer "latent" esdevingués clínic (31).

Fent referència a dades més properes, a Girona, segons el registre de tumors de l'Hospital Josep Trueta de l'any 2006, el càncer de pròstata amb un total de 133 casos és el tercer en ordre d'incidència per darrera del de pulmó i del colorectal.

Dades més recents publicades per la Conselleria de Salut de la Generalitat de Catalunya, informen que el 2008 es van detectar 5.630 casos nous, amb una TA de 83,6. El 2010 hi va haver una incidència de 6.108 casos amb una freqüència relativa del 24,90%. Amb una mortalitat el 2010, de 842 casos amb una freqüència relativa de 7,71% entre els tumors més freqüents en homes (32,33).

Per al període comprés entre 2015-2019 s'estimen uns 6.839 casos nous a l'any (el doble que el 2002) i una TA de 83,6.

Taula 1. Incidència, mortalitat i supervivència del càncer de pròstata a Catalunya, 1985-2019.

	2002	2008	2010 - 2014	2015 - 2019	
Incidència	N	3498	6195	6839	
	TB	110,4	160,6	166,7	176,6
	TA	56,5	83,6	83,6	83,6
	Tac (0-74)	7,2	---	---	---
	PCA ₁₉₈₅₋₂₀₀₂	8,7*	---	---	---
	2004	2008	2010-2014	2015-2019	
Mortalitat	N	839	839	837	825
	TB	26,5	24,0	22,5	21,3
	TA	11,6	9,4	7,9	6,7
	Tac (0-74)	0,9	---	---	---
	PCA ₁₉₈₅₋₂₀₀₄	-1,1%	---	---	---
Supervivència¹	1995-1999 ¹				
	N	2215	---	---	---
	SR	76,5	---	---	---
IC95%(SR)	73,8 – 79,3	---	---	---	

¹ Supervivència Relativa als 5 anys dels pacients diagnosticats en el període 1995-1999 a Girona i Tarragona

N: Número de casos anuals; TB: Taxa bruta per 100.000 persones-any; TA: Taxa ajustada a la població mundial per 100.000 persones-any; PCA: Percentatge de canvi anual en el període especificat; SR: Supervivència Relativa; IC_{95%}(SR): Interval de confiança del 95% de la SR

* Estadísticament significatiu

Taula 1. Incidència, mortalitat i supervivència del càncer de pròstata a Catalunya, 1985- 2019 (33).

Pel que fa a la mortalitat l'any 2004 a casa nostra, 839 homes van morir a causa del càncer de pròstata, una mica més del 9% del total de defuncions per càncer en aquest sexe, i això va comportar una TB de 26,5 i una TA d'11,6. Pel període 2015-2019, s'estimen unes 825 defuncions anuals per causa d'aquest càncer i una TA de només 6,7.

A nivell europeu, la variabilitat de la mortalitat és inferior a la de la incidència. Les TA van des de 23 a Noruega fins l'11, a Itàlia. La de Catalunya (TA 13), que és inferior a la del conjunt europeu, se situa lleugerament per sota de la d'Espanya.

La incidència del càncer de pròstata ha anat augmentat, des de 1985 fins al 2002, encara que de forma més intensa, entre 1995-2002, amb un percentatge anual de canvi (PCA) de 8,60 respecte a la dècada 1985-1994 (PCA 6,18). Com hem dit, això es deu a la implantació del PSA i a la conscienciació de la població i sobretot a la política de prevenció i detecció del sistema públic de salut. La mortalitat ha mostrat un patró diferent: durant 1985-1994, es va mantenir estable (PCA -0,02); mentre que, entre 1995-2004, va disminuir un 2,58% anual i això es va traduir en un decrement anual de l'1,1%, durant 1985-2004.

1.5. VALOR DE LA DETECCIÓ SISTEMÀTICA I PRECOÇ DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.

El càncer de pròstata és un problema de salut amb un pes específic important en les polítiques de salut pública dels països desenvolupats. Això, es així perquè el nombre de morts per causa d'aquesta malaltia ha incrementat de forma important en la majoria de països occidentals en els últims 30-40 anys. En alguns països del nord d'Europa com ara Suècia, és el càncer que provoca més mortalitat en els pacients afectes de qualsevol tipus de neoplàsia. I en aquest mateix context geogràfic, la mortalitat té tendència a augmentar.

Hem de diferenciar entre la prevalença i la mortalitat. De forma global, als països occidentals es diagnostica en el 10% de barons càncer de pròstata i és causa de mort en el 3-4% .

Es planteja per tant, si el càncer de pròstata des d'un punt de vista de salut pública, és o no mereixedor d'un programa de detecció precoç. Per respondre a aquesta pregunta a més, s'hi afegeix el fet de planejar si tots els pacients diagnosticats han de ser tractats, i si podem tipificar determinats càncers de pròstata com a indolents, o si les darreres dues dècades s'ha practicat un sobre tractament que no és justificat per la supervivència global a la malaltia.

Fins a data d'avui, per fer un diagnòstic precoç, s'utilitza de forma combinada el tacte rectal i l'antigen prostàtic específic (PSA). Tot i que la superposició de valors de

PSA en nombrosos casos, entre pacients que tenen un càncer de pròstata i els que tenen un adenoma de pròstata, ha obligat a buscar diversos mètodes de perfeccionament del PSA, pel diagnòstic més acurat del càncer de pròstata.

En aquest sentit, Albertsen i cols. (34), expliquen que la detecció selectiva del càncer de pròstata no és justificable des d'un punt de vista de política sanitària. Segons aquest autor, les proves de detecció selectiva per aquest càncer no són apropiades ni rentables, donat que aquest no constitueix un gravamen prou significatiu per a la salut. Si comparem el nombre de morts per càncer de pròstata que es va produir a una mitjana d'edat de 77 anys, amb el que es va produir al 1990 per càncer de pulmó entre barons amb una mitjana d'edat de 69, o amb les dones que van morir el 1992 per càncer de mama a un promig d'edat de 67 anys, podem concloure, que hi haurà molts barons que moriran de càncer de pròstata, però que aquest procés motivarà un excés de mortalitat molt menor que altres malalties, com les cardiopaties o fins i tot altres càncers. Per tant, si bé la detecció selectiva pot salvar vides, aquest procés haurà de competir amb altres malalties donat que l'assistència sanitària té unes limitacions econòmiques importants. Per a poder determinar la validesa d'un programa de detecció selectiva s'han de complir cinc criteris importants (35):

- Que la malaltia en qüestió suposi un problema substancial en l'àmbit de la salut pública.
- El procés o malaltia a estudiar s'ha de diagnosticar en una fase localitzada asimptomàtica.
- Una bona prova de detecció selectiva ha de tenir uns índexs adequats de sensibilitat, especificitat i valor predictiu, a més de ser acceptable tant per l'explorador com pel pacient i tenir un cost i un risc baixos.
- Les possibilitats de curar-se, han de ser superiors en els pacients en qui el procés s'ha diagnosticat gràcies a la detecció selectiva.
- Que existeixi una milloria del pronòstic gràcies a les proves de detecció selectiva.

Albertsen i cols. (34) destaquen també, una sèrie de fets importants a l'hora de fer una rèplica a les característiques citades anteriorment. La introducció de l'antigen

prostàtic específic (PSA) per la detecció del càncer de pròstata, ha fet que es produís una incidència creixent d'aquesta malaltia en els últims anys, degut a la major indicació de l'ecografia transrectal i biòpsia prostàtica com a conseqüència de l'elevació del PSA (36).

Això ha implicat:

- *La sobre detecció*, és a dir, els càncers no mortals que es descobreixen fortuïtament.
- *La subdetecció* o càncers possiblement mortals que passen desapercebuts.

Així, dels càncers clínicament importants, del 15 al 20% passen desapercebuts mitjançant la detecció amb PSA. I per altra banda, hi ha evidència que molts càncers de pròstata tenen un creixement lent i que mai produiran morbiditat ni mortalitat. Des del punt de vista epidemiològic, s'ha descrit que d'un 30 a un 40% dels barons majors de 50 anys tenen alguna forma de càncer prostàtic, però que només d'un 20 a un 25% d'aquests càncers poden tenir importància clínica (37).

Quan a la possibilitat de curar la malaltia mitjançant les proves de detecció selectiva, actualment està en debat, si el tractament enèrgic en contribueix a augmentar la supervivència global.

Per tot això, tant les *guidelines* europees com les americanes, consideren que des del punt de vista de la societat, les millores que es poden aconseguir amb la detecció selectiva són massa insegures per a poder justificar els costos substancials associats i les conseqüències negatives per a la salut.

Un altre argument en contra, de l'*screening* poblacional del càncer de pròstata ens el dona -Gerald W. Chodak (38). Segons aquest autor, l'*screening* consisteix en valorar pacients asimptomàtics per a una determinada malaltia.

El valor d'aquesta prova per a qualsevol càncer es mesura de tres formes :

- Que millori la detecció precoç.

- Que augmenti la taxa de supervivència des del moment del diagnòstic.
- Que redueixi la taxa de mortalitat per la malaltia en qüestió.

Actualment, en el càncer de pròstata només es compleixen els dos primers requeriments, però no existeixen dades consistents sobre l'impacte de l'*screening* en la mortalitat d'aquest tipus de càncer.

Segons aquest autor, el PSA produeix un biaix per antelació. Si la taxa de supervivència es mesura des del moment del diagnòstic fins la mort del pacient, i detectem un càncer abans mitjançant el tacte rectal i el PSA, aleshores això donarà lloc a un increment de supervivència, en comparació amb el diagnòstic només amb tacte rectal.

Normalment, els pacients diagnosticats per *screening* tenen més probabilitat de tenir estadis més baixos. Això implica una millora en la supervivència, però, no necessàriament, una millora en la mortalitat.

Autors que si defensen l'*screening* poblacional, així com el tractament agressiu del càncer de pròstata clínicament significatiu, prenen com a exemple, el fet que als països del nord d'Europa, on el càncer de pròstata és tractat de forma habitual amb intencions no curatives, té una de les taxes de mortalitat més altes del món (39) per aquest tipus de càncer.

Catalona i cols. (40) defensen que la major part dels càncers prostàtics identificats com a resultat dels programes de detecció selectiva amb PSA no són clínicament insignificants, sinó que són clínicament importants i per tant requeriran tractament en algun moment, sempre i quan, es realitzin les proves d'*screening* en homes amb una expectativa de vida superior als 10 anys.

Carter i cols. (41), per altra banda, han calculat que els programes de detecció selectiva del càncer prostàtic mitjançant PSA permeten detectar el càncer un promig de 2,6 a 11,2 anys abans de la seva detecció amb mètodes tradicionals.

Des del punt de vista d'estudi de cost-efectivitat, el que es fa, és calcular el cost de cada any de vida guanyat per la prova de detecció selectiva del càncer prostàtic. Es va observar, que aquests costos es comparen favorablement amb els de cada any de vida guanyat per altres programes de detecció selectiva de càncer més establerts, com ara el de mama, el cervical i el de colon, i que aquest anàlisi quantitatiu demostra que l'*screening* del càncer de pròstata és una intervenció sanitària eficaç i amb una bona relació cost-eficàcia.

La utilització sistemàtica del PSA en els últims 10 anys en la detecció del càncer de pròstata, ha demostrat que l'*screening* inicial amb una combinació de tacte rectal i PSA total és efectiu per a la detecció del càncer de pròstata òrgan-confinat histològicament significatiu (36, 40, 42,43,44).

Existeixen diversos estudis representatius que posen en evidència que els tumors prostàtics no palpables descoberts en base a l'elevació del PSA (T1c) són histològicament i clínicament significatius, i per tant, requereixen consideració terapèutica (45-51). En general, els càncers prostàtics descoberts per una elevació del PSA, tenen una mitjana de volum tumoral de 10 a 20 vegades superior als observats en sèries de càncers prostàtics localitzats incidentalment per cistoprostatectomies o en autòpsies.

Epstein i cols.(49) posen de manifest que només el 10 % de pacients amb nivells de PSA superiors a 4 ng/ml van tenir tumors inferiors a 0,2 cc., un Gleason inferior a 7 i van ser òrgan-confinats.

Stormont i cols. (51) demostren que els tumors prostàtics T1c , no palpables i descoberts clínicament per elevació del PSA, presenten uns volums tumorals significatius (volum mig: 7,4 cc.; interval: 0,3-56 cc.) i unes característiques patològiques d'agressivitat i invasió tumoral similars als tumors palpables (estadi B) agressius.

Gann i cols. (52) van avaluar mostres de sèrum guardades procedents de pacients que havien desenvolupat càncers prostàtics agressius, i van poder observar que els

nivells de PSA total eren elevats en el 87 % d'aquests casos almenys 4 anys abans de la detecció clínica de la malaltia. A més, el 75 % de pacients afectats d'aquesta malaltia van morir de càncer prostàtic durant els següents 10 anys de seguiment de l'estudi.

Tota aquesta informació suggereix que els nivells elevats de PSA total detecten tumors biològicament importants, i aparentment, recolza la utilitat de l'*screening* del càncer de pròstata.

En cas que acceptem l'*screening* com una eina eficaç, eficient, i amb una relació cost-benefici i cost-oportunitat correctes, s'escau preguntar: a partir de quan s'ha de realitzar? Al que respondríem: els homes joves tenen més probabilitat de beneficiar-se de l'*screening* donat que són ells qui tenen més probabilitat de tenir tumors òrgan-confinats i una major expectativa de vida.

El que si que de moment està clar, és que l'*screening* del càncer de pròstata detecta una malaltia clínicament significativa i potencialment curable, i que el tractament del càncer de pròstata clínicament localitzat es pot realitzar amb una morbiditat acceptable. Malgrat tot, no és segur que això condueixi necessàriament a una reducció en el nombre de morts per càncer.

Un article publicat al *New England Journal of Medicine* de 2011 fa una reflexió en aquest sentit, sobre la necessitat i la idoneïtat d'un programa d'*screening* d'aquesta patologia.

La primera observació que fa és que als USA, des de la introducció del PSA de manera sistemàtica, el risc de ser detectat per un càncer de pròstata va passar de ser del 9% el 1985 (53) al 16% el 2007 (54).

El següent punt que considera és que la majoria d'homes diagnosticats de càncer de pròstata moren d'altres causes. Així doncs, el risc de morir per un càncer d'aquest tipus dins dels 10 anys següents a la data del diagnòstic, va del 8% al 26% depenent del grau de diferenciació histològica del tumor, essent més favorable aquells casos

amb un grau de diferenciació major. I el risc de mort durant aquests anys de marge per qualsevol altra causa, sense tenir en consideració el grau del tumor, és del 60 % (55).

Als USA l'any 2002, el 75 % dels homes de més de 50 anys es van sotmetre a un test de PSA. Des de la seva introducció ha tingut una gran acceptació i una ràpida difusió, malgrat no haver-hi evidència de que reduís el risc de mort degut al càncer de pròstata.

Un article recent, de Juliol del 2012, revisa l'eficàcia de la prostatectomia radical *versus* l'observació en el tractament d'aquest càncer quan és detectat precoçment, arribant a la conclusió que a 12 anys la supervivència és la mateixa. Per tant, manté l'interrogant sobre si és necessari un programa de detecció precoç (56).

1.5.1 Beneficis de l'Screening del càncer de pròstata

Tenim models matemàtics que estimen que d'un 40 a un 75% de la disminució de la mortalitat s'ha d'atribuir al PSA (57), malgrat tenir força estudis que no comparteixen aquestes conclusions. Un altre estudi a favor d'aquesta reducció de la mortalitat gràcies al PSA és ERSPC; (*Current Controlled Trials number ISRCTN49127736*) on s'afirma que el PSA és realment el responsable d'una reducció d'aquesta mortalitat en el càncer de pròstata (58) tot i que la considera moderada. Si ens endinsem, però, en aquest estudi, veurem que la diferència absoluta entre el grup *screening* i el grup control és només de 0,7 morts per 1000. Això implicaria que, per tal de poder prevenir una mort, hauríem de sotmetre al programa de detecció precoç, dues vegades al llarg de dos anys, a 1.410 homes, i que d'aquests, 48 haurien de ser detectats com a afectats de càncer de pròstata per tal de poder-ne evitar la mort. També cal dir, que dins d'aquest estudi, el grup Suec observa una reducció del 44 % del risc de mortalitat en el grup d'edat comprès entre els 50 i 64 anys, estudiats durant 14 anys. En aquest cas, per evitar una mort s'haurien de sotmetre a *screening* 293 pacients essent precis diagnosticar-ne 12.

1.5.2 Perjudicis de l'screening del càncer de pròstata

Models matemàtics, estimen que del 23 al 42 % dels càncers de pròstata detectats gràcies al PSA estan sobre diagnosticats (59). El diagnòstic mitjançant la biòpsia i el tractament no estan exempts de possible iatrogènia(60), per tant, es pot plantejar la pregunta: Per què cal diagnosticar si el tractament no aporta res, i a més, sotmet el pacient al risc d'una eventual iatrogènia o efecte secundari del tractament establert?. Referent a aquesta qüestió, hi ha dos estudis prospectius randomitzats: un de l'*Scandinavian Prostate Cancer Group Study number 4*, que detecta una reducció del risc relatiu de morir del 50 % per aquells pacients sotmesos a cirurgia, en contra d'aquells a qui se'ls realitza *watchful waiting* (seguiment) (61). L'altre estudi, del *The Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (NCT00007644)*, no observa diferències entre el grup de pacients intervinguts i els pacients controlats amb seguiment després de 12 anys d'estudi (62).

Davant d'aquesta controvèrsia, que fins i tot ha generat recentment polèmica entre certs autors i grups de treball, les diferents guies clíniques de la AUA i la EAU s'han vist forçades a canviar de recomanació. Han deixat d'aconsellar al pacient la utilització de l'*screening* del càncer de pròstata per donar pas a la recomanació de fer-se un estudi amb PSA si és ell mateix qui ho demana, explicant-li detalladament els pros i els contres del diagnòstic i dels riscos d'un eventual tractament. És a dir, deixen en mans del pacient el prendre la decisió. Hi ha però, grups que fins i tot van més enllà, com el *U.S. Preventive Service Tasks Force* que fa una clara recomanació en contra de l'*screening* de PSA en aquells pacients asimptomàtics argumentant que els perjudicis son superiors als beneficis(63).

1.6. DIAGNÒSTIC ACTUAL DEL CÀNCER PROSTÀTIC.

Fins avui, tot i els esforços fets per tal de millorar el diagnòstic del càncer de pròstata en fases asimptomàtiques de la malaltia, seguim emprant com a pilars principals per a realitzar-lo:

- El Tacte rectal.
- El PSA (Antigen prostàtic específic).
- L'estudi histològic de la biòpsia de pròstata obtinguda per biòpsia eco dirigida, ja sigui via transrectal o transperineal.

A part de descriure en que es basen i com es complementen aquestes tres eines entre elles, també haurem de parlar de les noves línies d'investigació que cada cop tenen més implantació, i fer també una menció especial de les tècniques d'imatge de les quals versa aquest treball.

Descrivim doncs a continuació quines són aquestes diferents tècniques:

1.6.1 Tacte rectal

Ha estat, des de que es va descriure, la punta de llança del diagnòstic de la malaltia, i amb el temps, s'ha convertit en una eina essencial en l'avaluació inicial del càncer de pròstata. A dia d'avui, únicament la seva senzillesa i baix cost fa que es mantingui com un element important en el procés diagnòstic, però els avenços tècnics i biològics li han fet perdre valor, malgrat tot segueix sent imprescindible en l'estadiatge de la malaltia. El problema que té però, és que no és exacte, i pot variar l'apreciació interobservador (65).

Un fet que fa del tacte rectal una eina diagnòstica no ideal és que si ens trobem amb focus de tumor massa petits, i aquests no són prou protuberants, provoca que no siguin palpables. Per ésser detectables, les lesions han de ser perifèriques i tenir un volum superior a 0,2 cc., per tant, lesions a la part anterior prostàtica o a la glàndula central no seran detectables amb aquesta maniobra.

Amb aquesta exploració, el que es busca, és localitzar a través del tacte una textura anormal del teixit prostàtic, podent arribar a ser molt subjectiu i amb una elevada variabilitat interoperador. També es poden donar casos de pacients en els que la maniobra sigui infructuosa, com per exemple, persones amb fenotips obesos.

Si fem una revisió històrica d'aquesta exploració, trobarem que al 1956, H.J. Jewet (65) ja definia els nòduls prostàtics com a entitats clínico-patològiques. Segons aquest autor, el nòdul prostàtic és una àrea circumscrita d'induració palpable confinada a una porció d'un lòbul prostàtic. També va descriure, que un nòdul palpable d'induració anormal, localitzat en una porció de la glàndula prostàtica, és maligne en aproximadament el 50 % d'homes per sobre dels 40 anys, en els quals la radiografia simple no demostrava l'existència de càlculs. Posteriorment, l'any 1972, Byar i Mostofi afirmen que en la majoria de casos, el tumor detectat en la peça de prostatectomia radical era més extens que el detectat per tacte rectal, però amb una concordança prou raonable i amb una fiabilitat del 74,5 % en la predicció de l'extensió local del carcinoma. També es posa de manifest que més del 80% de casos inicialment tractats com a nòdul simple es van convertir, en l'estudi patològic, en múltiples àrees de carcinoma. Ja llavors s'afirmava que fins i tot, en mans d'un uròleg molt experimentat, el càncer és subestimat en el 72% dels casos per tacte rectal. Cal apuntar també, que el tacte rectal pot sobreestimar el càncer de pròstata.

Posteriorment, el 1980, Guinan i cols. comparen el tacte rectal amb altres mètodes diagnòstics utilitzats a l'època (fosfatases àcides, citologia urinària, citologia aspirativa, ràtio LDH V/I, inhibició de l'adherència leucocitària) afirmant que és el test més fiable per a la detecció del carcinoma prostàtic.

Més endavant, el 1986, Thompson i cols. determinen que el tacte rectal pot servir en la detecció precoç del càncer de pròstata (66), i consideren que l'exploració anual seguint aquest procediment en pacients asimptomàtics, proporciona una important eina per detectar-ne aquells que es troben en estadis clínics més precoços. Posteriorment i contrària, el 1988 Chodak i cols., suggereixen que, els programes massius de detecció precoç utilitzant el tacte rectal, no proporcionen suficient benefici sobre els mètodes convencionals de detecció del càncer de pròstata com per a garantir-ne la disminució de la mortalitat. Per tant, no en recomanen el seu ús de forma rutinària (67,68). L'any 1991 Phillips i cols. estableixen la significació clínica d'un nòdul palpable a la pròstata que ens ha de portar en qualsevol cas, a indicar una biòpsia prostàtica (69).

Pel que fa a la capacitat de predicció del volum tumoral, Palken i cols. determinen que, aquest, és un molt pobre predictor del volum tumoral, de la distribució tumoral i per tant, de l'estadi patològic (70). Per tant, el tacte rectal és una prova específica però al mateix temps, poc sensible per a determinar la presència de càncer prostàtic i l'estadiatge local. La següent observació que fa, és que, fent un tacte rectal anual, com a mètode de detecció precoç no es podrà prevenir la mort per càncer prostàtic en el 25% dels casos. I que si, la freqüència del tacte rectal es reduís, per exemple, a un cop cada tres anys, aquest percentatge augmentaria a un 36%. Per tant, es pot assumir que, un grup de tumors agressius es caracteritzen per un patró difús, i que mai assoliran el clàssic nòdul prostàtic de 1 cm definit per Jewett.

Així doncs, el tacte rectal, és un test imperfecte i poc fiable. Molts pacients no tindran temps de desenvolupar un nòdul clar palpable i moriran abans. Malgrat tot, és el test més barat i simple per avaluar la glàndula prostàtica.

Una aportació important posterior es la que fan Daniels i cols., on hi avaluen el valor predictiu de les biòpsies contralaterals en pacients amb tacte rectal anormal unilateral, i que es troben positives en el lòbul normal en el 37 % dels casos. Per això recomanen la pràctica de biòpsies randomitzades del lòbul contralateral en els casos de sospita de malaltia unilateral (71).

Posteriorment s'ha anat delimitant el valor del tacte rectal, principalment en conjunt amb altres proves diagnòstiques, en *screening* i detecció precoç de càncer de pròstata. Catalona i cols. el 1993, publiquen un estudi multicèntric amb 6.630 pacients, on conclouen que el tacte rectal, juntament amb el PSA, contribueix a la detecció precoç del càncer de pròstata, havent de tenir en compte la biòpsia en els casos de PSA elevat i/o tacte rectal sospitós (72). Aquest procediment se segueix encara avui en dia en la majoria de centres, tot i que tal i com hem explicat abans, recentment s'està generant força controvèrsia en aquest sentit. Un altre estudi més tardà, determina el valor predictiu positiu d'un tacte rectal anormal en pacients amb valors baixos de PSA. Així, el valor predictiu positiu d'un tacte rectal sospitós va resultar de 5%, 14% i 30% en pacients amb PSA de 0 a 1 ng/ml, de 1,1 a 2,5 ng/ml i

de 2,6 a 4,0 ng/ml respectivament. D'aquests pacients, en el 82% dels casos els tumors estaven confinats a l'òrgan i en el 18% eren moderadament diferenciats (73).

Segons les últimes dades disponibles, es pot afirmar que el tacte rectal detecta ell tot sol el 18% dels càncers de pròstata. Observant també, una correlació amb la positivitat del tacte rectal i l'agressivitat del tumor caracteritzat per l'escala de Gleason (74,75).

En conclusió, el tacte rectal presenta unes limitacions importants de cara al diagnòstic, però no deixa de tenir el seu paper. Evidentment, el diagnòstic del càncer de pròstata té actualment altres consideracions més a fer, pel que fa als mètodes diagnòstics disponibles, sobretot, el de més vigència en l'actualitat: la determinació de l'antigen prostàtic específic (PSA), malgrat estar-se'n discutint el seu paper en el diagnòstic precoç tal i com hem apuntat anteriorment. No és així en el cas del diagnòstic, on n'és el pilar previ a la biòpsia.

1.6.2 Marcadors Tumorals

1.6.2.1 Antigen Prostàtic Específic (P.S.A.)

És una substància proteica sintetitzada per les cèl·lules prostàtiques, més concretament, en els ductes prostàtics, la funció principal de la qual és la dissolució del coall seminal. Podríem definir-la més aviat com: una glicoproteïna, que un cop sintetitzada a la pròstata, passa en poca quantitat al torrent circulatori. S'ha observat que, en determinades patologies prostàtiques, però sempre centrant-se en el càncer de pròstata, els nivells normals en sang d'aquesta molècula s'incrementen (és per això que té un alt valor per el diagnòstic del carcinoma prostàtic). Se n'han detectat mínimes quantitats a l'endometri, mama i en alguns tumors renals. La seva elevació no és exclusiva de les cèl·lules neoplàsiques prostàtiques, per tant, també en podem trobar en quantitat en inflamacions, traumatismes i processos benignes prostàtics. Per aquestes raons no es pot considerar com a marcador tumoral *stricto sensu*.

Els valors de referència del PSA sèric, varien segons el laboratori (tot i que es tendeix a uniformitzar la tècnica per disminuir al màxim la variabilitat), la raça i l'edat del pacient. El seu valor es veurà modificat segons la presència d'andrògens i la seva acció en els receptors hormonals pertinents. S'ha relacionat també amb el volum de la glàndula prostàtica.

Des d'un punt de vista eminentment bioquímic, també el podem anomenar Cal·licreïna III, Semenogelasa i Antigen p30. Com hem dit, és una glicoproteïna de 34kD, produïda pràcticament en exclusiva a la pròstata. És una serinproteasa i té el locus en el cromosoma 19, (19q13) (76) . A part de llisar el coall de semen, sembla que també serveix per dissoldre la capa de moc cervical i permetre l'entrada d'esperma a la cavitat uterina (77).

Les xifres de normalitat de PSA varien entre races i es modifiquen amb l'edat. La xifra que s'ha utilitzat fins ara, i que es segueix utilitzant a Europa, no així als USA, com a valors de referència, és de 4 ng/ ml. Volent dir, que per sobre d'aquest valor hem de considerar el pacient com a susceptible de sotmetre's a més exploracions. Aquesta seria una xifra de tall massa general, i per això, darrerament s'ajusta també a l'edat del pacient, per la senzilla raó que no es pot interpretar de la mateixa manera un PSA de 4 ng/ml en un pacient de 40 anys que en un pacient de 77.

Interval d'edat	Asiàtics	Afroamericans	Blancs
40-49 anys	0-2,0 ng/ml	0-2,0 ng/ml	0-2,5 ng/ml
50-59 anys	0-3,0 ng/ml	0-4,0 ng/ml	0-3,5 ng/ml
60-69 anys	0-4,0 ng/ml	0-4,5 ng/ml	0-4,5 ng/ml
70-79 anys	0-5,0 ng/ml	0-5,5 ng/ml	0-6,5 ng/ml

Taula 2 (valors de referència de PSA estratificat per edats segons Guidelines AUA 2009)

El valor predictiu del PSA en valors d'entre 4 i 10 ng/ml ronda entorn el 30% (70). Aquest fet es deu fonamentalment, al solapament existent entre els pacients amb càncer de pròstata i hiperplàsia benigna de pròstata (HBP). És per això, que s'han desenvolupat noves mesures que també utilitzen el PSA i de les que en parlarem més endavant.

Donada la seva importància, anem a fer un breu repàs de l'evolució històrica d'aquest marcador:

L'any 1971 Hara i cols. publiquen la identificació d'un marcador específic del semen, que constitueix un component antigènic del plasma seminal, anomenant-lo Seminoproteïna (78).

Més tard, l'any 1973, Li i Beling identifiquen la mateixa molècula i l'anomenen Proteïna E, en base a les seves característiques electroforètiques.

L'any 1978, Sensabaugh i cols. van caracteritzar més concretament el PSA, anomenant-lo Proteïna P30 per la seva mida (79).

Graves i cols. després, van concloure que la Proteïna P30 constituïa un excel·lent marcador per a la identificació del semen en els casos de violacions i van aïllar i caracteritzar la mateixa proteïna en el plasma seminal.

L'any 1979 Wang i cols. van aïllar un antigen en el teixit prostàtic, el van purificar i van demostrar-ne la seva especificitat. Segons aquests autors, tot i que es podia identificar en tot tipus de teixit prostàtic (normal, hiperplàsic i maligne), no es podia trobar en cap altre teixit humà.

L'any 1986, es produeix el primer examen comercial (Tandem R- PSA by Hybritech) on es demostrava que el 99% de 472 homes estudiats tenien unes xifres de PSA total per sota de 4 ng/mL (80,81).

Gràcies a aquest estudi, també sabem que les xifres de PSA oscil·len de forma aleatòria al voltant d'un 15% en un mateix subjecte.

L'any 1993 D.A. Armbruster afirma en un article, que la gamma-Seminoproteïna, la Proteïna E i la Proteïna P30 són una única i mateixa molècula (82), però l'any 1994, Wang, Papsidero i cols. repliquen dient que es tracta de molècules diferents i que el PSA és el primer i únic antigen que s'ha mostrat inequívocament d'origen prostàtic. Finalment però, com ja hem vist, es tracta de la mateixa molècula.

Des de l'any 1980 en què el PSA es va detectar en sèrum, s'ha utilitzat extensament en el context clínic i ha esdevingut el marcador més important del càncer prostàtic. La limitació principal del PSA com a marcador tumoral, és el solapament substancial dels seus valors en l'hiperplàsia benigna de pròstata i el càncer prostàtic.

Tot i que, les cèl·lules prostàtiques de l'adenoma de pròstata, localitzat a la glàndula central prostàtica i les canceroses produeixen PSA, el càncer prostàtic s'ha associat a nivells de PSA en sèrum 10 vegades més alts per gram de teixit que en la hiperplàsia. Però com veurem més endavant, no sempre és fàcil fer-ne la discriminació. De fet, l'objectiu d'aquest treball és demostrar l'ús d'altres tècniques diagnòstiques per ajudar a discriminar aquells càncers ubicats a la glàndula central de la pròstata.

El PSA es pot alterar de forma reversible per determinats fàrmacs, malalties prostàtiques i instrumentacions urològiques. A tall d'exemple, la Finasterida i la Dutasterida (inhibidors de la 5 alfa-reductasa) redueixen els valors de PSA en sèrum en aproximadament el 50% del valor inicial, després de 6 mesos de tractament en pacients sense càncer de pròstata.

S'ha demostrat que el tacte rectal i l'ejaculació no tenen un efecte significatiu en les concentracions sèriques de PSA, així com tampoc la l'hora del dia, donat que la variació circadiana del PSA és mínima (83).

Tampoc s'ha observat un increment significatiu del PSA després d'una cistoscòpia. El retorn del PSA als valors normals després d'una instrumentació, depèn del tipus de manipulació i de la seva vida mitja, que és de 2,2 a 3,2 dies.

L'abundant variabilitat i la baixa especificitat, ha fet investigar en les diferents formes que es presenta el PSA i en diferents quocients en que aquest n'és el numerador. Anem doncs a repassar, primer de tot, com podem trobar el PSA en sang.

La mesura habitual del PSA és en forma de PSA total, que en comprèn la forma unida i la forma lliure (84). La proporció sèrica majoritària (70-85%) la constitueix la forma unida a la α 1-antiquimiotripsina, mentre que la forma lliure (PSA lliure) i la que forma complex amb l' α 2-macroglobulina es troben en menor proporció. La forma unida a l' α 2-macroglobulina no és quantificable, donat que la unió d'ambdues molècules produeix l'englobament de tots els determinants antigènics del PSA i es converteix en immunològicament indetectable. El PSA lliure i el PSA+ α 1-antiquimiotripsina es creu que són formes enzimàticament inactives.

Al principi de la dècada dels noranta, s'observà que en pacients amb un PSA inferior a 10ng/mL, l'assaig i valoració combinada del PSA total, el PSA lliure i el PSA+ α 1-antiquimiotripsina podien facilitar la discriminació d'aquell PSA produït en teixit neoplàsic d'aquell produït per un excés de teixit hiperplàsic (85). Donat que les diferències en el grau de formació de complexes que continguin α 1-antiquimiotripsina poden facilitar aquest diagnòstic diferencial, avui en dia i segons laboratoris, s'accepta que un quocient PSA lliure/ PSA total, major a 0'15-0'20 es suggestiu de que es tracti de pacient amb una hiperplàsia benigna de pròstata; si el quocient és inferior ens ha de fer pensar en teixit neoplàsic. Des de la introducció del PSA en diagnòstic precoç del càncer de pròstata a principis dels noranta, la incidència del càncer prostàtic localitzat ha augmentat marcadament, mentre que la incidència de malaltia metastàtica ha disminuït progressivament.

El càncer de pròstata en estadi T1c (detectat per PSA, no palpable) és actualment la forma més prevalent d'aquest tumor, i encara que la detecció dels estadis T1c ha portat a un increment general del percentatge de tumors òrgan-confinats en les peces de prostatectomia radical, en un estudi multi-institucional es va poder observar que només un 60% de càncers en estadi T1c eren òrgan-confinats (86).

A continuació s'exposa el TNM actualitzat i l'estadiatge del càncer de pròstata:

Tumor primari (T) Clínic:

TX	No es pot avaluar el tumor primari.
T0	No hi ha prova de tumor primari.
T1	Tumor clínicament indetectable, no es pot palpar ni observar mitjançant tècniques d'imatge.
T1a	Troballa histològica accidental del tumor en $\leq 5\%$ del teixit ressecat per RTU.
T1b	Troballa histològica accidental del tumor en $> 5\%$ del teixit ressecat per RTU.
T1c	Tumor identificat mitjançant biòpsia amb agulla per PSA elevat.
T2	Tumor confinat a la pròstata.
T2a	El tumor compromet \leq de la meitat d'un lòbul.
T2b	El tumor compromet $>$ de la meitat d'un lòbul, però no els dos.
T2c	El tumor compromet ambdós lòbuls.
T3	El tumor sobrepassa la càpsula de la pròstata.
T3a	Disseminació extracapsular (unilateral o bilateral).
T3b	El tumor envaeix les vesícules seminal.
T4	El tumor envaeix les estructures adjacents que no són les vesícules seminals.

Patològic (pT) (Precisa de la peça quirúrgica per poder-se realitzar):

pT2	Confinat a l'òrgan.
pT2a	Unilateral, \leq de la meitat d'un lòbul.
pT2b	Unilateral, compromet $>$ de la meitat d'un lòbul, però no ambdós.
pT2c	Malaltia bilateral.
pT3	Disseminació extra prostàtica.
pT3a	Disseminació extra prostàtica o invasió microscòpica del coll de la bufeta. ^c
pT3b	Invasió de la vesícula seminal.
pT4	Invasió del recte, els músculs elevadors o la paret pèlvica.

Ganglis limfàtics regionals (N):

<i>Clínica</i>	
NX	No s'han avaluat.
N0	No hi ha metàstasis en el/s gangli(s) limfàtic(s) regional(s).
N1	Hi ha metàstasis en el/s gangli(s) limfàtic(s) regional(s).
<i>Patològica</i>	
pNX	No hi ha mostra dels nòduls regionals.
pN0	No hi ha ganglis regionals positius.
pN1	Hi ha metàstasis en el/s gangli(s) limfàtic(s) regionals.

Metàstasis a distància (M):

M0	No hi ha metàstasis a distància.
M1	Hi ha metàstasis a distància.
M1a	Gangli(s) limfàtic(s) no regional(s).
M1b	Ós.
M1c	Altres localitzacions diferents a ganglis limfàtics no regionals o Ós.

Grups pronòstics:

Grup	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤ 6
	T2a	N0	M0	<10	≤ 6
	T1-2a	N0	M0	X	X
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 <20	≤ 6
	T2a	N0	M0	≥10 <20	≤ 6
	T2a	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤ 7
	T2b	N0	M0	X	X
IIB	T2c	N0	M0	Qualsevol	Qualsevol
	T1-2	N0	M0	≥20	Qualsevol
	T1-2	N0	M0	Qualsevol	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Qualsevol	Qualsevol
IV	T4	N0	M0	Qualsevol	Qualsevol
	Qualsevol T	N1	M0	Qualsevol	Qualsevol
	Qualsevol T	Qualsevol N	M1	Qualsevol	Qualsevol

Taula 3. Traduït del AJCC: *Prostate*. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68.

Especial importància pel nostre treball té la conclusió a la que arriben Monda i cols., suggerint que el PSA rutinari no permet distingir els càncers de pròstata en estadi T1a de la hiperplàsia benigna de pròstata, i que per tant, no és capaç de reduir la prevalença d'aquesta neoplàsia (87).

El PSA va ésser aprovat per la FDA l'any 1994 per a l'*screening* del càncer de pròstata, després de publicar-se el 1993 un treball del grup de Catalunya (40). Segons aquest autor, més del 90% de càncers detectats en base a l'increment del PSA, eren presents bilateralment (i per tant, amb un relativament alt volum) o amb un Gleason > 5, és a dir, susceptibles de ser clínicament significatius. Per altra banda, la majoria

de pacients que presentaven quantitats mínimes de tumor durant l'estudi (càncers no palpables, o amb tumor ben diferenciat que afectava menys de mig cilindre a la biòpsia) resultaven posteriorment sobreestadiats quan s'obtenia la peça de prostatectomia. També es posa de manifest que l'ús combinat del PSA i del tacte rectal dona lloc a un major nombre de biòpsies per cas, de malaltia òrgan-confinada que no pas fent l'*screening* amb el PSA tot sol. La taxa de biòpsies amb el PSA sol és del 9%, mentre que la taxa de biòpsies amb tacte rectal i PSA és de l'ordre del 20%. Això és degut a que els càncers palpables són més susceptibles d'haver disseminat més enllà de la pròstata, que no pas els càncers no palpables associats a elevacions mínimes de PSA (88).

Això, com hem dit, va implicar augmentar la proporció de pacients diagnosticats en estadis localitzats i va reduir dràsticament el diagnòstic de la malaltia disseminada. Avui en dia, només el 3% dels càncers es diagnostiquen quan són disseminats, mentre que a l'era pre-PSA fa 30 anys, rondava entorn el 40%. Posteriorment es van començar a veure les limitacions d'aquest marcador. Thompson et al.(89), van observar una incidència progressiva de càncer de pròstata en homes amb PSA inferior a 4ng/mL. Obtenint càncer a la biòpsia en un 6% d'homes amb PSA <1 ng/ml i prop de 25% amb un PSA entre 3 i 4 ng/ml. Aquests estudis van evidenciar la limitació en l'especificitat del PSA.

Posteriorment a considerar la xifra de 4 ng/ml per determinar aquells pacients tributaris de biòpsia, apareix un estudi que conclou que, el càncer curable és poc probable que passi desapercebut si es mesura el PSA cada 2 anys, tractant-se de pacients amb nivells de PSA inferiors a 2 ng/ml i tacte rectal normal. Per tant, en pacients amb tacte rectal normal, la determinació de PSA s'ha de realitzar anualment per aquells individus amb nivell de PSA per sobre de 2,5 ng/ml i es pot realitzar bianualment per aquells amb PSA inferior a 2,5 ng/ml (86). Més endavant apareix un article de Catalunya on es fixa com a xifra de tall per a realitzar la biòpsia de pròstata el 2'5 ng/mL (90), no sense aixecar polèmica dins de la comunitat urològica. Més tard, Fowler i cols., publiquen un estudi en el que es posa de relleu que almenys el 30% de pacients amb PSA superior a 10 ng/ml i biòpsia de la zona perifèrica negativa,

tenen càncer de pròstata. En el 50% d'aquests casos, el càncer es troba localitzat a la zona transicional, i per tant, és important realitzar biòpsies d'aquesta zona, segons aquest autor (91).

Donada doncs, la important manca d'especificitat del PSA, sobretot pel grup de pacients que en presenten uns nivells situats entre 4 i 10 ng/ml, i degut al gran solapament existent en aquests nivells de PSA entre la hiperplàsia benigna de pròstata i el càncer de pròstata, s'han utilitzat nous paràmetres que empren el PSA.

Densitat de PSA. Paràmetre que en corregeix la xifra en funció del volum prostàtic. És el quocient resultant de dividir el PSA total per el volum prostàtic mesurat per ecografia transrectal. Si la xifra és elevada, implica una major probabilitat que existeixi càncer de pròstata. Va ser introduït per Benson el 1992 (92). La utilitat d'aquest valor el trobem sobretot en pacients amb pròstates de volum elevat, i xifres de PSA d'entre 4 i 10 ng/ml i amb tacte rectal no sospitosos. La seva limitació és: mesurar adequadament el volum prostàtic ja, que no deixa de ser una estimació, pel fet que la relació epitelí/estroma prostàtic varia entre subjectes. Existeix també la densitat de PSA de la zona transicional (93), que té en compte només el volum de la zona de transició, on es localitza bàsicament la hiperplàsia, i pretén millorar l'especificitat de la detecció del càncer de pròstata.

Velocitat de PSA. És el resultat de monitoritzar els canvis de PSA en el temps. S'han detectat diferències estadísticament significatives en la velocitat de PSA, en els pacients amb hiperplàsia benigna de pròstata i càncer prostàtic des de 9 anys abans del diagnòstic de la malaltia. Perquè pugui ésser valorable, és precís almenys 3 determinacions de PSA en 2 anys o separades de 12 a 18 mesos. Es considera que una velocitat de 0,75 ng/ml/any o superior és altament suggestiva de càncer. Inclús quan el valor del PSA total no és alt, un increment ràpid suggereix la presència d'un càncer de pròstata. Les limitacions que presenta són: dificultat per calcular-la, que el PSA no és càncer específic, i que varia de forma important en diferents determinacions en el temps.

Estudis recents han senyalat que aquest paràmetre ha perdut valor com a marcador específic en el càncer de pròstata (94).

Intervals de PSA segons edat. El PSA total no considera els canvis de volum relacionats amb l'edat, deguts al creixement de l'adenoma de pròstata. És per això i com s'ha indicat anteriorment, que es precís relacionar la xifra de PSA amb l'edat del pacient, amb la finalitat de diagnosticar pacients més joves i poder-los oferir tractaments radicals, i en casos de pacients més grans, en canvi, guanyar en especificitat i estalviar biòpsies innecessàries. Oesterling (95) és el primer que estableix aquest concepte. (Anteriorment s'ha fet esment als diferents intervals de PSA ajustats per edat segons les darreres dades de les guies clíniques actuals).

PSA lliure. La probabilitat de tenir un càncer de pròstata augmenta a mesura que disminueix el percentatge de PSA lliure. El percentatge de PSA s'utilitza per augmentar la sensibilitat de la detecció del càncer quan es troba en valors normals, i per augmentar-ne l'especificitat quan el PSA total està elevat (4-10 ng/ml). Ja a l'inici de la introducció d'aquest paràmetre, Catalona conclou en un estudi multicèntric on es determina que les biòpsies innecessàries es podien reduir un 20%, mantenint el 95% de taxa de detecció de càncer en pacients amb PSA entre 4 i 10 ng/ml (96). En un article publicat, el 2009 on s'avaluen altres paràmetres, Vilanova et al conclouen que la precisió de la determinació de PSA lliure en pacients amb sospita de càncer de pròstata és del 78,8% (97).

PSA-ACT. El complex PSA- α 1-antiquimiotripsina s'ha utilitzat per millorar la detecció del càncer de pròstata. Els nivells del complex PSA-ACT estan augmentats en pacients amb aquest càncer, en comparació amb els que no en tenen. De moment no ha tingut èxit quan a superar els marcadors ja existents (98).

1.6.2.2 PCA-3

També anomenat DD3, és un gen que expressa un ARN no codificant. PCA3 només s'expressa en teixit de la pròstata humana, i el gen està altament sobreexpressat en

el càncer de pròstata. A causa del seu perfil d'expressió restringit, l'ARN de PCA3 és útil com a marcador tumoral (99).

L' avantatge és que es pot mesurar en mostres d'orina, i és possible que una combinació de diversos biomarcadors urinaris reemplaci PSA en el futur (100). En comparació amb els nivells sèrics de PSA, els de PCA3 tenen una menor sensibilitat però una major especificitat i un millor valor predictiu positiu i negatiu. És independent del volum de la pròstata, el PSA, en canvi, no ho és (101, 102).

Ha demostrat ser útil per predir la presència de malignitat en els homes sotmesos a biòpsia repetida de pròstata (102,103), la qual cosa significa que podria ser clínicament útil per a un pacient en qui el tacte rectal i el PSA en suggerissin un possible càncer, però la primera biòpsia de pròstata donés un resultat normal. Això passa en aproximadament el 60% dels casos, i en les proves de repetició, del 20 al 40% tenen un resultat anormal a la següent biòpsia. Altres usos que s'estan estudiant per al PCA3 inclouen la seva correlació amb les característiques adverses del tumor, com el volum del tumor, grau (Gleason) o l'extensió extracapsular. Aquests estudis fins ara han donat resultats contradictoris (105,106).

Un estudi fet pel departament de Recerca i Qualitat en Sanitat dels Estats Units, després de l'exclusió de sis estudis amb una forta probabilitat de què les dades fossin duplicades i, considerant la base de criteris d'estratificació de risc (KQ 3) per tipificar i avaluar els estudis analitzats, observa que: Tots els estudis van ser de mala qualitat. La comparativa de PCA3 i de PSA total estava subjecte a biaixos d'espectre, verificació i presa de mostres. Observen també que PCA3 és més discriminatòria per a la detecció de càncers, i que PCA3 i PSA són predictors relativament independents. No obstant això, la solidesa de les proves és baixa. Per a la presa de decisions de tractament en homes amb biòpsia positiva, en totes les comparacions dels resultats de salut a mitjà i llarg termini, es va trobar que la força de l'evidència era insuficient (107).

Segons les *guidelines* 2013 de la EAU, la indicació principal del PCA3 és actualment determinar quins pacients amb biòpsia prostàtica prèvia negativa són candidats a repetir-la.

1.6.2.3 Reacció en cadena de polimerasa de la transcriptasa inversa del PSA (RT-PCR).

La PCR és una tècnica de biologia molecular que amplifica seqüències d'àcids nucleics en milions de còpies d'ADN. La RT-PCR utilitza com enzim la transcriptasa inversa per convertir l'ARN en ADN, i posteriorment amplifica l'ADN mitjançant la PCR. L'aplicació d'aquesta tècnica s'ha dirigit bàsicament a l'estadiatge del càncer de pròstata, per detectar disseminació extraprostàtica de la malaltia, de manera que el PSA circulant, s'ha detectat per PCR en el 88% de pacients amb metàstasis conegudes. Els falsos positius són extremadament rars amb aquesta tècnica, mentre que els resultats negatius són més controvertits, donat que s'han descrit fins a un 30% de RT-PCR negatius que posteriorment van presentar recidives ganglionars. Aquest mètode no s'ha imposat quan a la detecció precoç del càncer de pròstata, ja que en aquests nivells de PSA, no s'ha demostrat que sigui superior a l'avaluació del PSA tot sol.

1.6.3 Proves d'Imatge

1.6.3.1 Ecografia Prostàtica Transrectal i Biòpsia Eco dirigida.

Es va introduir a principis dels 80 i com totes les tècniques, ha evolucionat, especialment pels canvis tecnològics que han sofert les sondes d'exploració, que de freqüències inicials de 3,5 a 4 MHz, han passat a ser actualment superiors a 13 MHz. Fet que equival a un augment molt important de la resolució espacial. En el cas de l'ecografia transrectal s'utilitzen de 5 a 7 MHz. Al mateix temps s'han desenvolupat els equips amb nova tecnologia com doppler-color, power-doppler, contrast vascular i imatge 3D. Aquesta evolució va permetre redescobrir l'anatomia zonal de McNeal (4).

L'ecografia transrectal habitualment s'usa amb els següents propòsits:

- Identificar lesions no palpables per biòpsia.
- Dirigir biòpsies prostàtiques. (farem referència a l'accés transrectal tot i que també es pot realitzar transperineal)
- Determinar el volum prostàtic.

L'ecografia, al visualitzar la pròstata, diferencia clarament dues parts: una zona perifèrica hiperecoica, on es localitzen el 70% de les neoplàsies i una zona central, on es veu la glàndula central, que és hipoecoica i conté les zones central i transicional, en ella s'hi localitzen el 30% de càncers.

Al voltant de la pròstata s'observa el fascicle neurovascular (a les 5 i les 7 h). Les vesícules seminals s'observen hipoecoiques i simètriques, i els conductes ejaculadors s'han d'observar com a estructures lineals i hipoecoiques (108).

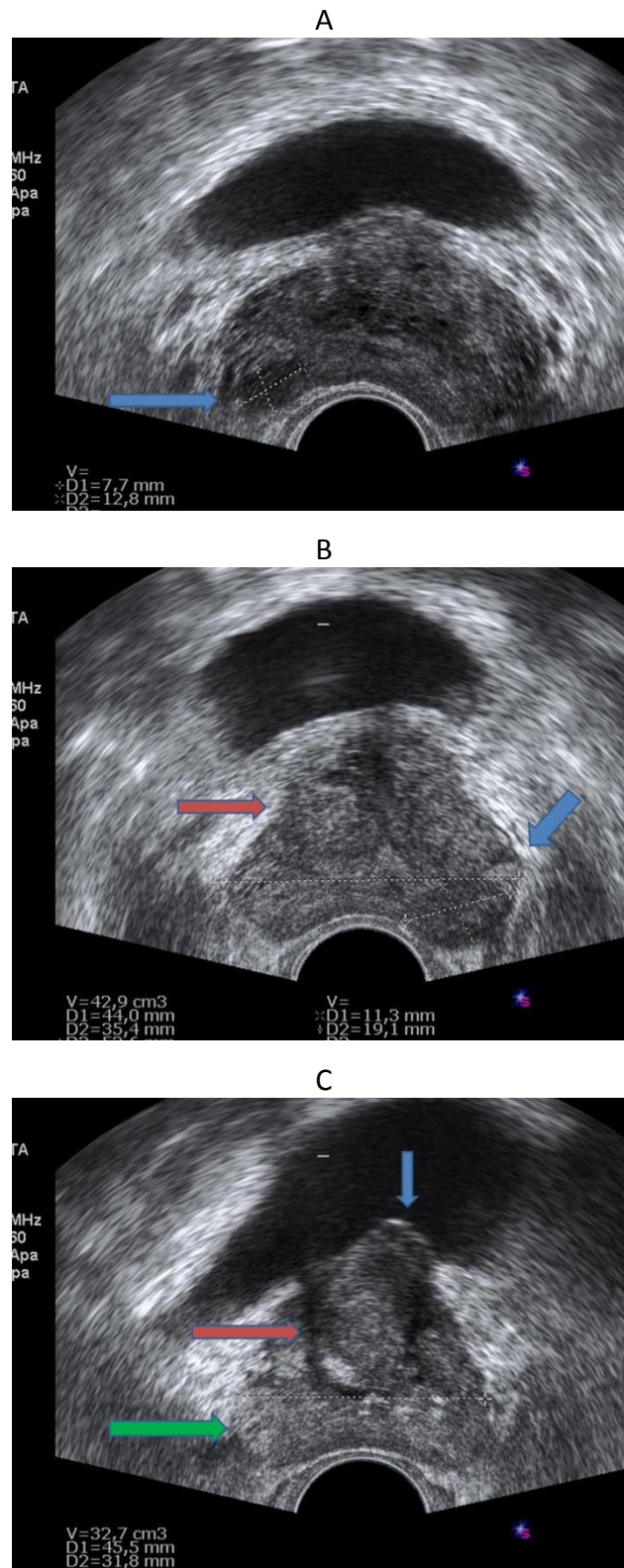


Figura 2. A) Ecografia transrectal mostrant (fletxa blava) lesió hipoeicoica ubicada a la glàndula perifèrica prostàtica al lòbul dret, la biòpsia d'aquesta lesió va resultar positiva per adenocarcinoma de pròstata Gleason 3+3. B) Ecografia transrectal on s'observa (fletxa vermella) la glàndula central prostàtica amb la zona transicional, i la glàndula perifèrica. S'observa una línia hipoeicoica (fletxa blava) que correspon a la càpsula quirúrgica que separa ambdues zones. A la glàndula perifèrica també es pot veure una àrea hipoeicoica. C) (Fletxa verda) Glàndula perifèrica heterogènia. Glàndula central amb lòbul mig prominent (fletxa vermella). Zona hipoeicoica corresponent a la càpsula quirúrgica.

La forma per detectar el càncer prostàtic, en els casos en que és possible, és visualitzen àrees com a zones hipoecoiques. S'ha de tenir en consideració però, que tan sols entre un 15-20 % de les lesions hipoecoiques visualitzades corresponen a teixit neoplàsic. Quan més gran sigui l'àrea de la zona hipoecoica, més probable és que es correspongui amb teixit cancerós. El tumors es poden mostrar hipoecoics (60-70%), isoecoics (40%) o hiperecoics de forma excepcional (109).

El criteri que es segueix actualment, és que tot realitzant les puncions segons els diferents protocols que s'explicaran breument a continuació, la majoria de lesions visibles per ecografia i superiors a 5 mm. de diàmetre haurien de ser biopsiades (110). Les lesions a la glàndula central són més difícils de localitzar degut a la major hipocogenicitat i heterogeneïtat d'aquesta zona, així com pels canvis hiperplàtics. De totes maneres, l'evidència d'asimetries a la glàndula central és un signe sospitos i requereix biòpsia.

Al considerar d'una forma pragmàtica, que normalment el càncer de pròstata no es pot detectar de *visu* mitjançant l'ecografia transrectal, per tal de poder obtenir mostres de teixit prostàtic i rendibilitzar al màxim les puncions, el que es practica són biòpsies sistemàtiques de la zona perifèrica i de la zona central de cada costat. S'han utilitzat varis models de punció. Es va iniciar primerament el model per sextants, que dirigia 3 biòpsies a cada lòbul prostàtic a la zona perifèrica. Posteriorment es va aplicar el protocol per octants, on també s'obtenia teixit de la glàndula central i a posteriori, es van implementar protocols amb 10 i 12 puncions, així com protocols de biòpsies per saturació on se'n arriben a realitzar 24.

Esquemes de biòpsies prostàtiques transrectals:

Biòpsia per sextants: Introduïda per Hodge el 1989 i model de referència durant molt temps (111).

Biòpsia de les 5 regions: apareix com a conseqüència de la necessitat d'ampliar les mostres obtingues de la zona perifèrica. És una biòpsia per sextants + 2 puncions més a cada lòbul de la zona més perifèrica i tres puncions de la zona medial (112).

Biòpsia per sextants X 2: Ho proposa Levine et al. (113) Consisteix en realitzar de cop 12 puncions, segons l'esquema clàssic.

Biòpsia de 11 puncions: És una biòpsia per sextants + 1 punció a la zona transicional de cada hemi-pròstata, 2 puncions dels corns laterals d'ambdós lòbuls, i una altra de la zona més medial.

Biòpsia de 8 puncions: És la biòpsia de les 5 regions, eliminant les puncions medials.

Biòpsies per saturació: (segones biòpsies). Concepte introduït per Stewart et al. el 2001 (114).

Biòpsia de 12 puncions: Introduïda per Singh et al (115). Consisteix en la biòpsia per sextants + tres cilindres de les zones laterals.

Biòpsies transperineals: Crawford et al. es practica sota anestèsia. (116).

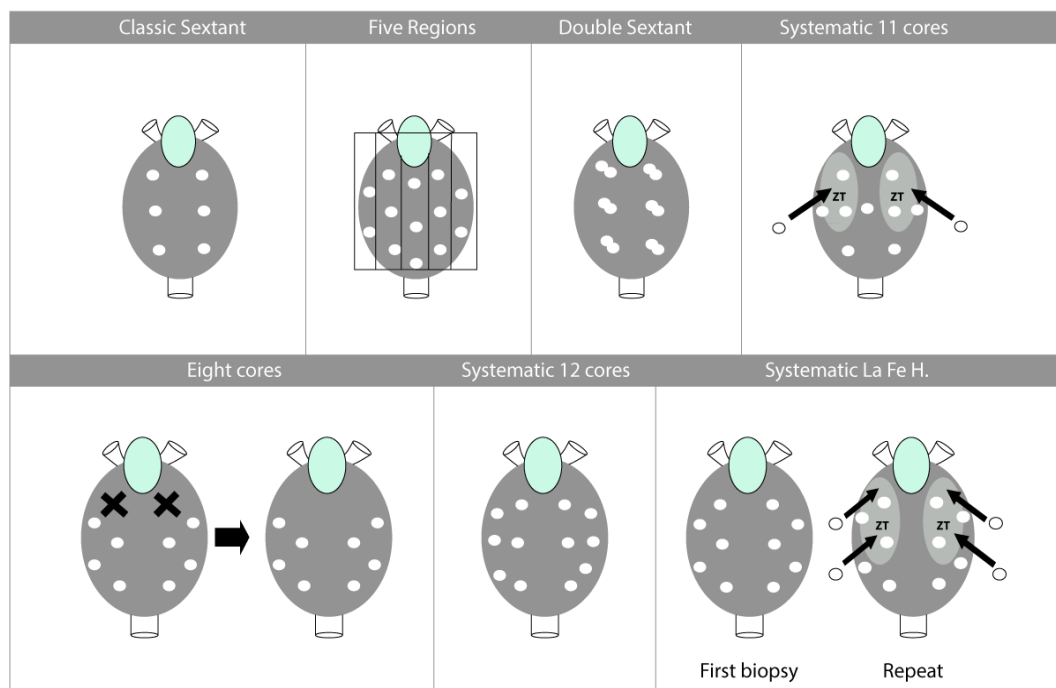


Figura 3. S'observen els diferents esquemes abans esmentats i l'esquema que proposa el grup de l'Hospital de la Fe de València. (117)

Pel que fa la determinació del volum prostàtic per ecografia transrectal, Stamey i cols. proporcionen la fórmula que més s'aproxima a la realitat després de comparar 15 mètodes diferents per fer-ne el càlcul, i conclouen que la millor estimació del volum prostàtic per ecografia transrectal depèn del pes de la mateixa: i es fa agafant

el diàmetre transversal o anteroposterior (118). Per altra banda, aquests mateixos autors (119) afirmen també, que els mètodes que permeten realitzar una bona estimació del volum prostàtic són inadequats per a la determinació del volum tumoral. Tots els mètodes de càlcul, segons aquests autors, subestimen el volum tumoral per ecografia, i per tant, no són aplicables en la pràctica clínica. S'ha de tenir en consideració que l'ecografia en si és una tècnica, tècnic dependent. Un estudi de Mottet i cols. compara la variabilitat de l'ecografia transrectal entre diferents metges amb àmplia experiència, en la decisió de realitzar biòpsies i de les lesions a biopsiar. En aquest estudi s'observa una alta variabilitat en la descripció de patrons ecogràfics entre els diferents metges, per la qual cosa cal qüestionar l'exactitud diagnòstica de la prova. Segons aquests autors, això explica la necessitat de biopsiar qualsevol lesió sospitosa i d'afegir biòpsies randomitzades per augmentar-ne la taxa de detecció (120). S'ha demostrat, que el mètode de la biòpsia per sextants deixa sense detectar d'un 20 a un 35% de càncers, en comparació amb tècniques més agressives en les quals es millora fins a un 20% la taxa de detecció del càncer, en augmentar-ne el nombre de mostres. Obek, Soloway i cols. demostren que només en el 26% de casos el tumor estava confinat en el lòbul en que la biòpsia era positiva (64).

Entrant a considerar la glàndula central, tema principal d'aquest treball, l'any 2000 es considerava que la biòpsia de la zona de transició estava només indicada en pacients amb una alta sospita de càncer de pròstata, amb elevació persistent del PSA i amb biòpsies prèvies sistemàtiques per sextants negatives, ja que l'eficàcia de la biòpsia de la zona transicional de forma rutinària en la primera biòpsia és molt baixa. Per tant, es reservava aquesta tècnica a pacients sotmesos a biòpsies repetides per elevacions persistents del PSA o velocitat de PSA > 0,75 ng/ml/any (121-125). En aquests pacients, Ketch i cols. obtenen un 10% de detecció de càncer en la zona transicional (123). Posteriorment es va introduir en tots els esquemes de punció tal i com ja hem vist. A les *Guidelines 2013* de la EAU amb un nivell d'evidència 1b, recomanen que les biòpsies de la zona transicional es reservin per aquells casos de pacients amb biòpsies prèvies negatives.

Quan al diagnòstic de càncer a la glàndula central també s'ha utilitzat la pràctica d'una resecció transuretral (RTU) de pròstata en aquells casos de pacients amb PSA persistentment elevat i biòpsies de pròstata negatives, normalment més d'una (126). Aquesta estratègia segons les *guidelines* de 2013 de la EAU, és una decisió errònia donat el poc rendiment que té. El nivell d'evidència amb que ho afirmen és 2A.

En resum, doncs, l'ús de la tècnica de biòpsia sistemàtica ecodirigida ha mostrat la seva eficàcia a l'hora de proporcionar un millor mostreig de la pròstata i un increment de biòpsies positives, en comparació amb les biòpsies dirigides amb el tacte rectal. De totes maneres, aquesta tècnica de biòpsia no deixa de ser, en el fons, un tipus de mostreig, i per tant, teòricament, poden passar càncers clínicament significatius desapercebuts en un percentatge no poc important. No cal oblidar però, que és una tècnica de disponibilitat universal i de baix cost.

1.6.3.2 Imatge Doppler

L'evolució de la tècnica d'ultrasons en escala de grisos va fer possible la introducció del doppler color l'any 1993. Aquesta opció permet detectar les estructures vasculars degut a la detecció de partícules en moviment. Malgrat tot, però, tot i l'optimisme inicial d'aquesta opció tècnica, i degut a que el càncer de pròstata té augmentada la densitat microvascular, les dades publicades no aconsegueixen mostrar una millora en la detecció d'aquesta malaltia, especialment en el seu inici, com bé publica Rifkin i cols. (127).

Una evolució del doppler color és el *power doppler*, que té augmentada en 3 i 4 vegades la capacitat de detectar el flux en petits vasos en comparació amb el doppler color. De totes maneres, les dades més recents tampoc indiquen que el *power doppler* aporti cap informació addicional que pugui augmentar l'eficàcia de les biòpsies comparant-la amb l'ecografia transrectal en escala de grisos (128).

1.6.3.3 Contrast vascular

Les limitacions de les tècniques doppler han fet desenvolupar mitjans de contrast endovascular per millorar la detecció del flux vascular. Aquest contrast endovascular

està format per microbombolles, que amb l'aplicació dels ultrasons es destrueixen i permeten millorar la detecció de la perfusió vascular. Els estudis inicials mostren una millora significativa en la capacitat de detectar el càncer de pròstata utilitzant el contrast (129).

1.6.3.4 Imatge 3D

La tècnica d'ecografia transrectal en 3 dimensions (3D) amb equips de recent desenvolupament, permeten fer reconstruccions volumètriques a partir de l'adquisició seriada d'imatges en 2D. Aquesta opció tècnica, podria reduir la variabilitat de interpretació inter i intraobservador i proporcionar informació més fiable de la localització, mida, i extensió del càncer. Les dades inicials mostren un moderat optimisme degut a que existeixen series amb una bona fiabilitat: el 88%, d'altres de més moderades tenen uns resultats del 50% (130).

1.6.3.5 Elastografia

És una tècnica incorporada recentment que avalua l'elasticitat dels teixits per a detectar-hi tumors. El teixit neoplàsic normalment és més rígid que el teixit normal. Quan es realitza una compressió mecànica o es transmet una vibració sobre aquest, si aquest és neoplàsic, es deforma menys que el teixit sa que l'envolta. Aplicant aquest principi, amb un aparell d'ultrasò es pot realitzar un elastograma, és a dir, registrar com es comporta un teixit quan se li aplica una vibració. A l'hora de generar les imatges, el que es fa, és correlacionar les pre-compressió amb les post-compressió, observant si s'hi produeixen canvis de posició, es pot extrapolar la presència d'un teixit anormal, probablement neoplàsic. Segons un parell d'estudis recents, l'elastografia té una sensibilitat del 63%, una especificitat del 91%, un valor predictiu positiu del 69.4% i un valor predictiu negatiu del 91% (131,132).

Segons les darreres *guidelines* de la EAU, la considera una eina per a poder diagnosticar el càncer de pròstata, però no en fa una clara recomanació, inclinant-se per altres tècniques que ja hem descrit o es descriuran a continuació.

1.6.3.6 Tomografia Axial Computeritzada (TC)

La tècnica de TC abdomino-pèlvic es considera una tècnica no indicada per a l'estudi del pacient amb càncer de pròstata. A part de l'escassa fiabilitat en detectar teixit neoplàsic, l'eficàcia en l'estadiatge del càncer de pròstata és molt baixa i únicament permet valorar adenopaties (133). Encara que l'evolució de la tecnologia del TC multidetector ha permès millorar la resolució dels estudis pèlvics, no és suficient per millorar la fiabilitat en l'estadiatge del càncer de pròstata d'altres tècniques, tal i com veurem més endavant amb la ressonància magnètica. La TC permet únicament detectar en ocasions, el tumor localment avançat (estadiatge T3 o T4). La seva eficàcia en l'estadiatge prequirúrgic del pacient clínicament de risc baix o moderat és molt poca; inclòs en la predicció d'afectació ganglionar (134).

1.6.3.7 PET-TAC:

La tomografia per emissió de positrons / tomografia axial computeritzada amb ^{11}C -Colina i ^{18}F -Colina, es va posicionar com una promesa esperançadora en el diagnòstic i estadiatge del càncer de pròstata. Normalment aquesta tècnica en altres parts de l'economia humana es practica amb l'anàleg de la glucosa ^{18}F -fluorodeoxyglucosa (18FFDG). Actua aprofitant-se de l'alta necessitat que tenen les cèl·lules tumorals de glucosa. Inferint aquest metabolisme captat per càmeres que detecten la radioactivitat del traçador sobre una tomografia axial computeritzada, permet fer una localització anatòmica molt acurada.

Neoplàsies com tumor de pàncrees, tumors carcinoides, tumors renals ben diferenciats i el càncer de pròstata, no presenten un augment de captació de glucosa que destaquï del teixit del voltant, per tant aquest traçador es va veure que no era útil.

Així van aparèixer els traçadors ^{11}C -choline i ^{18}F -choline, que aprofiten l'elevat recanvi cel·lular i l'increment de la colina per detectar cèl·lules prostàtiques neoplàsiques. Hara et al van ésser els primers en descriure l'ús del ^{11}C -choline PET(135), obtenint una sensibilitat del 55-100%, una especificitat del 43-87% i una

precisió del 60-84%. Posteriorment Martorana et al, van veure la importància de la mida de la lesió a l'hora de detectar regions amb càncer, demostrant que si la lesió era superior a 5mm. la sensibilitat era del 83% però si era inferior a 5mm la sensibilitat davallava fins el 4% (136).

Quan a la correlació amb el PSA, grau tumoral o escala de Gleason, no hi ha cap estudi que la correlacioni d'una manera fefaent. Per la present, el PET/ TAC no té actualment un paper en el diagnòstic inicial del càncer de pròstata. S'ha vist que té un possible paper, en casos en que hi hagi sospita de metàstasi en pacients d'alt risc.

1.7. RESSONÀNCIA MAGNÈTICA PÈLVICA I TRANSRECTAL

1.7.1 Ressonància Magnètica (RM).

La imatge per Ressonància Magnètica proporciona un contrast molt gran entre els diferents teixits que integren l'anatomia humana, motiu pel que ha esdevingut molt útil en els camps de: neurologia, aparell múscul-esquelètic, sistema cardiovascular, així com en el de la detecció i el seguiment de càncers. Utilitza un potent camp magnètic per alinear la magnetització nuclear dels àtoms, que normalment són d'hidrogen, en les molècules d'aigua del cos. Els camps de radiofreqüència s'utilitzen per alterar sistemàticament l'alineació d'aquesta magnetització, causant que els nuclis d'hidrogen produeixin un camp magnètic de rotació detectable per l'escàner. Aquest senyal pot ser manipulat per altres camps magnètics per a crear la informació suficient per a construir una imatge del cos (137). Aquesta és una tecnologia relativament nova. La primera imatge de RM es va publicar el 1973 (138), i la primera imatge d'una secció transversal d'un ratolí viu es va publicar el gener del 1974. Els primers estudis realitzats en humans van veure la llum el 1977 (139), i va ser el 1980 quan es va realitzar la primera RM cerebral. A Espanya, la primera imatge de RM es va obtenir el 14 de desembre de 1983 en el Centre Diagnòstic Pedralbes (Barcelona). La seva aparició ha suposat una revolució en el diagnòstic mèdic, i avui dia és considerada una eina essencial i imprescindible. L'evolució de la tècnica ha fet possible que actualment, la RM tingui múltiples indicacions en l'estudi de diferents patologies de tots els sistemes de l'organisme humà, incloent-hi les de la pròstata. En aquest camp, Hricak i cols. descriuen la primera imatge de la pelvis en RM (140) i la seva possible utilitat en el càncer de pròstata. El fet d'implementar la tècnica amb una bobina endorectal (141) n'optimitza la resolució espacial de la imatge i la rendibilitat de la prova. La tècnica de RM endorectal consisteix en introduir una bobina d'aquest tipus (**Figura 4**) pel recte quedant en contacte amb la glàndula prostàtica. Seguidament, s'insufla amb uns 100cc d'aire que permeten millorar l'acoblament de la bobina, la qualitat i el contrast del senyal de ressonància.



Figura 4: Bobina Endorectal

La primera aproximació de la RM en el càncer de pròstata va mostrar uns resultats de poca fiabilitat (69%), utilitzant la bobina de cos en l'estadiatge del tumor (142). Eren uns resultats que no diferien significativament dels obtinguts amb l'ecografia endorectal, però més tard, utilitzant la bobina endorectal en ressonància magnètica, la fiabilitat diagnòstica va mostrar uns resultats inicials esperançadors del 82% (143). Però dades posteriors, van mostrar uns resultats similars que utilitzant la bobina de cos, amb fiabilitat del 54% (144).

Durant els anys noranta, es van realitzar múltiples estudis per avaluar l'eficàcia de la RM endorectal en l'estadiatge del càncer de pròstata, amb variabilitat de resultats i fiabilitats més altes, d'un 82% a un 88% (145). Aquesta confiabilitat es corresponia a sensibilitats i especificitats d'un 51% a un 89% i d'un 67% a un 87%, respectivament. La literatura més recent però, segueix mostrant una àmplia variabilitat en la fiabilitat (50%-92%) de l'estadiatge del càncer de pròstata per RM.

En el metanàlisi publicat per Engelbrecht i cols el 2002 (146), tot i l'elevada especificitat en valorar el càncer òrgan-confinat i la seva extensió extra capsular s'hi mostren unes sensibilitats més baixes i una important variabilitat interobservador. És per això, que l'ús rutinari de la RM per l'estadiatge local segueix estant en controvèrsia. De totes maneres, amb els avanços tecnològics de la RM, avui en dia, es mostra com la tècnica d'imatge d'elecció en l'estadiatge del càncer de pròstata al mostrar un resultats més fiables que l'ecografia endorectal. Segons les darreres *guidelines* de l'Associació Europea d'Urologia (Any 2013), l'estadiatge local s'ha de

basar amb la RM. Se'n recomana la realització mitjançant bobina endorectal si es tracta d'un aparell de RM 1'5 Tesla (T) i es pot realitzar amb bobina de cos sencer en els casos d'aparells de 3T. En destaca la utilització per ser la tècnica d'imatge amb més precisió a l'hora de determinar si les lesions són unilaterals o bilaterals, l'afecció de les vesícules seminals i la determinació de si hi ha malaltia extraprostàtica. A les guies però, no s'hi fa esment d'aquesta tècnica, per a induir o ajudar al diagnòstic, sinó que centra la seva utilitat en l'estadiatge.

Si la RM ha adquirit l'estat actual en el càncer de pròstata ha estat per:

- La progressiva adquisició d'experiència.
- L'assentament d'uns criteris morfològics en interpretar les imatges de RM.
- La possibilitat d'implementar una tècnica morfològica amb tècniques funcionals. Segons les *guidelines* 2013 de la EAU, la RM endorectal amb espectroscòpia permet reduir la variabilitat en la interpretació de la imatge prostàtica i augmentar-ne la precisió.

A dia d'avui, tot i que tant les *guidelines* americanes com les europees encara són molt restrictives al respecte, la tendència és a incloure en l'estudi prostàtic amb RM l'estudi funcional per optimitzar-ne el rendiment.

1.7.1.1 Anatomia prostàtica per RM.

L'anatomia de la pròstata requereix realitzar seqüències T2 per veure en detall les zones prostàtiques descrites per McNeal (4). La seqüència T1 no permet diferenciar l'anatomia zonal de la pròstata al mostrar una senyal uniforme intermitja.

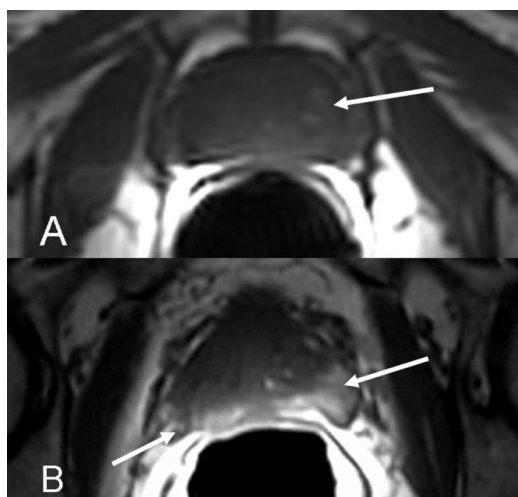


Figura 5. (Tall axial en T1 observant a A) zona isointensa difusa que no permet diferenciar la zona central de la perifèrica B) zones hiperintenses secundàries a hemorràgia post biòpsia, sense poder obtenir més detall anàtmic) (Reproducció amb permís de l'autor, extret de :Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Usefulness of magnetic resonance imaging in prostate cancer. Radiologia. 2010 Nov-Dec;52(6):513-24.

L'anatomia zonal de la pròstata canvia amb l'edat. La zona transicional, al presentar hiperplàsia benigna de pròstata, comprimeix la resta de la glàndula, tant la central com la perifèrica, delimitant així la zona de la càpsula quirúrgica, que s'identifica molt acuradament en T2. Les zones, central i transicional, formen en conjunt la glàndula central.

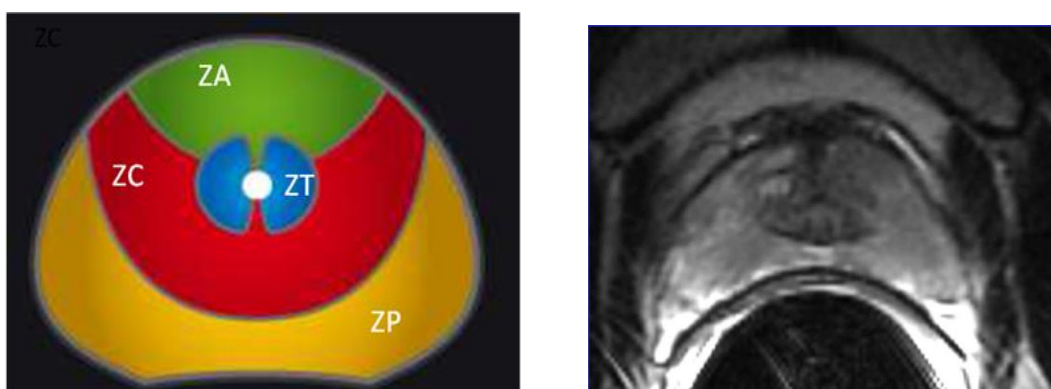


Figura 6. ZT. Zona transicional, ZP: Zona perifèrica, ZA: Zona anterior ZC: Càpsula quirúrgica U: Uretra. En un pacient d'uns 30 anys. A l'esquerre esquema, a la dreta imatge en seqüència T2.

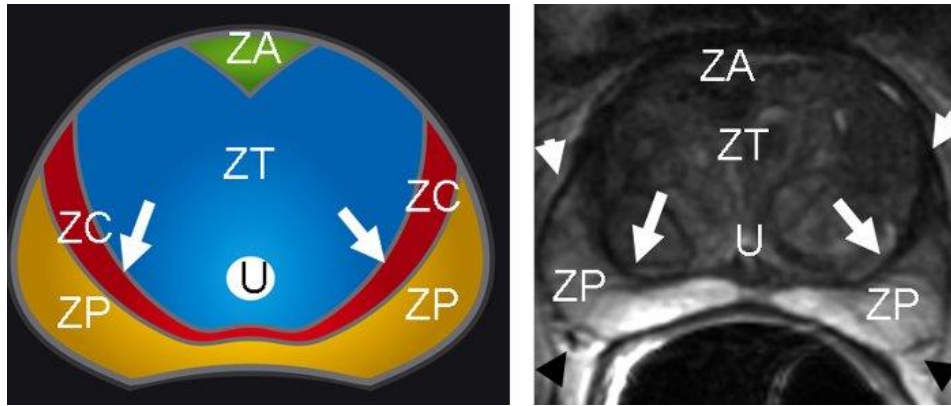


Figura 7. ZT: Zona transicional, ZP: Zona perifèrica, ZA: Zona anterior ZC: Càpsula quirúrgica U: Uretra. En un pacient d'edat superior als 65 anys. A l'esquerra, esquema, a la dreta, imatges en seqüència T2.

En T2 s'observa:

- Estroma fibromuscular anterior: baixa senyal.
- Zona perifèrica mostra: hipersenyat.
- Càpsula prostàtica: fina banda hipointensa que ressegueix la vora de la glàndula.
- Zona central: heterogènia.
- Zona transicional: heterogènia.

Aquestes dues darreres que integren la glàndula central en àrees d'adenomes, on es presenta degeneració mixoide, presentaran zones hipointenses que contrastaran respecte el teixit del voltant.

- Vesícules seminals: estructures vesiculars, hiperintens
- Plexe neurovascular es visualitza posterolateral a la glàndula prostàtica.

1.7.1.2 Càncer de pròstata per RM.

El càncer de pròstata generalment, mostra una zona de senyal hipointens en el context de l'hipersenyat homogènia de la glàndula perifèrica (147). La dificultat rau en el fet que no sempre el càncer es presenta com a hipointens. A nivell de la glàndula central encara hi ha més complicació, donat que ja per si mateix, el teixit no patològic és hipointens.

Les troballes que suggereixen la presència de càncer a la glàndula central són:

- hipointensitat difusa mal delimitada, sense la vora hipointensa que envolta els adenomes.
- Zones hipointenses que afecten i traspassen la càpsula quirúrgica.

La presència d'una pròstata amb una RM normal no n'exclou la presència de teixit neoplàsic. A la zona perifèrica també es presenten com a hipointenses la prostatitis, l'hemorràgia o els canvis de teixit prostàtic en pacients sotmesos a tractament hormonal. Això fa que sigui una tècnica sensible però poc específica. En casos de pacients amb grans hipertròfies de pròstata, la compressió a la que és sotmès el teixit perifèric, fa que encara sigui més complicat localitzar el càncer.

1.7.2 Ressonància Magnètica amb Espectroscòpia de pròstata (E).

A finals de la dècada dels 80 es va començar a estudiar aquesta tècnica, i posteriorment es va incrementar amb la implementació de bobines que oferien la possibilitat de practicar estudis morfològics i funcionals alhora. A més, la bobina endorectal, a part d'augmentar la resolució espacial, permet fer l'estudi específic de RM amb espectroscòpia.

El principi físic de la E consisteix en generar canvis energètics en els protons d'hidrogen de les molècules del cos humà. Dintre de camps magnètics, amb l'aplicació de polsos de radiofreqüència, es provoca que els spin dels mateixos s'alineïn. Quan desapareix el pols d'energia que els ha obligat a modificar el seu spin basal, aquest retorna a l'estat de menys energia. Depenent de en quina molècula es trobi a cada àtom, fa que aquesta atenuació variï i hi hagi una resolució entre les diferents estructures anatòmiques formades per determinades molècules, amb més o menys proporció. Aquests canvis d'energia, són posteriorment transformats en una senyal elèctrica, que mitjançant un procés informàtic, permeten produir una imatge de localització espacial, que és la imatge generada des d'un punt de vista morfològic. Els protons d'hidrogen de les diferents molècules tenen diferents freqüències (propietat coneguda com desplaçament químic). La tècnica de E permet obtenir una corba del senyal d'intensitat en relació a la freqüència (és a dir un

espectre) i la seva localització espacial d'un determinat vòxel (148). Això es tradueix en poder conèixer el perfil metabòlic d'un determinat vòxel de la glàndula.

L'eix x i y de l'espectre d'un vòxel representa la freqüència i intensitat, respectivament. L'eix x s'expressa en ppm (parts per milió), l'eix y no presenta unitats.

Els pics rellevants de l'espectre en la glàndula prostàtica són la colina, creatina i el citrat, els metabòlits més abundants en la glàndula, que es troben en situació de desplaçament d' aproximadament 3.2, 3.0 i 2.6 ppm (**Figura 8**), respectivament (149).

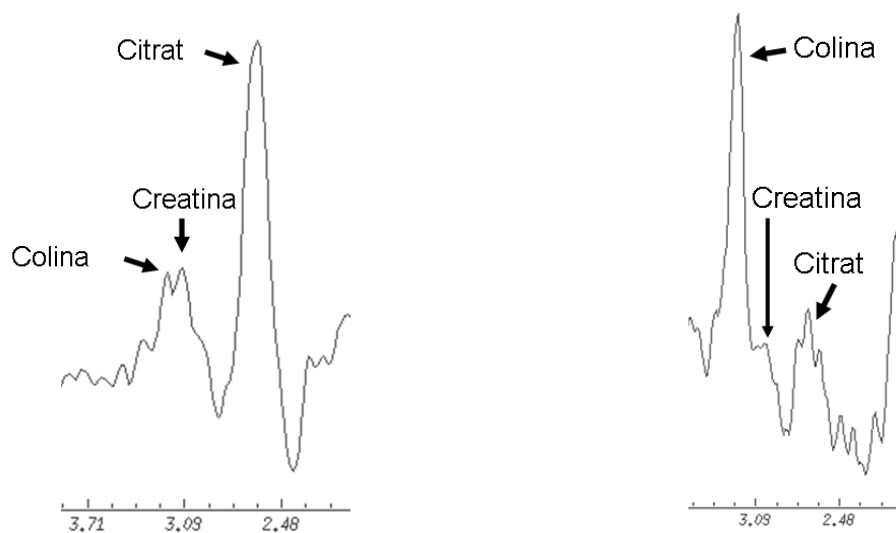


Figura 8: Corba d'espectroscòpia normal (esquerra) i amb càncer (dret) per RM

La localització en profunditat de la glàndula prostàtica, la seva complexa anatomia, i la variable localització del càncer en aquesta, fan necessàries unes condicions tècniques estrictes per obtenir una correcta sensibilitat de la E i una bona resolució espacial en les dades obtingudes. El progressiu desenvolupament d'aquest mètode ha fet possible utilitzar una tècnica en tres dimensions d'una gran part de la glàndula, fent-ne possible així l'anàlisi en la seva totalitat. Fins ara, en equips de 1.5 T es requeria l'ús de bobina endorectal, amb la incorporació d'equips 3T, això no és del tot imprescindible i a més, en possibilita una exploració més ràpida i còmoda.

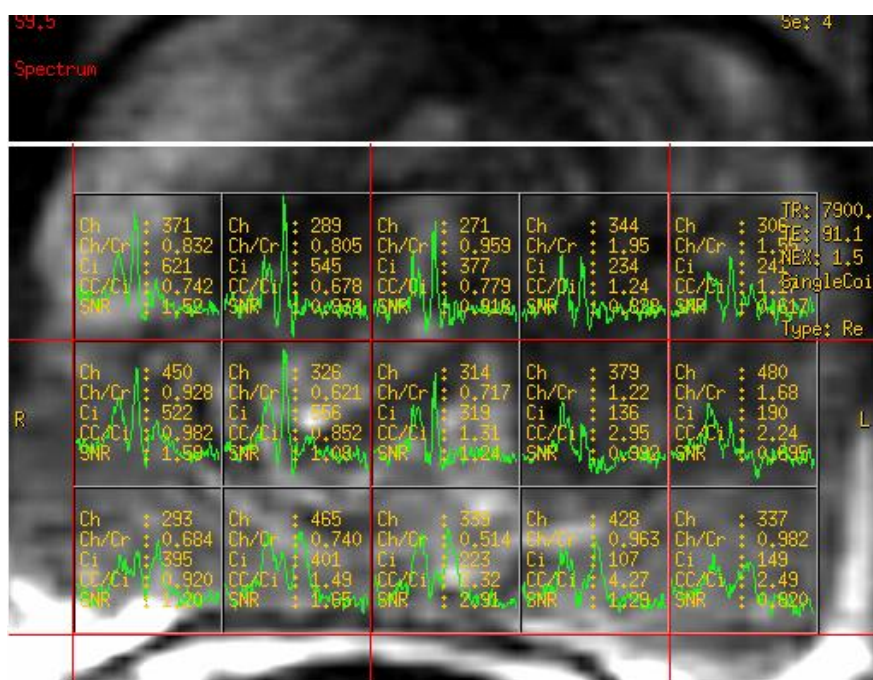


Figura 9. Esquema de la graella ubicada sobre una secció de la pròstata per avaluar quantitativament les zones d'interès amb espectroscòpia.

Un estudi de E de pròstata precisa de: resolució espacial de l'espectre amb una localització anatòmica precisa, poder correlacionar les imatges d'alta resolució en RM, i poder avaluar la pròstata de forma global.

La pròstata produeix gran quantitat de citrat, de 10 a 60 vegades més que en qualsevol altre teixit de l'organisme.

El 1954, Cooper e Imfeld estableixen que els nivells de citrat en el teixit prostàtic benigne (normal i hiperplàsic) són significativament superior que els nivells del teixit cancerós (150). Posteriorment Marberger, el 1962 afirma que es produeix una gran

disminució dels nivells de citrat en el teixit metastàtic del càncer de pròstata(151). Així doncs, trobem que en el teixit prostàtic no patològic es dibuixa una corba típica amb uns nivells elevats de citrat i intermitjos de colina en la zona perifèrica (152).

A la glàndula central, degut a la reducció en contingut cel·lular glandular, s'observa una reducció significativa de citrat en relació a la zona perifèrica (153), la qual cosa en dificulta la detecció de l'eventual càncer.

El teixit tumoral mostra un augment significatiu dels nivells de la colina prostàtica en la zona perifèrica i una reducció significativa dels nivells del citrat prostàtic. Això es deu als canvis metabòlics que expressen les cèl·lules malaltes al perdre la morfologia característica ductal que és on es produeix el citrat. Al teixit neoplàsic hi ha una reducció en la capacitat de producció i secreció de citrat (154). L'elevació dels nivells de colina en el càncer de pròstata, es deu a l'elevat recanvi cel·lular i els canvis en el contingut de la membrana cel·lular amb augment dels nivells dels precursors de la colina, fet que condiciona l'augment global d'aquesta.

A la glàndula central s'hi observa un cert solapament entre els nivells de citrat del teixit hiperplàsic d'aquesta zona i del càncer. Però també s'hi observen uns nivells significativament més elevats de colina del teixit neoplàsic que del de l'hiperplàsic, cosa que permet facilitar la diferenciació entre un càncer o un cas d'hipertròfia de pròstata de la zona en qüestió (156).

S'ha observat també, que els valors de l'índex de la colina + creatina / citrat (CC/C), mostren menys solapament entre el teixit hiperplàsic i el teixit de la glàndula perifèrica que no pas els valors individuals del citrat o la colina. Precisament, és la valoració d'aquest índex CC/C que s'ha mostrat com a realment fiable a l'hora de detectar el càncer de pròstata utilitzant RME en 3D (156). La inclusió de la creatina en aquest índex CC/C no condiciona alteracions, degut a que la creatina es manté constant en el teixit neoplàsic i en el normal. Els valors de referència més àmpliament utilitzats són els de Kurhanewicz i cols. (156), si més no a la zona perifèrica, donat que a la glàndula central, com veurem més endavant, això no és així.

Depenent de l'índex de CC/C, es considera:

- **Moderada sospita** si superior en 2 desviacions estàndard(DS) de la normal (>0,75)
- **Elevada sospita** si és superior a 3 DS (>0,86)

Una de les noves vies que poden millorar l'espectroscòpia i que permet mirar el futur amb optimisme, ja que estem davant una prova no invasiva, és que també permet la detecció de determinades substàncies poliamines (només en aparells 3T) i s'espera, que els avenços que s'estan produint, puguin determinar patrons capaços de diagnosticar pacients amb càncer, podent-ne determinar l'agressivitat i fins i tot, fer-ne el seguiment en cas de vigilància activa.

1.7.2.1 Localització del càncer per RM espectroscòpia.

La espectroscòpia augmenta l'especificitat en identificar el teixit neoplàsic metabòlicament. Scheidler i cols. van demostrar que la suma de la informació morfològica i metabòlica donava resultat de valor predictiu positiu del 92% i un valor predictiu negatiu del 86% (156).

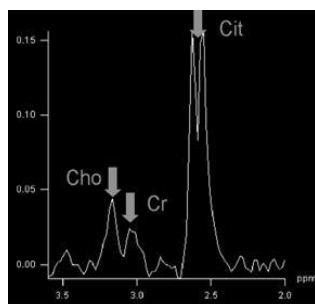
És precís deixar passar sis setmanes entre l'adquisició de l'espectroscòpia de la realització de la biòpsia de pròstata o bé, realitzar-la abans, per així evitar l'artefacte de l'hemorràgia.

Per poder localitzar el càncer de pròstata, és important intentar focalitzar la biòpsia amb ecografia endorectal en la zona detectada per RM, especialment en pacients amb biòpsies sistemàtiques prèvies negatives i que a més, la RM hagi mostrat alguna zona de sospita.

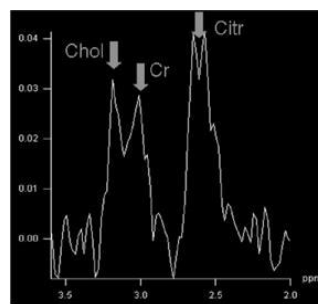
En aquest sentit, els darrers anys, ha tingut especial repercussió la tècnica de fusió d'imatge. Inicialment, aquesta fusió d'imatge passava per la realització de biòpsia ecoguiada per part d'un radiòleg que, prèviament, havia tingut accés a les imatges de la ressonància, i dirigia la punció a la zona sospitosa segons la seva interpretació, practicant a l'hora, òbviament, altres puncions aleatòries segons els esquemes abans

presentats. Varis grups segueixen treballant en la fusió d'imatges, integrant software capaç de fusionar la imatge de la ressonància practicada prèviament, amb la imatge de l'ultrasò que s'obté en el mateix moment de la biòpsia, i així, poder dirigir molt més acuradament la punció (157). Una altra via també, és la realització de la biòpsia guiada per RM (158).

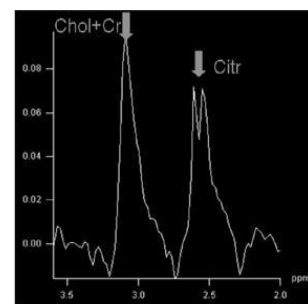
Un dels casos en que cal indicar la RM de pròstata amb espectroscòpia, juntament amb la RMNm (que descriurem a continuació), és en el de pacients amb PSA elevat i biòpsies prèvies negatives (159). La E aporta com a valor afegit un augment en la Sensibilitat i Especificitat pel maneig d'aquests pacients. En aquest grup de pacients, amb biòpsies prèvies negatives, la possibilitat de detectar les neoplàsies de la glàndula central, (que són rarament biopsiades en el mètode de biòpsies sistemàtiques per la seva localització en profunditat i anterior), és un dels punts que la fa destacar respecte la RM morfològica (seqüència T2) (160,161). L'espectroscòpia permet avaluar la morfologia i al mateix temps la constitució funcional metabòlica de la glàndula prostàtica, i juntament amb altres tècniques dinàmiques de RM, està permetent la modificació de l'algoritme diagnòstic i el maneig del pacient amb càncer o sospita de càncer de pròstata.



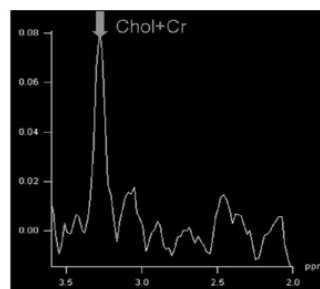
Citrate peak at least two times higher than choline/creatine peak



Citrate peak smaller than two times or equal to choline/creatine peak



Choline/creatine peak smaller than two times but higher than citrate peak



Choline/creatine peak at least two times higher than citrate peak (if present)

Figura 10. Es mostren diferents espectres de diferents zones prostàtiques. D'esquerra a dreta correspondria a: normal, probable benigne, probable maligne, maligne. Extret de Eur J Radiol 2010;73:352.

1.7.3 RMN amb Contrast (Gadolini) (C).

La seqüència amb contrast endovenós, permet la valoració de la vascularització dels tumors i la capacitat del tumor o del teixit par formar vasos, és a dir, permet valorar de forma indirecta l'angiogènesi.

L'anàlisi de la senyal que s'obté, o millor dit, de la intensitat de la senyal que va variant segons la incorporació o rentat del traçador en relació a la variable temps, es pot realitzar de tres maneres:

- Qualitativa
- Semiquantitativa
- Quantitativa

➤ **Qualitativa:** fa referència al tipus de corba:

I: captació progressiva

II: en plateau

III: ràpid aclariment de contrast

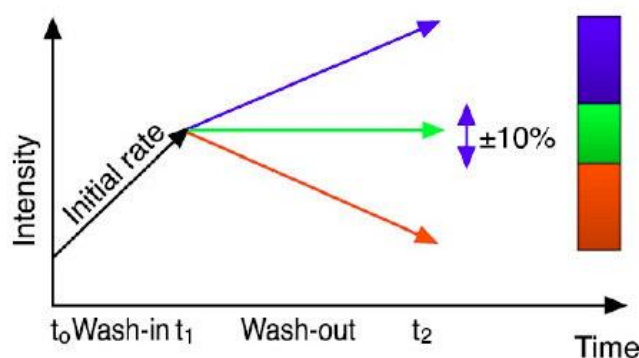


Figura 11: Esquema de puntuació PI-RADS per les seqüències amb contrast de la pròstata: Blau: corbes 1, benigne. Verd: corbes 2, dubtós. Vermell: corbes 3, maligne. Extret de Barentsz JO, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012.

➤ **Semi quantitativa:** Donen informació utilitzant la intensitat relativa, que és la relació entre la major intensitat de senyal un cop injectat el contrast i la senyal

obtinguda abans d'administrar-lo. D'aquesta manera, s'obté una corba intensitat-temps. És una manera ràpida d'obtenir i analitzar informació. El punt en contra que té, és que les dades no es poden comparar si s'obtenen amb equips diferents.

➤ **Quantitativa:** Es basa en la utilització de models farmacocinètics emprant diferents paràmetres:

- K_{trans} : pas de contrast a través de l'endoteli des del compartiment vascular a l'interstici.
- K_{ep} : retorn del contrast a espai vascular.
- V_e : fracció de l'espai extracel·lular del tumor .

Aquestes variables, a part d'orientar per saber si hi ha més o menys probabilitat de que hi hagi un tumor a la zona estudiada, permet realitzar un mapa tumoral per saber quina distribució vascular interna té la lesió.

Com hem dit, el desavantatge que té la tècnica, és la falta d'estandardització de la mateixa, i la dificultat per comparar dades entre diferents aparells. De forma general, s'accepta que les neoplàsies presenten el patró de captació elevada en els primers segons i una fase d'aclariment del contrast ràpid.

Un dels primers estudis realitzats per a la detecció del càncer de pròstata combinant ressonància amb contrast, és el de Bloch, que amb una sèrie curta de pacients, 32 concretament, atorga a la C una sensibilitat del 82-91%, una especificitat del del 95%, un VPP: 90-91%, i un VPN : 91-95%. Pel que fa a la localització, la precisió és del voltant del 81% (162). El mateix any, el grup de Ren et al. també amb una sèrie curta de pacients, conclou que la C permet diferenciar les zones de teixit afectat de càncer de pròstata-d'aquelles afectades per hiperplàsia benigna d'aquesta glàndula (163). Com veurem més endavant, el que es fa és combinar diverses tècniques de RM per optimitzar la detecció del càncer que ens ocupa.

En el treball de Vilanova et al, en una sèrie de 70 pacients, conclouen que la precisió diagnòstica per la C és del 75.6% (97). Segons les guies clíniques de la ESUR 2012, aquesta és la millor tècnica de RM que individualment té més poder de detecció, i és

la pitjor en la predicció de l'agressivitat del tumor o la correspondència amb la gradació de Gleason (164).

Segons l'article publicat a *European Urology* de 2011, on es fa un *meeting* d'experts sobre ressonància magnètica multiparamètrica i càncer de pròstata, la RMC és una tècnica, que en cas de voler fer RM funcional, s'ha de fer, perquè és capaç de detectar qualsevol càncer a la zona perifèrica prostàtica i serveix per definir i detectar aquelles lesions clínicament significatives (lesió > de 0'5 cc a la zona perifèrica).

És dubtosa la seva capacitat per detectar càncer a la zona trasicional i com hem dit no es correlaciona amb l'escala de Gleason (165).

1.7.4 RMN-Difusió (D).

Aquesta aplicació va veure el seu naixement en el diagnòstic i pronòstic dels infarts cerebrals, i es basa en l'avaluació del moviment brownià aleatori de les molècules d'aigua en l'espai intersticial i el seu pas a través de la membrana cel·lular. El moviment brownià és aquell que es produeix de manera irregular i aleatori, seguit per les petites partícules immerses en un fluid. Fou descobert per Robert Brown l'any 1827, Luis Bachelier l'any 1900 en va descriure el primer model i l'any 1905 Albert Einstein el va explicar. En el cas que ens ocupa, el que succeeix, és que el teixit neoplàsic presenta una restricció més elevada a la difusió que el teixit normal. L'explicació n'és la major densitat cel·lular i estructural de les àrees canceroses, que dificulten la difusió de les molècules d'aigua (166).

Amb aquesta tècnica obtenim informació referent a:

- Densitat cel·lular
- Tortuositat de l'espai extracel·lular
- Integritat de membranes cel·lulars
- Grau d'organització glandular

A l'hora d'interpretar les imatges, la baixa mobilitat de les molècules s'observa com una alta senyal, en canvi, les que presenten una alta mobilitat presenten una pèrdua de senyal. Per poder-ho interpretar ens ajudem del Coeficient de Difusió Aparent (CDA), en anglès, Apparent diffusion coefficient of water (ADC). Així, les lesions amb restricció a la difusió apareixeran amb baixa senyal en el mapa de CDA. Per poder discernir entre teixit neoplàsic i teixit sa, no hi ha un valor clar que faci de llindar tot i que s'accepten valors inferiors a $1'2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ com a força representatius de neoplàsia (167). Les primeres referències a aquesta tècnica en la detecció del càncer de pròstata és de principis dels 2000. Bashar estableix en el seu article els valors de CDA pel teixit sa en $1.82 \pm 0.53 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ i el teixit neoplàsic en $1.38 \pm 0.52 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, fins i tot, troba diferències entre el teixit sa de la zona perifèrica respecte el teixit de l'adenoma de pròstata, essent més alt el coeficient en el primer cas (168).

Més tard, en l'estudi de Kozlowski sobre contrast i difusió, que tot i estar basat en una població força disminuïda, tan sols 14 pacients, determina per a la difusió una sensibilitat del 54% i una especificitat d'entre un 95 i un 100% (169).

Un article posterior de Tamada et al. (2008), amb una població més elevada, de 125 voluntaris sans i 90 pacients amb càncer prostàtic, determina els següents valors:

- Tumor glàndula perifèrica: $1.02 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.
- Tumor glàndula central: $0.94 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.
- Teixit sa perifèric: $1.80 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.
- Teixit sa glàndula central: $1.34 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

La conclusió a la que arriba és que aquesta eina aporta una precisió diagnòstica acceptable (170). De l'any següent, 2009, és l'article de Langer et al. on cerca quins són els paràmetres ideals per realitzar un estudi amb ressonància magnètica funcional. En el seu anàlisi de 25 pacients sotmesos a prostatectomia radical atorga a la difusió una AUC (àrea sota la corba ROC) de 0,689 (0,675-0,702) en la glàndula perifèrica. Segons el comitè d'experts de la EAU en el seu article de 2011, la difusió permet:

- Detectar qualsevol tumor a la glàndula perifèrica.
- Detectar lesions > 7 mm a la zona perifèrica.
- En cas de ser negativa, exclou la possibilitat de que es tracti d'un tumor Gleason $\geq 4+3$ o de volum $\geq 0.5 \text{ cm}^3$.
- En cas de ser positiva, indica una alta probabilitat de que hi hagi un tumor a la glàndula perifèrica, no així a la zona transicional.
- Es correlaciona amb l'escala de Gleason a la glàndula perifèrica i d'una manera menys potent, a la zona transicional.
- Permet excloure la presència de càncers clínicament significatius o d'alt risc en la glàndula perifèrica si és negativa.

1.8 RMN-MULTIPARAMÈTRICA. RMNm

Així doncs, com hem vist abans, la Ressonància Magnètica ens ofereix la possibilitat d'obtenir imatges o seqüències:

- T1
- T2
- Difusió
- Contrast
- Espectroscòpia

Sembla lògic preguntar-se, si la suma de les diferents tècniques en aportarà un increment en els valors de la sensibilitat, especificitat i valors predictius en el diagnòstic del càncer de pròstata. Primerament, van aparèixer estudis que el que feien era combinar dues o tres modalitats, i se'n comparaven els resultats tan per separat com amb la suma de totes elles. Posteriorment, va sorgir el concepte de Ressonància magnètica multiparamètrica, concepte que inclou, estrictament, una modalitat morfològica que normalment és la T2 i dues modalitats funcionals, imposant-se darrerament el contrast i la difusió per motius de corba d'aprenentatge en la interpretació de les imatges d'espectroscòpia i pel fet a més, que estalvia temps a l'exploració i no precisa de software addicional.

Dit això, una ressonància multiparamètrica pot incloure perfectament les tres modalitats. Arran d'aquests fets ha aparegut inclús, una escala PI-RADS (164), que més endavant descriurem per poder sintetitzar la informació obtinguda en les diferents seqüències i determinar la sospita o probabilitat de que la pròstata presenti o no càncer. Aquesta escala com es presentarà en l'apartat de material i mètodes, no serà exactament la que utilitzarem, però sí que és important a l'hora de posar de manifest quin és el paper que està adquirint la RMNm, amb les seves diferents vessants en el diagnòstic del càncer de pròstata. No és l'escala que utilitzarem perquè no estava implantada quan es va dissenyar aquest treball. A data d'avui, es troba en fase d'expansió i tot i que encara competeix amb altres sistemes de ponderació de la RMNm, és la que s'està imposant.

PI-RADS (164):

Els requisits per poder aplicar aquesta gradació són:

- 1) Dividir la pròstata en com a mínim 16 regions, tot i que la divisió òptima en són 27.
- 2) Donar un valor PI-RADS a cada lesió detectada.
- 3) Donar les dimensions de la lesió més gran.

La puntuació fa referència a cada tècnica per separat.

criteris de puntuació T2 per a la zona perifèrica.

- 1) Senyal d'alta intensitat uniforme.
- 2) Zones lineals o geogràfiques de menor senyal d'intensitat en T2W.
- 3) Imatges que no corresponen ni a les categories 1/2 o 4/5.
- 4) Discret focus homogeni de baixa intensitat confinat a la pròstata.
- 5) Focus homogeni de baixa senyal amb extensió extracapsular, invasió d'estructures adjacents, efecte massa sobre la càpsula >1'5 cm.

Criteris de puntuació T2 per a la zona central.

- 1) Adenoma heterogeni a la zona de transició amb marges ben definits.
- 2) Zones més homogènies amb disminució de la senyal , però amb marges ben definits a la zona transicional.
- 3) Imatges que no corresponen ni a les categories 1/2 o 4/5.
- 4) Àrees més homogènies de baixa intensitat que envaeixen la càpsula quirúrgica (“signe del carbó esborrat”).
- 5) Igual que el 4 , però afectant la zona fibromuscular anterior o la part anterior de la zona perifèrica prostàtica.

Criteris de puntuació per la Ressonància amb Difusió.

- 1) No hi ha reducció de l'ADC en comparació amb el teixit glandular normal, ni un augment en el senyal en qualsevol imatge. El valor màxim de b no és major a 800 ($\geq b 800$).
- 2) Hipersenyals de forma difusa, on $\geq b 800$ però amb baixa ADC; no hi ha característiques focals, però podem trobar funcions lineals, triangulars o geogràfiques.
- 3) Troballes que no corresponen ni a les categories 1/2 o 4/5.
- 4) Àrea focal de ADC reduït però amb senyal isointensa amb imatges $\geq b800$.
- 5) Àrea focal amb hipersenyals amb $\geq b 800$ amb una ADC disminuït.

Criteris de puntuació de RMN amb contrast

- 1 Corba tipus 1.
- 2 Corba tipus 2.
- 3 Corba tipus 3.
- +1 Lesió focal amb corba tipus 2-3.
- +1 Lesió asimètrica o lesió en localització poc corrent amb corba tipus 2-3.

Criteris de puntuació MRSI (E) (Qualitatiu)

- 1) Pic Citrat supera el pic de Colina > 2 vegades.
- 2) Pic Citrat supera el pic de Colina > 1-2 vegades.
- 3) El pic de Citrat és igual al pic de Colina.

- 4) El pic de Colina excedeix el pic Citrat > 1-2 vegades.
 5) El pic de Colina excedeix el pic de Citrat > 2 vegades.

Críteris de puntuació MRSI (E) (Quantitatiu) Colina +Creatina/Citrat

	Zona perifèrica	Zona Central
1 Segur Teixit benigne	≤0.44	≤ 0.52
2 Probable teixit benigne	0.44-0.58	0.52-0.66
3 Possible teixit maligne	0.58-0.72	0.66-0.80
4 Probable teixit maligne	0.72-0.86	0.80-0.94
5 Segur teixit maligne	>0.86	>0.94

Tot i que les tècniques es ponderin, s'analitzen i s'informin per separat amb ànim de simplificar la tècnica i la interpretació dels resultats, si la suma de les proves, considerant-ne 3, és superior a 10 és molt suggestiu de que indiqui neoplàsia i si, en cas d'utilitzar-ne 4 és igual o superior a 13, també és molt suggestiu de que es tracti d'un càncer(171).

Dins la bibliografia recent trobem varis articles que fan referència a la RMN multiparamètrica, com és el de Aydin et al., on s'estudia la correlació de les troballes de la RMN amb T1, T2, contrast, difusió i espectroscòpia amb la biòpsia i la peça quirúrgica de la pròstata, la n de que disposa és de 40 pacients i els resultats que presenta són els següents.

	Sensibilitat	Especificitat
T1	31%	75%
T2	46%	68%
RMC	43%	67%
RMD	29%	82%
RME	69%	49%
JUNTES	86%	70%

Taula 4: Resultats de l'article d'Aydin et al (172).

En aquest cas es fa referència no tant sols a la detecció sinó també a la localització. La conclusió a la que arriben, és que és millor utilitzar les seqüències conjuntament i no per separat (172).

En la revisió practicada sobre la utilitat de la RMN multiparamètrica per Shukla et al, a les conclusions, ens recorda que segons la darrera reunió del comitè d'experts, és imperatiu almenys l'anàlisi de les seqüències en T2, C i D, podent-ne obviar les altres (173).

En l'actualitat, tant els treballs, com la recerca i la pràctica clínica ja estan encaminats en la realització de la RMNm.

1.9. CÀNCER DE PRÒSTATA A LA GLÀNDULA CENTRAL I RMNm.

A la glàndula central prostàtica, on s'ubica l'adenoma fruit de la hiperplàsia cel·lular, és on es troben el 30% de les neoplàsies prostàtiques. Aquest fet ha provocat que s'insistís molt en el diagnòstic del càncer a la glàndula perifèrica, i es deixés el de la glàndula central en un segon terme. Amb l'ús massiu i estandarditzat del PSA, han succeït bàsicament dues coses quan al càncer prostàtic a la glàndula central. La primera, és que en tots aquells pacients amb una o varies biòpsies de pròstata negativa i amb PSA persistentment elevats, s'ha iniciat la cerca del càncer a la glàndula central. Aquest fet, fins i tot ha fet canviar els primers esquemes de biòpsies transrectals. Fins fa uns anys, les guies europees proposaven la pràctica d'una resecció transuretral de pròstata per obtenir abundant mostra per l'estudi histològic en aquests pacients (174).

El segon fet, és que en pacients amb PSA persistentment elevats i biòpsies prèvies negatives, si tenien un volum elevat de la zona transicional, se'n responsabilitzava a l'adenoma de pròstata. Per aquest motiu va sorgir la densitat del PSA, el PSA lliure i la ràtio de PSA, que han sigut elements importants per disminuir biòpsies innecessàries o insistir en aquells pacients on finalment s'ha diagnosticat un tumor prostàtic. Tot això sense considerar aquells pacients que són diagnosticats per casualitat al practicar cirurgia prostàtica a causa d'una simptomatologia urinària.

Així doncs, de la mateixa manera que per a la zona perifèrica les diferents modalitats per RMNm, com hem anat repassant, han estat aportant i aporten informació que es correlaciona amb les troballes a la biòpsia, s'està observant que tota la potencialitat que tenien s'està transformant en una realitat tant en el diagnòstic com en el seguiment del càncer de pròstata (tot i que aquest darrer no és tema el d'aquest treball).

El nostre objectiu serà intentar determinar si la RMNm amb totes les seves modalitats tant morfològiques com funcionals, pot ser igual d'efectiva en el diagnòstic de càncer a la zona central com a la zona perifèrica. Aquest propòsit ja ha generat inquietuds anteriorment i per tant, ja s'ha estudiat però no analitzat la suma de totes les tècniques a la vegada. Fent un repàs sobre aquest tema en concret a la literatura recent trobem, per ordre cronològic, els següents treballs:

Un dels primers estudis que trobem és del 2004, és un treball de 40 pacients, en el que emprant la E es determina que la glàndula central té un perfil metabòlic diferent que el teixit hiperplàsic. La mitja de la ràtio $(\text{Cho}+\text{Cr})//\text{Cit}$ va resultar de $1,74 \pm 1,35$ (DS) per teixit neoplàsic i de $0,63 \pm 0,20$ pel teixit sa. En aquest article també s'acoten les limitacions de la tècnica degut a la regió anatòmica que ocupa aquesta àrea. La primera és, que amb l'instrumental de l'època podia resultar difícil excitar de forma homogènia els àtoms ubicats a la cara anterior prostàtica. El segon, el fet que la zona transicional s'ubiqui al costat de la uretra que conté elevades concentracions de glicerofosfolina provinent del líquid seminal, i que fa que aquesta àrea es pugui comptabilitzar com una zona alta amb colina i per tant, fer-ne difícil la detecció de càncer (175).

A posteriori però durant el transcurs del mateix any, Li et al. analitzen la capacitat del contrast en la detecció de càncer de pròstata. Es realitza un estudi retrospectiu des del 1999 fins el 2003 amb una cohort de 121 pacients. Analitzen la detecció de zones sospitoses detectades per imatge amb T2 i C i es comparen les troballes amb la de la biòpsia transrectal. Proposen tres criteris per a la determinació de càncer a la zona central: baixa intensitat homogènia, marges irregulars i captació i realçament de la

glàndula després de l'administració de contrast. Amb això obtenen una sensibilitat del 68%, una especificitat del 82% i una precisió del 73% per a lesions centrals (176).

El 2005 es publica un article, on s'estudia quin és el paper de la difusió en la detecció del càncer de pròstata tant a la zona perifèrica com a la central. En aquest, es comprova que tant a la zona central com a la perifèrica, en el cas de lesions malignes el coeficient de difusió disminueix. En el seu estudi a la zona perifèrica el teixit cancerós presenta un coeficient de $1,08 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ i a la glàndula central de $1,13 \pm 0,42 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (177). Encara en el camp de la difusió, però aquest cop emprant una RMN 3T, l'autor es proposa demostrar quina és la capacitat de la tècnica per detectar patologia maligna a les glàndules central i perifèrica. Per fer-ho, analitza la peça quirúrgica de 35 pacients sotmesos a prostatectomia radical. Els valors pel teixit maligne per a aquestes dues glàndules són ostensiblement menors. Per a la zona perifèrica amb sospita de malignitat $1,32 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ i pel teixit benigne d'aquesta zona $1,97 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Per a la glàndula central els valors que obté són: sospita de malignitat $1,37 \pm 0,29 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ i teixit sense sospita de malignitat $1,79 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Segons la població que estudia i utilitzant aquests valors, obté una sensibilitat del 94 i del 91 % per a la zona perifèrica i transicional, respectivament, i una especificitat del 90 i 84%, també respectivament. Amb tot això estableix que és una tècnica útil per discernir entre teixit benigne i maligne. És important fer esment de la consideració que fa per separat de la pròstata de les dues zones anatòmiques, tant a l'hora de presentar resultats com a la d'establir conclusions.

Seguint l'ordre cronològic, es publica el 2008 un estudi on es correlacionen les imatges amb T2 + C amb altres troballes histològiques tant de càncer prostàtic com d'hiperplàsia benigne de pròstata. A part, es correlacionen les proves d'imatge amb el factor de creixement endotelial vascular (VEGF) i amb la densitat microvascular. Estableix la correspondència dels diferents patrons de corbes amb la histologia. La població que estudia són 21 pacients amb càncer de pròstata i 21 pacients amb hiperplàsia benigne de pròstata amb histologia prèvia. La conclusió a la que arriba, és que la tècnica serveix per diferenciar teixit maligne de benigne i concretament que

les corbes tipus C rarament s'associaven amb patologia maligna(163). Seguidament comencen a aparèixer articles on s'estudien varies modalitats de la ressonància per separat i el rendiment que se'n obté al utilitzar-les de forma conjunta. Aquests estudis se centren sobretot en l'estudi de la zona perifèrica. El 2008 Yoshizako et al. presenta el seu article que tracta sobre l'ús de la difusió i el contrast per a la detecció de càncer de pròstata a la zona central. Analitza de manera retrospectiva a 23 pacients diagnosticats de càncer de pròstata a la zona transicional, on el tumor afecta només la glàndula central o predominantment aquesta zona, i amb tumors sempre més grans de 10 mm. Utilitza com a grup control a 16 pacients diagnosticats de tumor que afecten només la zona perifèrica. Tots els pacients són sotmesos a prostatectomia radical, i la peça histològica és amb la que es fa la comparació. A tots ells se'ls sotmet a R(T2) + C + D, i se'n analitzen les dades de tots en 4 grups:

- A) T2
- B) T2+Difusió
- C) T2+ Contrast
- D) T2+Contrast+Difusió.

Obté els següents resultats:

	Sensibilitat	Especificitat	Precisió	VPP
A	61,5%	68,8%	64,3%	76,2%
B	80,8%	87,5%	83,3%	91,3%
C	69,2%	68,8%	69%	78,3%
D	69,2%	93,8%	78,6%	94,7%

La conclusió que presenta és que la utilització de la difusió incrementa el diagnòstic de càncer de pròstata, i que el fet d'afegir a aquesta les seqüències amb contrast, ens aporta un increment del valor predictiu positiu i un increment de la especificitat, però no en canvi al de la precisió. Per tot això, la prova primera a realitzar ha de ser la seqüència morfològica amb T2 + la modalitat funcional difusió (178).

El 2009 apareix l'article de Riches et al. amb una n de 21 pacients on s'estudien les tres modalitats funcionals: difusió, contrast i espectroscòpia, i on s'analitzen les

dades de la zona central i perifèrica juntes i per grups separats, establint que per optimitzar el diagnòstic, el més adient és emprar dues tècniques funcionals i que afegir-hi una tercera no aporta un major benefici.

En el cas concret de la glàndula central i la difusió, explica que per poder donar un cert rendiment a aquesta tècnica, només pot considerar aquelles regions de la glàndula central amb tumors $> 1 \text{ cm}^3$. La combinació de proves la deixa a elecció del centre dependent de les seves preferències, equipament i anàlisi de costos, tot i que fa esment dels punts següents.

- 1) La Difusió és una tècnica ràpida i barata de fer, per tant aquesta hauria de ser una de les tècniques a escollir.
- 2) El contrast té més sensibilitat i pot ajudar a detectar més fàcilment tumors $< 1 \text{ cm}^3$.
- 3) L'espectroscòpia la reservaria per aquells centres amb àmplia experiència, equips 3T, o per aquells casos amb alta sospita de tumor a la glàndula central (179).

Posteriorment, dins la ressonància multiparamètrica, els esforços es van encaminar en la utilització de la difusió i el contrast, per motius de menor corba d'aprenentatge, disminució de costos i en principi a més, per augment de la precisió diagnòstica. El 2010, trobem també centrat en la glàndula central i analitzant el paper del contrast i la difusió, un article que analitza les mostres de 49 pacients i les divideix en:

- 38 mostres d'hiperplàsia estromal
- 38 mostres d'hiperplàsia glandular
- 38 focus de carcinoma.

Conclou que la difusió diferencia ambdues hiperplàsies del càncer a la glàndula central i que s'hi afegim el contrast, com veiem amb articles previs, n'augmenta la taxa de detecció (180). Pel que fa a l'espectroscòpia, trobem un treball de 2011 en el que per estudiar la seva utilització a nivell de la glàndula central, estudia 99 pacients diagnosticats de tumor prostàtic. Obté una àrea sota la corba per la zona perifèrica de 0'88 i de 0'76 a la glàndula central (156).

També del mateix any i del nostre grup es publica un estudi sobre 70 pacients on s'analitzen les troballes histològiques de la biòpsia transrectal i els resultats de la RMN amb contrast, difusió i espectroscòpia. A part, en aquest cas també es va tenir en consideració un paràmetre analític com és la ràtio de PSA, obtenint una fiabilitat del 71% en el grup global de pacients amb PSA 4-20 ng/ml. La conclusió fou que la combinació d'una modalitat funcional amb la ràtio de PSA és més precisa que comparar només proves d'imatge (97).

Aquesta tesi pretén ser la continuació de la línia de treball iniciada el 2011 amb l'article abans citat, una línia de treball que es va iniciar el 2003, quan, utilitzant únicament la RM morfològica, arribàvem a la conclusió que la especificitat de la RM era suficientment alta com per atrevir-nos a proposar en quin moment deixar de sotmetre a biòpsia un pacient de risc (181). El 2005, ja fèiem menció de la particularitat que presenta la glàndula central, quan a la detecció de càncer de pròstata amb ressonància i espectroscòpia (182).

Més endavant el 2009 proposem un model integrat per RMN i espectroscòpia juntament amb paràmetres bioquímics del PSA per intentar optimitzar la presa de decisions per tal de decidir a quins pacients els practiquem una biòpsia. La conclusió és que la RMN + espectroscòpia + ràtio de PSA augmenta els valors predictius (183).

Com hem explicat abans, el 2011 presentem la combinació de la RMNm + ràtio de PSA per intentar predir la presència de càncer de pròstata. La conclusió va ser que la combinació d' almenys una tècnica funcional amb la ràtio de PSA és més precisa que combinar només proves d'imatge. Un altre cop creiem també, que el valor afegit que aporta aquest model és la seva elevada especificitat indicant en quin moment és raonable i poc arriscat deixar de fer biòpsies a un pacient (97).

Amb aquest estudi pretenem esbrinar si la RMNm pot detectar lesions ubicades a la glàndula central, tenint en compte la dificultat que representa diferenciar-la de la hiperplàsia benigna de pròstata i d'altres lesions que mimetitzen les troballes compatibles amb el càncer de pròstata a l'hora de realitzar l'estudi però que, en realitat no ho són, com podrien ser les àrees de prostatitis. Des d'un punt de vista

clínic ens interessa saber si aquesta eina per si sola pot determinar la presència del 30% dels tumors que es localitzen a la glàndula central prostàtica i que en ocasions, és difícil de diagnosticar precisament perquè en aquesta ubicació els esquemes de biòpsies transrectals utilitzats de manera més freqüent i rutinària hi protocolitzen l'adquisició de pocs cilindres prostàtics pel seu anàlisi. No fem referència als tumors originats en aquesta ubicació, puig que no hem establert mecanisme per poder determinar l'origen de les lesions detectades. Ens preguntem també si l'especificitat detectada en altres estudis també apareix a la glàndula central i en el mateix nivell, de manera que ens permet afirmar amb menys risc d'equivocar-nos a quin pacient podem deixar de practicar una biòpsia.

La metodologia que hem escollit, com s'exposarà, és similar a la realitzada en treballs anteriors.

El que sabem és que l'estudi amb la ressonància magnètica funcional ajuda a la detecció de càncer de pròstata tant en pacients a qui mai se'ls ha practicat una biòpsia de pròstata, com aquells amb biòpsies prèvies negatives, però amb xifres sospitoses de PSA. També ajuda a identificar aquells pacients que presenten xifres de PSA elevades però que no tenen càncer de pròstata.

Així doncs cal esbrinar la precisió i rendibilitat de la detecció de càncer de pròstata a la glàndula central amb totes aquelles tècniques que ens siguin possibles per detectar tumors ocults, i deixar de practicar biòpsies a aquells pacients que pensem que tenen un càncer ocult a la zona central perquè no l'hem pogut localitzar a la zona perifèrica.

2. HIPÒTESI

2. Hipòtesi

Durant les darreres dècades, el diagnòstic precoç del càncer de pròstata ha augmentat degut a dues raons específiques: l'ús de noves eines de laboratori i la incorporació de noves tècniques d'imatges. D'aquestes, la Ressonància Magnètica amb Espectroscòpia afegeix l'estudi metabòlic simultani a la realització d'una prova d'imatge de la pròstata. Així, la Ressonància Magnètica amb Contrast i Difusió amplia l'estudi de lesions sospitoses, permetent poder identificar aquells pacients amb més risc de tenir una neoplàsia de pròstata. Però sobretot, s'ha erigit com una eina molt útil per a identificar aquells pacients amb PSA elevats de forma persistent, tot i no ser fruit d'un càncer prostàtic.

El carcinoma prostàtic es manifesta preferentment a la zona perifèrica de la pròstata, mentre que a la zona central li corresponen menys d'un terç dels càncers diagnosticats. Aquests darrers són, en ocasions, difícils de diagnosticar, ja que la majoria d'esquemes de biòpsia prostàtica estan centrats a la glàndula perifèrica.

És per això, que en pacients amb xifres de PSA elevades de forma persistent i biòpsies transrectals prèvies negatives, se'ls indica la realització d'una resecció transuretral de pròstata per obtenir així abundant teixit per a una biòpsia (184, 185) que en faciliti el diagnòstic.

La ressonància magnètica multiparamètrica és una eina que, des del punt de vista diagnòstic, analitza tota la glàndula prostàtica perquè n'investiga tant la zona glandular perifèrica com la central, i és per aquesta raó, que creiem que pot esdevenir la tècnica adient per a diagnosticar els adenocarcinomes prostàtics ubicats tant a la regió central com perifèrica, i això és el que ens proposem demostrar amb aquest treball.

3. OBJECTIUS

3. Objectius

Disposem d'un grup de pacients seleccionats amb xifres de PSA elevades, per sobre dels límits de la normalitat donat el seu context clínic, que van acceptar sotmetre's a una biòpsia de pròstata transrectal per a l'obtenció de material histològic.

D'aquest grup se'n van recollir:

- xifres de PSA.
- ràtio de PSA.
- estudi anatomopatològic dels cilindres obtinguts per a la biòpsia transrectal.
- estudi d'imatge amb R(T2).
- i estudi amb E, C i D.

Utilitzant aquests paràmetres, ens disposem a comparar l'eficàcia de la R(T2), E, C, D en el diagnòstic de càncer de pròstata ubicat a la glàndula central, respecte l'eficàcia demostrada a la glàndula perifèrica, tot analitzant-ne les tècniques per separat i les seves possibles combinacions.

OBJECTIUS PRIMARIS:

- 1) Demostrar l'eficàcia diagnòstica de càncer a la zona central prostàtica mitjançant la RMNm (E, C i D), tant de forma aïllada com combinada.
- 2) Comparar l'eficàcia d'aquesta eina a la zona central respecte la zona perifèrica.

OBJECTIUS SECUNDARIS:

- 1) Determinar quan cal efectuar la RMNm en els casos de sospita de càncer i biòpsia prostàtica prèvia negativa.
- 2) Estimar la probabilitat de deixar un càncer sense diagnosticar a la glàndula central utilitzant la E, C, D o qualsevol combinació.
- 3) Realitzar el càlcul estadístic de dades categòriques aparellades, i realitzar models de regressió logística per determinar: l'àrea sota la corba dels supòsits plantejats

així com llur sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu, raons de versemblança i calcular l'Índex de Youden.

- 4) Esbrinar si existeix relació entre la capacitat de detecció de les proves d'imatges i el Gleason del tumor que diagnostiquen o deixen de diagnosticar.
- 5) Determinar el model òptim simplificat de seqüències funcionals de RMNm per a detectar o excloure el càncer a la glàndula central.

4. MATERIAL I MÈTODES

4.1. SELECCIÓ DE PACIENTS.

Entre maig de 2008 i novembre de 2012, es van seleccionar 261 pacients mitjançant un mostreig de consulta consecutiva, és a dir, es van incloure tots aquells pacients remesos per valoració a la nostra consulta per xifres de PSA elevades. A tots ells se'ls considerava pacients sospitosos de poder tenir un càncer de pròstata per la qual cosa se'ls va indicar biòpsia prostàtica.

Criteris d'inclusió:

- PSA superior al límit alt de la normalitat segons l'edat (veure taula).
i/o
- Tacte rectal sospitos.

Interval d'edat	Asiàtics	Afroamericans	Blancs
40-49 anys	0-2,0 ng/ml	0-2,0 ng/ml	0-2,5 ng/ml
50-59 anys	0-3,0 ng/ml	0-4,0 ng/ml	0-3,5 ng/ml
60-69 anys	0-4,0 ng/ml	0-4,5 ng/ml	0-4,5 ng/ml
70-79 anys	0-5,0 ng/ml	0-5,5 ng/ml	0-6,5 ng/ml

(valors de referència de PSA estratificat per edats segons Guidelines AUA 2009)

Criteris d'exclusió:

- Cirurgia prèvia de la pròstata.
- Contraindicació per a la realització d'una RMN.
- Quadre de prostatitis aguda.
- Diagnòstic previ de càncer de pròstata.

Prèvia a la realització de la biòpsia, se'ls va practicar ressonància magnètica amb seqüències T1, T2, espectroscòpia, contrast i difusió. La biòpsia de pròstata no es va practicar, en cap cas, més enllà de les 4 setmanes posteriors a l'adquisició de les imatges de ressonància magnètica. Es va obtenir consentiment informat de tots els pacients. Se'n van excloure 28 pacients pels següents motius:

- Perquè no es va poder recuperar l'informe d'anatomia patològica.
- Per problemes de tècnica en l'adquisició d'imatges.

- Per no poder interpretar les imatges.

Al final el nombre de subjectes a estudi es limità a 233 pacients. Cal fer especial menció al fet que dels individus estudiats n'hi havia que era el primer cop que se sotmetien a una biòpsia de pròstata (151) i d'altres que ja hi havien estat sotmesos almenys un cop (82).

4.1.1 Tacte Rectal

A tots els pacients se'ls va practicar el tacte rectal previ a la indicació de la biòpsia de pròstata, i es va repetir en el moment de realitzar la biòpsia transrectal.

Les pròstates amb asimetries, induracions o nòduls es van considerar anormals.

4.1.2 Determinació de PSA

Les mostres de PSA es van realitzar sempre abans de la realització del tacte rectal i es van processar al mateix laboratori. Es va obtenir la xifra de PSA total i la de PSA lliure i posteriorment se'n va calcular la ràtio.

4.2. RMNm (ESPECTROSCÒPIA, CONTRAST I DIFUSIÓ). ADQUISICIÓ.

Per l'adquisició de les imatges de RMN es va utilitzar una màquina de cos complet de 1.5 T (Signa Horizon; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis. V.12.0), una bobina també de cos complet per a realitzar l'excitació, i una bobina endorectal per rebre'n el senyal (Endo ATD Medrar, Pittsburg, Pa). El pacient es col·locava en posició de recumbent lateral i el globus de la sonda endorectal s'insuflava amb aire fins a 80-100 ml.

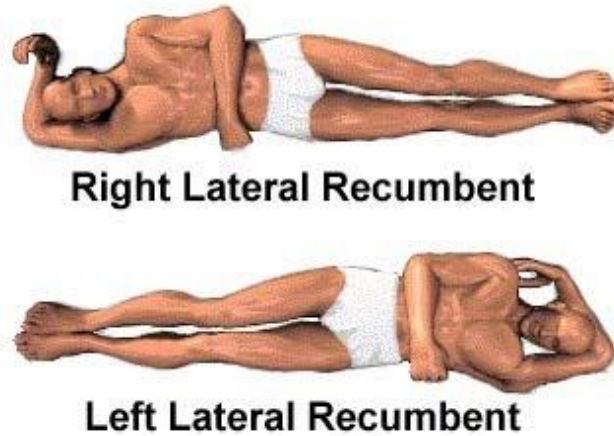


Figura 12. Posició de Recumbent lateral dret i esquerre. Extret de: www.medtrng.com/posturesdirection.htm. Posició de Recumbent. També anomenada posició obstètrica, posició Anglesa o posició de Sims. El pacient es col·loca en decúbit lateral amb el braç inferior darrere de l'esquena, amb les cuixes flexionades, la superior, més que la inferior. (Farlex Partner Medical Dictionary © Farlex 2012)



Figura 13. Sonda endorectal emprada com a antena per a recepció de la senyal de RMN, (s'observa el globus endorectal).

L'adquisició de seqüències fou:

1) RMN.

Potenciat en T1 en el pla transversal amb els següents paràmetres:

Temps de repetició/ temps d'eco 500msec/12msec.

Gruix de tall: 5 mm.

Separació: 1 mm.

Camp de visió: 24 cm.

Matriu: 256 x 192.

2) RMN

Potenciat en T2 en el pla transversal i coronal d'alta resolució de la pròstata i vesícules seminals amb els paràmetres següents:

Temps de repetició/ temps d'eco 5000msec/102msec.

Gruix de tall: 3 mm.

Separació: 0 mm.

Camp de visió: 14 cm.

Matriu: 256 x 192.

3) ESPECTROSCÒPIA

Les imatges es van adquirir després de revisar la seqüència potenciada en T2 en el pla transversal.

La graella en que dividim la pròstata es va posicionar sobre les imatges d'aquesta, adquirides en T2. Per a l'adquisició de la ressonància magnètica amb espectroscòpia (E) en 3D, es va emprar una seqüència que optimitza la detecció quantitativa de citrat i colina anomenada PRESS (*water en lipid supressed double spin-echo point resolved spectroscopy*). Per aconseguir la supressió aigua-lípids es va utilitzar una inversió de banda selectiva amb una tècnica de desfasament de gradients, així com uns polsos de saturació pels vòxels del voltant, per eliminar les senyals procedents dels teixits adjacents, sobretot del periprostàtic i del recte. Per considerar la imatge com a homogènia, es va utilitzar la ressonància de l'aigua a mitja alçada i profunditat del volum adquirit. Es calculava de forma automàtica pel software i es considerava adient si no era superior a 15 Hz per un volum inferior de 58 cm³.

L'adquisició es va realitzar amb una resolució espacial de 0,24-0,34 cm³, amb unes matrius espectrals amb una codificació de fase de:1000/130 milisegons de 16 x 8 x 8 (1024 vòxels) i amb un temps d'adquisició de 19.

Pel processament de les imatges 3D E i l'alineament amb les de RMN es va utilitzar el software comercial (Functool, GE Medical Systems). L'espectre metabòlic de les diferents regions era quantificat i reconstruït en aquest mateix moment utilitzant el mateix software.

Les àrees pic de Colina, Citrat i Creatina es van calcular utilitzant la integració numèrica.

Es generaven els mapes de ràtio metabòlica Colina + Creatina /Citrat. [CC/Ci].

Els valors de la senyal degudes al soroll es calculaven de forma automàtica, com la ràtio entre el pic de Citrat o de Colina i la desviació estàndard del soroll sobre el rang de 0,40-0,96 ppm.

Els vòxels es van considerar tributaris d'estudi si contenien almenys el 75% de la zona perifèrica prostàtica, amb un ràtio de senyal-soroll major que 5:1, i no tenien contaminació espectroscòpica per no haver-ne suprimit de forma adient el greix o l'aigua.

4) DIFUSIÓ

Les imatges de difusió es van obtenir utilitzant tècnica ecoplanar *"single-shot"* de temps de repetició (TR) de 6000 msec amb un mínim de temps d'excitació (TE); camp de visió: 26 cm, gruix de tall: 3 mm, separació: 0 mm, matriu de 128 x 128 ; nombre d'excitacions 6 amb valors b de 0 i 1000s/mm².

5) CONTRAST

Les imatges amb contrast es van obtenir utilitzant seqüència potenciada T1 amb 3D *"spoiled gradient echo sequence"* (TR,14; TE, 1,8 flip angle, 12°, seccions 30, gruix de tall: 4 mm, sense separació, camp de visió: 260mm, matriu de 160 x 256; 6 segons) en el pla axial abans i durant l'injecció de bolus intravenós de gadolini a la dosi de 0,1mm/kg a través de catèter venós perifèric a un ritme de 3 mL/s amb una resolució temporal de <10 segons per a l'adquisició de volum.

La durada de tot el procediment, considerant el posicionament del pacient la introducció de l'antena i l'adquisició de les diferents seqüències, va ser d'aproximadament 50 minuts per pacient.

4.3 RMNm (ESPECTROSCÒPIA, CONTRAST I DIFUSIÓ). VALORACIÓ DE LES IMATGES.

La interpretació de les imatges va anar a càrrec d'un sol radiòleg amb 14 anys d'experiència; interpretant imatges de R(T2), E, C, i D de pròstata. Les imatges es valoraven sense accés a les troballes d'anatomia patològica o informació clínica.

Per a la localització del possible tumor, la pròstata es va dividir a través de la línia mitja, l' àpex, la zona mitja i la base d'ella mateixa, aquesta divisió es va practicar a la zona perifèrica. La glàndula central es va dividir en dues regions, obtenint 8 regions i assignant un número a cadascuna d'elles.

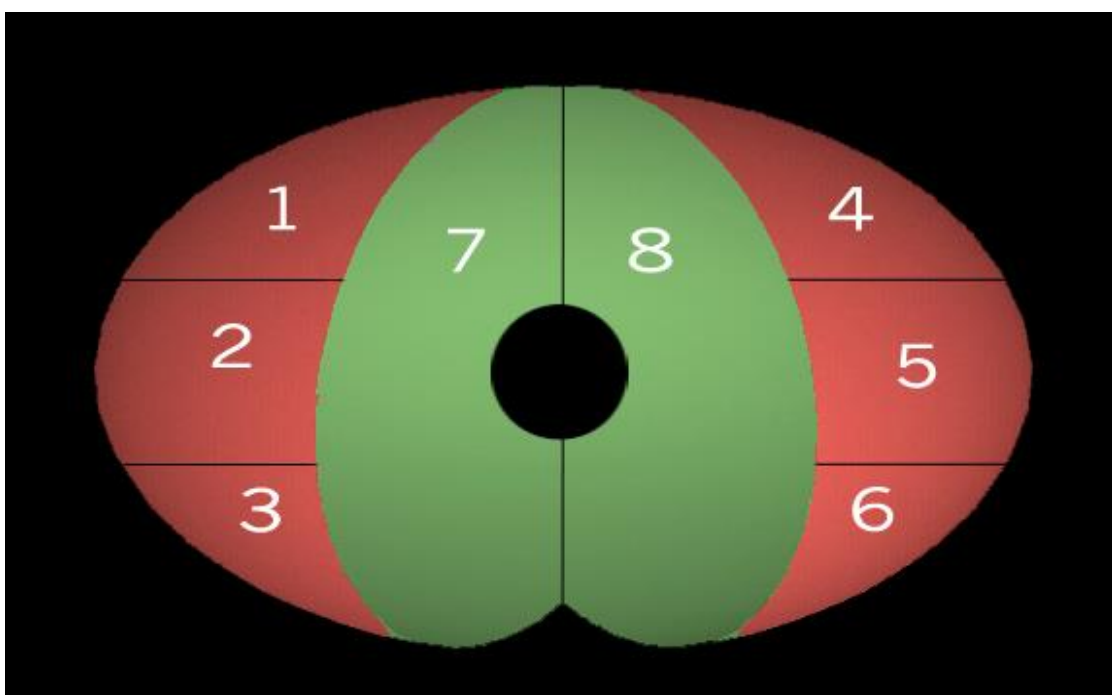


Figura 14. Esquema que representa les seccions en que es dividia la imatge prostàtica. L'el·lipse central representa la uretra.

L'avaluació de les imatges es va fer en dues fases. A la primera, es van puntuar les imatges en T2 utilitzant una escala de 1 a 5. La presència d'una imatge amb hiposenyal a la zona perifèrica es considerada com a suggestiva de tumor, partint d'aquesta informació, es va estandarditzar l'escala de la següent manera:

- 1: no tumor
- 2: probablement no tumor
- 3: possible tumor

- 4: probable tumor
- 5: tumor present

Després, i no abans de tres setmanes, s'interpretaven les imatges de RMN multiparamètrica per les RMN valorades prèviament.

Totes les RMNm i RMN van ésser interpretades de forma randomitzada i independent. En el cas de les imatges obtingudes per E, també es va aplicar una escala de 1 a 5. Per definir les 5 categories proposades es van utilitzar els valor mitjans de la ràtio [CC]/Ci respecte de la ràtio mitjana de [CC]/Ci del teixit prostàtic sa, segons publicacions prèvies recents (156).

- 1: [CC]/Ci < 0,5
- 2: [CC]/Ci ≥ 0,5 i < 0,6
- 3: [CC]/Ci ≥ 0,6 i < 0,7
- 4: [CC]/Ci ≥ 0,7 i < 0,8
- 5: [CC]/Ci ≥ 0,8

Interpretant la categoria 1 com a no tumor i la 5 com a tumor present. Les categories 2,3 i 4 com a intermèdies com en el cas de la RMN.

Les seqüències de les imatges de difusió i els corresponents valors de la ADC es van obtenir per a cada secció. Diverses regions d'interès de 5 mm² (ROI) es varen col·locar en cada secció i el valor mínim que s'obtenia de les diferents ROI era el que representava dita secció. El valors de ADC es van ordenar en una escala de 5 categories.

- 1: ADC ROI >1,6x10⁻³mm²/s
- 2: ADC ROI >1,4<1,6x10⁻³mm²/s
- 3: ADC ROI >1,2<1,4x10⁻³mm²/s
- 4: ADC ROI >1,0<1,2x10⁻³mm²/s
- 5: ADC ROI <1,0x10⁻³mm²/s

Interpretant la categoria 1 com a no tumor i la 5 com a tumor present. I les categories 2,3 i 4 com a intermèdies com en el cas de la RMN.

Les imatges amb contrast es van avaluar mitjançant una consola específica amb software (CADstream, Merge, WI, USA) per elaborar les corbes pel pertinent anàlisi.

Les corbes es van classificar en tres tipus:

- **1:** realç persistent.
- **2:** realç ràpid i primerenc seguit d'una fase plateau, on la intensitat de la senyal roman constant durant l'adquisició però sense un canvi superior al 10% respecte el pic de realçament.
- **3:** realç ràpid i primerenc seguit d'un aclarit, superior al 10% de disminució de la senyal després del pic de realç.

A les regions se'ls va adjudicar segons una escala ordinal categòrica un valor del 1 al 5.

- **1:** corba tipus 1.
- **2:** corba tipus 2 amb patró simètric.
- **3:** corba tipus 2 amb patró asimètric.
- **4:** corba tipus 3 amb patró simètric.
- **5:** corba tipus 3 amb patró asimètric.

Interpretant la categoria 1 com a no tumor i la 5 com a tumor present. Les categories 2,3 i 4 com a intermèdies com en el cas de la RMN.

4.4 BIÒPSIA TRANSRECTAL.

Tots els pacients, previ a la realització de la prova, van donar consentiment per escrit. Es va realitzar una preparació amb profilaxis antibiòtica amb ciprofloxacino 500 mg/12 hores, iniciant la primera presa 24 hores abans del procediment i posteriorment seguint-lo 3 dies més. El mateix dia de la prova s'administrava un enema de neteja.

L'ecògraf utilitzat sempre va ser el mateix (Siemens Allegra ultrasound amb un transductor de 6.5 MHz). La presa de biòpsia es va realitzar amb pistola de biòpsia (Manan), emprant una agulla de 18 gauge (Bard Urological, Covington, Georgia, USA).

En els casos de pacients sense imatges suggestives de neoplàsia a la RMNm s'obtenia un cilindre de cada regió abans descrita (àpex, zona mitja i base de la pròstata i glàndula central de cada lòbul prostàtic), i dos cilindres més corresponents a altres zones de la pròstata perifèrica. En els casos de pacients amb zones sospitoses de càncer per RMNm es prenen igualment biòpsies de les vuit regions descrites; i els dos cilindres restants s'obtenien de les zones sospitoses.

A partir del 2010, per adaptar la presa de mostres a l'estàndard diagnòstic del moment, es va passar a obtenir 12 cilindres. Es va mantenir l'esquema anterior i els dos cilindres extrems es dirigien a la zona lateral de cada lòbul prostàtic. Cal fer esment que de la glàndula central es va continuar adquirint un cilindre de cada lòbul.

4.4.1 Estàndard de Referència. Estudi Anatomopatològic

El material obtingut de la biòpsia, va ésser interpretat sempre per el mateix patòleg, amb 14 anys d'experiència en patologia prostàtica.

El material emprat per a l'estudi foren els cilindres prostàtics de la biòpsia transrectal. Incloent la determinació del nombre de cilindres positius i el percentatge de positivitat de cadascun d'ells, i es registrava la zona afectada segons l'esquema abans detallat.

L'estudi anatomo-patològic, detallava si el cilindre era positiu, és a dir amb càncer, o bé negatiu, absència de teixit neoplàsic. En cas de ser positiu també informava de la quantitat de neoplàsia que afectava al cilindre, en percentatge. La informació referent a l'escala de Gleason s'informava de forma global per a cada hemipròstata, és a dir lòbul dret i esquerre, incloent la glàndula central.

De cara a la utilització estadística d'aquesta variable, es classifica de la següent manera:

- 0 = cilindre amb absència de neoplàsia, no càncer.
- 1 = cilindre amb teixit neoplàsic, conté càncer.

Es caracteritzaven cadascuna de les zones amb que havíem dividit al pròstata, d'acord als resultats de les tècniques d'imatge, així com de l'estudi biòptic.

De cara a l'anàlisi estadística es va simplificar l'esquema de la manera següent:

- Zona perifèrica dreta: 1,2,3
- Zona perifèrica esquerra: 4,5,6
- Zona central dreta: 7
- Zona central esquerra: 8

Aquesta agrupació es justifica de cara a agrupar les biòpsies perifèriques i a diferenciar-les de les centrals, ja que és difícil poder asseverar que realment el cilindre extret de la zona 2 realment pertany a la zona 2 i no a la 3, per exemple. En canvi, tenint en consideració la imatge d'ecografia transrectal amb la que es practica la biòpsia, sí que es diferencia molt més fàcil la transició de zona central dreta a zona perifèrica dreta i el mateix succeeix amb la banda esquerra. Simplificant el model d'aquesta manera, creiem que el marge d'error en la presa de les biòpsies es minimitza i a efectes pràctics, n'optimitza el tractament estadístic de cara a la informació que volem analitzar.

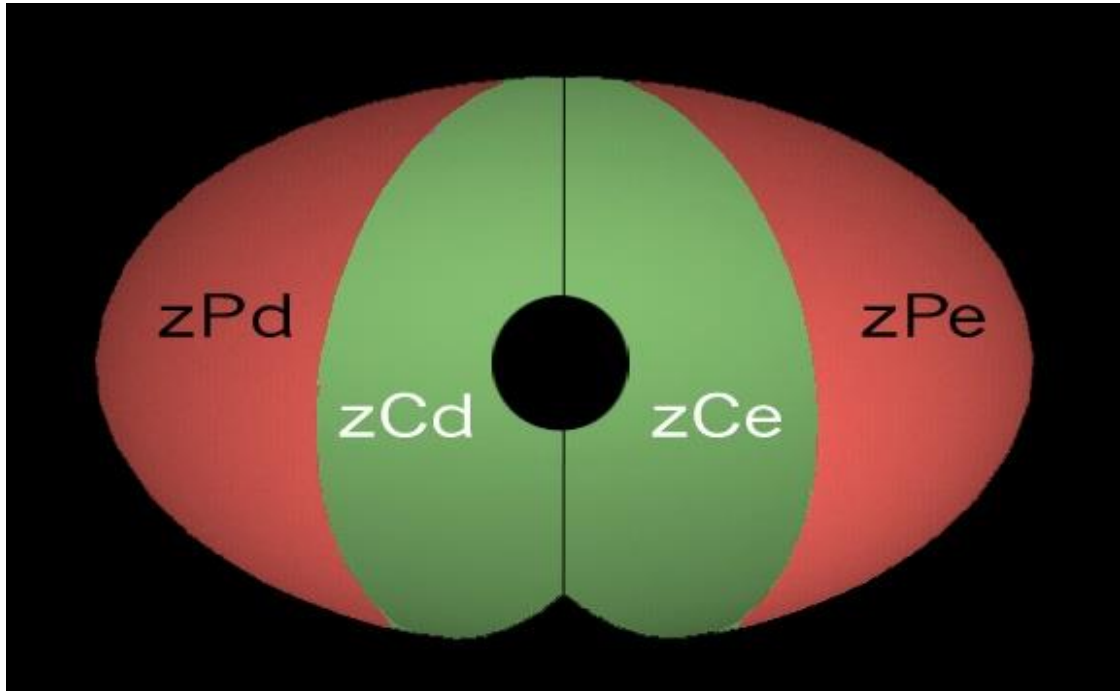


Figura 15. Esquema de com s'agrupen les troballes en les proves d'imatge i els cilindres obtinguts de la biòpsia transrectal. zPd: zona perifèrica dreta, zCd: zona central dreta, zCe: zona central esquerra, zPe: zona perifèrica esquerra.

4.5 ANÀLISI ESTADÍSTICA.

L'anàlisi estadística es va realitzar de forma separada sobre la glàndula central i la glàndula perifèrica.

En el cas de la glàndula perifèrica es va considerar com a positiva, és dir neoplàsica, si almenys una de les 6 regions que integraven la zona, era positiva per a càncer en el moment de realitzar l'estudi anatomopatològic.

En el cas de la glàndula central, es va considerar neoplàsica la regió subjecte a estudi, si aquesta era positiva en alguna de les dues regions que integraven la zona al realitzar l'estudi anatomopatològic de les mostres obtingudes al realitzar la biòpsia transrectal.

Les variables predictores R(T2) i E, C, D es varen categoritzar en una escala ordinal de 1 a 5. L'estimació del seu poder diagnòstic sobre la glàndula perifèrica i sobre la glàndula central, es va realitzar a partir dels corresponents models de regressió logística utilitzant el resultat de la biòpsia com a variable dependent dels models. El poder de

les variables R(T2), E, C i D es va fer individualment per a cadascuna d'elles i també per a diferents combinacions d'aquestes variables. Per tal d'augmentar el poder predictiu es varen reduir de 5 a 3 el nombre de categories d'aquestes variables. Les noves categories varen ser: 0 (=1-2 en l'escala inicial), 1 (=3 en l'escala inicial) i 2 (=4-5 en l'escala inicial). La categoria 0 es va prendre com a categoria de referència.

A posteriori, les categories 1, 2, 3, 4 i 5 de les variables predictores es varen reduir a només dues categories, és a dir, es varen tractar com a variables dicotòmiques (0=1,2; 1=3,4,5), entenent 0 com a no suggestiu de neoplàsia i 1 suggestiu de neoplàsia.

Per a cadascun dels models predictius es calculen: la sensibilitat, l'especificitat, les raons de probabilitat positiva (positive likelihood ratio) LR+* i negativa (negativa likelihood ratio) LR-**; l'índex de Youden***; els valors predictius positius i negatius, i l'àrea (AUC) sota la corresponent corba ROC. Aquests darrers valors predictius es calculen suposant que la mostra compleix el criteri de representativitat de la població general de la zona, tot i que s'és conscient que la mostra utilitzada en aquest treball no s'ha escollit de forma aleatòria de la població objectiu. Els models predictius s'han estimat individualment per a cadascuna de les R(T2), E, C, D i també per a les següents combinacions d'aquestes variables:

- R(T2)+E+C
- R(T2)+C+D
- R(T2)+E+D
- R(T2)+E+C+D (model complet).

Aquests diferents models predictius s'han estimat tant per la pròstata perifèrica com per la central.

Es practica la comparació entre els valors obtinguts de sensibilitat i especificitat del model complet obtingut a la glàndula central i a la perifèrica. Tot seguit s'ha comparat el poder predictiu dels diferents models amb el poder predictiu del model complet (el que utilitza totes les variables). La comparació s'ha fet sobre les sensibilitats, les especificitats, aplicant el test de McNemar. El contrast estadístic d'igualtat de les AUCs

de les corbes ROC dels models predictius s'ha realitzat aplicant la rutina pROC del software estadístic R de lliure distribució. Aquest contrast està basat en U-estadístics i utilitza tècniques de bootstrap (186). Tots els contrastos estadístics aplicats han estat bilaterals. Les diferències s'han considerat estadísticament significatives sempre que el p-valor fos menor que 0,05. Analitzem també la distribució dels resultats obtinguts segons el Gleason detectat a les biòpsies realitzades, fent especial atenció als falsos negatius segons les característiques de cada tècnica.

Software estadístic utilitzat:

- IMB SPSS Statistics versió 19
- R versió 3.0 (<http://www.r-project.org/>)

** LR+: raó de probabilitat positiva o "likelihood ratio positive" d'una prova diagnòstica. És el quocient entre la proporció de malalts que presenten una prova diagnòstica positiva i la proporció de "no malalts" que presenten una prova diagnòstica positiva.*

*** LR-: raó de probabilitat negativa o "likelihood ratio negative" d'una prova diagnòstica. És el quocient entre la proporció de malalts que presenten una prova diagnòstica negativa i la proporció de no malalts que presenten una prova diagnòstica negativa.*

**** Índex de Youden: $J = S + E - 1$ (el resultat està comprès entre 0= no eficaç i 1= perfecte). És una mesura global del poder diagnòstic d'una prova (o un model predictiu) que té en compte l'especificitat i la sensibilitat, tot i que no té en consideració la prevalença de la malaltia.*

A l'hora de comparar les diferents seqüències de la RMNm per determinar la seva capacitat de detecció de tumor tant a la glàndula central com a la perifèrica segons l'escala de Gleason hem emprat com a eina per establir el grau de concordança entre les diferents seqüències l'índex de kappa.

El terme concordança en l'àrea de la salut fa esment sobre l'existència de diverses maneres de valorar els fenòmens amb les diferents aproximacions o mètodes diagnòstics emprats per mesurar-los. Per tant, la concordança és important quan es vol conèixer si amb un mètode o instrument nou, diferent a l'habitual, s'obtenen resultats equivalents. En termes generals, la concordança és el grau en que dos o més observadors, mètodes, tècniques o observacions estan d'acord sobre el mateix fenomen observant. En cas de variables categòriques s'utilitza per determinar-la

l'índex de kappa, dissenyat per Cohen que ajusta l'efecte de l'atzar en la proporció de concordança observada (187).

$$\text{Kappa} = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e}$$

On P_0 és la proporció de concordança observada, P_e es la proporció de concordança esperada per atzar i $1 - P_e$, representa l'acord o concordança màxim possible no deguda a l'atzar. En resum, l'índex de Kappa corregeix l'acord només fruit de l'atzar, entén que és la proporció d'acord observat que excedeix la proporció per atzar. Si és = 1 vol dir que la concordança és perfecta i per tant, la proporció per atzar és zero; quan el valor és 0, hi ha total desacord i és llavors que la proporció esperada per atzar és igual a la proporció observada. Posteriorment, Landis i Koch (188) van proposar una interpretació qualitativa de l'índex de Kappa, en que la força de concordança es qualifica com:

- *pobre o dèbil* si $\kappa < 0,40$,
- *moderada*, si $0,41 < \kappa < 0,60$
- *bona*, si $0,61 < \kappa < 0,80$
- *molt bona* si $\kappa > 0,81$

És important ressaltar que aquests rangs són amplis i arbitraris, implicant que no consideren les característiques pròpies de cada un dels fenòmens que s'intenten mesurar ni la seva importància clínica.

5. RESULTATS

5.1 CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.

5.1.1 Resultats de la biòpsia.

		Biòpsia perifèrica		Total
		negativa	positiva	
Biòpsia central	Negativa	124	80	204
	Positiva	6	23	29
Total		130	103	233

Taula 5. Nombre de pacients segons resultat i localització de la biòpsia.

Dels 233 pacients de l'estudi, 124 (53,2%) tenen biòpsia negativa en les dues zones (perifèrica i central) de la pròstata. Dels 109 (46,8%) amb biòpsia positiva, 80 (34,6% del total) la presenten en la zona perifèrica però no en la zona central, 6 (2,6% del total) en la zona central però no en la perifèrica, i 23 (12,4% del total) en ambdues zones.

De les 109 biòpsies positives, un 73,4% estan localitzades exclusivament a la zona perifèrica, un 5,5% exclusivament a la zona central, i un 21,1% es localitzen alhora en ambdues zones.

5.1.2 Edat.

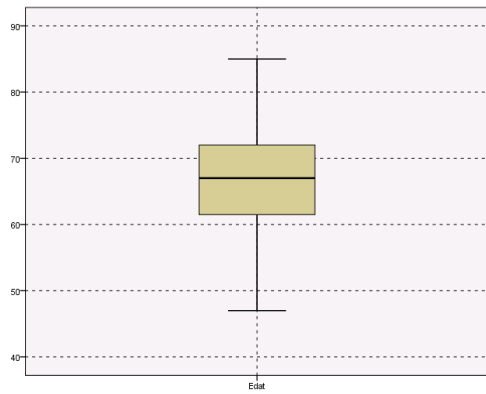
		Biòpsia perifèrica		
		negativa (0)	positiva(1)	Total
Biòpsia central	negativa (0)	n = 124	n = 80	n = 204
		mín = 43	mín = 49	mín = 43
		màx = 87	màx = 85	màx = 87
		mitj = 63,9	mitj = 67,0	mitj = 65,1
		med = 64,0	med = 67,0	med = 65,0
		desv. est. = 8,1	desv. est. = 7,4	desv. est. = 8,0
	positiva (1)	n = 6	n = 23	n = 29
		mín = 58	mín = 47	mín = 47
		màx = 69	màx = 85	màx = 85
		mitj = 65,2	mitj = 67,2	mitj = 66,8
		med = 67,5	med = 69,0	med = 68,0
		desv. est. = 4,9	desv. est. = 9,7	desv. est. = 8,9
Total	n = 130	n = 103	n = 233	
	mín = 43	mín = 47	mín = 43	
	màx = 87	màx = 85	màx = 87	
	mitj = 64,0	mitj = 67,1	mitj = 65,4	
	med = 64,0	med = 67,0	med = 65,0	
	desv. est. = 8,0	desv. est. = 7,9	desv. est. = 8,1	

Taula 6. Estadístics (n, mínim, màxim, mitjana, mediana i desviació estàndard) de l'edat (anys) dels pacients segons resultats i localització de la biòpsia.

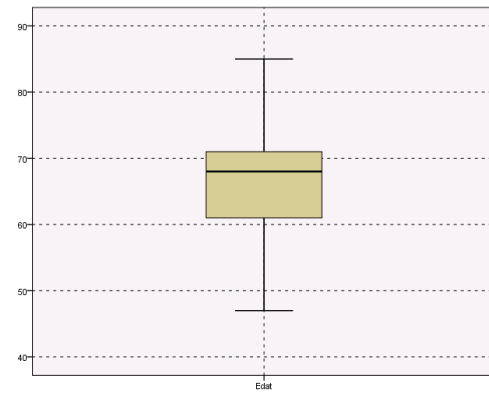
L'edat mitjana dels 233 pacients que van participar en l'estudi va ser de 65,4 anys (rang 43-87 anys). La mitjana d'edat dels 109 pacients amb biòpsia positiva en alguna de les dues zones de la pròstata (o en ambdues) va ser de 67,0 anys, significativament més gran (p-valor = 0,002) que la mitjana (63,9 anys) dels 124 pacients amb biòpsia

negativa. Per contra, la mediana (67 anys) d'edat dels 109 pacients amb biòpsia positiva no és significativament més gran (p -valor = 0,109) que la mediana (64 anys) dels 124 pacients amb biòpsia negativa. Aquesta diferència de comportament entre les mitjanes i les medianes dels dos grups és degut, fonamentalment, a la presència d'alguna edat anòmala.

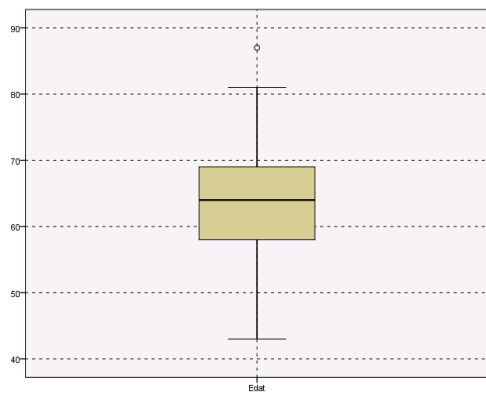
En cas de biòpsia positiva, no hi ha diferència significativa (p -valor = 0,843) entre les mitjanes de les edats dels pacients segon quina sigui la zona en que està localitzada la biòpsia positiva (només a la perifèria, només en la zona central o en ambdues zones). El mateix passa amb les medianes (p -valor = 0,959).



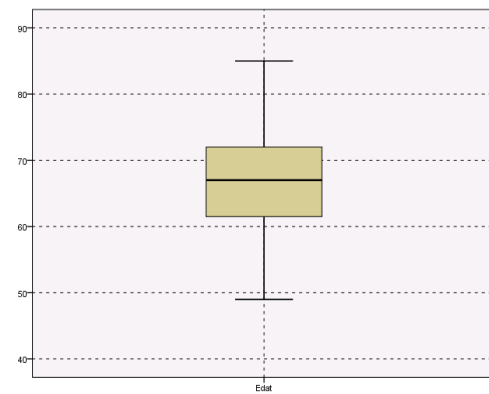
$B_p=1$



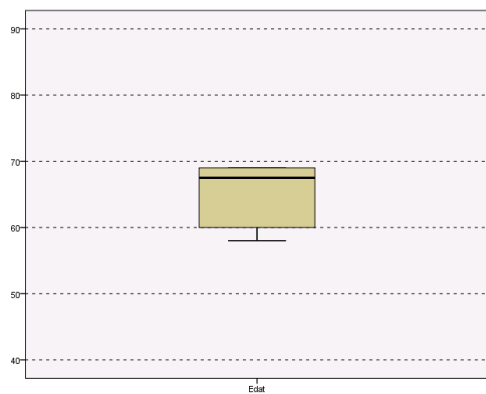
$B_c=1$



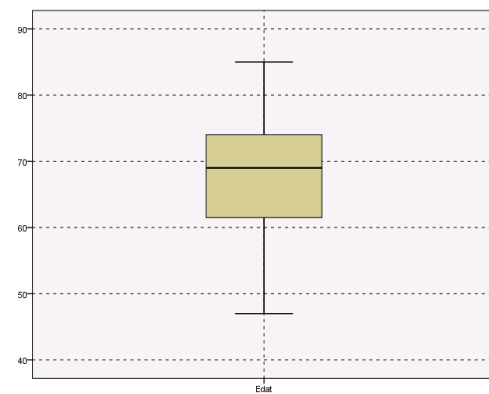
$B_c=0 \ \& \ B_p=0$



$B_c=0 \ \& \ B_p=1$



$B_c=1 \ \& \ B_p=0$



$B_c=1 \ \& \ B_p=1$

Figura 16. Diagrames de caixa de l'edat dels pacients segons resultats de la biòpsia en la zona perifèrica i en la zona central.

5.1.3 PSA Total.

		Biòpsia perifèrica		
		negativa (0)	positiva(1)	Total
Biòpsia central	negativa (0)	n = 124	n = 80	n = 204
		mín = 1,0	mín = 3,9	mín = 1,0
		màx = 28,5	màx = 35,0	màx = 35,0
		mitj = 8,7	mitj = 10,0	mitj = 9,2
		med = 7,3	med = 8,2	med = 7,7
		desv. est. = 4,5	desv. est. = 5,5	desv. est. = 4,9
	Positiva (1)	n = 6	n = 23	n = 29
		mín = 4,6	mín = 3,6	mín = 3,6
		màx = 92,4	màx = 52,4	màx = 92,4
		mitj = 36,4	mitj = 15,9	mitj = 20,2
		med = 11,7	med = 11,2	med = 11,2
		desv. est. = 43,5	desv. est. = 12,0	desv. est. = 22,9
Total	n = 130	n = 103	n = 233	
	mín = 1,0	mín = 3,6	mín = 1,0	
	màx = 92,4	màx = 52,4	màx = 92,4	
	mitj = 10,0	mitj = 11,3	mitj = 10,6	
	med = 7,3	med = 8,8	med = 7,9	
	desv. est. = 11,2	desv. est. = 7,8	desv. est. = 9,9	

Taula 7. Estadístics (n, mínim, màxim, mitjana, mediana i desviació estàndard) del PSA Total dels pacients segons resultats i localització de la biòpsia.

La mediana del PSA Total dels 233 pacients que van participar en l'estudi va ser de 7,9 (rang: 1,04 - 92,36). La mediana del PSA Total dels 109 pacients amb biòpsia positiva en alguna de les dues zones de la pròstata (o en ambdues) va ser de 8,8, significativament més gran (p-valor = 0,005) que la mediana (7,3) de la dels 124 pacients amb biòpsia negativa.

En cas de biòpsia positiva, no hi ha diferència significativa (p-valor = 0,092) entre les medianes del PSA Total segons quina sigui la zona en que està localitzada la biòpsia positiva (només a la perifèria, només en la zona central o en ambdues zones). Per contra, sí que hi ha diferències significatives (p-valor < 0,0001) entre les mitjanes del PSA Total. Aquest comportament diferent entre les medianes i les mitjanes del PSA Total és degut al fort biaix (positiu) d'aquesta variable i a la presència de valors anòmals.

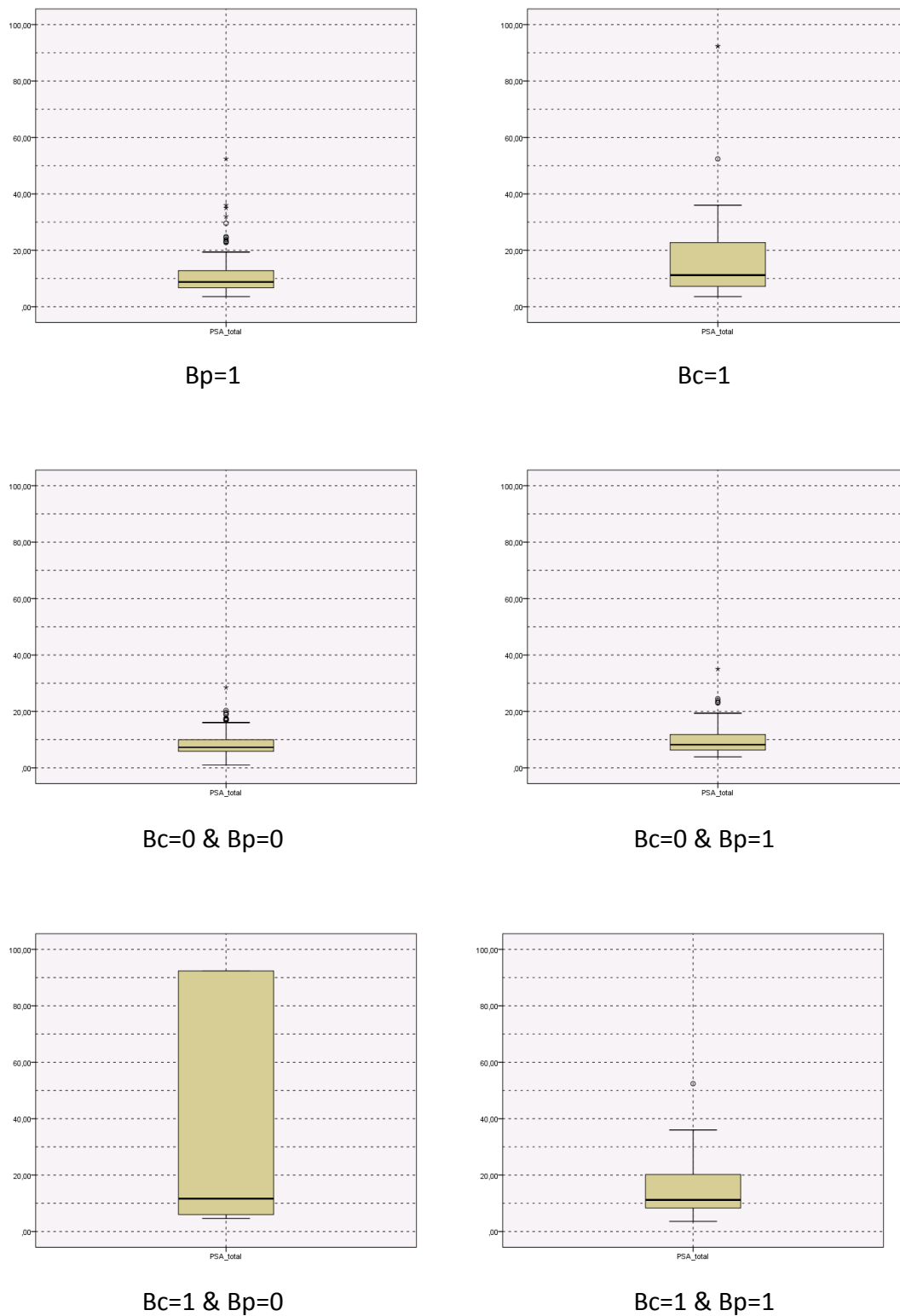


Figura 17. Diagrames de caixa del PSA Total dels pacients segons resultats de la biòpsia en la zona perifèrica i en la zona central

	PSA total											
	< 4			4-10			≥ 10			Total		
	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Bp=0 & Bc=0	6	4,8	75,0	87	70,2	58,4	31	25,0	40,8	124	100,0	53,2
Bp=1	2	1,9	25,0	59	57,3	39,6	42	40,8	55,3	103	100,0	44,2
Bp=0 & Bc=1	0	0	0	3	50,0	2,0	3	50,0	3,9	6	100,0	2,6
Total	8	3,4	100,0	149	63,9	100,0	76	32,6	100,0	233	100,0	100,0

Taula 8. Distribució dels pacients amb biòpsia positiva i negativa i segons ubicació, classificats en tres rangs de PSA total. Bp= biòpsia perifèrica, Bc= biòpsia central. 0= negatiu per càncer, 1= positiu per càncer.

5.1.4 PSA Ràtio

		Biòpsia perifèrica (Bp)		
		negativa (0)	positiva(1)	Total
Biòpsia central (Bc)	negativa (0)	n = 124	n = 80	n = 204
		mín = 7,0%	mín = 4,0%	mín = 4,0%
		màx = 44,0%	màx = 33,0%	màx = 44,0%
		mitj = 16,6%	mitj = 12,0%	mitj = 14,8%
		med = 17,0%	med = 12,0%	med = 14,0%
		desv. est. = 5,6%	desv. est. = 5,0%	desv. est. = 5,8%
	positiva(1)	n = 6	n = 23	n = 29
		mín = 11,0%	mín = 7,0%	mín = 7,0%
		màx = 25,0%	màx = 19,0%	màx = 25,0%
		mitj = 16,2%	mitj = 12,5%	mitj = 13,3%
		med = 13,5%	med = 12,0%	med = 13,0%
		desv. est. = 5,5%	desv. est. = 3,6%	desv. est. = 4,2%
Total	n = 130	n = 103	n = 233	
	mín = 7,9%	mín = 4,0%	mín = 4,0%	
	màx = 44,0%	màx = 33,0%	màx = 44,0%	
	mitj = 17,0%	mitj = 12,1%	mitj = 14,6%	
	med = 17,0%	med = 12,0%	med = 14,0%	
	desv. est. = 5,8%	desv. est. = 4,7%	desv. est. = 5,6%	

Taula 9. Estadístics (n, mínim, màxim, mitjana, mediana i desviació estàndard) del PSA Ràtio (%) dels pacients segons resultats i localització de la biòpsia.

La mediana del PSA Ràtio dels 233 pacients que van participar en l'estudi va ser de 14,0% (rang: 4,0% - 44,0%). La mediana del PSA Ràtio dels 109 pacients amb biòpsia positiva en alguna de les dues zones de la pròstata (o en ambdues) va ser de 12,0%, significativament menor (p-valor < 0,001) que la mediana (17,0%) de la dels 124 pacients amb biòpsia negativa. Igualment, la mitjana (12,3%) del PSA Ràtio dels 109

pacients amb biòpsia positiva és significativament menor (p -valor $< 0,001$) que la mitjana (16,6%) de la dels 124 pacients amb biòpsia negativa.

En cas de biòpsia positiva, no hi ha diferència significativa (p -valor = 0.118) entre les medianes del PSA Ràtio segon quina sigui la zona en que està localitzada la biòpsia positiva (només a la perifèria, només en la zona central o en ambdues zones). Pel que fa a les mitjanes, tampoc existeix diferència significativa (p -valor = 0,117).

	PSA_ratio											
	≥ 0,20			0,15 - 0,20			< 0,15			Total		
	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Bp=0 & Bc=0	27	21,8	81,8	58	46,8	75,3	39	31,5	31,7	124	100	53,2
Bp=1	4	3,9	12,1	19	18,4	24,7	80	77,7	65,0	103	100	44,2
Bp=0 & Bc=1	2	33,3	6,1	0	0	0	4	66,7	3,3	6	100	2,6
Total	33	14,2	100	77	33,0	100	123	52,8	100	233	100	100

Taula 10. Distribució dels pacients amb biòpsia positiva i negativa i segons ubicació, classificats en tres rangs de PSA ràtio. Bp= biòpsia perifèrica, Bc= biòpsia central. 0= negatiu per càncer, 1= positiu per càncer.

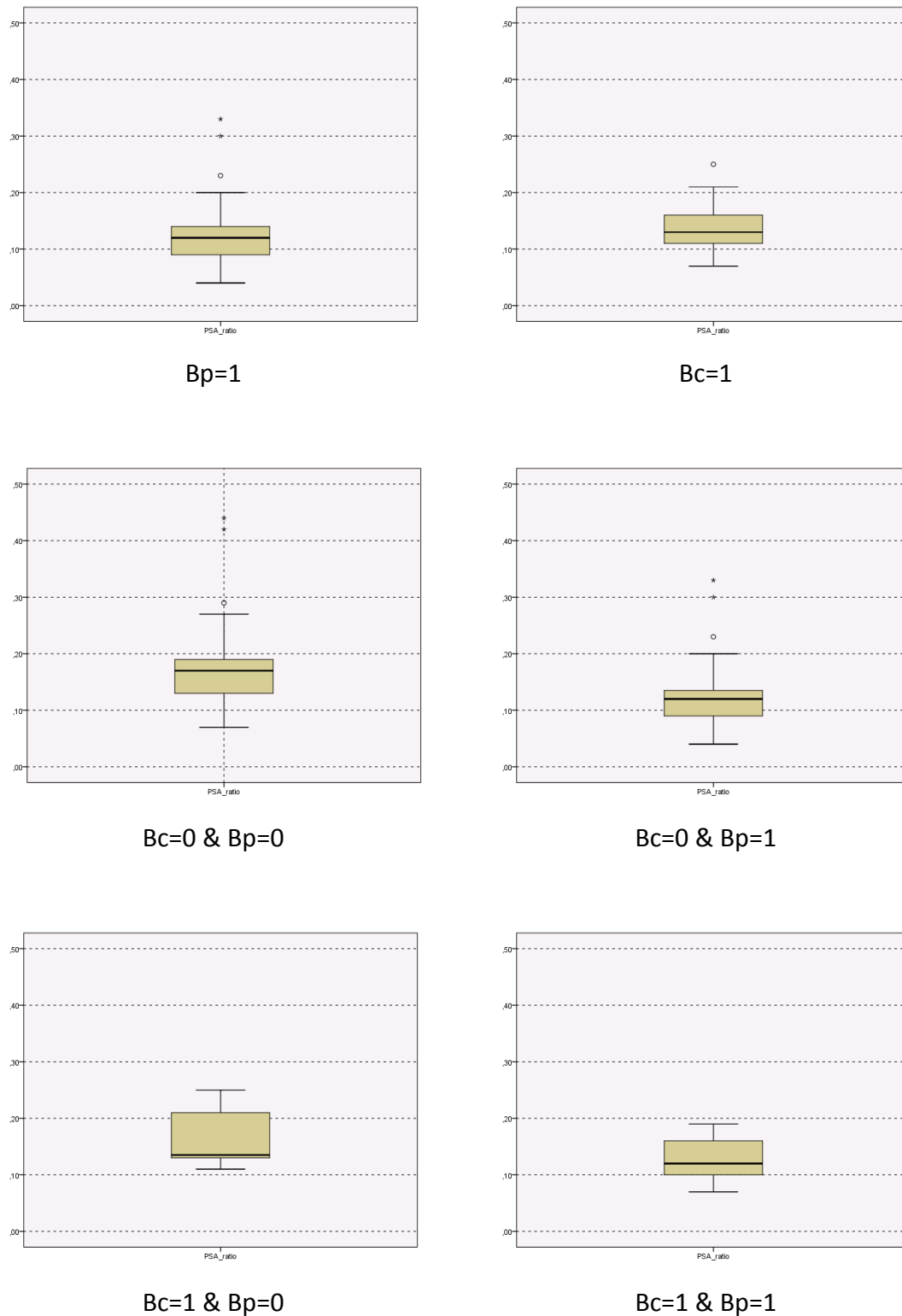


Figura 18. Diagrames de caixa del PSA Ràtio dels pacients segons resultats de la biòpsia en la zona perifèrica i en la zona central

5.1.5 Tacte Rectal.

		Biòpsia perifèrica (Bp)		
		negativa (0)	positiva(1)	Total
Biòpsia central (Bc)	negativa (0)	n = 124	n = 80	n = 204
		TR+ = 12/124 = 9,7%	TR+ = 21/80 = 25,9%	TR+ = 33/204 = 16,2%
	positiva(1)	n = 6	n = 23	n = 29
		TR+ = 4/6 = 66,7%	TR+ = 11/23 = 47,8%	TR+ = 15/29 = 51,7%
	Total	n = 130	n = 103	n = 233
		TR+ = 16/130 = 12,3%	TR+ = 32/103 = 31,1%	TR+ = 48/233 = 20,6%

Taula 11. Percentatge de tacles rectals positius (TR+) dels pacients segons resultats i localització de la biòpsia.

Dels 233 pacients que van participar en l'estudi, un 20,6% (48/233) van presentar un tacte rectal positiu. Dels 109 pacients amb biòpsia positiva en alguna de les dues zones de la pròstata (o en ambdues) un 33,0% (36/109) van presentar també un tacte rectal positiu ($S = 0,330$). Dels 124 pacients amb biòpsia negativa, un 90,3% (112/124) varen tenir un tacte rectal negatiu ($E = 0,903$).

En cas de biòpsia positiva, les diferències entre les sensibilitats del tacte rectal segons quina sigui la zona en que està localitzada la biòpsia positiva (només a la perifèria, només en la zona central o en ambdues zones) no són estadísticament significatives.

5.2 ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LES SEQÜÈNCIES D'IMATGE.

Tot seguit presentem les taules que recullen la sensibilitat (S), l'especificitat (E) i l'àrea sota la corba ROC (AUC) dels diferents models predictius (regressió logística) associats a les diferents tècniques d'imatge i a les seves possibles combinacions. També hem

inclòs els valors del likelihood-ràtio positiu (LR+), el likelihood-ràtio negatiu (LR-), el valor predictiu positiu (VP+), el valor predictiu negatiu (VP-) i l'índex Yuden, que se'n deriven de la sensibilitat i especificitat. També s'ha inclòs per cada model predictiu el valor del "punt de tall òptim" que fa màxim l'índex de Yuden ($J=S+E-1$, màxim), és a dir, el valor de la probabilitat calculada pel model a partir del qual aquest estima que hi ha una alta probabilitat de càncer de pròstata. També s'especifica la precisió (proporció de pròstates correctament classificades) associada a aquest punt de tall.

Els models s'estimen separatament per a la glàndula perifèrica i per a la central de la pròstata. Les variables predictores (ressonància, espectroscòpia, difusió i contrast) s'han tractat com a variables dicotòmiques (0=1,2; 1=3,4,5. 0=no càncer, 1=càncer).

5.2.1 Proves d'imatge RMNm.

5.2.1.1 Models predictius sobre la pròstata perifèrica.

Pròstata perifèrica										
Model	AUC	punt de tall	S	E	LR+	LR-	VP+	VP-	Precisió	Yuden índex
R	0,777	0,50	0,777	0,777	3,48	0,29	0,734	0,815	0,777	0,554
E	0,813	0,50	0,757	0,869	5,79	0,28	0,821	0,819	0,820	0,626
D	0,852	0,50	0,796	0,908	8,62	0,22	0,872	0,849	0,858	0,704
C	0,814	0,50	0,767	0,862	5,54	0,27	0,814	0,824	0,820	0,629
R+E	0,854	0,50	0,757	0,869	5,79	0,28	0,821	0,819	0,820	0,626
R+D	0,872	0,50	0,757	0,869	5,79	0,28	0,821	0,819	0,820	0,626
R+C	0,837	0,50	0,767	0,862	5,54	0,27	0,814	0,824	0,820	0,629
R+E+D	0,886	0,40	0,835	0,869	6,38	0,19	0,835	0,869	0,854	0,704
R+E+C	0,858	0,40	0,825	0,838	5,11	0,21	0,802	0,858	0,833	0,663
R+D+C	0,875	0,30	0,845	0,869	6,46	0,18	0,837	0,876	0,858	0,714
R+E+D+C	0,886	0,40	0,835	0,869	6,38	0,19	0,835	0,869	0,854	0,704

Taula 12. Resum dels valors predictius associats als diferents models sobre la pròstata perifèrica.

De tots els possibles models predictius aplicats sobre la pròstata perifèrica, si ens basem en el criteri de màxima àrea sota la corba ROC (AUC), el model R+E+D+C (amb les 4 variables predictores) és el millor, amb una AUC de 0,886. El contrast d'igualtat de la AUC del model R+E+D+C amb la dels altres models, ens indica que només les AUC dels models R+D, R+E+D i R+D+C no difereixen significativament de la AUC del model complet. La resta del models tenen una AUC que és significativament menor (p -valor < 0,05).

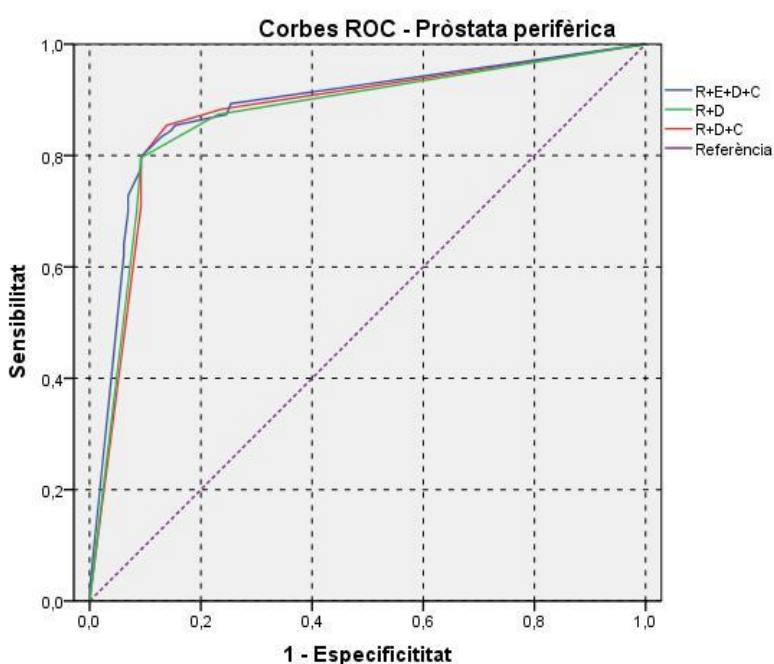


Figura 19: Corba ROC del model complet (R+E+D+C) i de dels models simplificats (R+D i R+D+C) a la glàndula perifèrica.

Si ens basem en l'índex de Youden (J), el model R+D+C és el millor ($J=0,714$), amb una sensibilitat $S=0,845$ ($=87/103$) i una especificitat $E=0,869$ ($=113/130$).

La sensibilitat $0,757$ ($=78/103$) dels models E, R+E i R+D és significativament menor (p -valor= $0,035$, McNemar test) que la del model R+D+C. La sensibilitat de la resta de models no ho és. L'especificitat $0,777$ ($=101/130$) del model R és significativament menor (p -valor= $0,002$, McNemar test) que la del model R+D+C. Les especificitats dels altres models no difereixen significativament de la del model R+D+C. Destaca l'alta

especificitat 0,908 (=118/130) del model D, tot i que la seva sensibilitat és 0,796 (=82/103).

Per tant, estadísticament, tant el model R+E+D (AUC=0,886; S=0,835=86/103; E=0,869=113/130) com el R+D+C (AUC=0,875; S=0,845=87/103; E=0,869=113/130) no difereixen del model complet R+E+D+C (AUC=0,886; S=0,835=86/103; E=0,869=113/130) a l'hora de pronosticar el càncer de pròstata en la zona perifèrica. Una anàlisi detallada, cas a cas i aplicant el criteri de *parsimònia*¹, d'aquests models predictius permet concloure que el risc de càncer a la glàndula perifèrica esdevé rellevant quan al menys dos dels tres indicadors R, E o D tenen valors positius, i.e. iguals o superiors a 3 (en l'escala 1-5) en algun dels 6 zones perifèriques prostàtiques. Observi's com la prova C esdevé irrellevant a l'hora de diagnosticar càncer en la zona perifèrica.

¹ **La navalla d'Occam o principi de parsimònia**, fa referència a un tipus de raonament basat en una remisa molt simple: en igualtat de condicions la solució més senzilla és probablement la correcta. El postulat és *Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem*, o "No ha de presumir-se l'existència de més coses que les absolutament necessàries". El concepte de Parsimonia inferencial en sistemàtica també anomenat Principi de simplicitat ve a dir que: entre dues o més descripcions, explicacions o hipòtesis lògiques i empíricament possibles d'un domini de fenòmens, s'escull la que explica el que ha de ser explicat amb el menor nombre de conjetures, és a dir la descripció, explicació o hipòtesi més simple. En el cas de l'estadística, s'aplica en els models de regressió lineal múltiple, per a realitzar-se sempre s'han de seleccionar combinacions de variables reduïdes i simples, considerant la variances residual i la correlació de les mateixes. (189).

5.2.1.2 Models predictius sobre la pròstata central.

Pròstata central										
Model	AUC	punt de tall	S	E	LR+	LR-	VP+	VP-	Precisió	Yuden index
R	0,852	0,50	0,759	0,946	14,07	0,26	0,667	0,965	0,923	0,705
E	0,882	0,50	0,793	0,971	26,97	0,21	0,793	0,971	0,948	0,764
D	0,899	0,50	0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
C	0,899	0,50	0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
R+E	0,885	0,50	0,793	0,971	26,97	0,21	0,793	0,971	0,948	0,764
R+D	0,898	0,50	0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
R+C	0,915	0,50	0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
R+E+D	0,903	0,50	0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
R+E+C	0,922	0,15	0,862	0,961	21,98	0,14	0,758	0,980	0,948	0,823
R+D+C	0,918	0,20	0,862	0,961	21,98	0,14	0,758	0,980	0,948	0,823
R+E+D+C	0,922	0,20	0,862	0,966	25,12	0,14	0,781	0,980	0,953	0,828

Taula 13. Resum dels valors predictius associats als diferents models sobre la pròstata central

De tots els possibles models predictius sobre la pròstata central, tant si ens basem en el criteri de màxima àrea sota la corba ROC (AUC) com si ho fem en base al valor màxim de l'índex de Yuden (J), el model R+E+D+C (amb les 4 variables) és el millor, amb una AUC de 0,922 i un índex J=0,828.

El contrast d'igualtat de les AUC ens indica que les AUC dels models R (p-valor=0,008), E (p-valor=0,040), R+E (p-valor=0,048), R+C (p-valor=0,036) i R+D+C (p-valor=0,037) són significativament menors que la AUC del model R+E+D+C. Les AUC's de la resta de models, tot i ser menors que la AUC del model R+E+D+C, no ho són significativament (p-valor > 0,05).

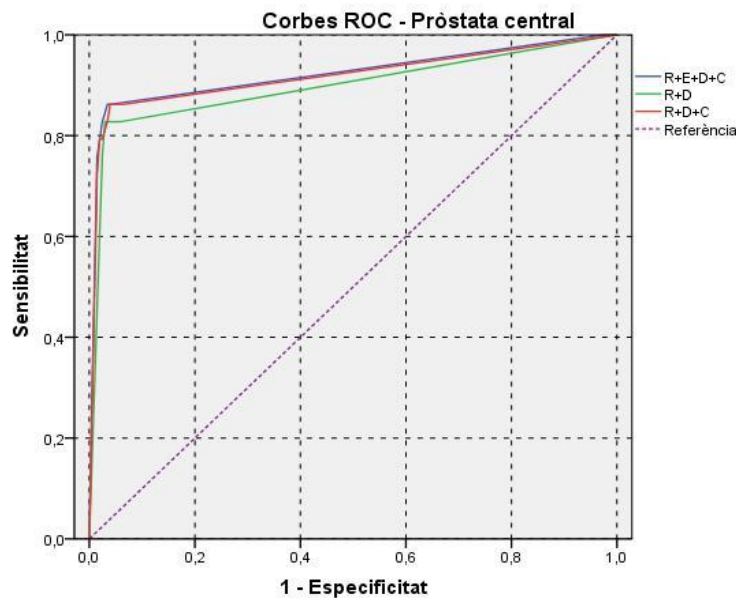


Figura 20: Corba ROC del model complet (R+E+D+C) i de dels models simplificats (R+D i R+D+C) a la glàndula central.

El model R+E+D+C (amb les 4 variables) té una sensibilitat $S=0,862$ ($=25/29$). La sensibilitat de la resta de models oscil·la entre $0,759$ ($=22/29$) del model R fins a $0,862$ ($=25/29$) del model R+E+C. Totes aquestes sensibilitats no són, des d'un punt de vista estadístic, significativament diferents de la del model complet R+E+D+C (p -valor $\geq 0,250$, McNemar test). L'especificitat del model R+E+D+C és $E=0,966$ ($=197/204$). Les especificitats de la resta de models oscil·la entre $0,946$ ($=193/204$) del model R fins a $0,971$ ($=198/204$) del model R+E+C. Totes aquestes especificitats no són tampoc, des d'un punt de vista estadístic, significativament diferents de la del model R+E+D+C (p -valor $\geq 0,289$, McNemar test).

Per tant, des d'un punt de vista estadístic, els models D (AUC=0,899; $S=0,828=24/29$; $E=0,971=198/204$), C (AUC=0,899; $S=0,828=24/29$; $E=0,971=198/204$), R+D (AUC=0,898; $S=0,828=24/29$; $E=0,971=198/204$), R+E+D (AUC=0,903; $S=0,828=24/29$; $E=0,971=198/204$) i R+E+C (AUC=0,922; $S=0,862=25/29$; $E=0,961=196/204$), no difereixen significativament del model complet R+E+D+C (AUC=0,922; $S=0,862=25/29$; $E=0,966=197/204$) a l'hora de pronosticar el càncer de pròstata en la zona central. Una anàlisi detallada d'aquests models predictius, cas a cas, permet concloure que el risc de càncer en la glàndula central esdevé rellevant quan o bé l'indicador D o bé

l'indicador C (o ambdós alhora) tenen valors positius, i.e. iguals o superiors a 3 (en l'escala 1-5) en algun dels 2 lòbuls centrals del pròstata. Observi's que R i E són irrelevants.

5.3 DISTRIBUCIÓ SEGONS L'ESCALA DE GLEASON DE LES NEOPLÀSIES.

5.3.1 Neoplàsia a la glàndula central.

	T2		Espectroscòpia		Difusió		Contrast		Total n
	1,2 n %	3,4,5 n %	1,2 n %	3,4,5 n %	1,2 n %	3,4,5 n %	1,2 n %	3,4,5 n %	
Gleason									
2+3, 3+3, 3+3	3 60,0	2 40,0	3 60,0	2 40,0	2 40,0	3 60,0	2 40,0	3 60,0	5
3+4, 4+3	2 16,7	10 83,3	1 8,3	11 91,7	1 8,3	11 91,7	2 16,7	10 83,3	12
4+4, 4+5, 5+4, 5+5	2 16,7	10 83,3	2 16,7	10 83,3	2 16,7	10 83,3	1 8,3	11 91,7	12
Total	7 24,1	22 75,9	6 20,7	23 79,3	5 17,2	24 82,8	5 17,2	24 82,8	29

Taula 14. Distribució de les biòpsies positives a la glàndula central segons escala de Gleason i la tipificació (1-2 vs 3-5) en les diferents seqüències amb contrast

El contrast i la difusió són les proves que han tingut menys falsos negatius (5 casos de 29). D'aquests 5 casos, en el cas de la difusió, 2 han estat amb un Gleason $\geq 4+4$ i 1 amb un Gleason de 7, mentre que en el cas del contrast ha estat a la inversa. Malgrat aquestes diferències, no es poden considerar estadísticament significatives donat hi ha concordança més que notable entre les 4 proves diagnòstiques sobre les pròstates amb biòpsia central positiva (índex kappa $> 0,79$). Podem afirmar a més que el grau de concordança és bo.

5.3.2 Neoplàsia a la glàndula perifèrica.

	T2		Espectroscòpia		Difusió		Contrast		Total
	1,2	3,4,5	1,2	3,4,5	1,2	3,4,5	1,2	3,4,5	
Gleason	n	n	n	n	n	n	n	n	n
	%	%	%	%	%	%	%	%	
2+3,	12	16	11	17	9	19	11	17	28
3+3,	42,9	57,1	39,3	60,7	32,1	67,9	39,3	60,7	
3+3									
3+4,	9	41	9	41	8	42	9	41	50
4+3	18,0	82,0	18,0	82,0	16,0	84,0	18,0	82,0	
4+4,									25
4+5,	2	23	5	20	4	21	4	21	
5+4,	8,0	92,0	20,0	80,0	16,0	84,0	16,0	84,0	
5+5									
Total	23	80	25	78	21	82	24	79	103
	22,3	77,7	24,3	75,7	20,4	79,6	23,3	76,7	

Taula 15. Distribució de les biòpsies positives a la glàndula perifèrica segons escala de Gleason i la tipificació (1-2 vs 3-5) en les diferents seqüències amb contrast

A la glàndula perifèrica observem que la tècnica amb menys falsos negatius és la difusió. Ara bé, si ens restringim als 75 pacients amb índex de Gleason ≥ 7 , la tècnica amb menor nombre de falsos negatius és la seqüència T2 (11 de 72). I si ens fixem només en els 25 pacients amb Gleason ≥ 8 , la seqüència T2 –amb només 2 falsos negatius– té concordança molt pobre amb l'espectroscòpia (índex kappa = 0,194) –amb 5 falsos negatius–, i dèbil (índex kappa = 0,254) amb la difusió i el contrast, ambdues amb 4 falsos negatius.

5.4 COMPARACIÓ DELS MODELS PREDICTIUS SOBRE LES ZONES PERIFÈRICA I CENTRAL DE LA PRÒSTATA

Fent la comparació un a un dels diferents models predictius abans descrits entre la pròstata central i la pròstata perifèrica, observem:

- Les diferències en sensibilitat no són estadísticament significatives.
- Les especificitats dels models sobre la pròstata central són totes significativament majors que la dels respectius models sobre la pròstata perifèrica.
- Els VP+ dels diferents models no difereixen significativament. Contràriament, els VP- dels models aplicats sobre la pròstata central són significativament majors (p -valor $< 0,001$) que els corresponents models aplicats a la pròstata perifèrica.
- Les AUC's de les corbes ROC sobre la pròstata central són majors que les dels respectius models sobre la pròstata perifèrica. La diferència, però, només és estadísticament significativa en els models C (p -valor = 0,029) i R+C (p -valor = 0,035).
- Comparant l'escala de Gleason de les neoplàsies dels dos grups de pacients que són diagnosticades com a falsos negatius, la seqüència que significativament omet menys pacients amb Gleason ≥ 8 és la seqüència amb T2 quan s'aplica a la glàndula perifèrica. En canvi, no hi ha diferències significatives sobre els falsos negatius de la glàndula central.

6. DISCUSSIÓ

El 2005 Comet i cols. ja fan menció de la particularitat que presenta la glàndula central quant a la detecció de càncer de pròstata amb ressonància magnètica (T2) i espectroscòpia (182). Posteriorment, i sobretot a partir del 2007, les seqüències de contrast i difusió comencen a ser les protagonistes de la majoria d'articles i revisions en detriment de l'espectroscòpia (190, 191). És per això, que de l'ampli ventall d'articles publicats fins l'actualitat, n'hi ha ben pocs que estudiïn totes les seqüències (192), i més concretament, les pertinents a la glàndula central (193).

Des d'un punt de vista clínic, ens interessa saber si la RMNm per si sola pot identificar la presència del 30% de tumors de pròstata que es localitzen a la glàndula central i que, en nombroses ocasions, són difícils de diagnosticar (25).

En el nostre treball observem, ja amb les dades clíniques, aquesta dificultat. Per tant, comentarem els resultats obtinguts referents al PSA, al PSA ràtio i al tacte rectal. I posteriorment l'anàlisi de les seqüències de la RMNm.

6.1. VARIABLES CLÍNIQUES.

6.1.1 Variable de referència. Biòpsia prostàtica.

La taxa de detecció de càncer en la nostra mostra és del 46,8%, sense considerar si és primera o successiva biòpsia. En un article de 2014, a l'estat espanyol pel període 1999-2010, la taxa de detecció, és del 24,3% per la segona biòpsia i del 17,8% per la tercera (194).

Del total de biòpsies positives, un 73,4% afecten exclusivament a la glàndula perifèrica, i en un 5,5% exclusivament la glàndula central. Un 21,1% dels pacients presenten càncer tant a la glàndula central com a la perifèrica. El 26,6% dels pacients presenten afecció a la glàndula central, percentatges similars als descrits a les *guidelines* de la EAU 2014. Comparat amb un estudi que emprava biòpsies prostàtiques per saturació via perineal, detecta una afecció per càncer de la zona transicional del 45,3% i només del 4,6% de manera exclusiva (195). Si realitzem la comparació amb una presa de mostres

consistent a 6 cilindres perifèrics i dos centrals, Morote et al. (196) obtenen una detecció global del 46,9%. En un 36,4% dels pacients, el tumor només es va detectar a la zona perifèrica, en un 2,6% a la zona transicional i en un 61% a ambdues zones.

6.1.2 Edat.

Des del punt de vista de la mitjana d'edat observem que els pacients amb biòpsia positiva la tenen més gran que els pacients amb biòpsia negativa. Fent el contrast amb les medianes d'edat, no es confirma aquesta asseveració. Aquesta diferència l'atribuïm a edats extremes que afecten a la mitja. El que trobem a la literatura actual és que el càncer de pròstata augmenta la seva incidència i prevalença amb l'edat (197). Aquesta asseveració no l'hem pogut concloure emprant la nostra mostra, si utilitzem la mediana.

L'edat del pacient, no és una variable que a priori ens pugui ajudar a decidir si l'eventual tumor prostàtic és més probable que s'ubiqui en una o altra zona, ja que no s'ha trobat una diferència significativa ni en la mitjana ni en la mediana d'edat en cas de biòpsia positiva, segons on s'ubiqui el tumor.

6.1.3 PSA total.

En el cas de l'anàlisi d'aquesta variable, és aconsellable fer-ho emprant l'estudi de les medianes, justificat pel fort biaix (positiu) dels valors que presenta.

La mediana del PSA Total dels 233 pacients que van participar en l'estudi va ser de 7,9 (rang: 1,04 - 92,36). La mediana del PSA Total dels 109 pacients amb biòpsia positiva en alguna de les dues zones de la pròstata (o en ambdues) va ser de 8,8, significativament més gran (p-valor = 0,005) que la mediana (7,3) de la dels 124 pacients amb biòpsia negativa. És a dir a major xifra de PSA major probabilitat de presentar càncer prostàtic. Des d'un punt de vista clínic, cal destacar la xifra de 7,3 dels pacients amb biòpsia negativa, és molt per sobre dels 4 ng/ml. (196) Fet justificat per la selecció de la mostra que incloïa tots els pacients amb PSA sospitosos, habitualment per sobre de 4 ng/ml.

En cas de biòpsia positiva, no hi ha diferència significativa (p -valor = 0,092) entre les medianes del PSA Total segons quina sigui la zona en que està localitzada la biòpsia positiva (només a la perifèria, només en la zona central o en ambdues zones). Per tant, no ens permet saber a priori si hi ha més risc d'haver-hi càncer a una localització concreta de la pròstata.

El poder de diagnosi del PSA Total per a la detecció del càncer de pròstata a la zona central, valorat a partir de la AUC de la seva corba ROC, és de 0,633 (Annex I). Per tant, des del punt de vista discriminatori, el PSA Total ens pot orientar relativament poc a l'hora de decidir els pacients que cal biopsiar quan la nostra sospita és que la glàndula afectada és la central. En el cas de l'article publicat per Cohen (2008), que si bé se centra en el tumor de la zona central (diferenciar de la glàndula central), també aporta dades sobre la zona transicional. Obté un PSA total mitjà pels tumors que afecten la zona transicional de 10,8 ng/ml i afirma que aquest PSA és més elevat perquè l'origen del tumor és en aquesta zona. En canvi a nivell de la glàndula perifèrica l'obté de 7,8 ng/ml, essent la diferència estadísticament significativa. A més, afegeix la consideració que els tumors originats a la zona central, encara presenten un PSA més elevat, en concret de 11,8, essent aquesta diferència significativa respecte la zona perifèrica, però no entre la zona central i la zona transicional (198). És a dir, els pacients amb tumors a la glàndula central, és probable que presentin xifres de PSA més elevades que els pacients amb tumors que afecten la zona perifèrica. Tot i així, el PSA total, és un element que té una baixa precisió a l'hora de predir l'afecció de la glàndula central prostàtica.

Des del punt de vista de la distribució dels pacients en rangs segons els PSA (<4, 4-10 i > 10) en el rang < 4 ng/ml només hi ha 6 pacients, 75% dels quals tenen biòpsia negativa. En el rang de 4-10 ng/ml el percentatge de negativitat disminueix fins el 58,4% i en el cas del rang >10 ng/ml disminueix fins el 40,8%. Si ens fixem només en els 6 pacients amb afecció de la glàndula central, hi ha un 50% de pacients en el rang 4-10 ng/ml i l'altre 50% en el rang > 10 ng/ml. Des d'un punt de vista descriptiu el rang de

PSA > 10 ng/ml orienta cap a que la probabilitat de presència de càncer és d'entorn el 60%, però no forçosament implica la presència de tumor.

6.1.4 PSA ràtio.

Fets els contrastos tan amb la mitjana com amb la mediana, obtenim resultats equivalents.

La mediana del PSA Ràtio dels 109 pacients amb biòpsia positiva en alguna de les dues zones de la pròstata (o en ambdues) va ser de 12,0%, significativament menor (p-valor < 0,001) que la mediana (17,0%) de la dels 124 pacients amb biòpsia negativa. Igualment, la mitjana (12,3%) del PSA Ràtio dels 109 pacients amb biòpsia positiva és significativament menor (p-valor < 0,001) que la mitjana (16,6%) de la dels 124 pacients amb biòpsia negativa. Cal destacar que la mediana dels pacients amb biòpsia negativa és inferior al 18% que proposen les *guidelines de la EAU 2014*.

En cas de biòpsia positiva, no hi ha diferència significativa (p-valor = 0,118) entre les medianes del PSA Ràtio segon quina sigui la zona en que està localitzada la biòpsia positiva (només a la perifèria, només en la zona central o en ambdues zones). Pel que fa a les mitjanes, tampoc existeix diferència significativa (p-valor = 0,117). És a dir, aquesta variable podrà ajudar a determinar si el pacient té més risc de trobar-se afecte d'un càncer prostàtic, però permetrà anticipar si el pacient té més risc de tenir tumor a la glàndula central o a la perifèrica.

El poder de diagnosi del PSA ràtio per a la detecció del càncer de pròstata a la zona central, valorat a partir de la AUC de la seva corba ROC, és de 0,599 (Annex).

En treballs previs (97) havíem observat que, de tots els paràmetres analítics el PSA ràtio era el que aportava més informació a l'hora de decidir la pràctica d'una biòpsia. En el nostre grup es va proposar que el punt de tall per discriminar fos 15%. En l'estudi actual, tant la mitjana del PSA ràtio en pacients amb biòpsia de glàndula central

negativa (PSA ràtio mitjà 14,79%) com en pacients amb biòpsia a la glàndula central positiva (PSA ràtio mitjà 13,29%) s'han situat per sota del 15%.

Si observem la distribució per rangs de PSA ràtio (>20%, 15-20%, <15%), en el cas de PSA ràtio > 20% hi ha un 81,8% de pacients amb biòpsia negativa. En el rang 15-20 % hi ha un 75,3% de biòpsies negatives. En el rang < 15% el percentatge de pacients sans devalla fins al 31,7%.

6.1.5 Tacte rectal.

Amb una sensibilitat d' un 33,0% (36/109) considerant tota la pròstata, el tacte rectal és un eina amb un baix poder de detecció donades les condicions de la nostra mostra. Crida l'atenció com la sensibilitat augmenta si ens referim exclusivament a pacients amb la glàndula central afectada. Dels 29 pacients afectes de tumor a la glàndula central, 15 (S=51,7%, 15/29) presenten un tacte rectal sospitós. I d'aquests 29 pacients, els 6 que tenen el tumor localitzat només a la zona central, 4 (S=66,7%, 4/6) presenten un tacte rectal sospitós. En canvi, dels 103 pacients amb afectació tumoral a la glàndula perifèrica només 32 (31,1%) presenten tacte rectal sospitós. D'aquests 103 pacients, els 80 que tenen el tumor localitzat exclusivament a la zona perifèrica, 21 (25,9%) presenten un tacte rectal sospitós.

En principi, si la regió afectada està a la glàndula central hauria de ser més difícil poder-la palpar. Aquesta observació pot estar esbiaixada per l'afecció simultània de la zona perifèrica i la central, o bé pot indicar-nos que pacients amb afecció neoplàsica a la regió central es detecten més tard i, per tant, amb major percentatge de tactes rectals positius perquè la lesió es fa palpable. Des d'un punt de vista anatòmic, la lesió localitzada centralment hauria de provocar una protrusió, comprimir i alterar el teixit de la zona perifèrica perquè fos palpable la lesió a través d'ella. En el nostre cas, no hem trobat diferències estadísticament significatives segons quina regió prostàtica estigués afectada.

Pel que fa a la especificitat el tacte rectal en la nostra mostra és de 0,903. Que és molt elevada, això ho podem atribuir al fet que hi ha poques alteracions patològiques o fisiològiques que en pacients sans ens puguin portar a equívoc. Tot i això el tacte rectal és una mala eina per el diagnòstic de càncer prostàtic donada la seva baixa sensibilitat en l'era de l'ús del PSA.

6.1.6 Combinació de les variables clíniques.

Encara que no s'ha calculat la combinació d'ambdues tècniques, PSA Total i tacte rectal. La nostra sèrie confirma la seva poca eficàcia discriminatòria per detectar el càncer de pròstata, ni de manera global, ni considerant la glàndula central i perifèrica de manera separada, com també indica la literatura (72). Malgrat això, però, és important recordar que el paradigma per al diagnòstic del càncer de pròstata es continua basant encara avui en dia en valors elevats de PSA i tactes rectals sospitosos. A les *guidelines* de la *European Association of Urology* de 2014, recomanen amb un grau B i un nivell d'evidència de 2b que, quan sigui possible, la RMNm es pot utilitzar per a orientar una nova biòpsia de pròstata en pacients de risc (199). També en dites *guidelines* es recomana amb un grau de recomanació A i un nivell d'evidència 2B, que la decisió de realitzar una biòpsia de pròstata s'ha de basar en el resultat del tacte rectal i la xifra de PSA .

6.2. TÈCNIQUES D'IMATGE

6.2.1 Ressonància (T2).

En aquest estudi la seqüència T2, de forma aïllada, mostra uns resultats d'eficàcia diagnòstica lleugerament superiors als publicats pel nostre grup els anys 2001 i 2003 (200, 201), però es mantenen en l'eficàcia diagnòstica moderada d'altres autors (202, 203), entre el 66% i el 79%. Cal recordar, però, que en aquests articles l'adquisició de les dades fou a l'inici de l'ús de la RMN, i des de llavors tant el hardware, com el software així com la perícia i experiència dels radiòlegs han millorat ostensiblement.

En particular, la ressonància a la glàndula central presenta una sensibilitat de 0,759 i una especificitat de 0,946, amb una AUC de 0,852. Aquests increments (en relació als valors publicats inicialment (204) on s'obtenia una AUC de 0,73) segurament són deguts a que s'han establert una sèrie de signes (ja presentats quan hem parlat del PI-RADS) com poden ser: una baixa senyal homogènia a la zona transicional, marges mal definits i forma lenticular de la lesió també en aquesta zona. Segons varis articles recentment publicats que empren una RMN 1,5T i amb coil endorectal la AUC oscil·la entre 0,81 i 0,84 (205, 206).

En aquest cas, la nostra mostra estaria a la zona alta d'aquest segment. La raó pot ser deguda a l'elevada experiència del radiòleg que ha fet la interpretació de les imatges, i al fet d'haver assegurat la inexistència de diferències interobservador, a diferència del que sí ha pogut ocórrer en els altres treballs. Tot i així, no coincidim amb la conclusió del treball de Hoeks et al. que determina que s'obté el mateix rendiment amb T2 que amb la combinació de totes les tècniques que integren la RMNm per a la detecció de tumors a la glàndula central (no analitza el paper de l'espectroscòpia) (207). Cal tenir present però, que Hoeks et al. utilitzen en el seu treball una RMN 3T. En aquest avantatge tècnic podria trobar-se la justificació dels seus resultats, i ens hauríem de preguntar si els resultats obtinguts amb coil endorectal i 1'5T són comparables als obtinguts amb coil endorectal i 3T. En aquesta mateixa línia, Baur et al. analitzen el paper de la classificació PI-RADS tant a la glàndula central com a la perifèrica, i en aquest cas observen que la seqüència que aporta més sensibilitat a ambdues és la difusió. Si bé, al afegir-hi la seqüència en T2 augmenta l'especificitat en la glàndula central, i en aquest cas, s'obtenen per aquesta combinació una sensibilitat del 0,88, una especificitat de 1,00 i una AUC de 0,98 (208).

6.2.2 Espectroscòpia.

De totes les tècniques funcionals l'espectroscòpia és la que ha caigut més en desús, degut, sobretot, a la llarga corba d'aprenentatge, al seu l'alt cost i a la complexitat en l'anàlisi de les dades. En estudis sobre RMNm, considerant la pròstata de manera

global, s'ha observat que no aportava pràcticament cap valor afegit a les altres seqüències (206).

S'ha observat que té un paper destacat a nivell de la glàndula central. Si bé els estudis inicials indicaven que el teixit normal perifèric i el normal central eren metabòlicament diferents, per diferències en la concentració de colina i citrat. A la zona perifèrica es troben abundants cèl·lules epitelials i conductes secretors que, per tant, en condicions normals presenten elevades xifres de citrat. A la zona transicional el citrat es troba elevat si hi ha proliferació glandular i disminuït si hi ha proliferació estromal (209). Amb aquest argument es pretenia defensar el fet que des d'un punt de vista metabòlic, segons quin fos l'epiteli predominant, podria portar a equívoc la interpretació de l'espectroscòpia. En aquesta zona, el gran paper que té és l'elevada especificitat que s'hi dona (209).

En el nostre treball l'espectroscòpia té una especificitat de 0,971 a la glàndula central i de 0,869 a la perifèrica. L'especificitat és precisament el tret més important que s'havia destacat en estudis anteriors sobre aquesta tècnica, amb la intenció de decidir quan s'ha de deixar de biopsiar un pacient amb PSA elevat i varies biòpsies prèvies negatives (183).

Prescindint de l'especificitat i avaluant la capacitat diagnòstica global de la seqüència hi ha un estudi multicèntric realitzat als Estats Units el 2009 que posa de manifest que, l'espectroscòpia, no afegeix capacitat de detecció a la seqüència T2 per a la localització per sextants de tumors a la zona perifèrica (210).

6.2.3 Contrast.

Per aquesta seqüència obtenim a la glàndula central una AUC de 0,899, amb una sensibilitat de 0,828 i una especificitat de 0,971. Hoeks et al. per tumors ubicats a la glàndula central amb Gleason elevat (4-5) obté una AUC de 0,78 en el cas de tumors de baix grau (2-3) l'obté de 0,62. Des d'un punt de vista de detecció global l'obté de 0,70 (197) Delongchamps et al. a la zona transicional l'obtenen de 0,70. (204). En el nostre

cas i com apuntem més endavant, el fet que la nostra AUC sigui més elevada pot ser fruit de la presència de tumors amb Gleasons alts. Atenent-nos a l'article de Hoeks abans citat, aquest troba diferències significatives en les AUC del contrast segons el Gleason del tumor.

Varis articles posen de manifest la distorsió que poden causar les seqüències amb contrast a l'hora d'intentar identificar lesions malignes a la glàndula central. La justificació biològica d'aquest fet, és que la zona hipertròfica característica d'aquesta àrea, es troba molt vascularitzada i alhora el fet que els tumors de la zona transicional siguin de baix grau implicaria que tinguin menys vascularització. Aquesta convergència en el grau de vascularització d'ambdós patrons histològics comportaria cert grau de confusió (204, 207).

Si ho comparem amb la literatura actual, obtenim millors resultats en l'existència de falsos positius, en concret en 5 pacients. Observant la Taula 13. Amb un proporció de falsos positius (1-Especificitat) del 2,9%.

Pel que fa a l'Índex de Youden (que integra tant la sensibilitat com l'especificitat), és de 0,799, el més alt de tots juntament amb la difusió. Aquest fet en el cas del contrast es podria justificar per la presència de tumors amb elevat Gleason que faria que fossin més fàcilment detectats, per la presència d'una irrigació més elevada.

6.2.4 Difusió.

En el cas concret de la glàndula central, la presència d'hiperplàsia benigna de pròstata implica una major dificultat per a la detecció correcta de les zones tumorals. En el nostre cas, la AUC de la difusió és de 0,899 a la glàndula central i de 0,852 a la zona perifèrica. En un article recent, on el patró de referència és la biòpsia prostàtica guiada per RM a la glàndula central, s'observa que la AUC de la seqüència R (T2) és superior a la de la difusió 0,98 en contra de 0,95 (208). La diferència la podem atribuir al canvi d'instrumentalització, així com la manera d'adquirir el valor del patró de referència, ja que la biòpsia era dirigida sobre la pròpia imatge de RM en el mateix moment de

detectar la lesió. I també el valor que es donava a b, tot i que en l'esmentat article els valors eren de 0-800s/mm². En la nostra sèrie la b sempre va ser de 1000 s/mm². És important parlar sobre el valor de la constant b, que normalment es parametriza en valors d'entre 800 i 1000 s/mm². En el cas de configurar un mapa ADC, les zones on existeix una restricció en la difusió apareixeran com zones amb senyal més dèbil. Des d'un punt de vista de tota la pròstata, afegint T2 a les seqüències, la difusió augmenta la sensibilitat entorn d'un 10-25% (211, 212, 213).

En l'escala PI-RADS, segons les *guidelines de la ESUR del 2012*, la difusió té un paper menys destacat a la glàndula central que a la perifèrica i és preferible optimitzar la valoració d'aquesta zona emprant altres seqüències (164).

En el nostre cas, comparant les tècniques aïlladament, la difusió a la glàndula perifèrica té una precisió de 0,858 la més alta de totes, i a la glàndula central de 0,953, i també n'és la més elevada. Els índexs de Youden tant a la glàndula perifèrica com a la central són els més alts, 0,704 i 0,799 respectivament.

6.3 COMBINACIÓ DE SEQÜÈNCIES A LA GLÀNDULA CENTRAL.

Hem observat que amb la combinació de totes les tècniques hem obtingut una AUC de 0,922 a la glàndula central, que és significativament major que les AUCS de les seqüències R(T2), E,R(T2)+ E, R(T2)+ C, i R(T2)+ C+ D. En la resta de combinacions de modalitats que es poden veure a la taula 13, no existeixen diferències significatives si bé, en totes elles hem obtingut valors menors. És a dir, que comparant les diferents modalitats, la combinació de totes elles obté la AUC major. Cal destacar que sigui superior a la combinació R(T2)+ C+ D, pel fet que ens permet inferir el valor afegit que aporta la espectroscòpia en aquesta regió. Si comparem les sensibilitats de totes les modalitats i totes les combinacions, utilitzant el test de McNemar, no observem diferències significatives. Quant a l'especificitat passa exactament el mateix, no hem observat diferències estadísticament significatives.

6.4 COMPARATIVA GLÀNDULA CENTRAL VS GLÀNDULA PERIFÈRICA.

S'han realitzat unes taules comparatives de les dues zones anatòmiques que es mostren a continuació. En general, tots els valors obtinguts a la glàndula central han estat superiors als obtinguts a la perifèrica, cal dir però, que les diferències quant a la sensibilitat no han estat estadísticament significatives. Si que ho són en totes elles en canvi, els valors de l'especificitat.

Model	Pròstata perifèrica				Pròstata central			
	S	E	VP+	VP-	S	E	VP+	VP-
R	0,777	0,777	0,734	0,815	0,759	0,946	0,667	0,965
E	0,757	0,869	0,821	0,819	0,793	0,971	0,793	0,971
D	0,796	0,908	0,872	0,849	0,828	0,971	0,800	0,975
C	0,767	0,862	0,814	0,824	0,828	0,971	0,800	0,975
R+E	0,757	0,869	0,821	0,819	0,793	0,971	0,793	0,971
R+D	0,757	0,869	0,821	0,819	0,828	0,971	0,800	0,975
R+C	0,767	0,862	0,814	0,824	0,828	0,971	0,800	0,975
R+E+D	0,835	0,869	0,835	0,869	0,828	0,971	0,800	0,975
R+E+C	0,825	0,838	0,802	0,858	0,862	0,961	0,758	0,980
R+D+C	0,845	0,869	0,837	0,876	0,862	0,961	0,758	0,980
R+E+D+C	0,835	0,869	0,835	0,869	0,862	0,966	0,781	0,980

Taula 16. Resum dels valors predictius associats als diferents models sobre la pròstata perifèrica i la central

La taula mostra uns valors de la glàndula central sempre superiors a la glàndula perifèrica, excepte en el cas del VP+, que és superior a la glàndula perifèrica. Totes les seqüències i combinació de les mateixes tenen una especificitat més elevada a la glàndula central que a la perifèrica, i amb uns valors elevats. Passa exactament el mateix amb els valors predictius negatius. Aquests dos fets són segurament la determinació més important d'aquest treball. Tot i que hem recordat que de pacients amb afecció la glàndula central n'hi ha 29 i en canvi a la glàndula perifèrica 103.

Havíem insistit en els treballs anteriors en la importància de poder identificar els individus sans. Considerant la glàndula central i perifèrica per separat, es genera la qüestió: pot la RMNm excloure aquells pacients amb el tumor ubicat a la glàndula central? A tenor dels nostres resultats, la resposta és si. Obtenim una forquilla de valors predictius negatius de totes les seqüències i combinació de seqüències que va de 0,965 a 0,980. Si considerem també la forquilla de valors predictius negatius que obtenim a la glàndula perifèrica (0,815-0,876), podríem inferir que un pacient amb una RMNm negativa té una molt baixa probabilitat de tenir una tumor a la pròstata, estigui aquest ubicat en qualsevol de les seves àrees anatòmiques. Fet que ens podrà ajudar a descartar la sospita que l'eventual tumor no l'hàgim detectat en la biòpsia transrectal pel fet d'ubicar-se a la glàndula central. Aquesta afirmació, només la podem fer amb les reserves que implica una sèrie amb pocs pacients amb tumor a la glàndula central.

Seguint amb la comparació d'ambdues zones, les AUC de tots els models són majors a la glàndula central, tot i que, estadísticament parlant, aquesta diferència només es significativa per les seqüències amb contrast i amb T2+contrast, fet que no s'ajusta a l'esperat, ja que hom esperaria que el contrast fos més efectiu a la zona perifèrica perquè la seva especificitat hauria d'estar influenciada per l'hipervascularització de les zones amb hipertròfia de la glàndula central.

El treball més similar per comparar els nostres resultats, en quan a metodologia, és el de Rosenkrantz et al (214). Podem comparar els valors que obté a la glàndula central i perifèrica. Obté les següents AUC (utilitzant l'escala PI-RADS) a la glàndula perifèrica vs glàndula central com segueix:

Radiòleg 1: (89%-70.0%)

Radiòleg 2: (89.6%-87.6%)

Radiòleg 3: (88.5%-82.9%)

En el nostre cas, no hem utilitzat el criteri PI-RADS per donar la ponderació final de l'estudi RMNm. En l'article citat, el rendiment a la glàndula perifèrica sempre és superior, però les diferències en 2 dels tres radiòlegs són mínimes. Caldria veure el pes que tindria en aquesta diferència la perícia i capacitació dels diferents radiòlegs.

6.5 MODEL DIAGNÒSTIC SIMPLE I EFICAÇ DE LA RMNm.

Un cop establert el poder diagnòstic de totes les seqüències i la seva combinació, cerquem el model més simple amb el màxim poder de detecció de càncer a la glàndula central.

A tal efecte hauria de ser el model amb la màxima capacitat de detecció i exclusió, intentant que tingués el menor nombre de seqüències possible. Una anàlisi detallada d'aquests models predictius permet concloure que el risc de càncer en la glàndula central esdevé rellevant quan o bé l'indicador D o bé l'indicador C (o ambdós alhora) tenen valors positius, iguals o superiors a 3 (en l'escala 1-5) en algun dels 2 lòbuls centrals del pròstata. Per tant en el cas de la glàndula central podríem prescindir de les seqüències T2 i E.

Model	AUC	Criteri decisió (prova +)	S	E	Índex de Youden
R	0,852		0,759	0,946	0,705
E	0,882		0,793	0,971	0,764
D	0,899	D \geq 3	0,828	0,971	0,799
C	0,899	C \geq 3	0,828	0,971	0,799
R+E	0,885		0,793	0,971	0,764
R+D	0,898	D \geq 3	0,828	0,971	0,799
R+C	0,915	C \geq 3	0,828	0,971	0,799
R+E+D	0,903	D \geq 3	0,828	0,971	0,799
R+E+C	0,922	C \geq 3	0,862	0,961	0,823
R+D+C	0,918	D \geq 3 o C \geq 3	0,862	0,961	0,823
R+E+D+C	0,922	D \geq 3 o C \geq 3	0,862	0,966	0,828

Taula 17. Resum de totes les variables i totes les combinacions de tècniques d'imatge per RMNm a la glàndula central; afegint la columna de tècnica que és el criteri de decisió. S'observa el paper destacat de la difusió.

En els criteris de decisió associats als models D, R+D, R+E+D són tots tres coincidents: la prova es considera positiva quan D \geq 3 (categoria 3), independentment dels valors de R i/o E. La sensibilitat dels tres models és 0,828. Per tant la prova dona negativa en 5 pacients en que la biòpsia a la glàndula central ha donat positiva. D'aquests 5 pacients, 2 tenen Gleason 3+3, 1 el té de 3+4, un altre de 4+4 i el darrer de 4+5. L'especificitat és 0,971. La prova dona positiva en 6 pacients en els que la biòpsia ha donat negativa. Fent l'anàlisi individualitzat de pacients falsos negatius amb el criteri de la difusió a la glàndula central: tres dels 5 pacients tenen també afecta la glàndula perifèrica; i en dos d'ells presenten categoria 3 a la R(T2) pel que haurien pogut ser identificats. Dels dos primers, tenen PSA molt elevats, pel que s'haurien biopsiat amb tota seguretat, però és palès que la RMNm no els ha detectat.

La regla de decisió associada al model R+D+C considera la prova positiva quan D \geq 3 i/o C \geq 3, independentment de R. La sensibilitat d'aquest model és 0,862, per tant, la prova dona negativa en 4 pacients en que la biòpsia central ha donat positiva. D'aquests, dos

6. Discussió

presenten un Gleason 3+3, un de 4+3 i el darrer 4+5. L'especificitat és 0,961. Per tant, la prova dona positiva en 8 pacients en els quals la biòpsia central ha donat negativa.

Id	Edat	TR	PSAt	PSAr	Rp	Rc	Ep	Ec	Dp	Dc	Cp	Cc	Bp	Bc	Gleason	Comentaris
73	68	1	92,36	0,13	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	(4+3)	PSAt molt gran; TR=1
95	69	0	34,36	0,25	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	(3+3)	PSAt molt gran
110	61	0	3,60	0,14	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	(3+3)	Té també Bp=1
181	66	1	14,30	0,11	3	2	2	2	3	2	3	3	1	1	(4+4)	Té també Bp=1; TR=1
200	54	1	7,23	0,12	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	(4+5)	Té també Bp=1; TR=1

Taula 18. Pacients amb biòpsia central positiva i imatges de difusió sense sospita de neoplàsia, i.e. $D < 3$. Id: Identificació, TR: tacte rectal, PSAt: PSa total, PSAr: ràtio de PSA, Rp: RMN perifèrica, Rc: RMN central, Ep: espectroscòpia perifèrica, Ec: espectroscòpia central, Dp: difusió perifèrica, Dc: difusió central, Cp: contrast perifèrica, Cc: contrast central, Bp: biòpsia perifèrica, Bc: biòpsia central.

Id	Edat	TR	PSAt	PSAR	Rp	Rc	Ep	Ec	Dp	Dc	Cp	Cc	Bp	Bc	Gleason	Comentaris
73	68	1	92,36	0,13	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	(4+3)	PSAt molt gran; TR=1
95	69	0	34,36	0,25	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	(3+3)	PSAt molt gran
110	61	0	3,60	0,14	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	(3+3)	Té també Bp=1
200	54	1	7,23	0,12	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	(4+5)	Té també Bp=1; TR=1

Taula 19. Pacients amb biòpsia central positiva i imatges de difusió i contrast sense sospita de neoplàsia, és a dir, negativa. Id: Identificació, TR: tacte rectal, PSAt: PSa total, PSAR: ràtio de PSA, Rp: RMN perifèrica, Rc: RMN central, Ep: espectroscòpia perifèrica, Ec: espectroscòpia central, Dp: difusió perifèrica, Dc: difusió central, Cp: contrast perifèrica, Cc: contrast central, Bp: biòpsia perifèrica, Bc: biòpsia central. Anàlisi individualitzat de pacients falsos negatius amb el criteri de la difusió o contrast a la glàndula central: 2 dels 4 pacients tenen també afecta la glàndula perifèrica; i només en un d'ells presenta categoria 3 a la R(T2) pel que hauria pogut ser identificat. Afegint el contrast detectem un pacient amb Gleason 4+4 que només amb la difusió no detectàvem.

Com veiem en els diferents models simplificats que analitzem, també destaca l'elevada especificitat. Actualment referents mundials com Villeirs, avalen la seqüència R(T2)+/- E, per avaluar la regió central (215). I articles com el de Baur et al. (208) aboquen per simplificar la tècnica i avaluar la glàndula central amb T2 i la glàndula perifèrica amb difusió. La difusió a nivell de la glàndula central la defensen com a complement en cas de zones que en T2 siguin dubtoses. Per tant com que la seqüència T2 sempre s'ha de realitzar i la difusió és la seqüència, que segons les nostres troballes, millor caracteritza la glàndula central, ens decantem per aquesta combinació per a estudiar-la. Com es pot observar comparant les dues darreres taules el fet d'afegir el contrast, el que ens aporta és que ens permet detectar un pacient més que si només utilitzéssim la difusió. S'ha d'afegir que aquesta decisió, de practicar R (T2)+D, comportaria a més, un estalvi de temps ja que l'adquisició, processament i valoració precisarien de menys temps, i per tant, s'estalviaria la infusió de contrast. Així doncs, la combinació seria més àgil, ràpida i barata.

El model simplificat a la glàndula perifèrica, presenta amb la combinació R+D una AUC de 0,872 i el model complet de 0,886. Per tant, el podríem considerar un model també escaient per avaluar aquesta regió anatòmica. Si afegíssim C i per tant empréssim R+D+C obtindríem una AUC de 0,875, és a dir un increment ínfim, per l'esforç que suposaria afegir dita seqüència.

De cara a establir un model òptim i el més simple possible per les dues àrees prostàtiques, hem de tenir en consideració per la glàndula perifèrica el següent. Una anàlisi detallada d'aquests models predictius permet concloure que el risc de càncer en la glàndula perifèrica esdevé rellevant quan al menys dos dels tres indicadors R, E o D tenen valors positius, i.e. iguals o superiors a 3 (en l'escala 1-5) en algun dels 6 lòbuls perifèrics prostàtics. Observi's com la prova C esdevé irrellevant a l'hora de diagnosticar càncer en la zona perifèrica.

Tenint en compte l'anteriorment exposat, de cara a proposar un model simplificat global, prescindiríem de la seqüència C, ja que no és rellevant a la glàndula perifèrica i l'avantatge que aporta a la glàndula central és mínim. En cas de diagnòstic precoç, considerariem que el model R+D seria suficient per detectar pacients afectes de càncer de pròstata, justificat pel fet que la seqüència R s'ha de practicar de manera obligatòria i com hem vist la seqüència D és decisiva tant a la zona central com a la perifèrica. Si bé s'ha de considerar que prescindir de la seqüència E, pot implicar una pèrdua de capacitat de detecció en pacients amb tumor a glàndula perifèrica. Per tant en casos dubtosos, com ara casos de biòpsia prèvia negativa, afegiríem al model l'espectroscòpia, per intentar aconseguir els màxims valors d'especificitat, 0,869 a la glàndula perifèrica i 0,971 a la glàndula central. I màxims VP- 0,869 a la glàndula perifèrica i 0,975 a la central, i d'aquesta manera estar més segurs que el resultat negatiu de l'exploració implicaria la no presència d'un eventual tumor.

Aquestes dades anirien en consonància amb la nova versió del PIRADS, per part de la Societat Americana de Radiologia i la Societat Europea (ESUR), (Gener 2015, pendent de publicar). Aquesta nova versió precisament confirma la simplificació del estudi de la RMNm on serien suficients les seqüències T2 i D i opcional el C i pràcticament queda

fora en la valoració la E. (es pot consultar la nova versió a: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS>)

6.6 RELACIÓ DELS MODELS DIAGNÒSTICS AMB L'ESCALA DE GLEASON.

En el nostre treball, l'únic paràmetre d'agressivitat del tumor que hem registrat de tots els pacients ha estat el grau de Gleason, ja que la longitud del tumor en el cilindre, no ha estat registrada. Així doncs per modalitats i com es pot veure en les taules de l'apartat de resultats, el Gleason de les biòpsies de glàndula central s'ha distribuït tal i com s'hi exposa (taula 14). El contrast i la difusió són els que han tingut menys falsos negatius, i d'aquests, en el cas de la difusió, 2 han estat amb un Gleason $\geq 4+4$ i un amb Gleason de 7; en el cas del contrast ha estat a la inversa. Des d'un punt de vista estadístic però, vista la concordança que presenten les diferents seqüències a la glàndula central, no podem afirmar que cap sigui superior a les altres de cara a deixar de detectar pacients amb Gleasons elevats. En canvi a la glàndula perifèrica observem que la seqüència amb menys falsos negatius és D, tot i que si ens fixem amb Gleasons iguals o superiors a 7 és la seqüència T2 la que menys falsos positius presenta. Aquestes consideracions, no ens farien variar el model simplificat proposat abans, ja que les diferències entre contrast i difusió a la glàndula central són mínimes i no significatives i la seqüència T2 s'ha de practicar forçosament. Hi ha varis articles que avalen les seqüències T2, difusió i espectroscòpia en la seva correlació amb el Gleason, en el sentit que deixen de detectar poc tumors clínicament significatius (216, 217).

Per finalitzar aquest apartat, intentarem donar resposta als objectius plantejats:

RESPOSTA ALS OBJECTIUS:

Començant pels objectius primaris, hem demostrat l'eficàcia de la RMNm a la glàndula central i hem comparat dita eficàcia amb la registrada a la glàndula perifèrica. L'eficàcia de la RMNm per a la detecció de càncer a la glàndula central és bona i en determinades seqüències, superior a la de la glàndula central.

Seguint amb els objectius secundaris, no hem pogut determinar quan efectuar la RMNm en casos de sospita de càncer i biòpsia prèvia negativa, per no haver registrat aquesta informació, però hem proposat un algoritme d'ús del model simplificat amb $R(T2)+D \pm E$. Podem afirmar però, que en cas de biòpsies prèvies negatives, i sospita de presència de càncer, si creiem que el focus cancerigen s'ubica a la glàndula central, l'eina per decidir si cal repetir la biòpsia dirigida a aquesta zona, pot ser la RMNm de la mateixa manera que ho és per a la glàndula perifèrica (218).

Per determinar la probabilitat de deixar sense diagnosticar tumors a la zona central amb les diferents tècniques, ho hem indicat calculant els falsos negatius, i analitzant el seu impacte clínic al correlacionar-ho amb l'escala de Gleason. Partint del fet que hi ha 29 pacients afectes de càncer a la glàndula central, i coneixent la sensibilitat de cada tècnica, podem determinar quants d'aquests 29 pacients no haurien estat correctament diagnosticats.

El següent dels objectius, pretén esbrinar si existeix relació entre l'agressivitat del tumor i la capacitat de detectar dit tumor per cada tècnica. De fet es considera a nivell de la glàndula perifèrica que les seqüències amb difusió són les que es correlacionen millor amb l'escala de Gleason i que quan més agressiva és la lesió, comporta una major sensibilitat a la tècnica. En aquest treball a part d'observar que D és la que més es correlaciona amb el Gleason, apuntem el paper destacat que té R en Gleasons > 7 . A nivell de la zona transicional es considera que la millor prova hauria de ser l'espectroscòpia, tot i que manquen estudis amb prou potència que n'avalin aquest fet (219). En el nostre treball, avaluant els falsos negatius, observem que a la glàndula central no hi ha cap seqüència que sigui superior a les altres.

I per acabar hem exposat i justificat un model simplificat perquè no calgui fer totes les seqüències.

6.7 LIMITACIONS DEL TREBALL.

En base a tot l'esmentat anteriorment i tenint en consideració les limitacions que a continuació exposem. Considerem que les conclusions que obtenim estan ben fonamentades però s'han de considerar amb prudència de cara a intentar definir quin paper té la RMNm en el diagnòstic del tumor a la glàndula central.

En molts estudis, el patró de referència és la peça de prostatectomia radical, cosa que es justifica pel fet de poder realitzar a l'hora estudis de localització de la neoplàsia. En el nostre cas hem utilitzat la biòpsia de pròstata transrectal. El punt dèbil d'aquesta decisió és que pacients considerats sans siguin realment malalts, però no obstant, hem cregut que d'aquesta manera, podíem incloure pacients als que se'ls sotmetia a altres tipus de tractaments i també a aquells teòricament sans, utilitzant el mateix patró de referència que servia per detectar els pacients malalts. Hi ha varis estudis en la literatura actual i recent que també utilitzen aquest patró de referència i s'ha considerat que, metodològicament, eren correctes (208, 220).

Per suplir el defecte important quant a la seguretat d'estar classificant correctament els pacients pel que fa a la prova de referència, una opció a considerar era aplicar en els càlculs dels paràmetres de validesa i seguretat (sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu) una funció de probabilitat condicionada.

Hi hauria dues solucions, la primera passaria per conèixer la sensibilitat i l'especificitat de la biòpsia de pròstata transrectal.

Per conèixer la nova Sensibilitat de la RMNm aplicariem la següent fórmula:

$$S = \frac{(a + b)\beta - b}{(a + c) - (1 - \beta)N}$$

on:

β = especificitat de la biòpsia de pròstata transrectal prèviament coneguda.

a= veritables positius

b= falsos positius

c= falsos negatius

d= veritables negatius

L'especificitat es podria calcular de la següent manera:

$$E = \frac{(c+d)\alpha - c}{N\alpha - (a + c)}$$

on α seria la sensibilitat de la biòpsia de pròstata transrectal prèviament coneguda.

Aquesta opció no és aplicable al nostre cas perquè precisariem d'estudis previs on existís aquesta informació i per a poder-la obtenir, per força s'hauria hagut de poder analitzar la pròstata de pacients sans en la seva totalitat.

La segona opció, seria aplicar més d'una vegada la prova als mateixos subjectes, on el primer principi que s'hauria de complir, és que la prova fos consistent, és a dir, que la prova aplicada en les mateixes condicions i al mateix subjecte, sempre donés el mateix resultat. El procés implica aplicar la prova k vegades de forma independent en una mostra aleatòria de n subjectes. D'aquesta manera, es podrien obtenir estimadors màxims versemblants de sensibilitat, especificitat i prevalença. En el nostre cas no

podem practicar k vegades la biòpsia de pròstata sobre un determinat pacient, i mai podrem assegurar tampoc, que una biòpsia prèvia negativa no s'acompanyi d'una biòpsia positiva en el mateix pacient.

Així doncs en el disseny del nostre treball, enfocat en la detecció, hem considerat que la millor prova de referència era la biòpsia transrectal de pròstata.

Un altre punt al que volem fer esment és el càlcul dels valors predictius, que fan referència a la població de la qual n'hem obtingut la mostra. A tal efecte, perquè realment sigui representativa de la població, s'ha d'obtenir una mostra aleatòria de la mateixa. En el nostre cas, com s'ha explicat en l'apartat corresponent, la selecció ha inclòs tots aquells pacients amb xifres sospitoses de PSA o tacte rectals sospitosos, i només se n'han exclòs a aquells pacients que no es van voler sotmetre a totes les proves del protocol o que aquestes no van poder ésser avaluades correctament per dèficits en la tècnica. És per això i en aquest context de pacients, que considerem la mostra adient per a poder calcular aquests valors, tractant-se a més, de la mateixa metodologia que s'aplica en altres articles de la literatura actual d'igual tipologia.

La n del nostre estudi és de 233: 80 pacients amb biòpsia positiva exclusiva a la glàndula perifèrica, 6 pacients amb biòpsia positiva exclusiva a la glàndula central, 23 pacients amb afecció a ambdues zones i 124 pacients amb biòpsia negativa. Hem de ser conscients que de les afirmacions realitzades amb evidència estadística, la significança d'aquesta està supeditada a la n de cada subgrup i és per això que les afirmacions sobre la glàndula perifèrica en termes de biòpsia positiva es podrien considerar més consistents per aquest fet. I que les conclusions efectuades sobre la glàndula central s'ha de fer amb molta prudència per l'escassa n disponible. Des del punt de vista de l'especificitat i els valors predictius negatius, el fet de tenir 124 pacients amb biòpsia negativa (ja hem fet les consideracions sobre les limitacions d'aquests patró de referència prèviament) ens hauria de permetre considerar les afirmacions realitzades com a prou consistents.

6.8 LÍNIES D' APLICACIÓ FUTURES.

A data d'avui la RMNm, no està encara incorporada com a eina essencial als algoritmes diagnòstics del càncer de pròstata. Tot apunta que en breu hi serà, ja que s'està erigint com la prova d'imatge per a l'avaluació del càncer de pròstata en el diagnòstic precoç, en l'estadiatge, en el diagnòstic de la recidiva local i en pocs anys, en l'eina per a fer el seguiment dels pacients en vigilància activa o per fer el tractament en teràpia focal. A tots aquests efectes, és essencial saber que la pròstata en tot el seu conjunt és avaluable per la RMNm. En aquest sentit a nivell de la glàndula central caldrà veure si les tècniques de fusió d'imatge o de biòpsia amb RMN en temps real, optimitzen encara més els resultats. L'objectiu ideal a aconseguir seria poder prescindir de la biòpsia de pròstata per a poder fer el diagnòstic amb molt alta probabilitat, com passa per exemple en els tumors renals. Per arribar a aquest punt, cal encara, desenvolupar molt més tècniques com la RMNm.

Independentment a si s'arriba a aconseguir aquesta fita, el que també voldrem que ens ajudin a fer aquestes tècniques, és a tipificar i classificar els pacients de manera que en puguem optimitzar el tractament si s'escau.

7. CONCLUSIONS

Objectius primaris.

La RMNm és una eina adient per a la detecció de càncer a la glàndula central. La seva eficàcia, comparada amb la registrada a la glàndula perifèrica, en determinades seqüències, és superior. Cal destacar-ne l'elevada especificitat i valor predictiu negatiu.

Objectius secundaris.

En cas de biòpsies prèvies negatives i sospita de presència de càncer, en cas que creiem que el focus cancerigen s'ubica a la glàndula central, l'eina iconogràfica que ens pot ajudar a decidir si cal repetir o no la biòpsia dirigida a aquesta zona és la RMNm, de la mateixa manera que ho és per a la glàndula perifèrica.

En el nostre treball, la seqüència T2 és la tècnica que més s'ajusta amb el Gleason a la glàndula perifèrica, ja que és la seqüència que presenta menys falsos negatius a l'hora que el Gleason es va elevat. A la glàndula central no hem trobat cap seqüència superior respecte les altres. La difusió és la seqüència amb menys falsos negatius a la glàndula central.

En relació a la combinació de tècniques, la de T2+D considerem que és l'òptima per avaluar la glàndula central si en volem simplificar la tècnica. A més proposem, en casos dubtosos, l'addició de l'espectroscòpia.

8. ANNEX

PRÒSTATA CENTRAL VS PRÒSTATA PERIFÈRICA

**ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LES
VARIABLES GLOBALS DE LA PRÒSTATA**

ANÀLISI DESCRIPTIVA EDAT vs BIÒPSIA [Bp= biòpsia zona perifèrica, Bc=biòpsia zona central: 0=biòpsia negativa, 1=biòpsia positiva]

		Edat					
		Count	Minimum	Maximum	Mean	Median	Standard Deviation
Biòpsia_glob	Bp=0 & Bc=0	124	43	87	63.9	64,0	8,1
	Bp=1 or Bc=1	109	47	85	67.0	67,0	7,8
	Total	233	43	87	65.4	65,0	8,1

		Edat											
		< 55 a			55-70 a			≥ 70 a			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia_glob	Bp=0 & Bc=0	15	12,1%	71,4%	80	64,5%	55,9%	29	23,4%	42,0%	124	100,0%	53,2%
	Bp=1 or Bc=1	6	5,5%	28,6%	63	57,8%	44,1%	40	36,7%	58,0%	109	100,0%	46,8%
	Total	21	9,0%	100,0%	143	61,4%	100,0%	69	29,6%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Edat					
		Count	Minimum	Maximum	Mean	Median	Standard Deviation
Biòpsia - zones	Bp=0 & Bc=0	124	43	87	63.9	64,0	8,1
	Bp=1	103	47	85	67.1	67,0	7,9
	Bp=0 & Bc=1	6	58	69	65.2	67,5	4,9
	Total	233	43	87	65.4	65,0	8,1

		Edat											
		< 55 a			55-70 a			>= 70 a			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia - zones	Bp=0 & Bc=0	15	12,1%	71,4%	80	64,5%	55,9%	29	23,4%	42,0%	124	100,0%	53,2%
	Bp=1	6	5,8%	28,6%	57	55,3%	39,9%	40	38,8%	58,0%	103	100,0%	44,2%
	Bp=0 & Bc=1	0	,0%	,0%	6	100,0%	4,2%	0	,0%	,0%	6	100,0%	2,6%
	Total	21	9,0%	100,0%	143	61,4%	100,0%	69	29,6%	100,0%	233	100,0%	100,0%

ANÀLISI DESCRIPTIVA *PSA*total vs *BIOPSIA* [Bp= biòpsia zona perifèrica, Bc=biòpsia zona central: 0=biòpsia negativa, 1=biòpsia positiva]

		PSA_glob					
		Count	Minimum	Maximum	Mean	Median	Standard Deviation
Biòpsia_glob	Bp=0 & Bc=0	124	1,04	28,48	8.7	7,3	4,5
	Bp=1 or Bc=1	109	3,60	92,36	12.7	8,8	13,3
	Total	233	1,04	92,36	10,6	7,9	9,9

		PSA_glob											
		< 4			4-10			≥ 10			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia_glob	Bp=0 & Bc=0	6	4,8%	75,0%	87	70,2%	58,4%	31	25,0%	40,8%	124	100,0%	53,2%
	Bp=1 or Bc=1	2	1,8%	25,0%	62	56,9%	41,6%	45	41,3%	59,2%	109	100,0%	46,8%
	Total	8	3,4%	100,0%	149	63,9%	100,0%	76	32,6%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		PSA_glob					
		Count	Minimum	Maximum	Mean	Median	Standard Deviation
Biòpsia - zones	Bp=0 & Bc=0	124	1,04	28,48	8.7	7,3	4,5
	Bp=1	103	3,60	52,40	11.3	8,8	7,8
	Bp=0 & Bc=1	6	4,60	92,36	36.4	11,7	43,5
	Total	233	1,04	92,36	10,6	7,9	9,9

		PSA_glob											
		< 4			4-10			≥ 10			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia - zones	Bp=0 & Bc=0	6	4,8%	75,0%	87	70,2%	58,4%	31	25,0%	40,8%	124	100,0%	53,2%
	Bp=1	2	1,9%	25,0%	59	57,3%	39,6%	42	40,8%	55,3%	103	100,0%	44,2%
	Bp=0 & Bc=1	0	,0%	,0%	3	50,0%	2,0%	3	50,0%	3,9%	6	100,0%	2,6%
	Total	8	3,4%	100,0%	149	63,9%	100,0%	76	32,6%	100,0%	233	100,0%	100,0%

ANÀLISI DESCRIPTIVA *PSA_ratio* vs *BIOPSIA* [Bp= biòpsia zona perifèrica, Bc=biòpsia zona central: 0=biòpsia negativa, 1=biòpsia positiva]

		PSA_ratio					
		Count	Minimum	Maximum	Mean	Median	Standard Deviation
Biòpsia_glob	Bp=0 & Bc=0	124	,07	,44	,17	,17	,06
	Bp=1 or Bc=1	109	,04	,33	,12	,12	,05
	Total	233	,04	,44	,15	,14	,06

		PSA_ratio											
		>= 0,20			0,15 - 0,20			< 0,15			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia_glob	Bp=0 & Bc=0	27	21,8%	81,8%	58	46,8%	75,3%	39	31,5%	31,7%	124	100,0%	53,2%
	Bp=1 or Bc=1	6	5,5%	18,2%	19	17,4%	24,7%	84	77,1%	68,3%	109	100,0%	46,8%
	Total	33	14,2%	100,0%	77	33,0%	100,0%	123	52,8%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		PSA_ratio					
		Count	Minimum	Maximum	Mean	Median	Standard Deviation
Biòpsia - zones	Bp=0 & Bc=0	124	,07	,44	,17	,17	,06
	Bp=1	103	,04	,33	,12	,12	,05
	Bp=0 & Bc=1	6	,11	,25	,16	,14	,06
	Total	233	,04	,44	,15	,14	,06

		PSA_ratio											
		>= 0,20			0,15 - 0,20			< 0,15			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia - zones	Bp=0 & Bc=0	27	21,8%	81,8%	58	46,8%	75,3%	39	31,5%	31,7%	124	100,0%	53,2%
	Bp=1	4	3,9%	12,1%	19	18,4%	24,7%	80	77,7%	65,0%	103	100,0%	44,2%
	Bp=0 & Bc=1	2	33,3%	6,1%	0	,0%	,0%	4	66,7%	3,3%	6	100,0%	2,6%
	Total	33	14,2%	100,0%	77	33,0%	100,0%	123	52,8%	100,0%	233	100,0%	100,0%

ANÀLISI DESCRIPTIVA *Tacte Rectal* vs *BIOPSIA* [Bp= biòpsia zona perifèrica, Bc=biòpsia zona central: 0=biòpsia negativa, 1=biòpsia positiva]

		Tacte Rectal								
		0			1			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia_glob	Bp=0 & Bc=0	112	90,3%	60,5%	12	9,7%	25,0%	124	100,0%	53,2%
	Bp=1 or Bc=1	73	67,0%	39,5%	36	33,0%	75,0%	109	100,0%	46,8%
	Total	185	79,4%	100,0%	48	20,6%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Tacte Rectal								
		0			1			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia - zones	Bp=0 & Bc=0	112	90,3%	60,5%	12	9,7%	25,0%	124	100,0%	53,2%
	Bp=1	71	68,9%	38,4%	32	31,1%	66,7%	103	100,0%	44,2%
	Bp=0 & Bc=1	2	33,3%	1,1%	4	66,7%	8,3%	6	100,0%	2,6%
	Total	185	79,4%	100,0%	48	20,6%	100,0%	233	100,0%	100,0%

PRÒSTATA CENTRAL

RESSONÀNCIA Pròstata Central

		Res_cen																	
		Res_cen=1			Res_cen=2			Res_cen=3			Res_cen=4			Res_cen=5			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Bc=0		12	5,9%	100,0%	181	88,7%	96,3%	4	2,0%	44,4%	6	2,9%	33,3%	1	,5%	16,7%	204	100,0%	87,6%
Biòpsia_cen	Bc=1	0	,0%	,0%	7	24,1%	3,7%	5	17,2%	55,6%	12	41,4%	66,7%	5	17,2%	83,3%	29	100,0%	12,4%
	Total	12	5,2%	100,0%	188	80,7%	100,0%	9	3,9%	100,0%	18	7,7%	100,0%	6	2,6%	100,0%	233	100,0%	100,0%
		Res_cen = 12_345																	
		Res_cen=1-2			Res_cen=3-5			Total											
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %									
Bc=0		193	94,6%	96,5%	11	5,4%	33,3%	204	100,0%	87,6%									
Biòpsia_cen	Bc=1	7	24,1%	3,5%	22	75,9%	66,7%	29	100,0%	12,4%									
	Total	200	85,8%	100,0%	33	14,2%	100,0%	233	100,0%	100,0%									

Regressió logística

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Rc_1	4,010	,533	56,538	1	,000	55,143
Constant	-3,317	,385	74,312	1	,000	,036

AUC = 0,852

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50 [Res_cen \geq 3]

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
75,9	94,6	14,07	0,26	66,7	96,5	92,3

ESPECTROSCOPIA Pròstata Central

		Esp_cen																	
		Esp_cen=1			Esp_cen=2			Esp_cen=3			Esp_cen=4			Esp_cen=5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia _cen	Bc=0	12	5,9%	100,0%	186	91,2%	96,9%	2	1,0%	66,7%	4	2,0%	19,0%	0	,0%	,0%	204	100,0%	87,6%
	Bc=1	0	,0%	,0%	6	20,7%	3,1%	1	3,4%	33,3%	17	58,6%	81,0%	5	17,2%	100,0%	29	100,0%	12,4%
	Total	12	5,2%	100,0%	192	82,4%	100,0%	3	1,3%	100,0%	21	9,0%	100,0%	5	2,1%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Esp_cen = 12_345								
		Esp_cen=1-2			Esp_cen=3-5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia_ce	Bc=0	198	97,1%	97,1%	6	2,9%	20,7%	204	100,0%	87,6%
n	Bc=1	6	20,7%	2,9%	23	79,3%	79,3%	29	100,0%	12,4%
	Total	204	87,6%	100,0%	29	12,4%	100,0%	233	100,0%	100,0%

Regressió logística

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a)	Ec_1	4,840	,618	61,352	1	,000	126,500
	Constant	-3,497	,414	71,196	1	,000	,030

AUC = 0,882 [PRED_18]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50 [Esp_cen \geq 3]

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
79,3	97,1	26,97	0,21	79,3	97,1	94,8

DIFUSIÓ Pròstata Central

		Dif_cen																	
		Dif_cen=1			Dif_cen=2			Dif_cen=3			Dif_cen=4			Dif_cen=5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia _cen	Bc=0	14	6,9%	100,0%	184	90,2%	97,4%	2	1,0%	40,0%	4	2,0%	20,0%	0	,0%	,0%	204	100,0%	87,6%
	Bc=1	0	,0%	,0%	5	17,2%	2,6%	3	10,3%	60,0%	16	55,2%	80,0%	5	17,2%	100,0%	29	100,0%	12,4%
	Total	14	6,0%	100,0%	189	81,1%	100,0%	5	2,1%	100,0%	20	8,6%	100,0%	5	2,1%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Dif_cen = 12_345								
		Dif_cen=1-2			Dif_cen=3-5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia_ce n	Bc=0	198	97,1%	97,5%	6	2,9%	20,0%	204	100,0%	87,6%
	Bc=1	5	17,2%	2,5%	24	82,8%	80,0%	29	100,0%	12,4%
	Total	203	87,1%	100,0%	30	12,9%	100,0%	233	100,0%	100,0%

Regressió logística

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a)	Dc_1	5,065	,643	62,062	1	,000	158,400
	Constant	-3,679	,453	66,002	1	,000	,025

AUC = 0.899 [PRED_19]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50 [Dif_cen \geq 3]

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
82,8	97,1	28,14	0,18	80,0	97,5	95,3

CONTRAST Pròstata Central

		Con_cen																	
		Con_cen=1			Con_cen=2			Con_cen=3			Con_cen=4			Con_cen=5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia	Bc=0	8	3,9%	100,0%	190	93,1%	97,4%	3	1,5%	42,9%	2	1,0%	11,1%	1	,5%	20,0%	204	100,0%	87,6%
	Bc=1	0	,0%	,0%	5	17,2%	2,6%	4	13,8%	57,1%	16	55,2%	88,9%	4	13,8%	80,0%	29	100,0%	12,4%
	Total	8	3,4%	100,0%	195	83,7%	100,0%	7	3,0%	100,0%	18	7,7%	100,0%	5	2,1%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Con_cen = 12_345								
		Con_cen=1-2			Con_cen=3-5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia_cen	Bc=0	198	97,1%	97,5%	6	2,9%	20,0%	204	100,0%	87,6%
	Bc=1	5	17,2%	2,5%	24	82,8%	80,0%	29	100,0%	12,4%
	Total	203	87,1%	100,0%	30	12,9%	100,0%	233	100,0%	100,0%

Regressió logística

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Cc_1	5,065	,643	62,062	1	,000	158,400
Constant	-3,679	,453	66,002	1	,000	,025

AUC = 0,899 [PRED_22]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50 [Con_cen \geq 3]

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
82,8	97,1	28,14	0,18	80,0	97,5	95,3

RESONÀNCIA + ESPECTROCOPIA Pròstata central

Regressió logística (amb les variables binàries)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a Rc_1	-18,450	15508,014	,000	1	,999	,000
Ec_1	23,220	15508,014	,000	1	,999	1,215E+10
Constant	-3,471	,415	70,105	1	,000	,031

AUC = 0,885 [Pred_1]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
79,3	97,1	26,97	0,21	79,3	97,1	94,8

RESONÀNCIA + DIFUSIÓ Pròstata central

Regressió logística (amb les variables binàries)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a	Rc_1	,395	1,189	,110	1	,740	1,484
	Dc_1	4,728	1,185	15,930	1	,000	113,084
	Constant	-3,693	,456	65,687	1	,000	,025

AUC = 0,898 [Pred_3]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
82,8	97,1	28,14	0,18	80,0	97,5	95,3

RESONÀNCIA + CONTRAST Pròstata central

Regressió logística (amb les variables binàries)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a	Rc_1	1,534	,823	3,474	1	,062	4,639
	Cc_1	4,004	,813	24,269	1	,000	54,827
	Constant	-3,804	,469	65,742	1	,000	,022

AUC = 0,915 [Pred_5]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
82,8	97,1	28,14	0,18	80,0	97,5	95,3

RESONÀNCIA + ESPECTROCOPIA + DIFUSIO Pròstata central

Regressió logística (amb les variables binàries)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a	Rc_1	-18,275	15493,852	,000	1	,999	,000
	Ec_1	19,565	15493,852	,000	1	,999	3,140E+08
	Dc_1	3,836	1,379	7,744	1	,005	46,350
	Constant	-3,666	,454	65,284	1	,000	,026

AUC = 0,903 [Pred_7]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
82,8	97,1	28,14	0,18	80,0	97,5	95,3

RESONÀNCIA + ESPECTROCOPIA + CONTRAST Pròstata central

Regressió logística (amb les variables binàries)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a	Rc_1	-19,185	14757,933	,000	1	,999	,000
	Ec_1	21,499	14757,933	,000	1	,999	2,172E+09
	Cc_1	3,537	,885	15,979	1	,000	34,363
	Constant	-3,801	,472	64,910	1	,000	,022

AUC = 0,922 [Pred_9]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,15

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
0,862	0,961	21,98	0,14	0,758	0,980	0,948

RESONÀNCIA + DIFUSIO + CONTRAST Pròstata central

Regressió logística (amb les variables binàries)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a	Rc_1	,317	1,188	,071	1	,789	1,374
	Dc_1	2,587	1,318	3,849	1	,050	13,284
	Cc_1	2,793	,992	7,927	1	,005	16,335
	Constant	-3,859	,485	63,323	1	,000	,021

AUC = 0,918 [Pred_11]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,20

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
0,862	0,961	21,98	0,14	0,758	0,980	0,948

RESONÀNCIA + ESPECTROCOPIA + DIFUSIO + CONTRAST Pròstata central

Regressió logística (amb les variables binàries)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a	Rc_1	-18,951	14945,626	,000	1	,999	,000
	Ec_1	20,736	14945,626	,000	1	,999	1,013E+09
	Dc_1	,848	1,661	,261	1	,610	2,335
	Cc_1	3,204	1,083	8,751	1	,003	24,641
	Constant	-3,820	,478	64,005	1	,000	,022

AUC = 0,922 [Pred_13]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,20

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
0,862	0,966	25,12	0,14	0,781	0,980	0,953

RESUM I VALORACIÓ GENERAL – PRÒSTATA CENTRAL

Pròstata central

Model	AUC	punt de tall	Criteri decisió (prova +)	Sensib S	Espec Sp	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy	Yuden índex J
R	0,852	0,50		0,759	0,946	14,07	0,26	0,667	0,965	0,923	0,705
E	0,882	0,50		0,793	0,971	26,97	0,21	0,793	0,971	0,948	0,764
D	0,899	0,50	D≥3	0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
C	0,899	0,50		0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
R+E	0,885	0,50		0,793	0,971	26,97	0,21	0,793	0,971	0,948	0,764
R+D	0,898	0,50	D≥3	0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
R+C	0,915	0,50		0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
R+E+D	0,903	0,50	D≥3	0,828	0,971	28,14	0,18	0,800	0,975	0,953	0,799
R+E+C	0,922	0,15		0,862	0,961	21,98	0,14	0,758	0,980	0,948	0,823
R+D+C	0,918	0,20	D≥3 or C≥3	0,862	0,961	21,98	0,14	0,758	0,980	0,948	0,823
R+E+D+C	0,922	0,20		0,862	0,966	25,12	0,14	0,781	0,980	0,953	0,828

- **Criteris de decisió.** Els criteris de decisió associades als models D, R+D i R+E+D són tots tres coincidents: la prova es considera positiva quan $D \geq 3$, . La prova dona negativa en 5 pacients (=29-24) en que la biòpsia central (Bc) ha donat positiva. Aquests 5 pacients són:

Id	edat	TR	PSAt	PSAr	Rp	Rc	Ep	Ec	Dp	Dc	Cp	Cc	Bp	Bc	Gleason	Comentaris
73	68	1	92,36	0,13	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	5 (4+3)	PSAt molt gran; TR=1
95	69	0	92,36	0,25	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	3 (3+3)	PSAt molt gran
110	61	0	3,60	0,14	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	3 (3+3)	Té també Bp=1
181	66	1	14,30	0,11	3	2	2	2	3	2	3	3	1	1	6 (4+4)	Té també Bp=1; TR=1
200	54	1	7,23	0,12	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	7 (4+5)	Té també Bp=1; TR=1

La prova dona positiva en 6 (=204-198) pacients en els quals la Bc ha donat negativa.

- La regla del decisió associada al model R+D+C considera la prova positiva quan $D \geq 3$ i/o $C \geq 3$, independentment de R. La prova dona negativa en 4 pacients (=29-25) en que la biòpsia central (Bc) ha donat positiva. Aquests 4 pacients són:

Id	edat	TR	PSAt	PSAr	Rp	Rc	Ep	Ec	Dp	Dc	Cp	Cc	Bp	Bc	Gleason	Comentaris
73	68	1	92,36	0,13	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	5 (4+3)	PSAt molt gran; TR=1
95	69	0	92,36	0,25	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	3 (3+3)	PSAt molt gran
110	61	0	3,60	0,14	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	3 (3+3)	Té també Bp=1
200	54	1	7,23	0,12	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	7 (4+5)	Té també Bp=1; TR=1

La prova dona positiva en 8 (=204-196) pacients en els quals la Bc ha donat negativa.

PRÒSTATA PERIFÈRICA

RESONÀNCIA Pròstata Perifèrica

		Res_per														
		Res_per=2			Res_per=3			Res_per=4			Res_per=5			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia_per	Bp=0	101	77,7%	81,5%	22	16,9%	50,0%	6	4,6%	15,4%	1	,8%	3,8%	130	100,0%	55,8%
	Bp=1	23	22,3%	18,5%	22	21,4%	50,0%	33	32,0%	84,6%	25	24,3%	96,2%	103	100,0%	44,2%
	Total	124	53,2%	100,0%	44	18,9%	100,0%	39	16,7%	100,0%	26	11,2%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Res_per = 12_345								
		Res_per=1-2			Res_per=3-5			Total		
		Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %	Count	Row N %	Column N %
Biòpsia_per	Bp=0	101	77,7%	81,5%	29	22,3%	26,6%	130	100,0%	55,8%
	Bp=1	23	22,3%	18,5%	80	77,7%	73,4%	103	100,0%	44,2%
	Total	124	53,2%	100,0%	109	46,8%	100,0%	233	100,0%	100,0%

Regressió logística

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a) Rp_1	2,494	,317	61,994	1	,000	12,114
Constant	-1,480	,231	41,014	1	,000	,228

AUC = 0,777 [PRED_16]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50 [Res_per \geq 3]

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
77,7	77,7	3,48	0,29	73,4	81,5	77,7

ESPECTROSCOPIA Pròstata Perifèrica

		Esp_per																	
		Esp_per=1			Esp_per=2			Esp_per=3			Esp_per=4			Esp_per=5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia _per	Bp=0	1	,8%	100,0%	112	86,2%	81,8%	9	6,9%	34,6%	8	6,2%	18,2%	0	,0%	,0%	130	100,0%	55,8%
	Bp=1	0	,0%	,0%	25	24,3%	18,2%	17	16,5%	65,4%	36	35,0%	81,8%	25	24,3%	100,0%	103	100,0%	44,2%
	Total	1	,4%	100,0%	137	58,8%	100,0%	26	11,2%	100,0%	44	18,9%	100,0%	25	10,7%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Esp_per = 12_345								
		Esp_per=1-2			Esp_per=3-5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia_pe r	Bp=0	113	86,9%	81,9%	17	13,1%	17,9%	130	100,0%	55,8%
	Bp=1	25	24,3%	18,1%	78	75,7%	82,1%	103	100,0%	44,2%
	Total	138	59,2%	100,0%	95	40,8%	100,0%	233	100,0%	100,0%

Regressió logística

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a) Ep_1	3,032	,347	76,295	1	,000	20,739
Constant	-1,509	,221	46,584	1	,000	,221

AUC = 0,813 [PRED_17]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50 [Esp_per \geq 3]

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
75,7	86,9	5,79	0,28	82,1	81,9	82,0

DIFUSIÓ Pròstata Perifèrica

		Dif_per																	
		Dif_per=1			Dif_per=2			Dif_per=3			Dif_per=4			Dif_per=5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia_per	Bp=0	1	,8%	100,0%	117	90,0%	84,8%	5	3,8%	22,7%	5	3,8%	11,9%	2	1,5%	6,7%	130	100,0%	55,8%
	Bp=1	0	,0%	,0%	21	20,4%	15,2%	17	16,5%	77,3%	37	35,9%	88,1%	28	27,2%	93,3%	103	100,0%	44,2%
	Total	1	,4%	100,0%	138	59,2%	100,0%	22	9,4%	100,0%	42	18,0%	100,0%	30	12,9%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Dif_per = 12_345								
		Dif_per=1-2			Dif_per=3-5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia_per	Bp=0	118	90,8%	84,9%	12	9,2%	12,8%	130	100,0%	55,8%
	Bp=1	21	20,4%	15,1%	82	79,6%	87,2%	103	100,0%	44,2%
	Total	139	59,7%	100,0%	94	40,3%	100,0%	233	100,0%	100,0%

Regressió logística

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Dp_1	3,648	,389	87,769	1	,000	38,397
Constant	-1,726	,237	53,119	1	,000	,178

AUC = 0,852 [PRED_20]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50 [Dif_per \geq 3]

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
79,6	90,8	8,62	0,22	87,2	84,9	85,8

CONTRAST Pròstata Perifèrica

		Con_per																	
		Con_per=1			Con_per=2			Con_per=3			Con_per=4			Con_per=5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia _per	Bp=0	1	,8%	100,0%	111	85,4%	82,2%	9	6,9%	36,0%	9	6,9%	18,4%	0	,0%	,0%	130	100,0%	55,8%
	Bp=1	0	,0%	,0%	24	23,3%	17,8%	16	15,5%	64,0%	40	38,8%	81,6%	23	22,3%	100,0%	103	100,0%	44,2%
	Total	1	,4%	100,0%	135	57,9%	100,0%	25	10,7%	100,0%	49	21,0%	100,0%	23	9,9%	100,0%	233	100,0%	100,0%

		Con_per = 12_345								
		Con_per=1-2			Con_per=3-5			Total		
		Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %	Count	Row %	Column %
Biòpsia_pe r	Bp=0	112	86,2%	82,4%	18	13,8%	18,6%	130	100,0%	55,8%
	Bp=1	24	23,3%	17,6%	79	76,7%	81,4%	103	100,0%	44,2%
	Total	136	58,4%	100,0%	97	41,6%	100,0%	233	100,0%	100,0%

Regressió logística

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Cp_1	3,020	,345	76,741	1	,000	20,481
Constant	-1,540	,225	46,901	1	,000	,214

AUC = 0,814 [PRED_21]

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50 [Con_per \geq 3]

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
76,7	86,2	5,54	0,27	81,4	82,4	82,0

RESONÀNCIA + ESPECTROCOPIA Pròstata perifèrica

Regressió logística (amb les variables binàries)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Rp_1	1,370	,383	12,787	1	,000	3,937
Ep_1	2,314	,390	35,233	1	,000	10,115
Constant	-1,884	,263	51,125	1	,000	,152

AUC = 0,854

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
75,7	86,9	5,79	0,28	82,1	81,9	82,0

RESONÀNCIA + DIFUSIÓ Pròstata perifèrica

Regressió logística (amb les variables binàries)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Rp_1	,819	,443	3,412	1	,065	2,268
Dp_1	3,143	,458	47,033	1	,000	23,170
Constant	-1,916	,269	50,761	1	,000	,147

AUC = 0,872

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
75,7	86,9	5,79	0,28	82,1	81,9	82,0

RESONÀNCIA + CONTRAST Pròstata perifèrica

Regressió logística (amb les variables binàries)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Rp_1	1,002	,436	5,290	1	,021	2,725
Cp_1	2,334	,440	28,086	1	,000	10,320
Constant	-1,738	,251	48,044	1	,000	,176

AUC = 0,837

Cut-point: Prob_RL \geq 0,50

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
76,7	86,2	5,54	0,27	81,4	82,4	82,0

RESONÀNCIA + ESPECTROCOPIA + DIFUSIO Pròstata perifèrica

Regressió logística (amb les variables binàries)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Rp_1	,512	,478	1,147	1	,284	1,669
Ep_1	1,207	,489	6,100	1	,014	3,343
Dp_1	2,538	,511	24,706	1	,000	12,658
Constant	-2,026	,280	52,153	1	,000	,132

AUC = 0,886

Cut-point: Prob_RL \geq 0,40

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
83,5	86,9	6,38	0,19	83,5	86,9	85,4

RESONÀNCIA + ESPECTROCOPIA + CONTRAST Pròstata perifèrica

Regressió logística (amb les variables binàries)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Rp_1	,943	,454	4,315	1	,038	2,568
Ep_1	1,694	,497	11,612	1	,001	5,443
Cp_1	1,121	,570	3,866	1	,049	3,066
Constant	-1,899	,266	50,985	1	,000	,150

AUC = 0,858

Cut-point: Prob_RL \geq 0,40

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
82,5	83,8	5,11	0,21	80,2	85,8	83,3

RESONÀNCIA + DIFUSIO + CONTRAST Pròstata perifèrica

Regressió logística (amb les variables binàries)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Rp_1	,553	,513	1,162	1	,281	1,738
Dp_1	2,778	,543	26,204	1	,000	16,081
Cp_1	,698	,606	1,327	1	,249	2,011
Constant	-1,936	,271	51,184	1	,000	,144

AUC = 0,875

Cut-point: Prob_RL \geq 0,30

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
84,5	86,9	6,46	0,18	83,7	87,6	85,8

RESONÀNCIA +ESPECTROCOPIA + DIFUSIO + CONTRAST Pròstata perifèrica

Regressió logística (amb les variables binàries)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Rp_1	,536	,519	1,065	1	,302	1,709
Ep_1	1,242	,575	4,666	1	,031	3,463
Dp_1	2,565	,560	20,944	1	,000	12,994
Cp_1	-,084	,724	,013	1	,908	,920
Constant	-2,026	,281	52,139	1	,000	,132

AUC = 0,886

Cut-point: Prob_RL \geq 0,40

Sensib	Espec	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy
83,5	86,9	6,38	0,19	83,5	86,9	85,4

RESUM I VALORACIO GENERAL – PRÒSTATA PERIFÈRICA

Pròstata
perifèrica

Model	AUC	punt de tall	Sensib S	Espec Sp	LR+	LR-	VP+	VP-	Accuracy	Yuden índex J
R	0,777	0,50	0,777	0,777	3,48	0,29	0,734	0,815	0,777	0,554
E	0,813	0,50	0,757	0,869	5,79	0,28	0,821	0,819	0,820	0,626
D	0,852	0,50	0,796	0,908	8,62	0,22	0,872	0,849	0,858	0,704
C	0,814	0,50	0,767	0,862	5,54	0,27	0,814	0,824	0,820	0,629
R+E	0,854	0,50	0,757	0,869	5,79	0,28	0,821	0,819	0,820	0,626
R+D	0,872	0,50	0,757	0,869	5,79	0,28	0,821	0,819	0,820	0,626
R+C	0,837	0,50	0,767	0,862	5,54	0,27	0,814	0,824	0,820	0,629
R+E+D	0,886	0,40	0,835	0,869	6,38	0,19	0,835	0,869	0,854	0,704
R+E+C	0,858	0,40	0,825	0,838	5,11	0,21	0,802	0,858	0,833	0,663
R+D+C	0,875	0,30	0,845	0,869	6,46	0,18	0,837	0,876	0,858	0,714
R+E+D+C	0,886	0,40	0,835	0,869	6,38	0,19	0,835	0,869	0,854	0,704

COMPARACIÓ PRÒSTATA PERIFÈRICA vs PRÒSTATA CENTRAL

Comparació un a un dels diferents models –des del R, E... fins el R+E+D+C– sobre la pròstata central i sobre la pròstata perifèrica:

- Les diferències en sensibilitat no són estadísticament significatives.
- Les especificitats dels models sobre la pròstata central són totes significativament majors que la dels respectius models sobre la pròstata perifèrica.
- Les AUC's de les corbes ROC sobre la pròstata central són majors que les dels respectius models sobre pròstata perifèrica. La diferència, però, només és estadísticament significativa en els models C (p-valor = 0.029) i R+C (p-valor = 0.035).

DISTRIBUCIÓ DEL GLEASON DELS 29 CASOS (BIOP_CENT =1) SEGONS

DIAGNOSIS FETA DE LA PRÒSTATA CENTRAL A PARTIR DEL DARRER MODEL SIMPLIFICAT

		Diag_Centr					
		Diagn = - [Falsos negatius]		Diagn = + [Verdaders positius]		Total	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	
Gleason	2+3	0	,0%	0	,0%	0	
	3+2	0	,0%	0	,0%	0	
	3+3	2	40,0%	3	60,0%	5	
	3+4	0	,0%	5	100,0%	5	
	4+3	1	14,3%	6	85,7%	7	
	4+4	0	,0%	10	100,0%	10	
	4+5	1	50,0%	1	50,0%	2	
	5+4	0	,0%	0	,0%	0	
	5+5	0	,0%	0	,0%	0	
	Total	4	13,8%	25	86,2%	29	

		Diag_Centr					
		Diagn = - [Falsos negatius]		Diagn = + [Verdaders positius]		Total	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Gleason codificat	2+3 , 3+3 , 3+3	2	40,0%	3	60,0%	5	
	3+4 , 4+3	1	8,3%	11	91,7%	12	
	4+4 , 4+5 , 5+4 , 5+5	1	8,3%	11	91,7%	12	
	Total	4	13,8%	25	86,2%	29	

Gleason versus variables predictores (Biòpsia_central positiva)

- Gleason x TR

		Tacte Rectal					
		0		1		Total	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Gleason codificat	2+3 , 3+3 , 3+3	3	60,0%	2	40,0%	5	100,0%
	3+4 , 4+3	7	58,3%	5	41,7%	12	100,0%
	4+4 , 4+5 , 5+4 , 5+5	4	33,3%	8	66,7%	12	100,0%
	Total	14	48,3%	15	51,7%	29	100,0%

- Gleason x PSA_total

		PSA_total							
		< 4		4-10		>= 10		Total	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Gleason codificat	2+3 , 3+3 , 3+3	1	20,0%	2	40,0%	2	40,0%	5	100,0%
	3+4 , 4+3	0	,0%	7	58,3%	5	41,7%	12	100,0%
	4+4 , 4+5 , 5+4 , 5+5	0	,0%	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
	Total	1	3,4%	12	41,4%	16	55,2%	29	100,0%

- Gleason x PSA_ratio

		PSA_ratio							
		>= 0.20		0.15 - 0.20		< 0.15		Total	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Gleason codificat	2+3 , 3+3 , 3+3	2	40,0%	0	,0%	3	60,0%	5	100,0%
	3+4 , 4+3	0	,0%	3	25,0%	9	75,0%	12	100,0%
	4+4 , 4+5 , 5+4 , 5+5	0	,0%	4	33,3%	8	66,7%	12	100,0%
	Total	2	6,9%	7	24,1%	20	69,0%	29	100,0%

- Gleason x Ressonància_cen

		Res_cen = 3-5					
		Res_cen=1,2		Res_cen=3,4,5		Total	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Gleason codificat	2+3 , 3+3 , 3+3	3	60,0%	2	40,0%	5	
	3+4 , 4+3	2	16,7%	10	83,3%	12	
	4+4 , 4+5 , 5+4 , 5+5	2	16,7%	10	83,3%	12	
	Total	7	24,1%	22	75,9%	29	

- Gleason x Espectroscòpia_cen

		Esp_cen = 3-5					
		Esp_cen=1,2		Esp_cen=3,4,5		Total	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Gleason codificat	2+3 , 3+3 , 3+3	3	60,0%	2	40,0%	5	
	3+4 , 4+3	1	8,3%	11	91,7%	12	
	4+4 , 4+5 , 5+4 , 5+5	2	16,7%	10	83,3%	12	
	Total	6	20,7%	23	79,3%	29	

- Gleason x Difusió_cen

		Dif_cen = 3-5					
		Dif_cen=1,2		Dif_cen=3,4,5		Total	
		Count	Row %	Count	Row %	Count	
Gleason codificat	2+3 , 3+3 , 3+3	2	40,0%	3	60,0%	5	
	3+4 , 4+3	1	8,3%	11	91,7%	12	
	4+4 , 4+5 , 5+4 , 5+5	2	16,7%	10	83,3%	12	
	Total	5	17,2%	24	82,8%	29	

- Gleason x Contrast_cen

		Con_cen = 3-5					
		Con_cen=1,2		Con_cen=3,4,5		Total	
		Count	Row %	Count	Row %	Count	
Gleason codificat	2+3 , 3+3 , 3+3	2	40,0%	3	60,0%	5	
	3+4 , 4+3	2	16,7%	10	83,3%	12	
	4+4 , 4+5 , 5+4 , 5+5	1	8,3%	11	91,7%	12	
	Total	5	17,2%	24	82,8%	29	

9. BIBLIOGRAFIA

9. Bibliografia

1. Latarjet M, Ruiz-Liard J. Anatomia Humana. Tomo II. 4ª Ed. Editorial Panamericana 2005. p. 1598-1599.
2. Dauge MC, Delmas V, Potier M. The anatomic lobulation of the prostate, a controversial description. *Morphologie* 1999 Mar; 83 (260):5-14.
3. Gil Vernet S. Patología Urogenital. Enfermedades de la próstata. Tomo II. Madrid: Ed. Paz Montalvo; 1953, p.11.
4. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J Urol.* 1972 Jun;107(6):1008-16.
5. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988 Aug;12(8):619-33.
6. Walsh PC, Retick AB, Stamey TA, Darracott E (Eds.): *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997. p 1913-1921.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991 Apr 25;324(17):1156-61. Erratum in: *N Engl J Med* 1991 Oct 31;325(18):1324.
8. Boortin D. Los descubridores. Barcelona: Ed. Crítica; 1986. p. 332-74.
9. Ayuso P. Grandes Figuras de la historia de la Urología. Tomo III. Madrid: IM&C; 1992. p. 85-90.
10. Young HH. *Hugh Young. A Surgeons Autobiography*. New York: Harcourt Brace and Company; 1940, p. 76.
11. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *J Urol.* 2002 Sep;168(3):914-21.
12. Gutman AB, Gutman EB. An " acid " phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest.* 1938 Jul;17(4):473-8.

13. Huggins C, Hodges CV Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol. 2002 Feb;167(2 Pt 2):948-51.
14. Gil Vernet S. Patología Urogenital. Enfermedades de la próstata. Tomoll. Madrid: Ed. Paz Montalvo; 1953. p. 52.
15. Millin T. Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. Lancet. 1945 Dec 1;2(6380):693-6.
16. Jewett HJ : Treatment of early cancer of the prostate. JAMA. 1963 Feb 2;183:373-5.
17. Jewett HJ : The case for radical perineal prostatectomy. J Urol. 1970 Feb;103(2):195-9.
18. Kaufmann JJ, Rosenthal M, Goodwin W : Methods of diagnosis of carcinoma of the prostate : a comparison of clinical impression, prostatic smear, needle biopsy, open perineal biopsy and transurethral biopsy. J Urol. 1954 Sep;72(3):450-65.
19. Emmett JL, Barber KW, Jackman RJ : Transrectal biopsy to detect prostatic carcinoma: a review and report of 203 cases. Trans Am Assoc Genitourin Surg. 1961;53:85-103.
20. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. Br J Urol. 1978 May;50(3):172-7.
21. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. J Immunol. 1970 Jun;104(6):1329-39.
22. Grayhack JT, Bockrath JM. Diagnosis of carcinoma of prostate. Urology. 1981 Mar;17(Suppl 3):54-60.
23. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol. 1989 Jul;142(1):66-70.
24. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989 Jul;142(1):71-4.

25. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*. 1988 Dec;12(12):897-906.
26. Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiol Clin North Am*. 2000 Jan;38(1):15-30.
27. Fiard G, Hohn N, Descotes JL, Rambeaud JJ, Troccaz J, Long JA. Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance and magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *Urology*. 2013 Jun;81(6):1372-8.
28. Herranz Amo F, Arias Funez F, Arrizabalaga Moreno M, Calahorra Fernández FJ, Carballido Rodríguez J, Diz Rodríguez R, Herrero Payo JA, Llorente Abarca C, Martín Martínez JC, Martínez-Piñeiro Lorenzo L, Mínguez Martínez R, Moreno Sierra J, Rodríguez Antolín A, Tamayo Ruiz JC, Turo Antona J. The prostate cancer in the community of Madrid in 2000 I.- Incidence. *Actas Urol Esp*. 2003 May;27(5):323-34
29. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.
30. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. 2005. Madrid: Centro de Publicaciones.
31. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate*. 2003 Feb 15;54(3):238-47.
32. Bases de dades de mortalitat per càncer: freqüència relativa per als 10 tumors més freqüents segons sexe. Catalunya. 2002 i 2010 . Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya 2012.
33. Borràs J, Marcos-Gragera R, Torres A, Espinàs JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer de próstata. *Med Clin (Barc)*. 2008 Oct;131 Suppl 1:63-6.

34. Albertsen PC. Screening for prostate cancer is neither appropriate nor cost-effective. *Urol Clin North Am.* 1996 Nov;23(4):521-30.
35. Hulka BS. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. *Cancer.* 1988 Oct 15;62(8 Suppl):1776-80.
36. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991 Apr 25;324(17):1156-61.
37. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA.* 1992 Apr 22-29;267(16):2191-6.
38. Chodak GW. Questioning the value of screening for prostate cancer in asymptomatic men. *Urology.* 1993 Aug;42(2):116-8.
39. Walsh PC. Prostate cancer kills : strategy to reduce deaths. *Urology.* 1994 Oct;44(4):463-6.
40. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA.* 1993 Aug 25;270(8):948-54.
41. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA.* 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
42. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer.* 1991 Jun 15;67(12):2949-58.
43. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostate carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol.* 1992 Mar;147(3 Pt 2):841-5.
44. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol.* 1992 Mar;147(3 Pt 2):846-51.
45. Guthman DA, Wilson TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE. Biopsy-proved prostate cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal

- examination and elevated serum prostate-specific antigen level: Prevalence and pathologic characteristics. *Urology*. 1993 Aug;42(2):150-4.
46. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer: Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):687-93.
 47. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic test. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1714-20.
 48. Scaletsky R, Koch MO, Eckstein CW, Bicknell SL, Gray GF Jr, Smith JA Jr. Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen. *J Urol*. 1994 Jul;152(1):129-31.
 49. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
 50. Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathologic features of prostate carcinomas detected via serum prostate specific antigen-based screening. *J Urol*. 1996 Mar;155(3):816-20.
 51. Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, Blute ML, Zincke H, Wilson TM, Oesterling JE. Clinical stage B0 or T1c prostate cancer: non-palpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993 Jan;41(1):3-8.
 52. Gann PJ, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995 Jan 25;273(4):289-94.
 53. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer -- United States, 1985. *CA Cancer J Clin*. 1985 Jan-Feb;35(1):36-56.
 54. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. isponible a: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/

55. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkery E, Yao SL. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009 Sep 16;302(11):1202-9.
56. Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J. Barry, M.D., William J. Aronson, M.D., Steven Fox, M.D., M.P.H., Jeffrey R. Gingrich, M.D., John T. Wei, M.D., Patricia Gilhooly, M.D., B. Mayer Grob, M.D., Imad Nsouli, M.D., Padmini Iyer, M.D., Ruben Cartagena, M.D., Glenn Snider, M.D., Claus Roehrborn, M.D., Ph.D., Roohollah Sharifi, M.D., William Blank, M.D., Parikshit Pandya, M.D., Gerald L. Andriole, M.D., Daniel Culkin, M.D., and Thomas Wheeler, M.D. for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.
57. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, DiTommaso D, Karnofski K, Gulati R, Penson DF, Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008 Mar;19(2):175-81.
58. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Mänttinen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
59. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;101(6):374-83.
60. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18;148(6):435-48.
61. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlén BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A

- randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002 Sep 12;347(11):781-9.
62. Phillips C. Study questions benefit of surgery in some men with early-stage prostate cancer. In: *NCI cancer bulletin.* Vol. 8. No. 11. Bethesda, MD: National Cancer Institute, May 2011.
 63. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation-statement. Disponible a: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec3.htm>
 64. Öbek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol.* 1999 Feb;161(2):494-9.
 65. Jewett HJ. Significance of the palpable prostatic nodule. *J Am Med Assoc.* 1956 Mar 10;160(10):838-9.
 66. Thompson IM, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR. Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol.* 1987 Mar;137(3):424-6.
 67. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol.* 1989 May;141(5):1136-8.
 68. Gerber GS, Thompson IM, Thisted R, Chodak GW. Disease-specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *JAMA.* 1993 Jan 6;269(1):61-4.
 69. Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am.* 1991 Aug;18(3):459-65.
 70. Palken M, Cobb OE, Warren BH, Hoak DC. Prostate cancer: correlation of digital rectal examination, transrectal ultrasound and prostate specific antigen levels with tumor volumes in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1990 Jun;143(6):1155-62.
 71. Daniels GF, McNeal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *J Urol.* 1992 Mar;147(3 Pt 2):870-4.

72. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of the multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283-90.
73. 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 Mar;161(3):835-9.
74. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1117-20.
75. 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 Sep;54(3):581-8.
76. Lilja H. Biology of Prostate-Specific Antigen. *Urology*. 2003 Nov;62(5 Suppl 1):27-33.
77. Coffey D. *Handbook of Andrology*. 1st ed. San Francisco: American Society of Andrology, c1995. Chapter 8, What is the prostate and what is its function?; p. 21-24.
78. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T: Some physico-chemical characteristics of “ γ -Seminoprotein”, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Nihon Hoigaku Zasshi*. 1971 Jul;25(4):322-4.
79. Sensabaugh GF, Crim D. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci*. 1978 Jan;23(1):106-15.
80. Myrtle JF (1989). «Normal Levels of Prostate-Specific Antigen (PSA)». A Catalona WJ, Coffey DS, Karr JP (eds.). *Clinical Aspects of Prostate Cancer. Assessment of New Diagnostic and Management Procedures. Proceedings of a workshop of the Prostate Cancer Working Group of the National Cancer Institute's Organ Systems Program, held October 16-19, 1988 at Prout's Neck, Maine, U.S.A.* New York: Elsevier. pp. 183–9.

81. Myrtle JF, Ivor L (1989). «Measurement of Prostate-Specific Antigen (PSA) in Serum by a Two-Site Immunometric Method (Hybritech Tandem®-R/Tandem®-E PSA)». A Catalona WJ, Coffey DS, Karr JP (eds.). *Clinical Aspects of Prostate Cancer. Assessment of New Diagnostic and Management Procedures. Proceedings of a workshop of the Prostate Cancer Working Group of the National Cancer Institute's Organ Systems Program, held October 16-19, 1988 at Prout's Neck, Maine, U.S.A.* New York: Elsevier. pp. 161–71.
82. Armbruster DA. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods and clinical application. *Clin Chem.* 1993 Feb;39(2):181-95.
83. Glenski WJ, Klee GG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen: establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *Prostate.* 1992;21(2):99-110.
84. Lorente JA, Morote J. PSA y PSA libre: una visión actualizada del diagnóstico de laboratorio del cáncer de próstata. *Cuadernos de Urología:* 1998; (30): 11-19.
85. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to α 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993 Jul;150(1):100-5.
86. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999 Aug;162(2):293-306.
87. Monda JM, Barry MJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen cannot distinguish stage T1a (A1) prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1994 May;151(5):1291-5.
88. Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience. *Urol Clin North Am.* 1993 Nov;20(4):647-51.
89. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239-46.

90. Zhu H, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2.6 to 4.0 ng/mL associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: a preliminary analysis. *Urology*. 2005 Sep;66(3):547-51.
91. Fowler JE, Condom MA, Terrell FL. Cancer diagnosis with prostate specific antigen greater than 10 ng/ml and negative peripheral zone prostate biopsy. *J Urol*. 1996 Oct;156(4):1370-4.
92. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):815-6.
93. Janane A, Hajji F, Ismail T, Jawad C, Elondo JC, Dakka Y, Ghadouane M, Ameer A, Abbar M, Albouzidi A. Usefulness and predictive value of PSA density, adjusted by transition zone volume, in men with PSA levels between 2 and 4 ng/ml. *Actas Urol Esp*. 2012 Feb;36(2):93-8.
94. H. Ballentine Carter. Assessing Risk: Does This Patient Have Prostate Cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2006 Apr 19;98(8):506-7.
95. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991 May;145(5):907-23.
96. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1542-7.
97. Vilanova JC, Barceló-Vidal C, Comet J, Boada M, Barceló J, Ferrer J, Albanell A. Usefulness of prebiopsy multifunctional and morphologic MRI combined with free-to-total prostate-specific antigen ratio in the detection of prostate cancer. *JAIR Am J Roentgenol*. 2011 Jun;196(6):715-22.
98. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate specific antigen and alpha 1- antichymotrypsin is the major form of PSA in serum of patients with prostatic cancer: assay of the

- complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* 1991 Jan 1;51(1):222-6.
99. Loeb S. Does PCA3 help identify clinically significant prostate cancer? *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):980-1.
100. Laxman B, Morris DS, Yu J, Siddiqui J, Cao J, Mehra R, Lonigro RJ, Tsodikov A, Wei JT, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res.* 2008 Feb 1;68(3):645-9.
101. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre.: Value of urinary PCA3 test for prostate cancer diagnosis. *Prog Urol.* 2008 May;18(5):259-65.
102. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1587-92
103. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA. Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):1081-8.
104. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, Cancio AT, Desaulniers M, Ellis WJ, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology.* 2007 Mar;69(3):532-5.
105. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncoso P, Rittenhouse H, Babaian RJ. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol.* 2008 May;179(5):1804-9.
106. Van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF, Rittenhouse HG, Schalken JA. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate.* 2008 Aug 1;68(11):1215-22.

107. Bradley LA, Palomaki G, Gutman S, Samson DJ, Aronson N. PCA3 Testing for the Diagnosis and Management of Prostate Cancer. Source Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Apr. Report No.: 13-EHC030-EF.
108. Sedelaar JP, Vijverberg PL, De Reijke TM, de la Rosette JJ, Kil PJ, Braeckman JG, Hendriks AJ. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. *Eur Urol*. 2001 Sep;40(3):275-84.
109. Griebeling TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol*. 1996 Aug;14(3):156-64.
110. Stamey T. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995 Jan;45(1):2-12.
111. Hodge KK, Macneal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsy of the palpably abnormal prostate. *J Urol*. 1989 Jul;142(1):66-70.
112. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):163-7.
113. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998 Feb;159(2):471-6.
114. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):86-92.
115. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1089-92.
116. Furuno T, Demura T, Kaneta T, Gotoda H, Muraoka S, Sato T, Nagamori S, Shinohara N, Koyanagi T. Difference of cancer core distribution between first and repeat biopsy: in patients diagnosed by extensive transperineal ultrasound guided template prostate biopsy. *Prostate*. 2004 Jan 1;58(1):76-81.

117. Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzmán S, Delgado Oliva F, Boronat Tormo F, Jiménez Cruz JF. Prostate biopsy strategies. A review of the literature. *Actas Urol Esp.* 2007 Nov-Dec;31(10):1089-99.
118. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol.* 1991 May;145(5):984-7.
119. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Estimation of prostate cancer volume by transrectal ultrasound imaging. *J Urol.* 1992 Mar;147(3 Pt 2):855-7.
120. Mottet N, Lehmann M, Cicorelli S, Dagues F, Louis JF, Costa P, Daures JP, Navratil H. E Transrectal ultrasonography in prostatic cancer: interexaminer variability of interpretation. *Eur Urol.* 1997;32(2):150-4.
121. Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):1000-3.
122. Fleshner NE, Fair WR : Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1997 Feb;157(2):556-8.
123. Keetch DW, Catalona WJ : Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol.* 1995 Nov;154(5):1795-7.
124. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M, Péroquin F, Dessureault J, Goyal M, Zheng W, Bégin LR, Elhilali MM. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol.* 1996 Feb;155(2):605-6.
125. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol.* 1997 Jan;157(1):204-6.
126. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubner G. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology.* 2003 Nov;62(5):883-7.

127. Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA. Prostate: techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology*. 1993 Feb;186(2):509-13
128. Okihara K, Miki T, Joseph BR. Clinical efficacy of prostate cancer detection using power doppler imaging in American and Japanese men. *J Clin Ultrasound*. 2002 May;30(4):213-21.
129. Frauscher F, Klauser A, Halpern EJ, Horninger W, Bartsch G. Detection of prostate cancer with a microbubble ultrasound contrast agent. *Lancet*. 2001 Jun 9;357(9271):1849-50.
130. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bregon JM, Palascak R. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003 Jul;44(1):21-31.
131. Nelson ED, Sotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1136-40.
132. Correias JM, Tissier AM, Khairoune A, Khoury G, Eiss D, Hélénon O. Ultrasound elastography of the prostate: State of the art. *Diagn Interv Imaging*. 2013 May;94(5):551-60.
133. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology*. 1992 Oct;40(4):346-50.
134. Jung AJ, Westphalen AC. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am*. 2012 Nov;50(6):1043-59.
135. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med*. 1998 Jun;39(6):990-5.
136. Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Castellucci P, Fanti S, Canini R, Grigioni WF, D'Errico Grigioni A. 11C-choline positron emission tomography/ computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):954-60.

137. Squire, Lucy Frank; Novelline, Robert A.. Squire's fundamentals of radiology. 5th ed. Cambridge: Harvard University Press, 1997. 620 p.
138. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. Clin Orthop Relat Res. 1989 Jul;(244):3-6.
139. Hinshaw DS, Bottomley PA, Holland GN. Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. Nature. 1977 Dec 22-29;270(5639):722-3.
140. Hricak H, Williams RD, Spring DB, Moon KL Jr, Hedgcock MW, Watson RA, Crooks LE. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. AJR Am J Roentgenol. 1983 Dec;141(6):1101-10.
141. Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY. MR imaging with an endorectal surface coil. Radiology. 1989 Aug;172(2):570-4.
142. Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, Pollack HM, Kressel HY, Cohen EK, Altman HG, Gefter WB, Wein AJ, Axel L. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. Radiology. 1989 Jul;172(1):131-7.
143. Beyersdorff D, Darsow U, Stephan C, Schnorr D, Loening S, Taupitz M. MRI of prostate cancer using three different coil systems: image quality, tumor detection, and staging. Rofo. 2003 Jun;175(6):799-805.
144. Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, Rifkin MD, Quint LE, Piccoli CW, Ellis JH, McNeil BJ. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. Radiology. 1994 Jul;192(1):47-54.
145. Jager GJ, Barentz JO, Ruijter ET, de la Rosette JJ, Oosterhof GO. Primary staging of prostate cancer. Eur Radiol. 1996;6(2):134-9.
146. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Eur Radiol. 2002 Sep;12(9):2294-302. Epub 2002 Apr 19.

147. Carter HB, Brem RF, Tempany CM, Yang A, Epstein JI, Walsh PC, Zerhouni EA, Carter HB, Brem RF, Tempany CM, Yang A, Epstein JI, Walsh PC, et al. Nonpalpable prostate cancer: detection with MR imaging. *Radiology*. 1991 Feb;178(2):523-5.
148. Schick F, Bongers H, Kurz S, Jung WI, Pfeffer M, Lutz O, Schick F, Bongers H, Kurz S, Jung WI, Pfeffer M, Lutz O. Localized proton MR spectroscopy of citrate in vitro and of the human prostate in vivo at 1.5 T. *Magn Reson Med*. 1993 Jan;29(1):38-43.
149. Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am*. 2000 Jan;38(1):59-85, VIII
150. Cooper JF, Imfeld H. The role of citric acid in the physiology of the prostate: a preliminary report. *J Urol*. 1959 Jan;81(1):157-64.
151. Marberger H, Marberger E, Mann T, Lutwak-Mann C. Citric acid in human prostatic secretion and metastasizing cancer of prostate gland. *Br Med J*. 1962 Mar 24;1(5281):835-6.
152. Cruz M, Tsuda K, Narumi Y, Kuroiwa Y, Nose T, Kojima Y, Okuyama A, Takahashi S, Aozasa K, Barentsz JO, Nakamura H. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol*. 2002 Feb;12(2):357-65. Epub 2001 Dec 20.
153. Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, Shukla-Dave A, Kleinman S, Muruganandham M, Sircar K, Kattan MW, Reuter VE, Scardino PT, Koutcher JA. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging--initial results. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):241-7. Epub 2003 Aug 14.
154. Costello LC, Franklin RB, Narayan P. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. *Prostate*. 1999 Feb 15;38(3):237-45.
155. Scheenen TW, Fütterer J, Weiland E, van Hecke P, Lemort M, Zechmann C, Schlemmer HP, Broome D, Villeirs G, Lu J, Barentsz J, Roell S, Heerschap A. Discriminating cancer from noncancer tissue in the prostate by 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging: a prospective multicenter validation study. *Invest Radiol*. 2011 Jan;46(1):25-33.

156. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology*. 1999 Nov;213(2):473-80.
157. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, Villers A. 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 Oct;108(8 Pt 2).
158. Emberton J. Has Magnetic Resonance-Guided Biopsy of the Prostate Become the Standard of Care? . *Eur Urol*. 2013 Nov;64(5):720-1.
159. Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, Peyromaure M, Flam T, Debré B, Zerbib M. Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur Urol*. 2005 May;47(5):582-6.
160. Kobus T, Vos PC, Hambrock T, De Rooij M, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Barentsz JO, Heerschap A, Scheenen TW. Prostate cancer aggressiveness: in vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. *Radiology*. 2012 Nov;265(2):457-67.
161. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, Scardino PT, Hricak H. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):784-92.
162. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE, Degani H, Kratzik C, Susani M, Haitel A, Jaromi S, Ngo L, Rofsky NM. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology*. 2007 Oct;245(1):176-85.
163. Ren J, Huan Y, Wang H, Chang YJ, Zhao HT, Ge YL, Liu Y, Yang Y. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. *Clin Radiol*. 2008 Feb;63(2):153-9.

164. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ ESUR prostate MR guidelines 2012.; European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):746-57.
165. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):477-94.
166. Somford DM, Futterer JJ, Hambroek T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2008 Nov;16(4):685-95.
167. 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 Dec;46(6):1054-8.
168. Issa BJ. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *Magn Reson Imaging.* 2002 Aug;16(2):196-200.
169. Kozlowski P, Chang SD, Meng R, Mädler B, Bell R, Jones EC, Goldenberg SL. Combined prostate diffusion tensor imaging and dynamic contrast enhanced MRI at 3T--quantitative correlation with biopsy. *Magn Reson Imaging.* 2010 Jun;28(5):621-8.
170. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, Tanimoto D, Ito K. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *Magn Reson Imaging.* 2008 Sep;28(3):720-6.
171. Röthke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo.* 2013 Mar;185(3):253-61.
172. Aydin H, Kizilgöz V, Tatar IG, Damar C, Ugan AR, Paker I, Hekimoğlu B. Detection of prostate cancer with magnetic resonance imaging: optimization of T1-weighted, T2-weighted, dynamic-enhanced T1-weighted, diffusion-weighted

- imaging apparent diffusion coefficient mapping sequences and MR spectroscopy, correlated with biopsy and histopathological findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2012 Jan-Feb;36(1):30-45.
173. Shukla-Dave A, Hricak H. Role of MRI in prostate cancer detection. *NMR Biomed.* 2014 Jan;27(1):16-24.
174. Bratt O. The difficult case in prostate cancer diagnosis--when is a "diagnostic TURP" indicated? *Eur Urol.* 2006 May;49(5):769-71.
175. Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, Shukla-Dave A, Kleinman S, Muruganandham M, Sircar K, Kattan MW, Reuter VE, Scardino PT, Koutcher JA. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging--initial results. *Radiology.* 2003 Oct;229(1):241-7.
176. Li H, Sugimura K, Kaji Y, Kitamura Y, Fujii M, Hara I, Tachibana M. Conventional MRI capabilities in the diagnosis of prostate cancer in the transition zone. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Mar;186(3):729-42.
177. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, Ishigaki T. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging.* 2005 Mar;21(3):258-62.
178. Yoshizako T, Wada A, Hayashi T, Uchida K, Sumura M, Uchida N, Kitagaki H, Igawa M. Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. *Acta Radiol.* 2008 Dec;49(10):1207-13.
179. Riches SF, Payne GS, Morgan VA, Sandhu S, Fisher C, Germuska M, Collins DJ, Thompson A, de Souza NM. MRI in the detection of prostate cancer: combined apparent diffusion coefficient, metabolite ratio, and vascular parameters. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Dec;193(6):1583-91.
180. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, Dahi F, Shalhav AL, Karczmar G, Stadler WM. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamiccontrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2010 Dec;257(3):715-23.

181. Comet-Batlle J, Vilanova-Busquets JC, Saladié-Roig JM, Gelabert-Mas A, Barceló-Vidal C. The value of endorectal MRI in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003 Aug;44(2):201-8.
182. Comet Batlle J, Vilanova Busquets JC, Maroto Genover A, Areal Calama J, Osorio Fernández M, López Bonet E, Torrent Quer N, Ordis Dalmau M, Saladié Roig JM, Barceló Vidal C. Localization of prostate cancer within the central gland by endorectal MR spectroscopic imaging. *Arch Esp Urol.* 2005 Mar;58(2):151-9.
183. Vilanova JC, Comet J, Barceló-Vidal C, Barceló J, López-Bonet E, Maroto A, Arzo M, Moreno A, Areal J. Peripheral zone prostate cancer in patients with elevated PSA levels and low free-to-total PSA ratio: detection with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology.* 2009 Oct;253(1):135-43.
184. Ploussard G, Dubosq F, Boubilil V, Allory Y, de la Taille A, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, Salomon L. Extensive biopsies and transurethral prostate resection in men with previous negative biopsies and high or increasing prostate specific antigen. *J Urol.* 2009 Oct;182(4):1342-9.
185. Van Renterghem K, Van Koeveringe G, Achten R, van Kerrebroeck P. Prospective study of the role of transurethral resection of the prostate in patients with an elevated prostate-specific antigen level, minor lower urinary tract symptoms, and proven bladder outlet obstruction. *Eur Urol.* 2008 Dec;54(6):1385-92.
186. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011 Mar 17;12:77.
187. Cepeda M, Perez A. En: Ruiz M, Gómez C, Londoño D. *Investigación Clínica: Epidemiología clínica aplicada.* Centro Editorial Javeriano; 2001. p. 288-301.
188. Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull* 1968;70:213-20.
189. Ray WJ. *Methods Toward a Science of Behavior and Experience.* Cengage Learning, 2008, p.8. ISBN 0495594911.

190. Afaq A, Koh DM, Padhani A, van As N, Sohaib SA. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer. *BJU Int.* 2011 Dec;108(11):1716-22.
191. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):477-94.
192. A Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1):71-7.
193. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, Khurana K, Ravizzini GC, Albert PS, Merino MJ, Choyke PL. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology.* 2010 Apr;255(1):89-99.
194. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H; 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E701-6.
195. Patel V, Merrick GS, Allen ZA, Andreini H, Taubenslag W, Singh S, Butler WM, Adamovich E, Bittner N. The incidence of transition zone prostate cancer diagnosed by transperineal template-guided mapping biopsy: implications for treatment planning. *Urology.* 2011 May;77(5):1148-52.
196. Morote J, López M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol.* 1999 Apr;35(4):294-7.
197. Bernal M, Romero FJ, Souza DL, Gómez-Bernal FJ, Gómez-Bernal GJ. Estimation of the projections of incidence rates, prevalence and mortality due to prostate cancer in Aragon (Spain). *Actas Urol Esp.* 2011 Sep;35(8):470-4.

198. 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 May;179(5):1762-7.
199. Mottet N , Bastian JP, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegel T. Prostate cancer. EAU guidelines 2014 ed. pag 21.
200. Vilanova JC, Comet J, Capdevila A, Barceló J, Dolz JL, Huguet M, Barceló C, Aldomà J, Delgado E. The value of endorectal MR imaging to predict positive biopsies in clinically intermediate-risk prostate cancer patients. *Eur Radiol.* 2001;11(2):229-35.
201. Comet-Batlle J, Vilanova-Busquets JC, Saladie-Roig JM, Gelabert-Mas A, Barcelo-Vidal C. The value of endorectal MRI in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003 Aug;44(2):201-8.
202. Perrotti M, Han KR, Epstein RE, Kennedy EC, Rabbani F, Badani K, Pantuck AJ, Weiss RE, Cummings KB. Prospective evaluation of endorectal magnetic resonance imaging to detect tumor foci in men with prior negative prostatic biopsy: a pilot study. *J Urol.* 1999 Oct;162(4):1314-7.
203. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, Hamm B.eyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology.* 2002 Sep;224(3):701-6.
204. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, Beuvon F, Liberatore M, Zerbib M, Cornud F 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 May;107(9):1411-8.
205. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, Trachtenberg J. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Aug;189(2):323-8.

206. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, Fine SW, Zhang J, Inurrigarro G, Moskowitz CS, Ishill NM, Reuter VE, Touijer K, Zakian KL, Koutcher JA. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging--correlation with pathologic findings. *Radiology*. 2008 Feb;246(2):480-8.
207. Hoeks CM, Hambrock T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, Fütterer JJ, Barentsz JO. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):207-17.
208. Baur AD, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, Hamm B, Durmus T. Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate. *Invest Radiol*. 2014 Jun;49(6):411-20.
209. Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol*. 2007 Sep;63(3):351-60.
210. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, Cho H, Kawashima A, Tempany-Afdhal CM, Macura KJ, Rosen M, Gerst SR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):122-33.
211. Yağci AB, Ozari N, Aybek Z, Düzcan E. The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization. *Diagn Interv Radiol*. 2011 Jun;17(2):130-4.
212. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, Trachtenberg J. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Aug;189(2):323-8.
213. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY. Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol*. 2007 Dec;42(12):842-7.

214. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, Hindman N, Deng FM, Babb JS, Taneja SS. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology*. 2013 Nov;269(2):482-92.
215. Villeirs GM, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Lumen N, De Meerleer GO. Magnetic resonance imaging in diagnosis, staging and radiotherapy planning for prostate cancer. *Acta Clin Belg*. 2010 Nov-Dec;65(6):371-6.
216. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol*. 2011 Feb;77(2):340-5.
217. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, Turnbull L. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int*. 2009 Apr;103(7):883-8.
218. Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, Huppertz A, Miller K, Strecker R, Hamm B. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology*. 2011 Apr;259(1):162-72.
219. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin P, Kirkham AP, Padhani AR, Raj Persad ChM, van der Meulen J, Villers A, Emberton M; PREDICT Consensus Panel. Clinical applications of multiparametric MRI within the prostate cancer diagnostic pathway. *Urol Oncol*. 2013 Apr;31(3):281-4.
220. Grey A, Chana M, Popert R, Wolfe K, Liyanage S, Acher P. The diagnostic accuracy of MRI PI-RADS scoring in a transperineal prostate biopsy setting. *BJU Int*. 2014 Jul 16.