

CORRELACIÓN DEL VALOR DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE (ADC) POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PACIENTES CON ELEVACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO DESDE EL 1° DE ENERO DEL 2015 AL 31 DE ENERO DEL 2020, EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL.

TTE. NAV. SSN. MC.N. CRISTIAN IVÁN RUIZ REYES

CAP. CORB. SSN. MC. N. NEURORAD. CLAUDIA VIVIANA BAENA JIMÉNEZ

CAP. FRAG. SSN. MC. N. P. RAD. ROBERTO RIVERA VILLANUEVA.

CAP. CORB. SSN. MC. N. NEURORAD. CLAUDIA VIVIANA BAENA JIMÉNEZ

SECRETARÍA DE MARINA – ARMADA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NAVAL

ESCUELA DE POSGRADOS EN SANIDAD NAVAL

I. RESUMEN.

El Cáncer de Próstata (CaP) ha cobrado mucha importancia en los países desarrollados en el último siglo, desde el punto de vista sanitario, hasta el punto de vista social y económico, comenzando por el screening hasta llegar al tratamiento de tumores metastásicos. Se trata de un tumor de desarrollo puramente varonil con aparición clínica fundamentalmente a partir de los 60 años y experimentando un incremento de aparición progresivo con la edad. El aumento de la longevidad masculina en los países desarrollados permite disfrutar de mayor tiempo de vida, pero asociado a la aparición de nuevos tumores, entre ellos, el nombrado CaP.¹⁻² En los últimos años son varias las nuevas aplicaciones clínicas de la secuencia de difusión por RM en la detección de lesiones malignas en todo el cuerpo, esto es debido a que ha quedado demostrada la estrecha relación de los valores del coeficiente de difusión aparente(ADC) con la densidad celular en los tejidos. Distintos estudios han demostrado que la imagen en difusión (DWI) permite

diferenciar lesiones en el hígado, los riñones así como el cáncer uterino.³⁻⁷ También hay estudios que demuestran diferencias estadísticamente significativas del ADC entre el tejido prostático maligno y no maligno.⁸⁻⁹ La disminución en los valores de ADC de la próstata con el desarrollo del cáncer puede atribuirse a la proliferación de elementos celulares agrupados con poco espacio para el almacenamiento de moco o líquido. La extensa estructura ramificada ductal de la próstata normal en comparación con los espacios muy restringidos intracelular e intersticial que se encuentran en el CaP producen una diferencia sustancial en el ADC, y por lo tanto un alto contraste en la imagen entre las dos zonas. Estos estudios concluyen que el CaP causa una restricción a la difusión respecto a la del tejido normal, resultando en un aumento de la señal de lesiones malignas en imágenes potenciadas en DWI, y la disminución de los valores de los píxeles en los mapas ADC. Así, las imágenes DWI puede ser una herramienta eficaz en la detección y localización del CaP.

El objetivo de éste trabajo es determinar si existe correlación entre el coeficiente de difusión aparente (ADC) por resonancia magnética y los hallazgos histopatológicos en pacientes con elevación del antígeno prostático específico en el Centro Médico Naval.

Así pues, encontramos que en 92 casos totales registrados, la edad promedio fue de 64.4 +/- 7.1 (rango 50-79) años. Dentro del total de los casos, 30 (32.6%) fueron adenocarcinomas de tipo acinar, seguido de las hiperplasias de células basales (23.9%), atrofia acinar (18.5%) y T. Glandular S/Neoplasia 12.0%. En otros se agruparon 12 pacientes (13.0%) de los casos de los cuales 4 fueron diagnosticados como neoplasia intraepitelial de bajo grado. En conjunto, la prevalencia de lesiones malignas fue de 34/92 (36.9%) de las cuales el 88.2% fueron adenocarcinomas de tipo acinar. Los valores medios del antígeno prostático específico fueron de 10.0 +/- 7.0 ng/ml (rango 3.4-54.2) con una distribución NO normal: Z de Kolmogorov-Smirnov de 1.73 y $p = 0.005$. En los casos malignos ($n = 34$) sólo un paciente (2.9%) tuvo valores de APE <4.1 ng/ml y, en contraste, 93.1% de los benignos estuvieron por arriba de 4.1 ng/ml. En los 30 casos de adenocarcinoma el ADC medio fue de 752.1 +/- 123.0.

Según la clasificación de Gleason de los 30 pacientes arriba señalados, 8 fueron clasificados en Gleason 6 (26.7%), 16 en Gleason 7 (53.3%) y 6 en Gleason 8 (20.0%), que prácticamente el 73.3% de los adenocarcinomas diagnosticados fueron Gleason 7 a 8. Según los tipos histológicos identificados no se observan diferencias significativas en las medias de edad ($p = 0.52$) de acuerdo al análisis de varianza de un factor (La edad tuvo una distribución normal con una Z de Kolmogorov-Smirnov de 0.55 y $p = 0.91$). Las medias del antígeno prostático específico fueron más elevadas en los casos de adenocarcinoma acinar (12.9%), seguida de los casos con hiperplasia de células basales (9.2%); el análisis de varianza de un factor arrojó una $p = 0.003$, sin embargo, el contraste no paramétrico de Kruskal-Wallis para muestras independientes, no diferenció significativamente los rangos del APE según el tipo histológico ($p = 0.29$). Los valores de ADC únicamente se anotaron en los 30 casos de adenocarcinomas acinar y tuvo una media de 752.1 +/- 123.0 (por ello no se puede correlacionar la ACD con los tipos histológicos).

Finalmente los resultados histopatológicos comparado con la clasificación PI-RADS tuvieron una correlación lineal por lineal con chi cuadrada de 4.6 ($p = 0.03$) y una correlación tau-b de Kendall ordinal por ordinal con un coeficiente de -0.200 ($p = 0.03$). El 63.3% de los casos de adenocarcinomas acinar se concentraron en los niveles 4-5 de PI-RADS, sólo superados por los casos de atrofia acinar ya que en los niveles 4-5 estuvieron el 67.7% de los casos.

II. INTRODUCCIÓN.

El término cáncer engloba a un grupo de más de 100 diferentes tipos de variedades de la enfermedad que tiene como característica principal el rápido y desordenado crecimiento de células anormales.¹

El Cáncer de Próstata (CaP) ha cobrado mucha importancia en los países desarrollados en el último siglo, desde el punto de vista sanitario, hasta el punto de vista social y económico, comenzando por el screening hasta llegar al tratamiento de tumores metastásicos. Se trata de un tumor de desarrollo puramente varonil con aparición clínica fundamentalmente a partir de los 60 años y experimentando un incremento de aparición progresivo con la edad. El aumento de la longevidad masculina en los países desarrollados permite disfrutar de mayor tiempo vivido, pero asociado también a la aparición de nuevos tumores, entre ellos, el nombrado CaP.

El CaP forma parte de unos de los tumores diana en el diagnóstico precoz de las enfermedades tumorales, con el fin de diagnosticar a los pacientes con cánceres significativos y poder ofrecer tratamiento precoz y curativo. Este diagnóstico y posterior tratamiento debe presentar la mínima alteración posible en la calidad de vida del paciente, permitiéndole disfrutar de su longevidad. El CaP pocas veces produce síntomas al comienzo de la evolución de la enfermedad dado que la mayoría de los tumores se originan en la periferia de la glándula.

Con base a la sospecha clínica (Antígeno Prostático Específico (PSA) elevado o/y tacto rectal positivo) se puede decidir la realización de una biopsia guiada por ultrasonido transrectal. Las biopsias se realizan de manera bilateral del ápex a la base, muestreando en todo lo posible la zona periférica (ZP) lateral y posterior. Actualmente, no se considera adecuada la biopsia de sextantes, requiriéndose al menos 8 cilindros para glándulas con volumen promedio (entre 30-40 mL), y recomendándose al menos 10 a 12 cilindros, sin

mejores resultados cuando se obtienen más de 12. La rentabilidad de la biopsia de la zona de transición (ZT) es baja y se indica solo en caso de biopsias repetidas.

El ultrasonido transrectal por sí solo, no es útil en la detección del CaP, aunque existen resultados prometedores con elastografía o contrastes, aún sin evidencia clínica suficiente. La Resonancia Magnética multiparamétrica (RMmp) ha emergido en los últimos años como una técnica con excelente sensibilidad para detectar tumores con puntuación de Gleason >7.

El tacto rectal es muy poco sensible y solo se puede detectar en tumores con volumen superior a 0.2 mL. Un tacto rectal positivo tiene un valor predictivo positivo (VPP) entre 5-30% y se asocia a niveles de Gleason más altos.

El PSA se eleva en diversas entidades benignas a parte del CaP, como la HBP y las prostatitis. Su uso en screening ha revolucionado el manejo de CaP en los últimos años, existiendo un extenso debate sobre su uso. De acuerdo a la revisión sobre el tema de Cochrane en 2013, a pesar de que aumenta el diagnóstico de CaP y en fases más tempranas de enfermedad (enfermedad confinada a la glándula), no existe beneficio demostrable en la supervivencia específica del CaP ni tampoco en la supervivencia promedio. El CaP es responsable del 12% de todas las defunciones por cáncer. Debido que su detección y diagnóstico incluyen la biopsia prostática, un procedimiento invasivo en todos los aspectos, muchos pacientes no se diagnostican de forma temprana.²

A medida que hemos ido mejorando nuestros conocimientos en la esfera global del caP, nos hemos dado cuenta que uno de los pilares fundamentales es conocer qué tipo de tumores queremos diagnosticar. Pues lo ideal es realizar un correcto screening y diagnóstico de la enfermedad en estadios precoces de tumores clínicamente significativos, los cuales se

benefician de ser tratados efectuando el mínimo daño al paciente.

Al día de hoy, sigue existiendo una importante discrepancia en qué definimos como CaP clínicamente significativo, es decir, qué tumores de no ser tratados van a condicionar la vida de los pacientes. Hasta finales de 2018, algo tan importante como la primera estrategia de diagnóstico de tumores prostáticos en pacientes con sospecha de padecerlo, es decir, con screening positivo, seguía siendo un campo sin madurar, con necesidad de cambio. Hasta entonces, se basaba en una búsqueda aleatoria de tumores con biopsia prostática, sin conocer previamente el comportamiento celular de la glándula prostática y sin evidencia de la posible localización del tumor.

La Resonancia Magnética (RM) de la próstata, es una de las herramientas diagnósticas más importantes en este aspecto, ya que nos permite diagnosticar lesiones agresivas y significativas en la glándula prostática y posteriormente realizar una biopsia con conocimiento de localización, sin necesidad de que nuestro sentido de la vista se vea mermado, sin necesidad de realizar una biopsia a ciegas.

En los últimos años son varias las nuevas aplicaciones clínicas de la secuencia de difusión por RM en la detección de lesiones malignas en todo el cuerpo, esto es debido a que ha quedado demostrada la estrecha relación de los valores del coeficiente aparente de difusión (ADC) con la densidad celular en los tejidos. Distintos estudios han demostrado que la imagen en difusión (DWI) permite diferenciar lesiones en el hígado, los riñones así como el cáncer uterino.³⁻⁷ También hay estudios que demuestran diferencias estadísticamente significativas del ADC entre el tejido prostático maligno y no maligno.⁸⁻⁹ La disminución en los valores de ADC de la próstata con el desarrollo del cáncer puede atribuirse a la proliferación de elementos celulares agrupados con poco espacio para el almacenamiento de moco o líquido. La extensa estructura ramificada ductal de la próstata normal en comparación con

los espacios muy restringidos intracelular e intersticial que se encuentran en el CaP producen una diferencia sustancial en el ADC, y por lo tanto un alto contraste en la imagen entre las dos zonas. Estos estudios concluyen que el CaP causa una restricción a la difusión respecto a la del tejido normal, resultando en un aumento de la señal de lesiones malignas en imágenes potenciadas en DWI, y la disminución de los valores de los píxeles en los mapas ADC. Así, las imágenes DWI puede ser una herramienta eficaz en la detección y localización del CaP.

La imagen DWI es una técnica relativamente nueva en el diagnóstico por la imagen de la próstata. Aunque el papel de los estudios de imagen DWI en el CaP parece prometedor, aún no ha sido establecido de manera rigurosa. En la literatura reciente, existen discrepancias en los valores publicados del ADC normal de la glándula prostática y de los focos tumorales. Las razones de estas discrepancias pueden ser los distintos parámetros utilizados en estos estudios, tales como diferentes valores de la relación señal-ruido, los protocolos de imagen, las limitaciones técnicas, y los valores b empleados.

ANTECEDENTES.

A) MARCO TEÓRICO.

3.1 Aspectos generales del cáncer de próstata, epidemiología y factores de riesgo.

El CaP es el tumor más diagnosticado en el varón. Según los datos publicados en GLOBOCAN 2018 ocupa el cuarto tumor más comúnmente diagnosticado (con 1,276,106 nuevos casos estimados en el año 2018, correspondiendo a un 7,1%), detrás el cáncer de pulmón (11,6%), el cáncer de mama (11,6%) y el cáncer colorectal (10,2%). Si estandarizamos por sexos, en varones, el CaP ocupa el segundo lugar en incidencia (13,5%) tras el cáncer de pulmón (14,5%) y el quinto lugar en mortalidad (con 358,989 muertes estimadas para 2018; un 6,7% del total).¹⁰ (Figura 1)

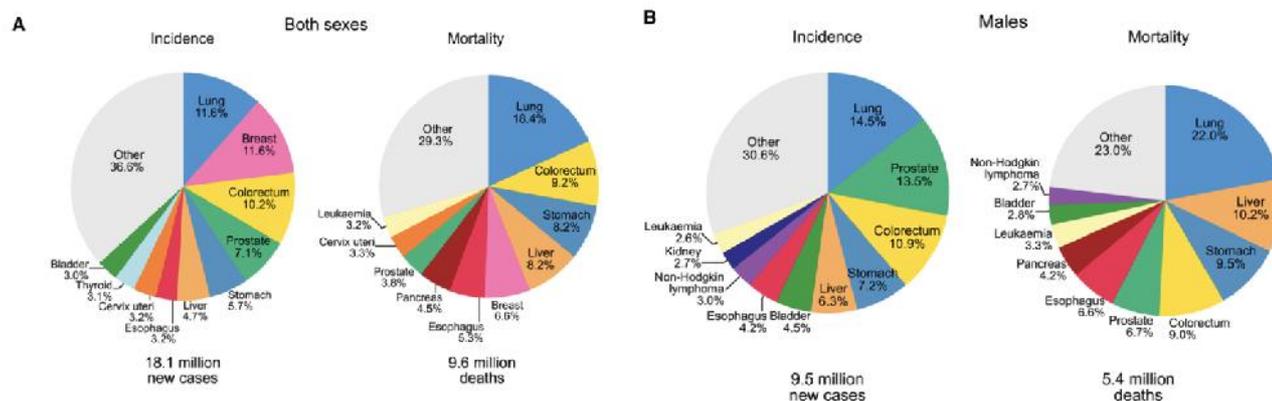


Fig. 1. Incidencia y mortalidad global de cáncer en ambos sexos (A) y en varones (B). GLOBALCAN 2018.¹⁰

Comparando los países según su estado de desarrollo y dividiéndolos entre alto/muy alto índice de Desarrollo Humano (IDH) y bajo/medio IDH se evidencia una considerable diferencia en incidencia (37,5% vs 11,4%) y mortalidad (8,0% vs 6,3%), respectivamente, existiendo mayor tasa de diagnóstico y menor mortalidad en países desarrollados. Probablemente esta diferencia se debe a la escasa disponibilidad de herramientas

para el screening y a la limitación de acceso a tratamientos efectivos en los países de bajo/medio IDH. Por tanto, en la población varonil, el CaP es el tumor más frecuentemente diagnosticado en más de la mitad de los países mundiales, notablemente en América (Estados Unidos), norte y occidente de Europa (Irlanda, Suiza y Noruega), Austria y Nueva Zelanda.¹⁰(Figura 2)

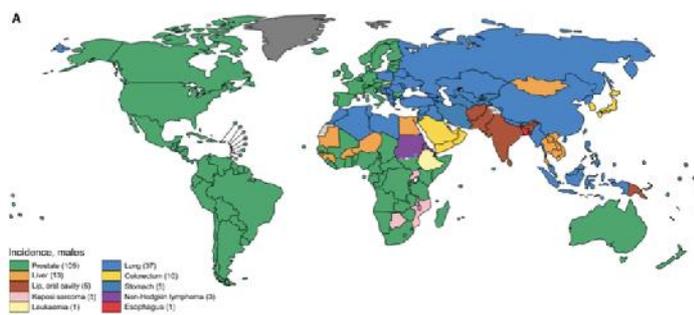


Fig. 2. Incidencia del cáncer de próstata por países. El CaP es el tumor más diagnosticado a nivel mundial en más de 105 países.¹⁰

Sin embargo, el CaP presenta mayor mortalidad en países con bajo índice de desarrollo humano,

siendo las zonas de mayor mortalidad África subsahariana y el Caribe.¹⁰(Figura 3)

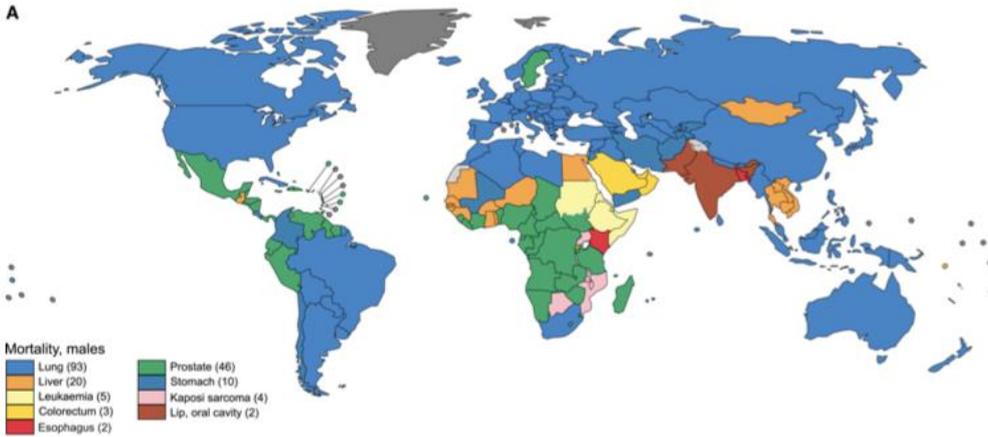


Fig. 3. Mortalidad global del CaP por países. El CaP ocupa el sexto lugar en mortalidad diagnosticado con mayor frecuencia en 46 países.¹⁰

En Estados Unidos el CaP es el tumor más incidente (174,650 nuevos casos estimados para el año 2019; 20%) y el segundo tumor en mortalidad

en varones (31,620 muertes estimadas para 2019; 10%).¹¹(Figura 4)

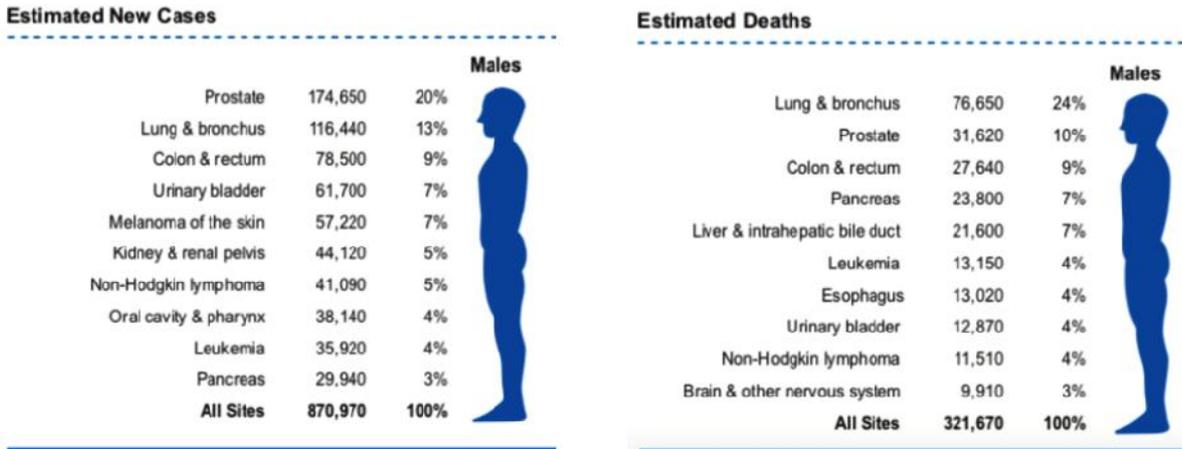


Fig. 4. Incidencia y mortalidad estimada del CaP en Estados Unidos para 2019.¹¹

A finales de los 80's y principio de los 90's, debido a la aparición del test del PSA, se evidenció un aumento de la incidencia de dicho tumor, y por tanto, del diagnóstico del CaP asintomático. Posteriormente, entre 2010 y 2014 se redujo su incidencia en un 10% anual, siendo este descenso atribuido a las recomendaciones del screening del CaP del United State Preventive Service Task Force iniciadas en 2008 ante la evidencia del sobrediagnóstico y sobretreatmento de dicho tumor tras el uso generalizado e inadecuado del PSA.

Si estratificamos las causas de muerte por cáncer según edad y sexo, en los varones, el CaP ocupa el tercer lugar, tras el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal para la franja de edad de 60-79 años; ascendiendo a la posición de segundo tumor en mortalidad cancer-específica en pacientes mayores de 79 años. La mayor tasa de supervivencia a los 5 años para la población estadounidenses, sin diferenciar entre géneros ni edad, la ocupa el CaP (99%), seguido del melanoma (97%) y del cáncer de mama (90%).¹¹

En América Latina, en el año 2002 significó más de 83,000 nuevos casos como en casi medio millón de muertes por cáncer.¹³ En México en ese mismo año, la mortalidad por cáncer fue de 58,599 defunciones que corresponden al 12.7% del total de defunciones en el país,¹⁴ donde hay grandes diferencias regionales en la mortalidad asociadas a la heterogeneidad en el nivel socioeconómico, acceso a los servicios de salud, diagnóstico y tratamiento oportuno en los diferentes estados.¹⁵

Sin embargo, pese a que el cáncer es un grave problema de salud pública, en México hay escasa información en relación con la velocidad de su crecimiento y mortalidad, debido a la ausencia de registros poblacionales de este grupo de enfermedades. Antes de la creación del Registro

Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) únicamente se contaba con información de algunos centros hospitalarios de la Ciudad de México; ante la necesidad de información acerca del número de pacientes con cáncer en 1993 se creó el RHNM, única fuente de información en México sobre casos nuevos de cáncer, su topografía histología, edad como género y residencia del paciente al momento del diagnóstico. Sin embargo, y ante la importancia de desarrollar un registro poblacional, dejó capturar la información que el RHNM recababa.

Entre 1993 y 2002, dentro del género masculino, el CaP se situó en 1º lugar, seguido de linfomas, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga urinaria, sarcomas y leucemias.¹²(Figura 5)

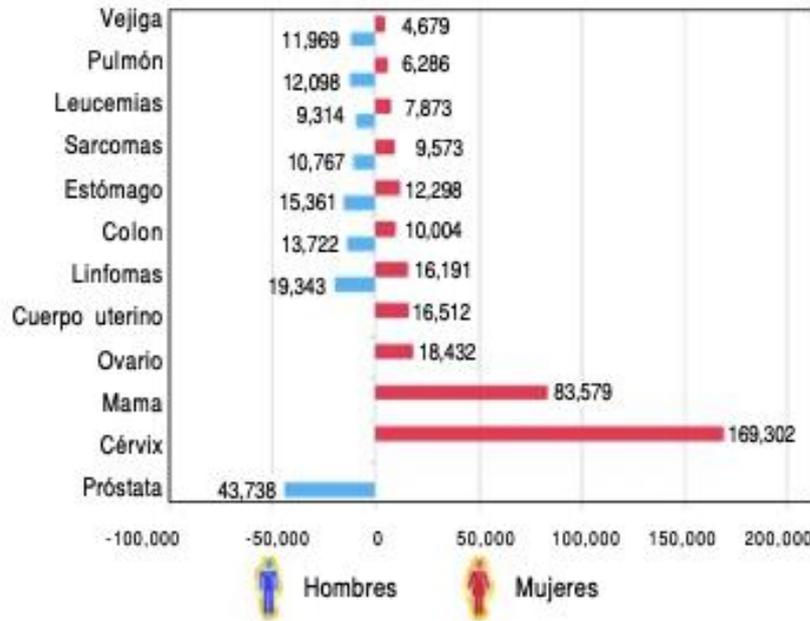


Fig. 5. Distribución de neoplasias malignas por género en México (1993-2002).¹²

En el hombre la neoplasia maligna más frecuente fue el CaP, tumor que en países desarrollados y en vías de desarrollo se diagnostica en pacientes mayores de 50 años; aunque pueden presentarse casos de CaP en pacientes más jóvenes, principalmente en aquellos con fuerte antecedente familiar. Esta neoplasia señala a la edad como el principal factor de riesgo; la literatura describe que 85% de los casos registrados ocurren por

arriba de los 60 años de edad, similar a lo informado en la mayoría de los estudios epidemiológicos.¹⁶ Similar a lo que ocurre a nivel mundial, en México la mayor frecuencia del CaP se observa en población residente en regiones con mejores condiciones socioeconómicas, asociado a comorbilidades relacionadas con mayor ingesta calórica en comparación con los estados del sur del país (14%).

Respecto a los factores de riesgo, principalmente son tres los que se han identificado que determinan la posibilidad de desarrollar un CaP:

- 1) La edad avanzada (riesgo aumentado en pacientes mayores de 50 años),
- 2) Sujetos de raza negra (afroamericanos),
- 3) Polimorfismo genético (por ejemplo, el gen de la enzima 3-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-2 o SRD5A2)¹⁷, entre otros factores, podemos mencionar a la inflamación crónica derivado de infecciones (bacterianas o víricas),^{18,19} andrógenos²⁰ y como ya se menciono de forma indirecta, la historia familiar.²¹

3.2 Anatomía e histología.

3.2.1 Anatomía zonal.

El concepto anatómico que tenemos en la actualidad fue introducido en 1953 por Gil Vernet en su tratado "Biología y patología de la próstata" donde describe la anatomía topográfica de la próstata. La próstata no se considera una glándula homogénea sino que se constituye de tres partes: la craneal, la caudal y la intermedia, en base a la

localización de la apertura de sus ductus glandulares a la luz uretral.²²

Posteriormente, en el año 1968, McNeal, un anatomopatólogo de la Universidad de Stanford, realizó una primera descripción sobre la anatomía topográfica zonal, enumerando las zonas central y periférica, teniendo como referencia la uretra y los conductos eyaculadores.²³ Gracias a diversos trabajos posteriores, McNeal aportó un nuevo enfoque de la anatomía de la próstata, siendo su distribución zonal la más empleada actualmente y con un mayor significado clínicopatológico.

La anatomía zonal descrita por McNeal²⁴ considera a la próstata compuesta por tres zonas glandulares: zona periférica (ZP), zona central (ZC) y zona de transición (ZT); y una no glandular constituida por estroma fibromuscular y conocida como la zona anterior (ZA). La uretra es el punto de referencia para la descripción de toda la anatomía topográfica zonal prostática al dividir la próstata en una porción posterior, principalmente glandular y otra anterior, principalmente fibromuscular. (Figura 6)

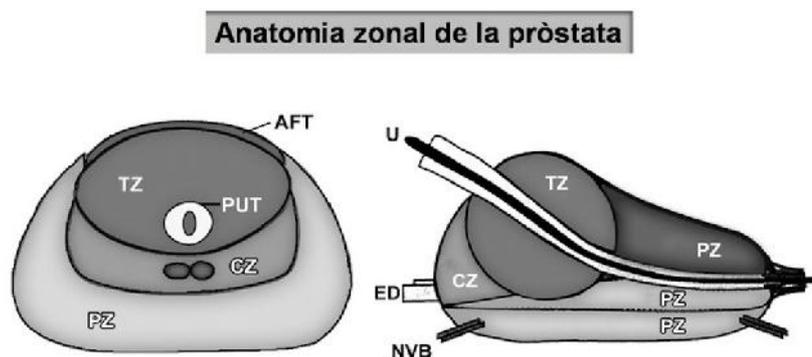


Fig. 6. Ilustración de la anatomía zonal descrita por McNeal tomada de Choi YJ et al.²⁵

AFT = tejido fibromuscular anterior, CZ = zona central, ED = conducto eyaculador, NVB = plexo neurovascular, PUT = tejido periuiretral, PZ = zona periférica, U = uretra, TZ = zona transicional

Anatomía zonal de la próstata:

Zona periférica (ZP)	Representa el 70% del volumen prostático. Constituye la porción posteroinferior de la próstata.
Zona central (ZC).	Representa el 20-25% del volumen prostático. Constituye la base de la próstata relacionándose con la uretra proximal y contiene los conductos eyaculadores.
Zona de transición (ZT).	Representa el 5-10% del total del volumen prostático y envuelve la uretra.
Zona anterioro fibrosa.	De constitución fibromuscular y sin estructuras glandulares. Cubre la superficie anterior y anterolateral de la próstata glandular.

Con el desarrollo de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) estos porcentajes varían, siendo la ZT la que alcanza el mayor componente del volumen prostático.²⁶

3.2.1.1 Distribución zonal de patologías prostáticas.

La próstata está formada principalmente por dos tejidos distintos: el tejido glandular (componente epitelial) inmerso en otro fibromuscular (componente estromal).

En relación con las zonas descritas por McNeal, el parénquimaprostático presenta algunas singularidades histológicas. Las zonas de la próstata difieren tanto en su arquitectura glandular como en sus componentes epiteliales. El estroma es abundante y compacto en la ZT, más laxo en la ZP y reducido, pero compacto en la ZC. La zona anterior está compuesta de músculo y tejido fibroconectivo que se continúa con las fibras del músculo detrusor en la cara anterior de la vejiga.²⁷

La contribución de los estudios de McNeal sobre la distribución anatómica y sobre la heterogeneidad histológica de la próstata, tiene una clara significación clínica, puesto que las enfermedades que se desarrollan son de diferente naturaleza según las distintas zonas descritas.²⁴ En concreto, el CaP se origina mayoritariamente en la ZP y la hiperplasia benigna de próstata en la ZT.

El CaP tiene una predilección por la ZP, ya que aproximadamente entre un 70-75% de las neoplasias malignas de próstata se originan en la ZP y sólo entre un 20-30% tienen su origen en la ZT.²⁸ Las neoplasias malignas originadas en la ZC son infrecuentes (entre 5-10%) y son habitualmente secundarias a la invasión por contigüidad de otra neoplasia.²⁹

La HBP consiste en el incremento global y rápido del volumen debido a un aumento de las células del tejido fibromuscular y glandular, tanto a nivel periuretral como en la ZT de la anatomía zonal de McNeal.²⁶ Primero se produce un aumento en el número de nódulos, inicialmente de naturaleza estromal y después glandular. A medida que progresa y van creciendo los nódulos, se desplaza el tejido prostático normal, quedando reducido a una fina lámina.

3.2.2 Sistema de gradación Gleason.

Desde el punto de vista de la histología, el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente, pues constituye más del 95% de todos los tumores prostáticos. Se origina en el componente glandular de la próstata, siendo su patrón más reconocible el acinar que presenta peculiaridades propias y una gradación particular. Entre los tipos histológicos poco frecuentes, señalar los carcinomas de células escamosas o transicionales, los sarcomas y los tumores neuroendocrinos.³⁰

El empleo del sistema de gradación anatomopatológico descrito por Donald Gleason en 1966 se ha extendido durante años, y principalmente desde su recomendación tras una conferencia de consenso respaldada por la OMS.³¹

El sistema de gradación Gleason asigna una puntuación basada en criterios morfológicos de la arquitectura tisular que reflejan el grado de diferenciación glandular. La graduación se establece desde 1 (tumor bien diferenciado) a 5 (tumor indiferenciado). Como consecuencia de la heterogeneidad interna en la arquitectura de estos tumores, el grado Gleason se obtiene de la suma de la puntuación de los dos patrones celulares de adenocarcinoma más representativos en la muestra tisular, el patrón predominante (patrón primario) y el segundo más prevalente (patrón secundario). Así, el resultado final oscila en un intervalo del 2 al 10 (Gleason1º+Gleason2º).

En el año 2005 se realizó la primera revisión de consenso de la clasificación a través de la Sociedad Internacional de Patología Urogenital (ISUP; International Society of Urological Pathology). Entre las aportaciones de esta reunión cabe destacar la no recomendación del empleo del resultado 1 y 2 en la biopsia, por tanto, todas las biopsias deben de tener como mínimo una puntuación de 3+3; la nueva definición del patrón 3; y la recomendación de incluir en el informe de biopsia cualquier patrón de mayor grado, aunque sea minoritario o suponga menos del 5 % del volumen tumoral total.³² Como consecuencia, los casos que en la actualidad se clasifican como Gleason 6 son menos agresivos que los considerados antes en este grupo, ajustándose más a la definición de carcinomas clínicamente insignificantes.³³

La valoración del grado según el sistema de Gleason es fundamental para clasificar a los pacientes en los distintos grupos de riesgo.³⁴ que presentan un claro significado pronóstico. En base a esto, se ha publicado sobre el impacto del grado histológico en la supervivencia de los pacientes con CaP. En este sentido, se acepta un riesgo de muerte a los 15 años por CaP (mortalidad cáncer específica) muy alto en pacientes con tumores

Gleason entre 7 y 10 (76-93%), intermedio en pacientes con tumores Gleason 6 (44%) y bajo en Gleason menor de 6 (8-14%).³⁵

3.2.3 Volumen tumoral.

Se ha descrito además una importante relación del volumen tumoral con el valor pronóstico de la lesión, considerando que los tumores con un volumen superior a 0,5cc presentan peor estadio, mayor grado Gleason, mayor positividad de márgenes quirúrgicos y mayor recidiva bioquímica.³⁶

3.2.4 Multifocalidad.

El carcinoma de próstata es una enfermedad multifocal en un alto porcentaje de casos cuando se analiza la pieza de prostatectomía radical. La incidencia en la bibliografía se estima entre un 57-91% de los casos.^{37,38}

Como consecuencia de esta multifocalidad surgió el concepto de lesión tumoral dominante (Indexlesion), definida como la condicionante del volumen tumoral total de la próstata, del grado de Gleason tumoral, así como de su agresividad biológica. El resto de las lesiones se consideran secundarias o focos satélites, uni o bilaterales, que no representarían un riesgo vital para el paciente.³⁹

3.2.5 Clasificación TNM del cáncer de próstata.

La definición de la extensión tumoral según la 7ª edición del sistema TNM (tumor-nodes-metastases) del CaP se detalla a continuación:⁴⁰

T: Tumor primario.

★ Tx: No se puede evaluar el tumor primario.

★ T0: No hay evidencia de tumor primario.

★ T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante imágenes.

) T1a: Descubrimiento histológico incidental del tumor en 5% del tejido reseado.

) T1b: Descubrimiento histológico incidental del tumor en >5% del tejido reseado.

- J T1c: Tumor identificado por biopsia con aguja debido a elevación de PSA.
- ★ T2: Tumor confinado a la próstata.
- J T2a: El tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos.
- J T2b: El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
- J T2c: El tumor afecta ambos lóbulos.
- ★ T3: Tumor que se extiende más allá de la cápsulaprotática.
- J T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
- J T3b: Invasión de vesículasseminales.
- ★ T4: Invasión de estructuras adyacentes distintas a las vesículasseminales.

N: Ganglioslinfáticos regionales.

- ★ NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- ★ N0: No existe metástasisganglionarlinfáticaregional.
- ★ N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es).

M: Metástasis a distancia.

- ★ MX: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
- ★ M0: Ausencia de metástasis a distancia.
- ★ M1: Metástasis a distancia.
- J M1a: Metástasisganglionares no regionales.
- J M1b: Metástasis óseas.
- J M1c: Metástasis en otras localizaciones.

3.3 Grupos de riesgo en cáncer de próstata.

Según los criterios establecidos por el estadio clínico (estadificación TNM), el grado Gleason y el PSA, se han diferenciado grupos de riesgo para estratificar a los pacientes, puesto que estas variables conllevan información predictiva de pronóstico. A continuación se detalla la clasificación en grupos de riesgo para recidiva bioquímica en el CaP localizado y el localmente avanzado propuesta en la guía Europea de Urología 2016.⁴¹ Esta guía se basa fundamentalmente en la clasificación D'Amico de los pacientes por grupos de riesgo para el CaP.⁴²(Tabla 1)

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
PSA <10ng/ml y Gleason <7 y cT1-cT2a	PSA 10-20ng/ml o Gleason=7 o cT2b	PSA >20ng/ml o Gleason >7 o cT2c	Cualquier PSA Cualquier Gleason cT3-4 ó N+
Localizado	Localizado	Localizado	Localmente avanzado

Tabla 1. Clasificación D'Amico.

Grupo de muy bajo riesgo.

Epstein introdujo el criterio clínico para predecir la presencia de lo que se denominóCaP”insignificante”. Según su definición, se define como tal el cáncer T1c, Gleason 6, con enfermedad que afecta a menos de 3 cilindros con 50 % de afectación en cada cilindro y, finalmente, con PSA-d<0,15 ng/ml/g.⁴³

Esta definición se basa en datos que demuestran que estos pacientes tienen una probabilidad muy alta de CaP "clínicamente insignificante". Aunque en las guías europeas aún no está incluido este subgrupo, la guía americana de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CaP de la NationalComprehensiveCancer Network (NCCN) sí incluye la definición de muy bajo riesgo.⁴⁴

3.4 Diagnóstico actual.

La sospecha clínica del CaP se establece ante un tacto rectal sospechoso y/o una elevación sérica del PSA. El diagnóstico de confirmación se lleva a cabo mediante el estudio histopatológico, generalmente por biopsia prostática transrectal dirigida mediante imagen ecográfica.

Durante muchos años la detección del carcinoma prostático y su manejo terapéutico se ha basado fundamentalmente en estos tres parámetros descritos.⁴⁵ No obstante, está bien establecido que estos parámetros presentan importantes limitaciones:

J El **tacto rectal** es capaz de detectar tumores posteriores y laterales de la próstata, teóricamente cuando su diámetro es mayor de 0.2 cm, pero tiene claras dificultades en lesiones localizadas en zonas profundas y zona anterior. El tacto rectal tiene un bajo valor predictivo positivo (VPP)⁴⁶, además es operador dependiente y presenta una gran variación entre examinadores.⁴⁷

J El **PSA** es una proteasa sérica. Es importante remarcar que no se trata de una proteína específica de cáncer sino del tejido prostático. Por tanto, puede estar aumentado en patologías benignas frecuentes como las prostatitis y la HBP.

Tradicionalmente el punto de corte para definir una prueba como positiva ha sido de 4 ng/ml (basado en los trabajos clásicos de Cooner y Catalona en 1990 y 1991). Se ha establecido este valor además como punto de partida para la indicación de biopsia, a pesar de la falta de evidencia de considerar como óptimo este punto.⁴⁸ Es también muy relevante remarcar que un PSA sérico <4,0 ng/ml no implica en absoluto ausencia de enfermedad. Se han publicado cifras de que hasta el 32% de los hombres con biopsias positivas tienen unos niveles de PSA <4,0 ng/ml y que hasta un 79% de los hombres con niveles de PSA sérico >4,1 ng/ml no tienen CaP.⁴⁹

El principal problema del PSA es su falta de especificidad. En este sentido son varias las estrategias diagnósticas empleadas para incrementar la especificidad del PSA. Entre ellas se encuentra el empleo de la densidad del PSA (PSA-d), la determinación de la fracción libre del PSA, los marcadores cinéticos del PSA, y el empleo de otros marcadores como el PCA3 (análisis del gen de cáncer de próstata 3).

El empleo del PSA se ha acompañado de un sobrediagnóstico del CaP, que se cifra en hasta un 53%⁵⁰, con un incremento en el diagnóstico de los tumores de próstata de bajo riesgo. Este sobrediagnóstico va acompañado de unos riesgos derivados de las complicaciones de las biopsias (infección o sangrado)⁵¹ y a un posible sobretratamiento, con sus respectivas complicaciones, dentro de las que destacan la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria.

Otro dato importante asociado al empleo del PSA es el incremento en el diagnóstico de tumores localizados, muchos de ellos pequeños, bien diferenciados y de bajo riesgo. La historia natural de este tipo de cáncer es muy larga y muchos de ellos nunca se manifestarán clínicamente, por lo que gran parte de estos tumores no deberían tratarse.⁵²

J La **biopsia de próstata** en pacientes en los que se sospecha la presencia de un carcinoma es esencial, no sólo desde el punto de vista del diagnóstico de confirmación sino también desde la perspectiva pronóstica al poner de manifiesto, entre otros, el grado de diferenciación tumoral (grado Gleason). Como se ha comentado, el grado de la clasificación de Gleason es el patrón de referencia de la anatomía patológica para medir la agresividad del CaP. Se emplea como factor indicativo pronóstico de la enfermedad, a mayor grado Gleason indica mayor agresividad del tumor y una mayor probabilidad de recurrencia de la enfermedad.^{34,53}

Actualmente, el modelo más extendido de la biopsia prostática es la biopsia sistemática endorrectal guiada por ecografía, con la obtención de al menos 12 cilindros.⁵⁴ Sin embargo, se ha demostrado que mediante la biopsia prostática se produce en ocasiones tanto una infraestadificación como una sobreestadificación del grado Gleason en comparación con el que se evidencia posteriormente en la pieza de prostatectomía radical.^{55, 56} Se ha cifrado esta discrepancia en el grado Gleason según la pieza de prostatectomía en aproximadamente un 30%, lo que se traduce en una inadecuada toma de decisiones.^{57,58}

A continuación, se resumen las principales limitaciones de la biopsia prostática transrectal:

⌋ No diagnóstica entre un 20-30% de los tumores clínicamente significativos,⁵⁹ sobre todo aquellos situados en zonas de difícil acceso para la biopsia como el ápex o la zona anterior. Es importante para analizar la relevancia de este hecho conocer que los tumores de la zona anterior suponen un 25-33% de los CaP en estudios realizados sobre piezas de prostatectomía.

⌋ Existe un riesgo sustancial de falsos negativos, entre el 39-52%, siendo necesario en muchas ocasiones volver a biopsiar al paciente, lo que supone mayor incomodidad para el paciente y un aumento de la morbilidad.^{59,60}

⌋ A menudo se diagnostica CaP en pacientes con biopsia previa negativa y con persistencia de elevación del PSA.⁶¹

⌋ Se diagnostica un porcentaje importante de CaP clínicamente no significativos, lo que conlleva a un sobretreatmento para los pacientes.⁶²

Existen otros esquemas para la biopsia prostática, como la biopsia transperineal. El esquema de la biopsia prostática transperineal ha demostrado presentar un aumento en las tasas de detección del CaP, un mejor muestreo y caracterización de la zona apical y anterior, y un menor número de falsos negativos respecto al esquema de biopsia prostática sistemática transrectal con 12 cilindros. El empleo de esta técnica bajo anestesia general o regional permite la obtención de un mayor número de cilindros. Sin embargo, su uso se

encuentra limitado por la necesidad de un equipamiento específico, un mayor tiempo del procedimiento, una realización en condiciones estériles con anestesia general, ser más cara y requerir de una curva de aprendizaje más larga.⁶³

Hoy en día, la técnica más empleada sigue siendo la biopsia prostática sistemática endorrectal guiada por ecografía con al menos 12 cilindros.⁵⁴ Las ventajas de esta técnica son principalmente su menor tiempo de procedimiento, menor costo, empleo de anestesia local, utilización de equipamiento standard en la consulta habitual y un manejo más fácil de aprender.

3.4.1 Nuevas estrategias de tratamiento en el cáncer de próstata.

Aunque la historia natural del CaP no es del todo conocida, se sabe que puede ser un tumor indolente, sin sintomatología asociada y que puede también permanecer indetectable a lo largo de toda la vida. Por otro lado, a menudo puede también manifestarse como un tumor preclínico que progresa lentamente durante décadas, pudiendo ser la fase preclínica extremadamente larga, en la que es potencialmente detectable. Sin embargo, cuando el CaP se presenta en estadios sintomáticos es una enfermedad muy agresiva que suele terminar con la vida del paciente.⁵²

Esta variabilidad en su historia natural explica la gran diversidad de abordajes y tratamientos disponibles. Las distintas modalidades del tratamiento del CaP incluyen la vigilancia activa, cirugía radical (prostatectomía), radioterapia (externa y braquiterapia), hormonoterapia y los tratamientos focales como la crioterapia, terapia fotodinámica y el ultrasonido focalizado de alta intensidad.

Entre los motivos para la elección de un tipo u otro se incluyen principalmente el estadio de la enfermedad, el grado Gleason, los niveles de PSA, la edad del paciente, su esperanza de vida estadística independientemente del CaP, la existencia de comorbilidades y las preferencias particulares del paciente.

Como se comentó previamente, con el empleo del PSA ha incrementado sustancialmente el diagnóstico de CaP localizado de bajo riesgo. Actualmente las posibilidades del tratamiento del CaP localizado fluctúan desde la vigilancia activa hasta el tratamiento radical. En los últimos años ha habido un interés creciente en limitar el sobretratamiento y los efectos secundarios de los tratamientos radicales fundamentalmente en los casos de bajo riesgo, introduciendo otras modalidades terapéuticas como la vigilancia activa y la terapia focal. Esta última basada en el principio de órgano preservación mediante la eliminación del mayor foco tumoral (Indexlesion).⁶⁴

3.4.2 Justificación de la necesidad de nuevas técnicas de imagen en cáncer de próstata.

Frente a la clásica técnica invasiva de la biopsia transrectal aleatoria empleada para determinar la presencia y agresividad de las posibles lesiones, con sus conocidas limitaciones, surge la necesidad de disponer de técnicas de imagen que de forma no invasiva permitan detectar y caracterizar de forma fiable los tumores prostáticos.

A esta necesidad diagnóstica se añade el creciente interés en las novedosas estrategias terapéuticas para el CaP localizado que también precisan de nuevas herramientas para optimizar el diagnóstico y caracterizar mejor el tumor, con el fin de establecer correctamente el mejor abordaje terapéutico. La estrategia de la vigilancia activa requiere de unos correctos criterios de inclusión para evitar la necesidad de tratamientos definitivos consecuencia de un infraestadije inicial.⁶⁵ La terapia focal necesita de herramientas diagnósticas con una alta precisión, tanto en la localización como en la delimitación y caracterización de las lesiones, con la finalidad de poder determinar la lesión Index.⁶⁴

Tradicionalmente, las técnicas de imagen han sido poco relevantes en el manejo del CaP. Únicamente se ha utilizado la ecografía transrectal como guía de imagen para la biopsia prostática, y la tomografía computarizada (TC) para la estadificación general torácica y abdominopélvica, pero con escasa precisión para

la estadificación local. Tampoco el empleo clásico de la Resonancia Magnética con la utilización de secuencias convencionales potenciadas en T1 y T2, que ofrecen una buena resolución de contraste tisular ha permitido detectar el CaP con precisión.⁶⁶

En las últimas décadas el papel de la RM en el CaP ha evolucionado de forma considerable, especialmente con el desarrollo de bobinas de superficie, imágenes de alta resolución y técnicas dinámicas y funcionales. Estos desarrollos han permitido detectar y localizar el tumor con una mayor precisión diagnóstica, así como una mejor caracterización tisular y biológica.⁶⁷

La RM, y más concretamente la secuencia de difusión que desarrollaremos en el presente trabajo de investigación tipo tesis, ofrece la posibilidad de obtener ciertos biomarcadores de imagen para determinar propiedades biológicas relacionadas con el grado Gleason. De confirmarse esta relación, se lograría una mejor correlación con los datos de la prostatectomía radical y un mejor abordaje terapéutico, así como para seleccionar la lesión diana para dirigir la biopsia o un tratamiento focal.^{68,69}

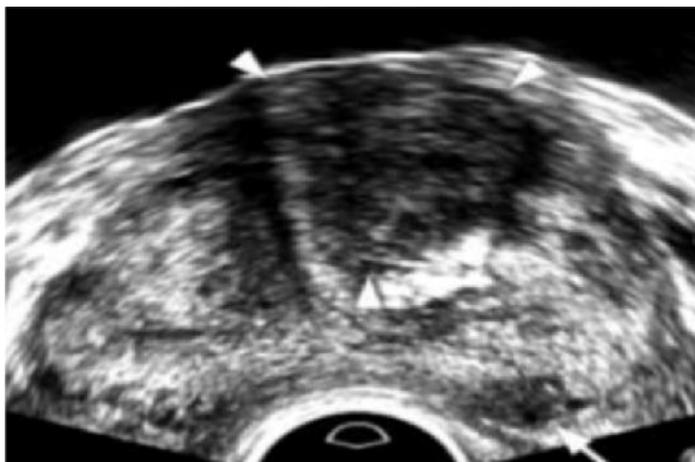
3.5 Pruebas de imagen en cáncer de próstata.

3.5.1 Ecografía Transrectal (ETR).

La ecografía transrectal (ETR) estándar en escala de grises (*Figura 7*) presenta, como hemos visto, un bajo rendimiento diagnóstico. Cuando se observa, el CaP se identifica generalmente como una zona hipoecoica en relación con la glándula periférica normal. No obstante, la apariencia ecográfica del CaP presenta una gran variabilidad ya que sólo el 42% de los cánceres son hipoecoicos, el 49% isoecoicos y el 9% hiperecoicos.⁷⁰

El valor predictivo positivo (VPP) de la ETR es variable, según se asocie o no a otros parámetros relacionados con la presencia de tumor. Por sí sola, una zona hipoecoica tiene un VPP del 30-40%, pero cuando se asocia a un valor de PSA elevado el VPP asciende hasta el 50%.⁷¹

Son varias las innovaciones que se han realizado buscando aumentar el rendimiento diagnóstico de la técnica ecográfica, entre ellas la combinación con el Doppler color, el estudio dinámico tras la inyección de contraste de microburbujas y, más recientemente, la elastografía por ecografía.⁷²



Hoy en día, la ETR más que un instrumento diagnóstico de imagen tiene un papel más establecido como técnica que sirve de guía para dirigir las biopsias sistematizadas.

Fig.7. Ecografía transrectal de próstata en escala de grises. Se puede observar lesión de pequeño tamaño en cara posterior (flecha) y otra de mayor tamaño en cara anterior (puntas de flechas).

3.5.2 Tomografía computarizada (TC).

La tomografía computarizada (TC) no tiene rentabilidad diagnóstica por la baja discriminación de contraste tisular en la próstata y, por lo tanto, no está indicada en el estudio local de la próstata, fundamentalmente por esta limitada resolución de los tejidos blandos.⁷³

La TC tiene una clara utilidad para detectar las adenopatías abdomino-pélvicas aumentadas de tamaño en los estadios avanzados y las metástasis óseas. Su indicación queda pues reservada para el estudio de extensión en la enfermedad de riesgo moderado y alto. La TC se emplea también en la planificación de la radioterapia.

3.5.3 Resonancia magnética (RM).

3.5.3.1 Secuencias morfológicas convencionales. Secuencias potenciadas en T1 y en T2.

Las secuencias clásicamente empleadas en los estudios de RM de próstata son las morfológicas basadas en adquisiciones espín eco (SE) o fastespín eco (FSE) potenciadas tanto en T1 como en T2.

La secuencia potenciada en T1 se realiza usualmente en el plano axial desde la bifurcación aórtica hasta la sínfisis del pubis. La próstata muestra una intensidad de señal intermedia uniforme que no permite discriminar la anatomía zonal (*Figura 8a*). Se emplea principalmente para valorar las adenopatías pélvicas, la pelvis ósea en búsqueda de metástasis y detectar los posibles cambios hemorrágicos tras la biopsia que puedan dificultar la interpretación del resto de secuencias de RM.

La secuencia potenciada en T2 se realiza usualmente en los tres planos del espacio, dada su mayor resolución de contraste tisular, englobando la próstata y las vesículas seminales. Permite diferenciar la anatomía zonal de la próstata: La ZP se ve homogéneamente hiperintensa y separada de la ZT, que se muestra heterogénea e hipointensa (*Figura 8b*). La ZC y la ZT no se diferencian. Se emplea principalmente para hacer una valoración inicial del tumor y para una estadificación locoregional.

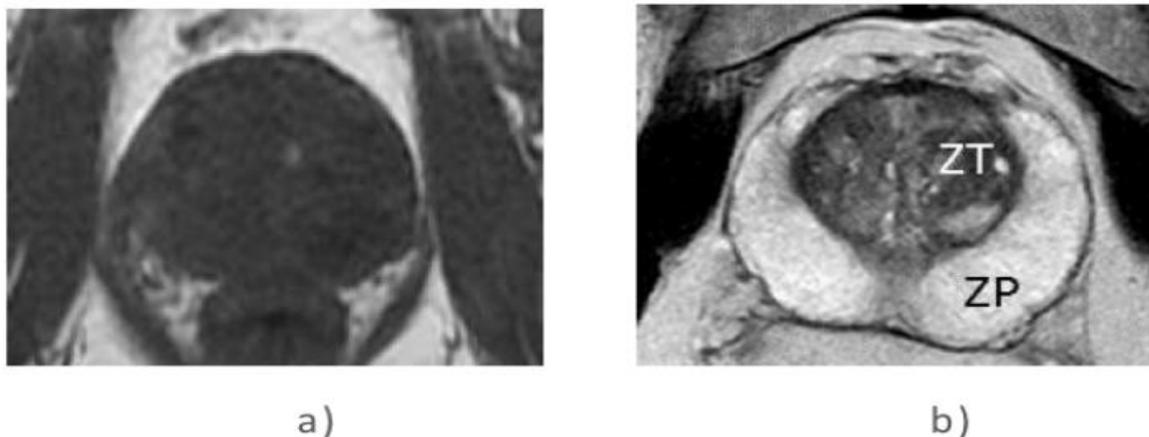


Fig.8. Plano transversal de glándula prostática.

a) Secuencia potenciada en T1, con intensidad de señal intermedia uniforme que no discrimina la anatomía zonal.

b) Secuencia potenciada en T2 que discrimina la anatomía zonal en dos partes, la ZP homogéneamente hiperintensa y separada de la ZT que se observa heterogénea y más hipointensa.

3.5.3.1.1 Anatomía zonal en secuencia T2.

La RM, gracias a su resolución espacial y de contraste de los tejidos blandos, constituye la mejor técnica de imagen para la valoración de la anatomía prostática. Resulta crucial el conocimiento de la anatomía zonal para poder interpretar correctamente los estudios de RM. A continuación, describiremos las características en RM de cada una de las zonas, haciendo referencia a otras consideraciones anatómicas de interés en los estudios de RM próstata.

La ZP presenta una alta intensidad de señal (por su componente mayoritario de elementos ductales y acinares con líquido en su interior). La hiperintensidad es superior o igual a la señal de la grasa periprostática.

La ZC presenta una marcada hipointensidad de señal (por su componente mayoritario de estroma fibromuscular compacto).

La ZT presenta hipointensidad de señal (por su contenido de estroma fibromuscular abundante y compacto con elementos glandulares dispersos) y no puede diferenciarse por apariencia de la ZC. Con el desarrollo de la HBP presenta un aspecto heterogéneo nodular debido a la combinación del componente fibroso normal de la próstata, que es hipointenso en T2, y los nódulos adenomatosos de la HBP, que son hiperintensos.⁷⁴ La forma de presentación de la HBP es muy variable en la edad adulta en cuanto a su tamaño y a la heterogeneidad de señal, en ocasiones llega a alcanzar grandes dimensiones que comprime la ZP.

La zona anterior o estroma fibromuscular presenta una marcada hipointensidad ya que está compuesta de tejido fibromuscular. Consiste en una banda que cubre la parte anterolateral de la próstata.

Debido a la intensidad de señal tan similar de la ZC y de la ZT en RM, se ha considerado que no se podían separar ambas zonas con nitidez y se han denominado conjuntamente como glándula central. No obstante, con el desarrollo de la HBP se observan diferencias de intensidad de señal en la ZT y puede diferenciarse habitualmente en los estudios de RM de la ZC. El empleo del término glándula central refiriéndose a la combinación de la ZC y la ZT es una aproximación, pero no representa bien la anatomía zonal.^{75,76}

3.5.3.1.2 Otras consideraciones anatómicas en la secuencia T2.

La próstata tiene forma cónica con la base superior hacia la vejiga y el vértice inferior hacia delante. Se sitúa por debajo de la vejiga, por encima del suelo perineal, por delante del recto y por detrás de la sínfisis pubiana. Visualizada en el plano coronal, se subdivide en tres porciones, si trazamos dos líneas equidistantes imaginarias, conocidas como base (superior), parte media y ápex (inferior).(*Figura 9*)

Las vesículas seminales (VS) se observan a modo de agrupación en racimo de uvas, con una alta intensidad de señal secundaria al líquido en su interior. Su mejor valoración es en el plano coronal, situándose de forma bilateral en continuidad con la base prostática posterior y con un trayecto ascendente.

La cápsula prostática (CP) se ve como una fina línea hipointensa, de entre 0,5 a 2mm de espesor,

rodeando externamente a la ZP y que separa la próstata de la grasa adyacente. Aunque se identifica como cápsula, esta estructura en realidad representa una cubierta que envuelve externamente a la próstata y que está constituido por una banda fibromuscular concéntrica que es inseparable del estroma prostático.⁷⁷

Se considera también que existe una pseudocápsula (PsCP) "cápsula quirúrgica" que se visualiza como una fina línea hipointensa en la intersección entre la ZP y la ZT y que se genera como consecuencia de la compresión del tejido prostático por la hiperplasia de la ZT.⁷⁸

El paquete neurovascular, con componente mayoritario de fibras nerviosas, muestra un trayecto posterolateral bilateral a la ZP observándose como focos de baja intensidad de señal en la posición horaria de las 5 y las 7 horas. Se visualiza mejor en el plano transversal. (*Figura 10*)

La uretra prostática distal se visualiza como un anillo de baja intensidad de señal en el plano transversal, perpendicular al eje prostático principal, hacia el ápex prostático. La uretra proximal difícilmente se visualiza en RM.

La grasa periprostática presenta una alta intensidad de señal en T2, si no se emplean técnicas de supresión grasa, permitiendo delinear con claridad el recto, vejiga, la musculatura pélvica y las estructuras óseas de alrededor. (*Figura 11*)

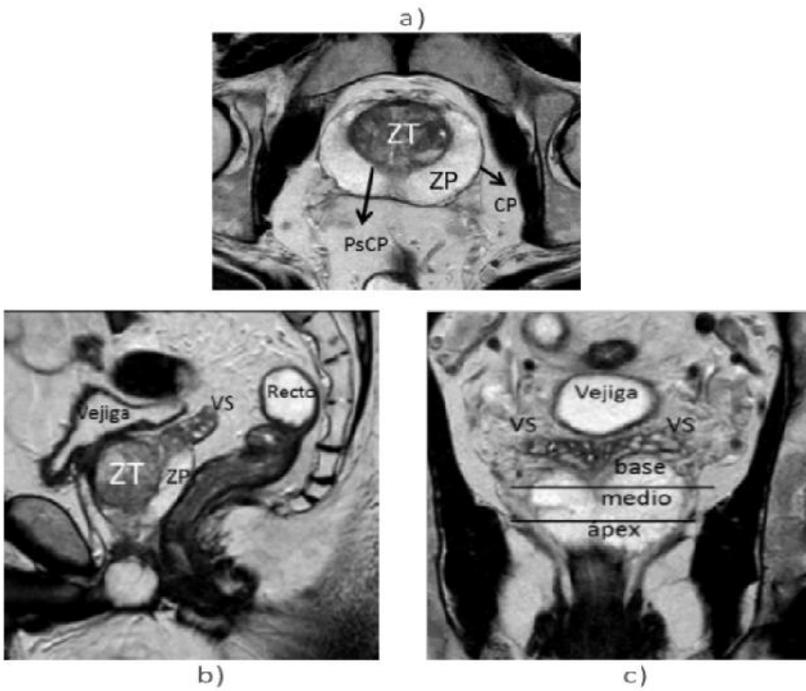


Fig.9. Secuencia T2 en los 3 planos del espacio.

a) Transversal,

b) Sagital y

c) Coronal.

En el plano coronal se trazan dos líneas imaginarias en negro que dividirían la próstata en tres porciones: base (superior), medio y ápex (inferior).

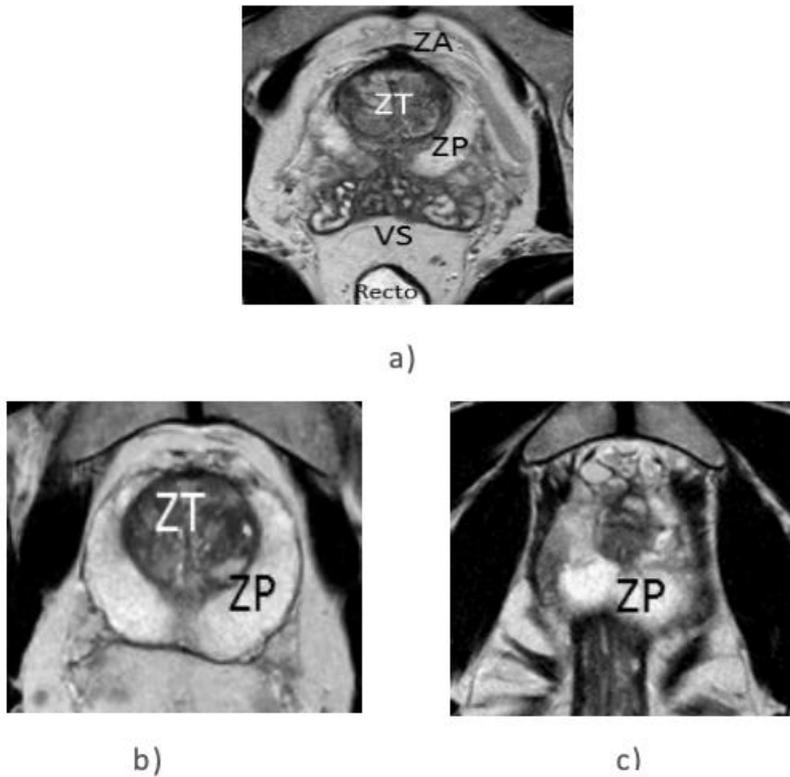


Fig.10. Secuencia potenciada en T2 con imágenes en el plano transversal axial representando las tres porciones de la próstata: a) base (superior), b) media y c) ápex (inferior).

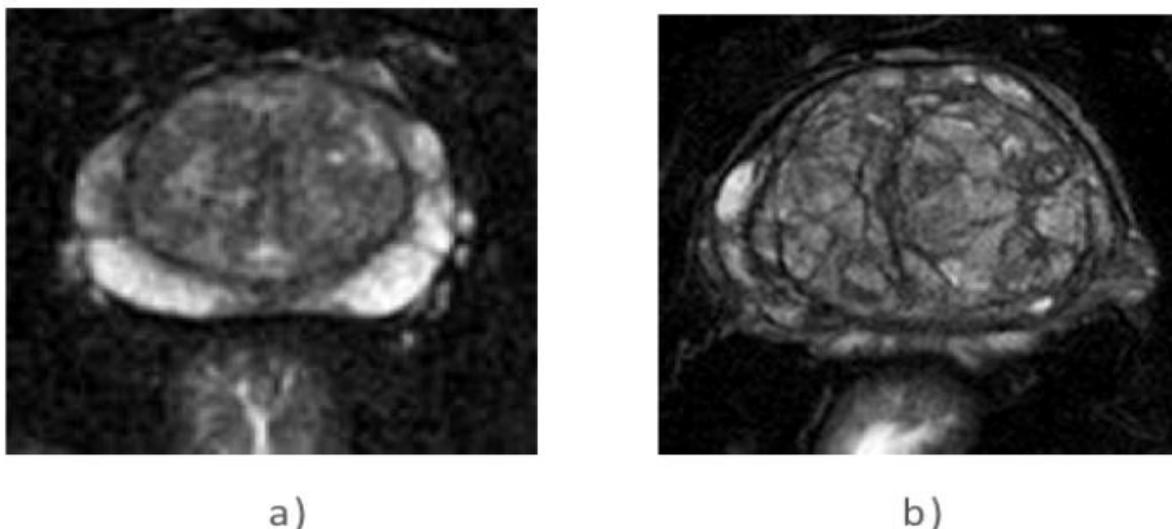


Fig.11. Plano transversal de glándula prostática obtenido con una secuencia FSE potenciada en T2 y con saturación grasa. a) ZT normal con señal hipointensa. b) ZT con el desarrollo HBP de aspecto heterogéneo nodular que comprime la ZP.

3.5.3.1.3 Valoración inicial del cáncer de próstata en secuencia T2.

En la ZP se identifica el tumor prostático como un área o nódulo hipointenso, indicando un tiempo de relajación T2 más corto para el tumor que para la glándula normal, en el seno de la ZP hiperintensa por su tiempo de relajación T2 más largo) (*Figura 12a*). Sin embargo, estas imágenes tienen una relativamente baja precisión diagnóstica en los tumores malignos puesto que los hallazgos en RM pueden ser superponibles a otras entidades no neoplásicas como la prostatitis, fibrosis glandular, hemorragia posbiopsia y los cambios postratamiento (radioterapia y hormonoterapia).⁷⁹

La utilidad de esta secuencia T2 para diagnosticar el CaP no está exenta de errores dado que su sensibilidad y especificidad varían ampliamente en la literatura, con cifras que oscilan entre 69-90%, en función del criterio empleado en RM y de la experiencia del radiólogo.⁶⁶

En la ZT, la limitación de esta secuencia es mayor por la dificultad existente para delimitar con precisión y de forma prospectiva zonas hipointensas asociadas a cáncer del propio tejido normal o hiperplásicohipointenso. El CaP suele traducirse como nódulos hipointensos en T2, con márgenes peor definidos que los nódulos hiperplásicos(*Figura 12b*), o bien como áreas hipointensas de morfología lenticular.⁸⁰

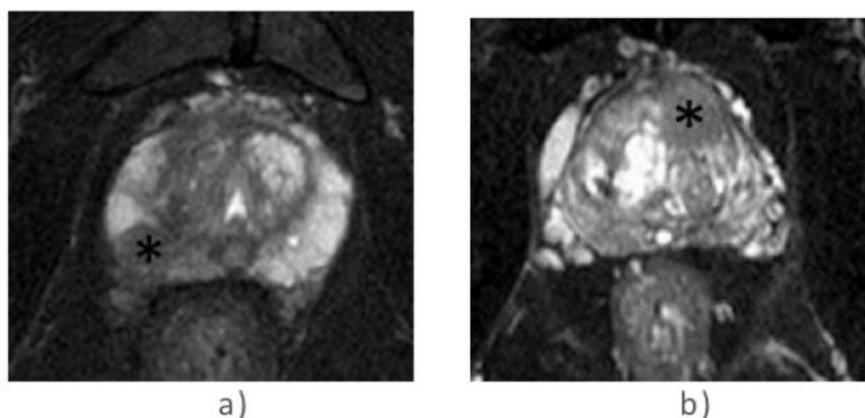


Fig.12. Imágenes en el plano transversal de la glándula prostática obtenidas con una secuencia potenciada en T2 con saturación grasa. a) Tumor () en la ZP derecha, visualizado como un área hipointensa en el seno de la ZP hiperintensa. b) Tumor (*) en ZT izquierda anterior, visualizado como un nódulo hipointenso de márgenes mal definidos.*

3.5.3.2 Secuencias RM funcionales.

Los tumores están constituidos por complejos modelos biológicos y presentan características intrínsecas fisiológicas, de composición molecular o celular, que no se pueden objetivar con las secuencias RM convencionales.⁸¹ El desarrollo reciente de las secuencias funcionales en RM ha permitido estudiar in vivo y de manera no invasiva procesos fisiológicos y características tumorales que aportan una información adicional a la anatómica más convencional. Esta nueva información se relaciona con la vascularización (perfusión), la difusión molecular del agua (difusión) y el metabolismo de los tumores (espectroscopia).^{82,83}

Estas secuencias son de gran utilidad en el diagnóstico, la estadificación y la caracterización de los tumores, así como en determinar el pronóstico y valorar la respuesta al tratamiento en pacientes oncológicos. Su empleo ha mejorado en los últimos años las tasas de detección del CaP y ha aumentado principalmente la especificidad de la imagen.⁶⁷

3.5.3.2.1 RM potenciada en Difusión (Diffusion-Weighted Imaging, DWI).

Permite valorar de forma no invasiva, in vivo y con una sensibilidad microscópica, la movilidad y la consiguiente difusión de los protones hidrógeno de las moléculas del agua. Refleja pues el movimiento microscópico aleatorio de las moléculas del agua, es decir, su movimiento Browniano. Este movimiento microscópico del agua tisular puede estar alterado por diversas causas, tanto benignas como malignas.⁸⁴

La RM potenciada en Difusión evalúa principalmente el movimiento de las moléculas libres de agua en el espacio microcapilar, intersticial y, en menor medida, en el intracelular (Figura 13a). Dado que la señal dominante es la intersticial, aporta una información principalmente sobre la densidad celular, la tortuosidad del espacio extracelular y la integridad de las membranas celulares. Las diferencias de movimiento de las moléculas de agua en el interior de los tejidos, tanto a nivel extracelular como celular y en los vasos sanguíneos, genera el contraste de las imágenes obtenidas con RM potenciada en difusión.⁸⁴

En condiciones normales la glándula prostática presenta en anatomía patológica una extensa estructura ductal muy ramificada. Con el desarrollo del CaP, se origina una proliferación de elementos celulares agrupados con los espacios intracelular e intersticial muy restringidos y, por tanto, con poco espacio para el almacenamiento y movimiento de líquido. Este es el mecanismo patológico por el que se observa una restricción a la difusión (movilidad) en el CaP respecto a la del tejido normal. Además, podemos analizar en las imágenes de RM estas diferencias de forma tanto cualitativa como cuantitativa, como veremos más adelante.^{85,86}

La restricción cualitativa de la difusión se traduce en un aumento de la señal para las lesiones malignas, observado en las imágenes potenciadas en difusión, y en la disminución de los valores de los píxeles en los mapas obtenidos de los diferentes parámetros de difusión que podamos estimar según los modelos que empleemos. El análisis cuantitativo se puede realizar mediante el cálculo de parámetros de difusión convencional, expresados usualmente como el coeficiente de difusión aparente (ADC)(Figura 13b), o mediante el cálculo de parámetros de difusión más avanzados y basados en el modelo del Movimiento Incoherente IntraVoxel (IVIM, Intra-VoxelIncoherentMotion) del agua. Con este último modelo, para el que se necesitan varios

valores b, se puede calcular el coeficiente de difusión (D), el coeficiente de pseudo-difusión (D*) y la fracción de perfusión (f).

Una de las principales ventajas de las secuencias de RM potenciadas en difusión es su tiempo de adquisición razonablemente corto, de entre 1 y 5 minutos usualmente. Esta rapidez en la adquisición permite incluir la secuencia fácilmente en los protocolos RM habituales en los centros hospitalarios, sin un incremento significativo de los tiempos de exploración ni molestias adicionales para los pacientes. Es de destacar en este sentido que la técnica de difusión no precisa de la administración de ningún medio de contraste exógeno, por lo que se puede emplear en pacientes que se nieguen a que se les inyecte, que presenten insuficiencia renal o una alergia al contraste basado en gadolinio.⁸⁴ Sus inconvenientes son la limitada resolución espacial y los posibles artefactos de susceptibilidad que pueden presentarse en caso de que exista hemorragia intraglandularpostbiopsia.

Hoy en día, esta secuencia de RM tiene un papel muy prometedor en el campo de la oncología urológica como método no invasivo empleado tanto para la detección, la localización y el estadiaje de la enfermedad, como para determinar su agresividad y valorar la respuesta al tratamiento.^{87,88}

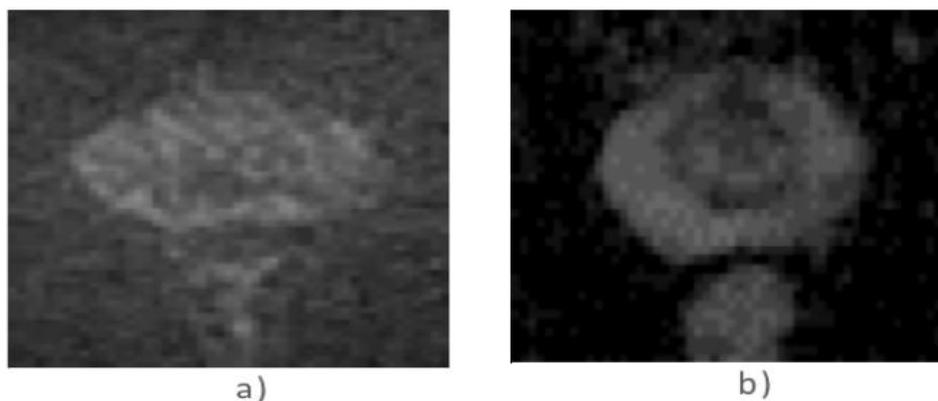


Fig. 13. Imágenes de difusión en plano transversal centrado en glándula prostática. a) Imagen potenciada en difusión (DWI) y b) su mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC).

3.5.3.2.2 RM Dinámica con contraste (Dynamic Contrast Enhanced, DCE-MRI).

Requiere de secuencias de una alta resolución temporal pero que mantengan su resolución espacial para detectar variaciones de pequeño tamaño. Se realiza tras la administración de un contraste intravenoso paramagnético basado en el gadolinio.

El fundamento de esta secuencia se basa en la neoangiogénesis presente en numerosos tumores malignos.

Como resultado de esta proliferación y captación vascular, el número de vasos en el tejido tumoral se incrementa. Estos vasos son además imperfectos y presentan una mayor permeabilidad al paso de moléculas que los vasos normales, debido a la debilidad de sus paredes. Por lo tanto, en el tejido tumoral existe un aumento de la permeabilidad capilar.

El estudio dinámico con contraste permite la valoración de la vascularización de los tumores y, de forma indirecta, la evaluación vóxel-a-vóxel de su angiogénesis de manera incruenta y cuantificable de forma objetiva (*Figura 14*). De estas secuencias se pueden analizar cambios cualitativos y derivar parámetros tanto semicuantitativos como cuantitativos.⁸⁹

) Los parámetros cualitativos valoran el tipo de perfil de curva de intensidad de señal/tiempo. Se han clasificado en curvas tipo I cuando presentan una captación progresiva, de tipo II cuando tras un realce inicial se alcanza una meseta estable, y de tipo III si existe tras el realce inicial un lavado rápido. Para ello, tras introducir el contraste en la vena del antebrazo se estudia el comportamiento de la próstata en las series dinámicas para detectar la elevada angiogénesis de los tumores prostáticos. El CaP presenta un patrón característico: son lesiones hipervasculares

que realzan de manera precoz respecto al resto del parénquima y que lavan el contraste más rápido que la glándula normal (curva tipo III).⁹⁰

) Los parámetros semicuantitativos miden y cuantifican la intensidad de señal relativa como la relación vóxel-a-vóxel entre la mayor intensidad de señal poscontraste y la señal precontraste. También puede expresarse como la pendiente de la curva intensidad/tiempo que refleja la velocidad del realce e incluso como el área bajo la curva intensidad de señal/tiempo para un tiempo dado (area under the curve, AUC).

) Los parámetros cuantitativos más habituales utilizan modelos conocidos como farmacocinéticos que permiten cuantificar distintos parámetros relacionados con la angiogénesis. Entre los principales vectores subrogados tenemos a la permeabilidad y el flujo sanguíneo. Así, K_{trans} valora el paso de contraste a través del endotelio desde el compartimento vascular al intersticio, K_{ep} la vuelta del contraste extravasado al espacio vascular y V_e la fracción ocupada por el espacio extracelular del tumor.⁹¹ La representación gráfica de los datos se puede hacer mediante mapas paramétricos.

La RM dinámica tras la administración del medio de contraste ha demostrado que aumenta la especificidad de las secuencias potenciadas en T2 para la detección, localización y caracterización del CaP, fundamentalmente en la ZP.^{92,93} La dificultad para su empleo en la ZT se debe al solapamiento que puede existir en la captación entre el CaP y el tejido no tumoral, debido principalmente a que la HBP también condiciona un aumento de la angiogénesis prostática.⁹⁴

Por otro lado, esta secuencia de perfusión tiene un papel clave en la detección de recidivas tras cirugía y en la valoración postratamiento con radioterapia y hormonoterapia.

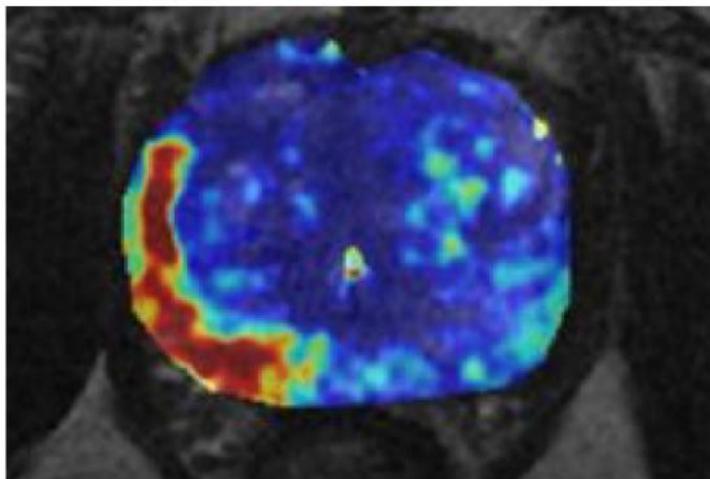


Fig.14. Secuencia dinámica tras la administración del contraste. Mapa paramétrico de K_{trans} .

3.5.3.2.3 RM Espectroscopia (RME).

La espectroscopia, o RME, proporciona una información metabólica sobre el tejido prostático, tanto a nivel de vóxel único como de imagen multivóxel, mostrando la concentración relativa de ciertos componentes químicos en los pequeños volúmenes de adquisición (Figura 15).⁹⁵ Puede considerarse que esta herramienta no invasiva muestra los cambios metabólicos relevantes que pueden preceder a los cambios anatómicos en estos procesos neoplásicos.⁹⁶

La RME estudia marcadores prostáticos como la colina, la creatina y el citrato, principalmente. En el tejido prostático benigno, tanto normal como hiperplásico, los niveles de citrato están altos mientras que las cifras de colina y creatina están más bajas.⁹⁷ En el CaP, es muy común que se aprecie un aumento de la colina, ya que es un marcador del metabolismo de la membrana celular y a mayor recambio celular se produce más colina, y de forma concomitante una disminución del citrato, considerado como un producto normal del metabolismo prostático.

Debido a la proximidad de los picos espectroscópicos de creatina y colina, el

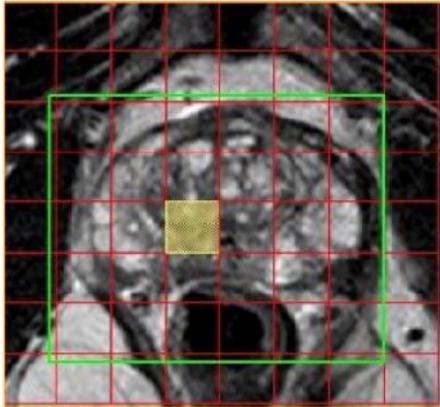
parámetro de elección en el estudio del CaP es el cociente creatina+colina/citrato [CCo/Ci). Puede posteriormente establecerse una clasificación de los vóxeles en función del valor de este parámetro. Así en la ZP el criterio de sospecha habitual es considerar un cociente [$CCo/Ci > 0,7$. Sin embargo, no hay un consenso establecido en el mejor cociente metabólico que determine la presencia de caP debido a la propia variabilidad entre pacientes y los equipos de RM.⁹⁸

Para la ZT, los parámetros del cociente metabólico no están tampoco establecidos debido a que el solapamiento de los valores del cociente (CCo/Ci) en la ZT normal o con hipertrofia y en el tejido neoplásico puede incluso tener más incertidumbre.

Se ha observado que los niveles de colina+creatina en relación con el citrato guardan una relación con el grado de Gleason. Es por ello y por la base biológica de este cociente que se acepta que la elevación de la colina y la reducción de citrato es indicativo de agresividad tumoral.⁹⁹ También se ha demostrado el papel de la RME en la valoración postratamiento.¹⁰⁰

La RME presenta varias limitaciones. Cabe destacar su complejidad técnica, su baja reproducibilidad, los tiempos de adquisición largos y la dificultad del posproceso y su interpretación. Además, es una secuencia muy

sensible a los artefactos asociados a la hemorragia posbiopsia, la cual origina variaciones en la homogeneidad del campo de estudio, degradando la imagen espectroscópica.



*Fig.15.
Imagen de
espectroscopia
con gráfico de
los picos de
concentración
de
metabolitos.*

3.5.3.3RM MULTIPARAMÉTRICA (RMmp).

Aunque la RM ha sido siempre multiparamétrica, ya que se evalúan múltiples secuencias y potenciaciones para definir la enfermedad, se conoce como RM multiparamétrica de próstata (RMmp) a la incorporación de las secuencias funcionales al estudio más convencional potenciado en T1 y T2. Esta aproximación, en absoluto específica de la próstata, nace de la necesidad clínica de realizar un abordaje que permita un estudio global con información simultánea sobre múltiples factores tumorales (angiogénesis, metabolismo, celularidad, etc.).⁸³

La RMmp se considera como el análisis combinado de la secuencia morfológica T2 con una o varias de las secuencias funcionales (difusión, perfusión con contraste, espectroscopia), y se considera como la técnica RM de elección en el manejo del CaP.¹⁰¹ Exactamente igual que en otras zonas anatómicas del organismo.

A falta de un protocolo definitivo para su realización, las Guías de la Asociación Europea de Radiología Urológica (European Society of Urological Radiology, ESUR) recomiendan el uso combinado de la secuencia morfológica T2 y al menos dos de las secuencias funcionales.¹⁰²

Con la finalidad de estandarizar y minimizar los tiempos de estudio, se ha intentado evaluar la mejor combinación de información para detectar y graduar al CaP. Sin embargo, no se ha demostrado cuál es la combinación más eficaz de secuencias funcionales para complementar a las imágenes potenciadas en T2, ni tampoco la mayor eficacia en combinar todas las secuencias funcionales. De todas formas, en la actualidad se considera imprescindible la inclusión de la RM potenciada en difusión en cualquier protocolo de estudio de próstata puesto que aumenta la eficacia en la detección y no supone un aumento del costo de la exploración, a diferencia de lo que ocurre con la espectroscopia y el medio de contraste.¹⁰³

3.5.3.4 Interpretación de la RM de próstata. Sistema PI-RADS V2.

Como consecuencias de la variabilidad en los protocolos de adquisición y en la interpretación de la RM de próstata, surgió la necesidad de estandarizar la técnica y la lectura radiológica de los estudios obtenidos para determinar la sospecha de CaP con recomendaciones respecto a la valoración del estudio y posterior realización del informe. La aproximación se hizo similar al sistema de puntuación ya establecido y estandarizado en el análisis del carcinoma de mama para comunicar los hallazgos de la mastografía, ultrasonido y RM (BI-RADS).¹⁰⁴

En el año 2012, la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) desarrolló un sistema de estratificación de riesgo de las lesiones detectadas en RM de próstata conocido como Prostate Imaging and Reporting and Data System (PI-RADS), basado en la evidencia disponible en la literatura y en el consenso de expertos.¹⁰²

La primera versión PI-RADS V1 empleaba una escala de puntuación del 1 al 5 para valorar las lesiones según el grado de sospecha de CaP, siendo 1 muy baja y 5 muy alta. Se asignaba una puntuación a la lesión para cada una de las imágenes de RMmp: T2, Difusión y Perfusión, dejando como opcional la valoración de la Espectroscopia. La categoría final se obtenía de la suma de las puntuaciones para cada una de las secuencias. Las escalas de puntuación eran diferentes según la localización de la lesión (ZP vs. ZT).

Tras varios estudios analizando las limitaciones observadas en la versión PI-RADS V1 a raíz de la

experiencia clínica y la validación¹⁰⁵, surgió recientemente una actualización de la guía consensuada entre las Sociedades Radiológicas Americanas y Europeas, con la publicación de la versión revisada (PI-RADS V2) en enero del 2016.⁷⁵

Entre los objetivos de esta nueva guía cabe destacar:

) Establecer unos parámetros técnicos mínimos para la realización de la RMmp de próstata.

) Desarrollar categorías que establezcan niveles de sospecha o riesgo y que permitan así la selección de pacientes para biopsia prostática y para diferentes las estrategias de manejo (VA frente a tratamiento inmediato).

) Facilitar el uso de la imagen de RMmp para la biopsia prostática dirigida de las lesiones diana.

) Simplificar y estandarizar la terminología y contenido del informe radiológico.

) Formar a los radiólogos en la interpretación e informe de la RMmp de próstata, reduciendo la variabilidad de interpretación.

3.5.3.4.1 PI-RADS V2.

3.5.3.4.2 Valoración aislada de las secuencias.

Secuencia T2.

Se puntúa en una escala del 1 al 5 en función del grado de sospecha de tumor, siendo 1 muy baja y 5 muy alta. Las escalas son diferentes en función de la zona de la próstata en la que se encuentre la lesión sospechosa ZP (Tabla 2) vs ZT (Tabla 3).

Tabla 2. Clasificación PI-RADS en T2 para zona periférica.

1	Señal hiperintensa homogénea (normal)
2	Leve hiposeñal lineal, en cuña o difusa
3	Señal heterogénea o no circunscrita, moderada hiposeñal redondeada
4	Foco o masa intraglandular bien delimitada, <1,5 cm y de señal hipointensa homogénea
5	Igual a 4 pero con un tamaño 1,5 cm o con extensión extraglandular

Tabla 3. Clasificación PI-RADS en T2 para zona de transición.

1	Señal intermedia homogénea (normal)
2	Nódulo(s) hipointenso(s) bien delimitado(s) o encapsulado(s) y de señal heterogénea
3	Señal heterogénea mal delimitada. Incluye lesiones que no se puntúan como 2, 4 o 5
4	Lenticular o mal delimitada <1,5 cm, de moderada señal hipointensa
5	Igual a 4 pero con un tamaño 1,5 cm o con extensión extraglandular

Secuencia de Difusión

Se puntúa en una escala del 1 al 5 en función del grado de sospecha de tumor, siendo 1 muy baja y

5 muy alta. Las escalas son diferentes en función de la zona de la próstata en la que se encuentre la lesión sospechosa ZP(*Tabla 4*) vs ZT(*Tabla 5*).

Tabla 4. Clasificación PI-RADS en Difusión para zona periférica.

1	Sin anormalidad (normal), tanto en Difusión, como en el mapa de ADC
2	Difusión normal. ADC con hipointensidades leves, lineales, triangulares o geográficas
3	Difusión isointenso o algo hiperintenso. ADC con foco hipointenso (leve, moderado)
4	ADC con foco moderadamente hipointenso y muy hiperintenso en Difusión, <1,5 cm
5	Igual a 4 pero con un tamaño 1,5 cm o con extensión extraglandular

Tabla 5. Clasificación PI-RADS en Difusión para zona de transición.

1	Normal (Difusión y ADC)
2	Hipointensidad de señal en nódulo hiperplásico en ADC
3	ADC con foco hipointenso (leve, moderado). Difusión isointenso o algo hiperintenso
4	Foco muy hipointenso en ADC y muy hiperintenso en Difusión <1,5 cm
5	Igual a 4 pero con un tamaño 1,5 cm o con extensión extraglandular

Secuencia dinámica con contraste paramagnético (DCE).

Su valoración se simplifica a un análisis visual cualitativo con resultado positivo o negativo. Así, una lesión "positiva" en DCE presenta realce focal y temprano, respecto al resto de la glándula prostática, y se corresponde con una alteración en la secuencia T2 y/o en Difusión. Una lesión "negativa" en DCE no presenta realce o muestra un realce difuso que no se corresponde con ninguna alteración en la secuencia T2 y/o en Difusión.

Secuencia de espectroscopia.

Queda excluida de la valoración. Por tanto, hoy en día está fuera de la mayoría de los protocolos de RMmp de próstata.

3.5.3.4.3 Valoración conjunta de las secuencias

Para determinar la categoría final PI-RADS V2, se elimina la suma establecida en la versión anterior y se incluye el concepto de "secuencia dominante" y "secuencia complementaria" que varía en función de la zona en la que se encuentre la lesión.

La "secuencia dominante" es aquella que ha demostrado tener una mayor precisión diagnóstica para cada zona de la próstata y por tanto tiene mayor peso para determinar la categoría final. La "secuencia complementaria" es aquella con una menor precisión diagnóstica para la misma zona de la próstata pero que juega un papel

determinante cuando la "secuencia dominante" obtiene una puntuación indeterminada de 3.

ZP: La secuencia dominante es la Difusión, siendo la Perfusión la complementaria.

ZT: La secuencia dominante es T2, siendo la Difusión la complementaria.

Por tanto, como vemos la Difusión tiene valor en la evaluación de ambas zonas con un papel dominante para la ZP y complementario para la ZT. La Perfusión tiene valor sólo en la evaluación de la ZP como "secuencia complementaria" y no tiene ningún valor en la evaluación de la ZT.

3.5.3.4.4 Categoría final (Probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo)

Aunque no existe un acuerdo universal de la definición de CaP clínicamente significativo, en PI-RADS V2, se define en la histología como el grado Gleason 7 y/o volumen 0,5 cc, y/o extensión extraglandular.

-PI-RADS 1. Muy baja: Muy poco probable la presencia de CaP clínicamente significativo.

-PI-RADS 2. Baja: Poco probable la presencia de CaP clínicamente significativo.

-PI-RADS 3. Indeterminada: La presencia de CaP clínicamente significativo.

-PI-RADS 4. Alta: Probable la presencia de CaP clínicamente significativo.

-PI-RADS 5. Muy alta: Muy probable la presencia de CaP clínicamente significativo.

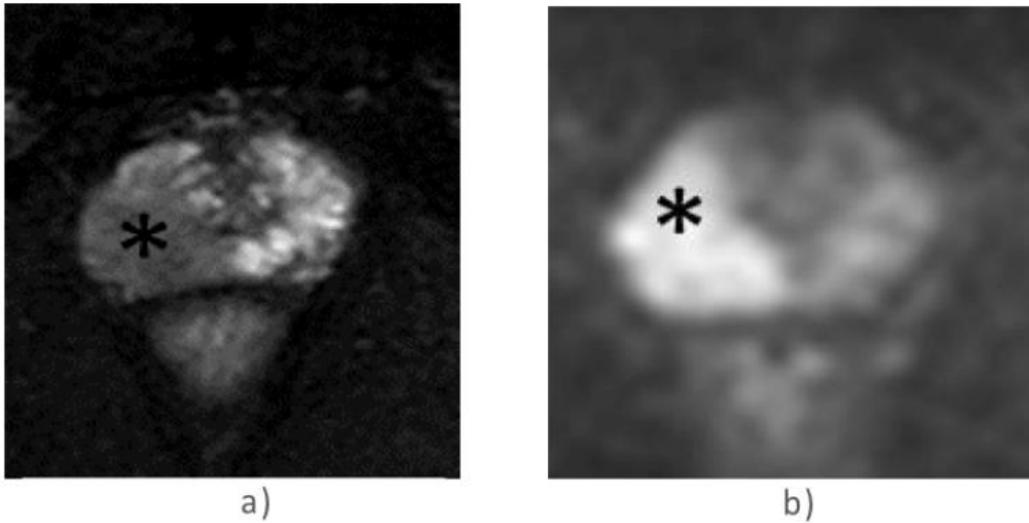


Fig. 18. Caso PI-RADS V2.

a) Imagen transversal T2, extensa área hipointensa en ZP derecha () con signos de extensión extraglandular, PI-RADS 5.*

b) Imagen transversal en Difusión, extensa área con hiperintensidad en ZP derecha () con signos de invasión extracapsular y en el respectivo mapa de ADC se observaba muy hipointenso, PI-RADS 5.*

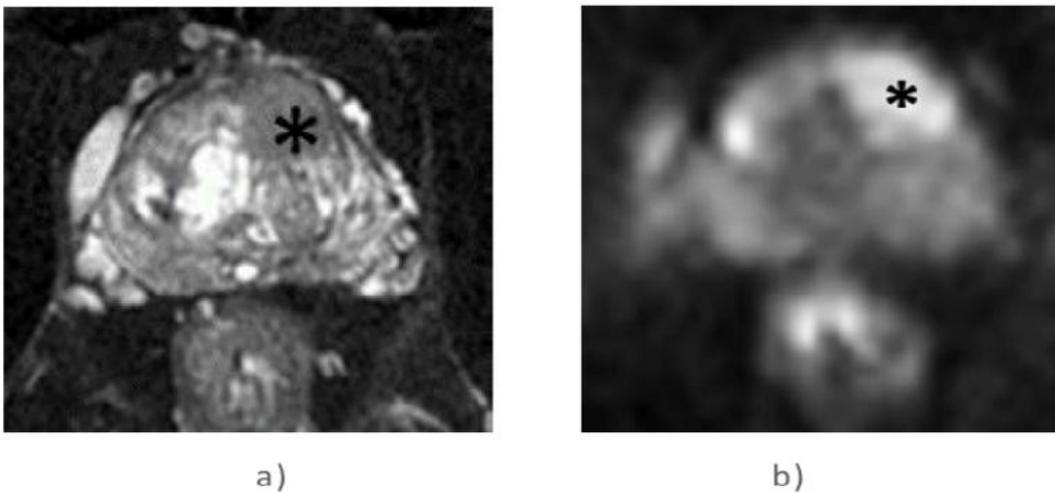


Fig. 19. Caso PI-RADS V2.

a. Imagen transversal T2, área hipointensa en ZT izquierda mal delimitada <1.5cm (), PI-RADS 4.*

b. Imagen transversal en Difusión, área con hiperintensidad en ZT izquierda () y en respectivo mapa de ADC se observaba muy hipointenso, PI-RADS 4.*

3.5.3.5 Imagen potenciada en difusión.

La base física de las imágenes potenciadas en difusión radica en la sensibilidad natural de las secuencias que emplean gradientes bipolares para detectar y cuantificar el movimiento de las moléculas de agua.

Como resultado de la agitación térmica, las moléculas presentan un movimiento de traslación al azar conocido como movimiento Browniano o de difusión molecular. De este modo las moléculas de agua libre están en continuo movimiento trazando trayectorias caóticas, bajo este movimiento las moléculas cambian su orientación y su posición de una forma completamente al azar.

La medida de este desplazamiento que realizan las moléculas se denomina coeficiente de difusión D y expresa el desplazamiento neto por unidad de tiempo (mm^2/s) y el uso de la RM para demostrar este desplazamiento es lo que denominamos imagen de difusión (DWI: Diffusion Weighted Imaging).

La RM combinada con la utilización de gradientes bipolares es sensible a la difusión molecular, siendo la técnica que permite la visualización y el cálculo de la difusión molecular in vivo directamente a partir de los movimientos moleculares de traslación de las moléculas de agua.^{84,106}

Por tanto, llamamos imagen potenciada en difusión, a la imagen de RM en la que el contraste está motivado fundamentalmente por las diferencias de movimiento molecular entre unos tejidos y otros. Podemos decir que cuando la secuencia que aplicamos es sensible a la difusión, el movimiento molecular se convierte en el principal factor de contraste.

3.5.3.5.1 Adquisición de las imágenes potenciadas en difusión.

3.5.3.5.1.1 Secuencia Espín Eco (SE) de base.

La secuencia de difusión es una adaptación de una secuencia espín eco potenciada en T2. Tiene que tener un Tiempo de Eco (TE) suficientemente largo como para poder intercalar dos pulsos de gradiente. Es por este TE que la secuencia de base está potenciada en T2. En consecuencia, la intensidad de la señal resultante en un vóxel de tejido conteniendo protones móviles es igual a la señal en una imagen potenciada en T2 disminuida en un factor que depende del valor de la difusión.

La secuencia comúnmente empleada es una secuencia SE ultrarrápida basadas en el relleno eco planar (EPI) del espacio k con adquisición de la imagen en paralelo. Consiste en un pulso inicial de excitación de radiofrecuencia (RF) de 90° y posteriormente se aplica un pulso de 180° .¹⁰⁷

3.5.3.5.1.2 Gradientes de difusión.

Puesto que los efectos de la difusión se producen a una escala extremadamente pequeña, estos son normalmente invisibles para las secuencias de RM convencionales. La difusión, al estar centrada en lo molecular, con unos tres órdenes de magnitud menor que la resolución de las clásicas secuencias de RM, es muy sensible a cambios biofísicos pequeños y precoces en los tejidos. Esta sensibilidad a los efectos de la difusión se consigue gracias a la aplicación combinada de gradientes de fase sobre las secuencias convencionales.

Los gradientes empleados son bipolares, puesto que en ellos la pérdida de señal en un vóxel será debida únicamente al movimiento de los núcleos de hidrógeno del agua libre. Dado que la presencia de un gradiente magnético sobre un vóxel origina de por sí una caída de señal al percibirse entre los extremos del vóxel campos magnéticos distintos, existirá un mayor desfase y en consecuencia una caída inherente de señal. Para poder obtener una señal que dependa únicamente de la movilidad de las moléculas y evitar la influencia del desfase del gradiente sobre los núcleos estáticos se recurre a los gradientes bipolares.¹⁰⁸ (Figura 20)

Para el cálculo de imágenes potenciadas en difusión se añade, tras el pulso de excitación de RF de 90° de la secuencia SE, dos pulsos adicionales de gradiente (gradientes de difusión) de un valor G dado. Un gradiente de desfase previo al pulso de RF de 180° , y un gradiente de refase simétrico tras el pulso de RF de 180° . Según esto, la imagen de difusión se basa en que, inmediatamente después de un pulso de excitación, las moléculas de un volumen se encuentran en la misma fase. Cuando a ese volumen le aplicamos el gradiente, las moléculas se desfasan en diferente grado dependiendo de donde se encuentran. Si a continuación se aplica otro gradiente opuesto de la misma magnitud, tan solo volverán a la fase aquellos protones que se encuentren en la misma posición (difusión restringida). Por el contrario, las moléculas que tienen mayor movilidad no recuperarán su fase completamente tras la aplicación del segundo gradiente.^{102,104}

En los tejidos con movilidad restringida, como aquellos que presentan una alta celularidad, las moléculas de agua apenas se mueven. En ellos, la aplicación del primer gradiente se ve cancelada por el segundo gradiente. Como resultado, no hay una pérdida relevante en la intensidad de señal, y la señal T2 del tejido se mantiene. Es decir, la baja movilidad de las moléculas se refleja como una alta señal en las imágenes potenciadas en difusión.

En los tejidos sin movilidad restringida, como aquellos con una baja celularidad, las moléculas de agua pueden moverse a relativamente largas distancias entre la aplicación de los dos gradientes. Debido a este movimiento, las moléculas no recuperarán su fase completamente tras la aplicación del segundo gradiente. Esto se traduce en una pérdida en la intensidad de señal, con lo que la señal T2 del tejido se reduce. Es decir, la alta movilidad de las moléculas se refleja en las imágenes de Difusión como una pérdida de la señal.

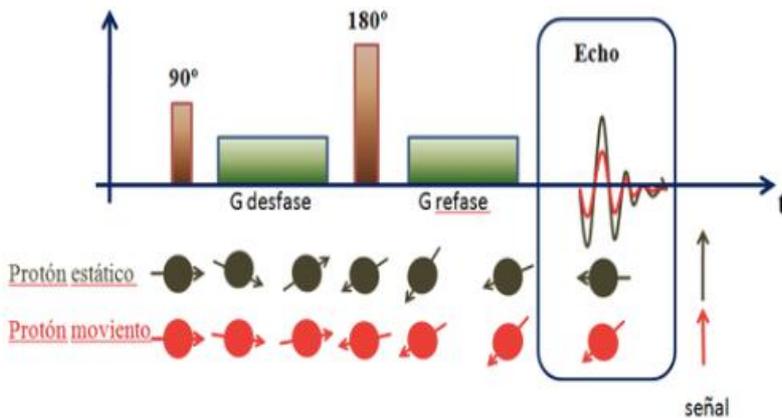


Fig.20. Secuencia de gradientes de difusión y señal resultante en DWI sobre el protón estático y el protón en movimiento.

3.5.3.5.2 Secuencia completa de pulsos en Difusión

A la secuencia completa de pulsos en la imagen en difusión se la conoce inicialmente como secuencia de STEJSKAL y TANNER (Figura21).

En ella, los dos pulsos de gradiente se colocan de forma simétrica alrededor del pulso de 180° de la secuencia de base SE, separados un intervalo de tiempo Δt . La duración de los pulsos de gradiente es regulable por un valor denominado δ .⁸⁴

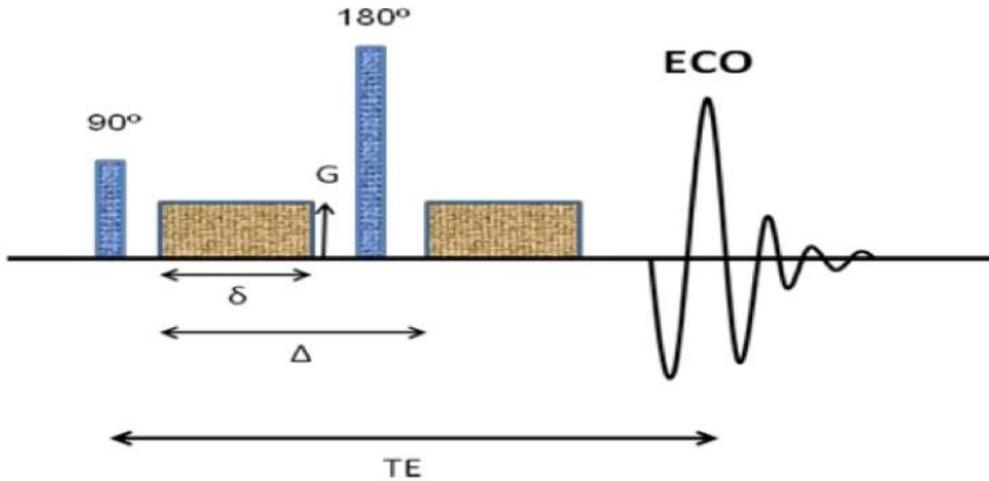


Fig.21. Diagrama de la secuencia de pulsos de Stejskal-Tanner para el cálculo de la difusión molecular por RM.

La ecuación básica que permite relacionar la señal de la imagen potenciada en difusión (S) con una imagen inicialmente potenciada en T2 no sensibilizada a la difusión (S_0) fue descrita por Stejskal y Tanner, por la expresión.¹⁰⁹

$$S = S_0 \cdot e^{-b \cdot D}$$

Donde:

) D es el coeficiente de difusión

) b es el conocido como valor 'b' con el que se potencia en difusión la imagen y que depende de los gradientes de difusión aplicados.

Puede considerarse que las imágenes de Difusión se corresponden con imágenes T2 atenuadas por una ley exponencial tomando como variables de entrada el factor de potenciación en difusión 'b' escogido y el coeficiente D del tejido estudiado.

3.5.3.5.3 Valor "b": factor de difusión.

La selección del factor 'b' adecuado tiene una influencia decisiva en las imágenes resultantes, ya que constituye un descriptor de la potenciación en difusión.

El valor 'b' de la expresión anterior, se relaciona con la ecuación:

$$b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)$$

Donde:

-) G es la amplitud del gradiente.
-) es la constante giromagnética del protón.
-) es la duración del pulso de gradiente.
-) el intervalo de aplicación entre los pulsos de gradiente.

Una vez definido este valor 'b' y obteniendo las dos señales, S y S₀, podemos calcular D.

En las secuencias de difusión se pondera la sensibilidad a los efectos de la difusión mediante la selección de un valor 'b' determinado. Este valor 'b' (s/mm²) puede ser manipulado en la adquisición y expresa el grado de potenciación en difusión de la secuencia y determina el comportamiento de la señal observada en Difusión. El contraste de la imagen final viene regulado por el valor b: Cuanto mayor es su valor, mayor es la potenciación en difusión.¹¹⁰

El valor b determina inversamente cuánta contribución T2 tiene la imagen obtenida. Es necesario disponer de una imagen basal (S₀, b = 0 s/mm²) ya que la intensidad del vóxel depende del movimiento molecular del agua y del contraste T2 (tiempo de relajación T2) del propiotejido.

El efecto de brillo por T2 (contaminación T2, "T2 shine-through") indica la contribución del tiempo T2 al brillo de la imagen de difusión y produce en las imágenes isotrópicas señales hiperintensas provocadas no por una restricción de la difusión, sino por una excesiva contribución del T2 del propio tejido. Si el valor de b es pequeño la sensibilidad a los movimientos de la difusión es mínima y el contraste en T2 domina. Este efecto es menor cuanto más alto resulta el valor b (>1.000-2000 s/mm²).^{87,106}

Cabe ahora definir cómo puede potenciarse la difusión aumentando el valor de b. Entre las mejores aproximaciones están:

-) Aumentando el valor (amplitud) del gradiente G.
-) Aumentando la duración del gradiente .

) Aumentando el intervalo entre los gradientes .

Las dos últimas aumentan también el TE y, por tanto, la potenciación en T2 ("T2 shine-through"), por lo que será preferible aumentar el valor b aumentando la amplitud del gradiente G. Conforme aumentamos el valor b se va produciendo la caída de señal de distintos tejidos, empezando por la sangre circulante y siguiendo consecutivamente con las áreas glandulares, las áreas necróticas y, por último, los tumores. Es decir, con valores altos de sensibilidad a la difusión casi solo brillarán los tumores.¹¹⁰

Para eliminar la contaminación T2, también es preciso obtener imágenes calculadas a partir de imágenes con diferentes valores b, preferiblemente con diferente amplitud de G. Generalmente se obtienen imágenes con al menos tres valores b.

3.5.3.5.4 Difusión libre: Coeficiente de difusión (D).

La ecuación que describe la señal observada en el caso de la difusión libre viene dada por la siguiente expresión:

$$S = S_0 e^{-b \cdot D}$$

Donde:

-) D es un parámetro llamado coeficiente de difusión característico de la sustancia y caracteriza la movilidad de las moléculas en el medio considerado. Expresa el desplazamiento neto por unidad de tiempo (mm²/s).
-) b es el llamado factor de difusión.
-) S_b se corresponde con la señal observada en una secuencia con un factor 'b' determinado.
-) S₀ es la señal con un factor 'b' igual a 0, es decir, no sensibilizada a la difusión y con elevado componente T2.

3.5.3.5.5 Difusión en tejidos biológicos: Coeficiente de difusión aparente (ADC).

La ecuación básica de la difusión libre anteriormente descrita toma como suposición el hecho de que el movimiento se debe únicamente a la variación térmicamente inducida implicada en la tendencia neta para desplazarse desde los sitios de mayor concentración a la de menor en un medio infinito. En los medios biológicos, el movimiento del agua libre está restringido por la presencia de barreras naturales como las membranas celulares o los organelos intracelulares, por tanto, no se tienen tales condiciones.^{84,106} A esto hay que añadir que el coeficiente de difusión no es la única causa del movimiento molecular en los tejidos, ya que la microcirculación sanguínea en la red capilar también contribuye, aumentando la difusión.

Por tanto, en los tejidos biológicos, la RM permite estimar la difusión molecular mediante el cálculo del coeficiente de difusión aparente (ADC). El ADC considera la difusión como el promedio del movimiento molecular en un único compartimento.¹¹¹ No obstante, este parámetro no representa un único compartimento, puesto que sus valores están influenciados por escenarios muy diferentes. Las moléculas de agua pueden encontrarse en el espacio intersticial realizando movimientos relativamente lentos, pero también en el espacio vascular circulando a alta velocidad. Ambos escenarios pueden tener lugar simultáneamente dentro de un mismo vóxel.¹¹²

Como consecuencia, se emplea el término «coeficiente de difusión aparente» (ADC) que refleja la difusión aparente de las moléculas (difusión tisular) y está influenciado por los efectos del movimiento de las moléculas de agua dentro de los capilares de un mismo vóxel (perfusión capilar tisular). El ADC se considera como un coeficiente aparente al no permitir la diferenciación de los componentes del movimiento de las moléculas en el medio extravascular del movimiento asociado al flujo microvascular.¹¹³

3.5.3.5.6 Ecuación monoexponencial (ADC).

La atenuación de la señal en medios biológicos puede expresarse mediante la siguiente ecuación monoexponencial:

$$S = S_0 e^{-b \cdot \text{ADC}}$$

Donde:

) ADC es el coeficiente de difusión aparente del tejido incluido en el vóxel. Los valores de ADC expresan la distancia promedio que recorren las moléculas de agua en el vóxel y se relaciona con la densidad celular, la permeabilidad e integridad de sus membranas y la tortuosidad del intersticio intercelular. El valor del ADC puede ser medido y usado como un parámetro cuantitativo.

) b es el llamado factor de difusión.

) S_b se corresponde con la señal observada en una secuencia con un factor 'b' determinado.

) S_0 es la señal con un factor 'b' igual a 0, es decir, no sensibilizada a la difusión.

3.5.3.5.7 Mapas ADC.

Los mapas ADC se obtienen por cálculo, pixel a pixel, de la pérdida de señal evidenciada mediante dos imágenes isotrópicas del ADC obtenidas con dos valores b diferentes. La imagen obtenida mediante la representación en cada pixel del valor calculado del ADC se denomina mapa de ADC. La ventaja es que no está enmascarado ni por los tiempos de relajación T1 o T2, ni por la dirección del gradiente. El inconveniente del cálculo de estas imágenes es el costo de posproceso, aunque hoy en día la mayoría de equipos permiten este cálculo de forma automática.

La importancia del mapa ADC radica en su independencia de la señal inicial. A la hora de obtener las imágenes de Difusión existe un componente aportado por la señal de los tejidos con un tiempo de relajación T2 muy prolongado. Es decir, una lesión puede brillar en DWI porque exista una verdadera restricción de la misma y/o porque tenga una señal en T2 muy acentuada,

fenómeno ya descrito como efecto de brillo T2 (T2 shine-through). Las lesiones con verdadera restricción de la difusión (alta celularidad) con alta señal en DWI aparecerán con baja señal en los mapas de ADC. Mientras que las áreas con tiempo de relajación T2 largo (edema) mostrarán

alta señal tanto en DWI como en el mapa ADC. Por tanto, obtendremos los mapas ADC que deben analizarse conjuntamente con las imágenes DWI, evitando errores de interpretación derivados de analizar la DWI de forma aislada.^{87,114}

El cálculo del mapa ADC se realiza de la siguiente manera:¹⁰⁸

Si aplicamos dos valores de b: b1 y b2, obtendremos:

$$S_1 = S_0 e^{-b_1 \cdot ADC}$$

$$S_2 = S_0 e^{-b_2 \cdot ADC}$$

Ahora, podemos calcular el valor del ADC en cada pixel.

$$S_1/S_2 = e^{(b_2-b_1)ADC}$$

$$ADC = (\ln S_1 - \ln S_2)/(b_2 - b_1)$$

3.5.3.5.8 Ajuste de la curva Monoexponencial (ADC).

Como se comentó anteriormente, el cálculo de los valores del ADC requiere de al menos dos valores b. La dependencia de los valores b elegidos implica variaciones inherentes en el cálculo del ADC de cada vóxel. La manera más exacta de obtener el valor del ADC en un vóxel sería sobre la gráfica ln S función b, obtenida mediante la adquisición de imágenes isotrópicas con varios valores b, puesto que se puede obtener más

información sobre la caída real de la señal de difusión y será más exacta nuestra estimación.¹¹⁵

La curva así obtenida (*Figura22*) muestra los valores de ln S para cada valor de b. La curva de caída de señal lineal es la que permite el cálculo del ADC. Podemos observar que para valores bajos de b (<200 s/mm²) la curva se va apartando de la forma monoexponencial adoptando un carácter biexponencial que puede explicarse por la influencia de la microcirculación. Por lo que, si para el cálculo del ADC tomamos valores bajos de b, se tiende a sobreestimar este valor ADC.

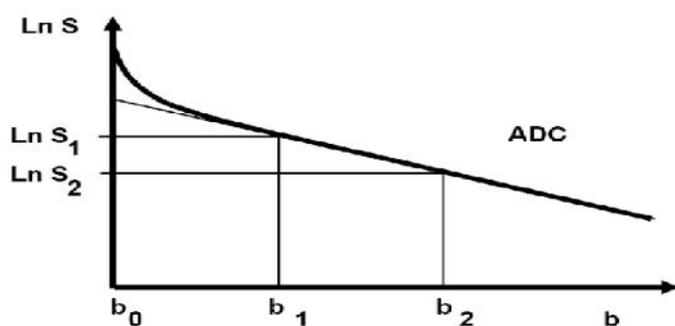


Fig. 22. Ajuste de la curva según modelo monoexponencial (línea fina). Se muestra la gráfica Ln S función b que representa la caída exponencial de la señal de difusión al incrementar los valores de b. La curva de caída de señal lineal es la que permite el cálculo del ADC, tomada de Gili et al.¹⁰⁸

3.5.3.6 Técnica de difusión por RM basada en la teoría del Movimiento Incoherente IntraVoxel (IVIM).

En 1988, Le Bihan, et al.¹⁰⁷ desarrolla la técnica de difusión por RM basada en la teoría del Movimiento Incoherente IntraVoxel (IVIM, Intra-VoxelIncoherentMotion). Esta técnica considera que el vóxel está formado por dos compartimentos, teniendo en cuenta los movimientos de traslación microscópicos tanto en el espacio intersticial como en la microvasculatura, de manera independiente. En los tejidos biológicos estos movimientos consisten en la difusión molecular del agua en el espacio intersticial y en la microcirculación de la sangre en la red capilar, también conocida como "perfusión". La microcirculación de la sangre en la red capilar puede contemplarse como un movimiento incoherente con respecto al compartimento intersticial a escala del vóxel. Este movimiento al azar que puede interpretarse como una pseudodifusión o difusión rápida (D^*).

En efecto la red vascular capilar se comporta como un entramado de vasos orientados aleatoriamente en los que circulan moléculas de agua en cualquier dirección. Al aplicar los pulsos de gradiente existirá pues una caída de señal debido al desfase de los núcleos de hidrógeno de la red capilar. El objetivo de esta técnica consiste en estudiar por separado la caída de la señal

debida a la difusión pura propiamente dicha, de la caída de la señal debida al agua libre que se mueve en la red de microcapilares del volumen estudiado.¹¹⁶

Teniendo en cuenta que los desplazamientos en la sangre son mucho mayores que los que ocurren en la difusión dentro del espacio intersticial, y que el factor con que el compartimento dependiendo de la microcirculación contribuye al volumen del vóxel es muy pequeño (por ejemplo, <5% en el cerebro), puede demostrarse que con tiempos de medida adecuadas el efecto de la microcirculación desaparecerá y la caída de señal será únicamente debida a los procesos de difusión extravascular. De este modo, el efecto de la contribución de la microcirculación a la atenuación de la señal tan sólo se manifiesta con valores b bajos. Pero a partir de ciertos valores b, debido a que D^* es mayor y que la fracción que corresponde a la microcirculación es pequeña, solo se manifiesta la difusión extravascular pura (D).^{107,113}

Para poder emplear esta técnica es necesario analizar la atenuación de la señal de la imagen empleando múltiples valores b. Así, la información que obtenemos con valores b entre 0 y 100-200 s/mm^2 de la caída inicial rápida de señal que ocurre bajo el efecto de la perfusión puede diferenciarse de la caída de la señal real de la difusión que ocurre aproximadamente con valores b >100-200 s/mm^2 .

3.5.3.6.1 Ecuación biexponencial

La representación matemática del modelo IVIM viene dada por la ecuación biexponencial:

$$S/S_0 = f e^{-b(D+D^*)} + (1 - f) e^{-b.D}$$

Donde:

-) S/S_0 es la caída de señal medida en cada vóxel en la imagen de difusión.
-) b es el factor de difusión. Representa el grado de potenciación en difusión.
-) D es el coeficiente de difusión. Parámetro que representa la difusión pura.
-) D^* es el coeficiente de pseudo-difusión. Parámetro que representa la microcirculación dentro del vóxel.
-) f es la fracción de perfusión. Indica la influencia relativa de la primera componente rápida sobre el total de la señal, y por lo tanto, está relacionada con la perfusión o la microcirculación en los capilares del tejido a estudio.

Se trata de una ecuación biexponencial, con el primer componente 'rápido' representando la influencia de la perfusión en la señal de difusión, mientras que el segundo componente 'lento' representa la influencia de la difusión pura en la señal de difusión.

Tras el ajuste matemático de la ecuación que rige el modelo, se pueden extraer dos coeficientes de difusión, uno relacionado con la difusión molecular en un entorno celular, D , otro relacionado con la perfusión tisular, D^* , y también una fracción del volumen vascular f .^{107,116}

3.5.3.6.2 Ajuste de la curva Biexponencial (IVIM)

La representación gráfica de esta ecuación (*Figura23*) muestra la primera parte de la curva con pendiente marcada, representando la componente rápida, y la segunda parte una representación lineal en relación con la componente de difusión lenta.^{107, 116} La curva obtenida muestra los valores de $\ln S$ obtenidos con cada valor de b , observando la caída de la señal en el vóxel conforme aumenta el valor b .

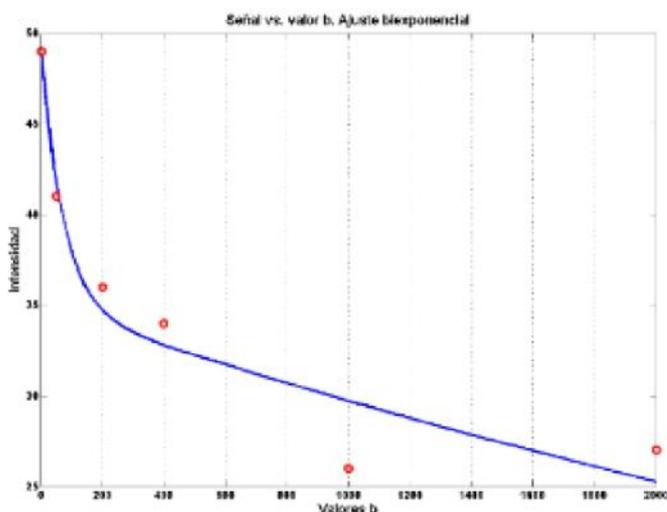


Fig. 23. Ajuste de la curva biexponencial según modelo IVIM.

3.5.3.6.3 Consideraciones técnicas en el diseño de la Difusión.

Para la adquisición de imágenes potenciadas en difusión en estudios de abdomen y pelvis se emplea habitualmente la secuencia SS SE EPI (single-shot spin-echo echo planarimaging; secuencia SE de disparo único eco planar).¹¹⁷ Sus principales limitaciones son la baja relación señal a ruido (RSR) inherente a la propia secuencia, y el artefacto de susceptibilidad relacionado con la imagen eco planar por su relleno especial del espacio k.

Con el fin de obtener unas imágenes de calidad diagnóstica, en el diseño de la secuencia se debe tener en cuenta: El equipo de RM empleado, minimizar los posibles artefactos y una selección adecuada del valor b.

3.5.3.7 Equipo de RM.

El empleo de equipos de RM de 1.5 Teslas (1.5T), para la adquisición de estudios de difusión permite la adecuada obtención de imágenes diagnósticas, aún cuando se emplean valores b altos.¹¹⁸ Los equipos de 3T presentan la ventaja de generar una mayor relación señal a

ruido, pero a expensas de un mayor artefacto de susceptibilidad magnética que condiciona cierta distorsión de la imagen.¹¹⁹

3.5.3.7.1 Relación señal a ruido.

Son varias las estrategias que se pueden emplear para aumentar la relación señal-ruido (RSR), entre ellas, el empleo de equipos de alto campo magnéticos (3T vs. 1,5T), disminuir el TE (<100 ms), y utilizar la matriz de imagen más grande posible (como 128 x 128 en 1,5T, 256 x 256 en 3,0T). También se puede aumentar la RSR incrementando el grosor de corte y los valores de campo de visión (FOV).

3.5.3.7.2 Artefacto de susceptibilidad magnética.

Las distorsiones de imagen inducidas por la susceptibilidad magnética derivada del empleo de secuencias rápidas basadas en la técnica eco planar (EPI) se pueden subsanar en parte con la utilización de técnicas de adquisición de imagen en paralelo.¹²⁰ En estas técnicas se emplean bobinas constituidas por varios elementos de pequeño tamaño (bobinas multicanal) que adquieren datos simultáneamente, obviándose la

adquisición de algunas líneas de fase, cuya información, sin embargo, se obtiene a partir de la información espacial proporcionada por la localización de los elementos de la bobina. Según se interpole esta información espacial, y según la empresa que manufactura, se dispone de diferentes técnicas de obtención de imagen en paralelo. Las más comunes en la práctica son la mSENSE y la GRAPPA.¹²¹

3.5.3.7.3 Artefactos de supresión grasa.

Como consecuencia de los efectos del desplazamiento químico, la imagen eco planar debe realizarse con supresión de la señal de la grasa. Las técnicas convencionales de difusión están basadas en gran parte en secuencias inversión-recuperación (IR) como la STIR, con una supresión no selectiva de la señal grasa. El principal inconveniente de esa técnica es su baja relación señal a ruido (RSR), así como su elevado tiempo de adquisición. La pérdida en RSR se debe principalmente a que, además de la señal de la grasa, también se suprimen otros tejidos que presentan un tiempo de relajación más corto, disminuyendo así la contribución de la señal de estos tejidos a la imagen final. Existen otras técnicas de supresión que se han diseñado específicamente para eliminar la señal de la grasa de manera selectiva. Ejemplos de estas técnicas, también llamadas espectrales, son las conocidas como SPIR y SPAIR, actualmente implementadas en la mayoría de equipos de RM clínica. Estas modificaciones permiten adquirir las imágenes con una supresión grasa muy selectiva y con una elevada RSR, mejorando a su vez el contraste entre los tejidos en comparación con la técnica STIR. El principal inconveniente de estas técnicas es su mayor complejidad de configuración y ajuste.⁸⁶

3.5.3.7.4 Movimientos respiratorios.

Los movimientos respiratorios constituyen un problema en las adquisiciones abdominales y pélvicas, pudiendo generar áreas con marcada pérdida de señal. Son varias las estrategias para mitigar estos artefactos, tales como el empleo de

sincronismo respiratorio o la adquisición en apnea (breath-hold). En general, las adquisiciones para estudios de la pelvis no requieren ningún tipo de sincronismo pues los artefactos respiratorios no suelen transmitirse a esta zona y su empleo supondría además un enlentecimiento no justificado en la adquisición. El empleo de la apnea del paciente supone una estrategia más rápida pero limitada, debido al escaso número de valores de b que se pueden obtener en unos tiempos tan reducidos. Por el contrario, cuando se emplea la respiración libre y se promedian las señales, a pesar de la necesidad de un mayor tiempo de adquisición, permite fácilmente la aplicación de múltiples valores b siendo la modalidad recomendada en PI-RADS V2.⁷⁵

3.5.3.7.5 Selección del valor b .

La selección del valor b adecuado en el diseño de la secuencia de Difusión tiene una influencia decisiva en las imágenes resultantes, puesto que constituye un descriptor de la potenciación en difusión, siendo esta potenciación mayor cuanto mayor es el valor b .¹¹⁰

Como consecuencia de la modificación en la señal, también los valores del ADC que se obtienen tienen una alta dependencia con los valores b seleccionados.¹²²

Como se ha comentado previamente, la potenciación en Difusión es mayor cuanto mayor es el valor b , pero a expensas de un TE más largo y, por tanto, de una menor RSR y una mayor distorsión de la imagen.¹²³ Por tanto, el mejor valor de b para una determinada anatomía es el mayor posible donde se pueda obtener una calidad de imagen adecuada con una relación RSR aceptable.

En general, el término “valores b bajos” se refiere a unos valores inferiores a 100 s/mm^2 , mientras que “valores b altos” se usa principalmente para valores b entre los 500 y 2000 s/mm^2 .

Tradicionalmente, en la literatura para los estudios de Difusión, se han empleado valores b máximos de hasta 1000 s/mm^2 con una adecuada

RSR. Sin embargo, en ocasiones resulta necesario el empleo de valores b incluso más altos. El valor b más alto empleado dependerá del equipo y del órgano a estudio. Por ejemplo, en los estudios del riñón y de las glándulas adrenales la señal se pierde gradualmente hasta prácticamente ser inexistente ya para valores b de 1000 s/mm^2 . Sin embargo, otros órganos como la glándula prostática, los ovarios y el endometrio conservan su señal con valores b incluso más altos, probablemente debido a un mayor tiempo de relajación T2 de estos tejidos.¹¹⁴ En concreto, el estudio de la glándula prostática requiere de la utilización de valores b muy altos para optimizar la detección de lesiones neoplásicas, recomendándose adquirir un valor b al menos igual o superior a 1400 s/mm^2 para evitar el efecto de brillo T2.⁷⁵

En el diseño de la secuencia, la combinación de valores b elegida depende del análisis cuantitativo que vayamos realizar en el posproceso posterior. Para el cálculo del ADC con un ajuste monoexponencial, aunque matemáticamente la curva queda suficientemente definida por dos puntos representados por una recta con esos dos valores b, existen dudas de la bondad del ajuste. Los valores del ADC basados solamente en dos valores b varían con respecto al ADC obtenido de una curva ajustada mediante múltiples valores b. Por tanto, aunque para el ajuste monoexponencial del ADC sólo se requieren dos valores, generalmente se recomienda el empleo de más valores b con el fin de obtener unos resultados más fiables y evitar el sesgo de selección de estos valores y su influencia en la señal de RM y en el ajuste de la curva de decaimiento de la señal.¹¹⁵ Para el cálculo de los parámetros derivados de IVIM con un ajuste biexponencial es necesario el empleo de múltiples valores b, incluyendo varios de ellos en el rango de los valores b bajos para ajustar adecuadamente la contribución de la perfusión.¹¹

A pesar de la importancia en la selección del valor b, no existe un consenso definido en cuanto al valor b óptimo en la adquisición de la Difusión para los estudios de la próstata. En un intento de estandarizar el empleo de los valores b, se han

publicado recomendaciones al respecto.⁸⁸ y más recientemente PI-RADS V2 incluye unas especificaciones técnicas mínimas para la optimización de la Difusión en la próstata que describimos a continuación⁷⁵:

★ Para el cálculo del ADC monoexponencial: Si sólo se pueden emplear 2 valores b, es preferible que el valor b bajo sea $50\text{-}100 \text{ s/mm}^2$ y el valor b alto sea $800\text{-}1000 \text{ s/mm}^2$. De esta forma se evita la contribución de la perfusión a este valor. No obstante, si se pueden añadir valores b adicionales entre los dos valores b extremos de 100 y 1000 s/mm^2 , se obtendrá una mayor precisión en el cálculo. Se puede obtener información referente a la perfusión añadiendo valores b bajos.

★ En el propio documento hacen referencia a la necesidad del empleo de valores b mucho más altos, superiores a 1400 s/mm^2 , puesto que aumentan la detección del cáncer de próstata. Estos valores se pueden adquirir en el estudio o inferir mediante un cálculo computacional a partir de los valores b inferiores adquiridos.

3.5.3.8 Análisis de la imagen difusión: Cualitativo y Cuantitativo.

3.5.3.8.1 Análisis cualitativo.

El análisis de la imagen de forma cualitativa consiste en la evaluación visual de las imágenes adquiridas realizado en las estaciones de trabajo. Se trata por tanto de una valoración subjetiva que requiere, para ser óptima, de la experiencia del lector. Se evalúa de forma simultánea las imágenes de Difusión adquiridas con valores b altos ($1000\text{-}1400 \text{ s/mm}^2$) junto con su correspondiente mapa de ADC visualizado en escala de grises. La interpretación se ha de correlacionar necesariamente con los hallazgos observados en las secuencias morfológicas potenciadas en T1 y T2 con el fin de minimizar los errores en la interpretación.⁸⁷

3.5.3.8.2 Análisis cuantitativo (Biomarcadores de imagen).

Los avances en imagen digital han generado imágenes de alta calidad, las cuales contienen una gran cantidad de información en datos generados que no pueden evaluarse de forma directa. Hoy en día, las imágenes pueden tratarse como conjuntos de información que podemos estudiar y analizar con gran detalle mediante técnicas computacionales, con la finalidad de extraer una información cuantitativa de las imágenes médicas que, a priori, es difícil o imposible de detectar y medir visualmente en las imágenes originales.¹²⁴

En este sentido, surge el concepto de los biomarcadores de imagen. Estos pueden definirse como aquellas características extraídas de las imágenes médicas adquiridas de un sujeto, que pueden medirse de forma objetiva, y que se comportan como un indicador de un proceso biológico normal, una enfermedad o una actitud terapéutica.¹²⁵

Mediante el empleo de herramientas para el procesamiento de imagen es posible la cuantificación de los parámetros de difusión convencional con el modelo monoexponencial (ADC) y la cuantificación de parámetros de difusión avanzados a partir del modelo biexponencial IVIM (ADC, D, D* y f). Por tanto, los biomarcadores que obtenemos del análisis de las imágenes de Difusión son el ADC, D, D* y f. Estos parámetros los podemos representar como:

★ Variables numéricas que cuantifican los diferentes parámetros, extraídos de las imágenes médicas.

★ Mapas paramétricos (imágenes paramétricas) que permiten analizar la distribución espacial del parámetro analizado en la muestra, observada mediante su representación visual. Estas imágenes generadas representan gráficamente los valores de cada uno de los parámetros que se calculan a partir del posproceso de las imágenes originales adquiridas.

3.5.3.9 Aplicaciones clínicas de la difusión.

3.5.3.9.1 Primeras aplicaciones clínicas de la difusión: cerebro.

Desde el año 1985 las secuencias de Difusión se han aplicado en neurorradiología como una importante técnica de imagen.¹¹⁶

En sus inicios se empleó fundamentalmente en la valoración del accidente vascular cerebral agudo, donde se observa una disminución de la difusión por la reducción de la movilidad de los protones del agua, intra y extracelular, como consecuencia del edema citotóxico.¹²⁶ Así, la Difusión es capaz de detectar cambios sutiles y precoces en el cerebro dañado, resultando en un indicador sensible de la isquemia cerebral precoz, incluso antes que sea posible detectar alguna anomalía en las secuencias morfológicas convencionales. Posteriormente, su empleo se ha extendido a la valoración de otras patologías como la Esclerosis Múltiple, el Alzheimer y los tumores.¹²⁷

Durante mucho tiempo la Difusión se empleó únicamente en el estudio de la patología intracraneal, donde su uso está perfectamente establecido.

3.5.3.9.2 Limitaciones y avances para el uso clínico de la difusión y del modelo IVIM en abdomen-pelvis.

La Difusión se extendió posteriormente a los estudios de otras partes del cuerpo. Las regiones con apenas artefacto de movimiento fueron las que se incorporaron a esta técnica, como el sistema musculoesquelético y la mama.^{128,129}

Sin embargo, su empleo en los estudios de tórax, abdomen o pelvis se encontraba limitado, debido fundamentalmente a la presencia de artefactos de movimiento respiratorio en el tórax y peristálticos en el abdomen. Además, la propia naturaleza de los órganos intrabdominales, con unos tiempos T2 cortos, requerían del empleo de tiempos de eco (TE) más cortos que cuando se comparan con el cerebro.

Por tanto, el empleo de la Difusión en los protocolos de RM de abdomen y pelvis se enfrentó a ciertas limitaciones técnicas, y no fue posible su empleo de rutina en los estudios abdomino-pélvicos hasta la aparición de más avances tecnológicos en la RM.

La evolución tecnológica de la RM permitió utilizar equipos de campo magnético más intenso, como los de 3 Teslas, con los que se consigue un incremento significativo en la señal que emiten los tejidos del cuerpo humano. En estos equipos la secuencia de Difusión emplea técnicas de adquisición en paralelo y secuencias ultrarrápidas basadas en la técnica eco planar (EPI) de disparo único que consiguen una mejora en la resolución espacial, una mayor RSR, unos tiempos de exploración más cortos y una reducción de los artefactos causados por el movimiento y la susceptibilidad del aire intestinal. Todo esto garantizando una mejor calidad diagnóstica en las imágenes de Difusión y de los respectivos mapas de ADC.¹¹⁷

A pesar de que el origen de la técnica de Difusión por RM basada en la teoría IVIM se remonta a

1988, su aplicación en los estudios abdomino-pélvicos estaba limitada debido a los artefactos de movimiento intestinal y a la mala RSR que se obtenía, así como a la necesidad de emplear TE largos para alcanzar valores de b altos. Con el empleo de secuencias ultrarrápidas basadas en la técnica eco planar (EPI) se permite alcanzar fuertes amplitudes de gradiente, disminuyendo al mínimo el TE necesario y haciendo posible su uso en los estudios de RM abdomino-pélvicos.

En la actualidad, la Difusión ha pasado a formar parte de los protocolos de rutina en los estudios de abdomen y pelvis, y sus aplicaciones clínicas han ido en aumento basándose en dos de sus principales ventajas, su potencial para aumentar la detección de lesiones (aumento de la sensibilidad) y la oportunidad de caracterizar las mismas (aumento de la especificidad tisular).¹⁰⁶

Las publicaciones centradas en el estudio del CaP mediante la Difusión han experimentado un crecimiento casi exponencial frente a las otras técnicas funcionales.¹³⁰(Figura24)

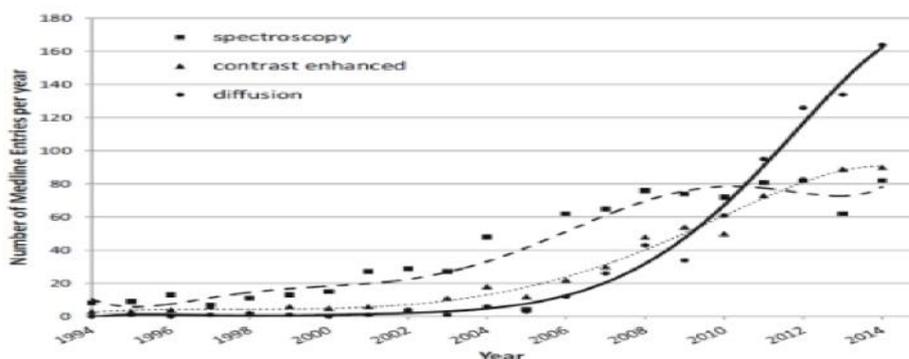


Fig.24. Gráfico del crecimiento exponencial de las publicaciones para el estudio del CaP mediante Difusión tomado de Wibmer et al.¹³⁰ El crecimiento de publicaciones de la Difusión se refleja en el número de entradas anuales en Medline según el criterio de búsqueda: 'CaP+ Difusión (línea continua) frente a las otras técnicas funcionales ('CaP + espectroscopia: línea discontinua y 'CaP+ Perfusión': línea punteada).

También, cada vez es mayor el empleo de la técnica IVIM en los estudios abdomino-pélvicos como consecuencia de uncreciente interés en la

extracción de la información sobre la perfusión a partir de los datos obtenidos de la difusión.¹³¹(Figura 25)

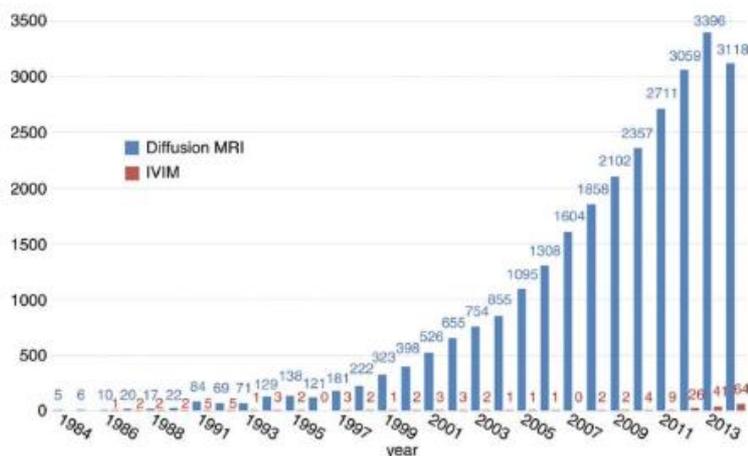


Fig. 25. Gráfico del aumento progresivo de publicaciones empleando el modelo IVIM (rojo) y las publicaciones empleando la Difusión (azul).¹³¹

3.5.3.10 La secuencia de difusión en la valoración tumoral.

En los tumores, la proliferación celular y el aumento de la celularidad, junto con la disminución del espacio extracelular, crean un entorno en el que el movimiento del agua está más restringido respecto a su movimiento en el tejido normal. Esta restricción a la difusión la podemos analizar en las imágenes de Difusión tanto de forma cualitativa como cuantitativa.⁸⁶

3.5.3.10.1 Valoración cualitativa.

En el análisis cualitativo, la restricción de la difusión se traduce en un aumento de la señal de las lesiones tumorales en las imágenes potenciadas en Difusión, y lo inverso ocurre en los mapas de ADC donde se observa una baja señal. De esta forma se permite la discriminación tisular con el aumento consiguiente en la detección de los tumores.⁸⁶ No obstante, este análisis resulta de una valoración subjetiva y

requiere de la experiencia del lector para una evaluación precisa.

Valoración cualitativa en CaP.

Dentro de los estudios de Difusión en abdomen y pelvis, la próstata es el único órgano en el que ha surgido, por ahora, una iniciativa que pretende estandarizar la valoración cualitativa de los estudios de RMmp de próstata. PI-RADS V2 (ProstateImaging and Reporting and Data System) establece un sistema de estratificación de riesgo de las lesiones detectadas en los estudios de RM de próstata.⁷⁵

Aunque ya se explicó detalladamente en un apartado previo, recordaremos que en este sistema se puntúa en una escala del 1 al 5 las imágenes de Difusión con valores b altos, junto con su correspondiente mapa de ADC, en función del grado de sospecha de tumor, siendo 1 muy baja con una apariencia glandular normal y 5 muy alta con áreas hiperintensas en Difusión e hipointensas en el ADC).

3.5.3.10.2 Valoración cuantitativa.

3.5.3.10.2.1 Valoración del parámetro de difusión convencional ADC.

En lo que respecta al análisis cuantitativo mediante el ajuste monoexponencial y el cálculo de su coeficiente de difusión aparente (ADC) relacionado, se ha demostrado que existe una estrecha relación de los valores obtenidos del ADC con la densidad celular en los tejidos, siendo está una relación inversa.⁸⁵ Dado que las lesiones tumorales suelen tener un aumento de la densidad celular, presentan valores calculados del ADC más bajos en comparación con las lesiones benignas.⁸⁷ Es por ello que el ADC supone una herramienta clave en la detección de lesiones al permitir la discriminación entre lesiones malignas hipercelulares y benignas de menor densidad celular. Varios estudios han demostrado la capacidad de esta secuencia para diferenciar lesiones en el hígado, los riñones y en la pelvis femenina.^{106,114,132} Fujii y cols.¹³³ también demostraron que las lesiones malignas como el carcinoma de endometrio y los sarcomas uterinos tenían unos valores del ADC significativamente menores que las lesiones benignas.

El ADC igualmente se ha empleado para la caracterización de las lesiones malignas en un intento de correlacionar este valor con la agresividad biológica del tumor. Esta relación se basa en que los distintos tipos de tumor dentro de un mismo órgano presentan diferente biología tumoral y agresividad clínica, así como un microentorno tumoral distinto que explicaría las diferencias en la difusión del agua.¹³⁴ Así, por ejemplo, los carcinomas invasivos de mama presentan una mayor densidad celular que las lesiones in situ y una matriz extracelular que inhibe el movimiento del agua, traduciéndose en un valor medio del ADC menor para carcinomas invasivos frente a las lesiones in situ.¹³⁵ La relación entre el ADC y agresividad biológica del tumor permite seleccionar los tumores que tienen un alto potencial maligno y así proporcionar para los pacientes una valiosa información pronóstica preoperatoria.

La capacidad de la secuencia de Difusión para demostrar los cambios microestructurales en una fase temprana la convierten en un método prometedor para la valoración de la respuesta a los tratamientos. Esta información biológica debe contrastarse frente a la clásica valoración de respuesta mediante la reducción de tamaño de los tumores.¹³⁶ Muchos tratamientos conducen a una lisis celular, y como consecuencia se observa un aumento en la Difusión del agua dentro de los tumores. Así, varios estudios han demostrado aumentos en el valor del ADC ante una correcta respuesta al tratamiento y, además, evidenciables de manera temprana.^{137,138}

Por tanto, hoy en día la RM Difusión mediante el empleo del ADC tiene un papel prometedor en el campo de la oncología como método no invasivo e incruento, empleado como biomarcador de imagen tanto para la detección, localización y el estadiaje de la enfermedad como para determinar la agresividad y valorar la respuesta al tratamiento.^{87,88}

Valoración cuantitativa ADC en CaP.

El cálculo del ADC ha mejorado de forma sustancial la detección del CaP. En varios estudios se ha demostrado la alta sensibilidad y aún mayor especificidad de esta secuencia de Difusión para la detección y localización del CaP.¹³⁹⁻¹⁴¹ Los valores del ADC se han relacionado con un aumento de la densidad celular en el CaP, observando valores de ADC bajos en las áreas tumorales.^{89,142,143} También se han publicado diferencias grupales estadísticamente significativas entre los valores bajos del ADC en el CaP frente a los valores en el tejido sano.¹⁴⁴⁻¹⁴⁸

Asimismo, se ha descrito que los cambios arquitecturales son más pronunciados y la densidad celular aumenta a mayor grado de agresividad tumoral. Varias publicaciones han demostrado la existencia de una correlación grupal negativa significativa entre los valores del ADC y el grado Gleason obtenida tanto tras biopsia prostática o en la pieza de prostatectomía radical, relacionándose los tumores de mayor

grado Gleason con valores de ADC más bajos.^{68,149-153} Por todo ello, se ha propuesto el ADC como un prometedor biomarcador de imagen de agresividad tumoral.

A pesar de la relación establecida entre los valores del ADC y el CaP, no hay un valor del ADC claro que distinga cáncer frente a no-cáncer. Algunos autores han considerado que unas cifras inferiores a $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ representan un umbral bastante significativo de procesoneoplásicoprostático.¹⁴⁵ Más recientemente, en la versión PI-RADS V2⁷⁵ se considera que un valor umbral de $0,75\text{-}0,9 \text{ mm}^2/\text{s}$, puede ayudar en la diferenciación entre tejido benigno y maligno de la próstata en la ZP, con aquellos valores del ADC por debajo de este umbral correlacionados con cánceres clínicamente significativos.

Desafortunadamente, existen discrepancias en los valores publicados del ADC normal de la glándula prostática y de los focos tumorales, así como un solapamiento en los valores publicados para la HBP, los tumores de bajo grado y los de alto grado de desdiferenciación y agresividad.

Las razones de estas discrepancias pueden ser multifactoriales, como los distintos parámetros utilizados en los estudios, el equipo de RM y el posproceso empleado, y los valores b seleccionados en el diseño de la secuencia.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Otra de las razones que puede explicar estas diferencias es la contribución del componente de perfusión en el cálculo del ADC. El ADC monoexponencial habitual no permite diferenciar los componentes del movimiento de las partículas en el medio extravascular del flujo microvascular, por lo que se tiende a sobreestimar el valor del ADC al no poder extraer del modelo la contribución de la microcirculación a la difusión global.¹⁰⁸

B. Marco de referencia.

A continuación se presentan algunas investigaciones relacionadas con la detección del CaP, por imágenes de resonancia magnética en secuencia de coeficiente de difusión y técnica de perfusión.

) Investigadores del Instituto Superiore di Sanità y de la Universidad Sapienza, en Roma, realizaron un estudio en el que evaluaron el método IVIM (Movimiento incoherente Intravoxel formación de imágenes) y lo contrastaron con el protocolo convencional de RM con el propósito de diferenciar entre tejido prostático sano y neoplásico en la ZP. Utilizaron la secuencia difusión aparente (DWI) con múltiples valores b. Aplicaron ajustes biexponenciales a las curvas de caída de difusión con el fin de calcular el coeficiente de difusión molecular (D), coeficiente de difusión relacionadas con la perfusión (D*), y la fracción de perfusión (f).³⁰

El propósito primordial del estudio fue determinar el posible impacto de IVIM en la ZP al detectar el CaP. También evaluaron si al aplicar ADC e IVIM era posible ratificar el grado patológico del CaP en la ZP. Los investigadores encontraron que los valores de T2, ADC, y los parámetros D fueron significativamente reducidos en el área comparada con los tejidos sanos. El parámetro D*, fue significativamente superior en el área de la lesión comparada con la ZP; no hubo diferencia significativa entre la medida F en las áreas periféricas sanas y la lesión encontrada.

) Investigadores de la Universidad Tianjin China, del Instituto Cancerológico de Tianjin China y de la Universidad Thomas Jefferson en Estados Unidos, trabajaron en el tema del algoritmo relacionado con el infarto hemodinámico (watershed) para segmentar imágenes en regiones de interés muy pequeñas que no pueden ser identificadas fácilmente y considerando que el exceso de segmentación disminuye la efectividad. En la investigación se pusieron a prueba 36 imágenes de próstata y se compararon con varios algoritmos de

segmentación de imágenes. Los investigadores implementaron la Transformada Inversa Contourlet para obtener alta resolución en las imágenes, lo cual facilitó la reconstrucción del modelo tridimensional y mejoraron la segmentación, la cual fue etiquetada con números especiales y con colores diferentes.³¹

Los resultados correspondieron correctamente a los principales tejidos en las imágenes y cada tejido fue segmentado de manera integral con la eliminación de regiones pequeñas. La tasa de precisión en la segmentación fue de 87.29%, la cual es alta comparada con otros métodos de segmentación.

) En el departamento de radiología de las universidades de Beijing y Haidian en China, se realizó una investigación para evaluar los parámetros derivados del modelo IVIM aplicado al cáncer del cuello uterino y la relación entre los parámetros de perfusión derivados de IVIM y de DCE-MRI (Dynamic Contrast Enhanced-Magnetic Resonance Imaging – Dinámica de realce del contraste por imagen de RM). El estudio estuvo limitado a un tamaño de muestra pequeño, además no se tenía la precisión al dividir la región del tumor como ZP y ZC, por último no se obtuvieron las capas requeridas para el estudio a través de IVIM.³²

Sin embargo, los investigadores concluyeron que el parámetro de difusión f , el parámetro de difusión D del modelo IVIM y el tradicional modelo monoexponencial ADC, pueden representar el grado de cáncer cervical. IVIM proporciona información útil de difusión y perfusión, que puede servir como sustitución para evaluar la angiogénesis tumoral y f podría ser la elección óptima en la evaluación del tumor.

) Investigadores del Instituto Nazionale Tumori Fondazione Giovanni Pascale-IRCCS y la Universidad “Federico II” of Napoles, en Italia, evaluaron el rendimiento del diagnóstico de imágenes por RMmp en la detección del CaP reportado de manera preliminar en 31 pacientes. Cada paciente fue sometido a RMmp, todos los datos fueron organizados y el análisis estadístico

conduce a comparar RMmp con el análisis basado en la biopsia.³³

El análisis de la discriminación lineal muestra que los mejores resultados fueron obtenidos al considerar la combinación lineal de todos los parámetros de imágenes de espectroscopia de resonancia magnética (MRE) y la combinación lineal de todas las características (perfusión, difusión y parámetros metabólicos). Finalmente, los investigadores concluyeron que la combinación morfológica de RM, DWI (Diffusion Weighted Imaging), DCE-MRI (Dynamic Contrast-enhanced MRI) y RME (Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging), incrementa la sensibilidad y especificidad en relación con la biopsia obtenida según la escala Gleason.

) La universidad Tianjin y el Departamento de imágenes del Centro de Medicina de Tianjin, en China, realizaron una investigación donde propusieron un nuevo método para la segmentación de imágenes de próstata, esto es un paso importante para el sistema de braquiterapia guiada por imagen. Se propone un conjunto de características de varios caracteres, dentro del rango de la función estadística de la intensidad del voxel, de la descripción de la función de la textura, de las características de forma, de la función y relación espacial para solucionar las limitaciones del conjunto de características incomprensibles. También se usó el algoritmo de clasificación AdaBoost para refinar dichas características y reducir su redundancia, lo que produjo un mejor efecto en el esquema.³⁴

El método se probó con 40 imágenes prostáticas de RM y se comparó con varios métodos de segmentación de imágenes clásicas y los investigadores pudieron demostrar de manera consistente mayor precisión de segmentación.

) El hospital universitario Kyung y el Departamento de Ingeniería Biomédica de la Universidad KyungHee en Korea, realizaron una investigación para evaluar el potencial de las imágenes IVIM para predecir parámetros histológicos y de pronóstico mediante

parámetros IVIM correlacionados con la escala Gleason. El estudio tuvo como limitación que solo 10 pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical y 31 pacientes fueron diagnosticados por biopsia sistémica. Los resultados mostraron que ADC_{fit} y D se encuentran fuertemente correlacionadas con la escala Gleason para CaP.³⁵

El mejor parámetro IVIM para discriminar CaP con baja escala Gleason, para cáncer con escala intermedia y alta fue D , lo cual expresa difusión molecular pura.

J La Universidad Politécnica de Valencia, el Hospital Quirón de Valencia y el Hospital Universitario y Politécnico la Fe, realizaron una investigación para explorar la capacidad que tienen los métodos MCR (Multivariate Curve Resolution) para modelar los diferentes comportamientos asociados a procesos de difusión in DW-MRI (Diffusion Weighted - Magnetic Resonance Images) y así ayudar a los especialistas a detectar y caracterizar fácilmente tumores in la próstata. Con la investigación también pretendían comprobar la adecuación de los distintos modelos teóricos que comúnmente se aplican en la práctica clínica incorporando secuencialmente limitaciones en el algoritmo MCR utilizando conocimientos previos sobre procesos de difusión. Por último proporcionaron nuevos biomarcadores de imágenes para complementar los diagnósticos clínicos comúnmente utilizados. Los resultados muestran que el modelado basado en MCR y la modelización teórica bioexponencial ofrecen dos diferencias básicas: primero, la normalización de los espectros; y, en segundo lugar, el hecho de que los dos factores de ponderación de exponenciales no necesariamente tienen que ser complementarios. Además, el ajuste del modelo IVIM está separado pixel a pixel, inhabilitando sacar provecho de la información global que podrían ser obtenida al usar modelos químicos métricos.³⁶

Los investigadores demuestran la capacidad de los modelos MCR para extraer comportamientos con significado fisiológico de imágenes de

resonancia magnética (DW-MRI) mediante la inclusión de conocimiento a priori.

J El Departamento de radiología del Hospital Ren Ji y el laboratorio de Ciencias Aplicadas, en Changai (China), propusieron evaluar las propiedades de difusión del agua no-Gaussiana del CaP y determinar el diagnóstico de imágenes de difusión kurtosis (DK) para distinguir CaP a partir de tejidos benignos dentro de la ZP y la evaluación de lesiones tumorales según la escala de Gleason. En la investigación se trabajó con 19 pacientes que se sometieron a la difusión ponderada de imágenes de resonancia magnética (DW) usando múltiples valores b y que fueron patológicamente confirmados con CaP. El coeficiente de difusión aparente (ADC) se obtuvo utilizando un modelo monoexponencial, mientras que los coeficientes de difusión D y de Kurtosis (K), se determinaron utilizando el modelo DK. Se evaluaron las diferencias entre los valores ADC, D y K de la ZP benigna y la del CaP, así como las lesiones tumorales con puntuación 6, 7 y 8 según la escala de Gleason. Las correlaciones entre los parámetros D y K en el CaP se analizaron usando el coeficiente de correlación de Pearson. Los valores ADC, D y K se correlacionaron con la escala de Gleason de 6, 7 y 8, respectivamente. Los resultados demostraron que el modelo DK puede describir la caída de la señal en la ZP benigna y en la del CaP.³⁷

La nueva medida K derivada del modelo DK, mostró valores significativamente más altos del CaP en comparación con el área periférica benigna, también mostró valores más altos en las lesiones tumorales 8 según la escala Gleason en comparación con aquellos con puntuaciones de 6 o 7 de la misma escala.

IV. JUSTIFICACIÓN.

El CaP es cada vez más frecuente en nuestra población, es necesario conocer su asociación con los hallazgos por imagen, para realizar la detección temprana del mismo.

Nuestro objetivo es contar con una base metodológica de la asociación de los hallazgos por imagen y el comportamiento en las fases diagnósticas de la patología prostática.

Dirigir toma de biopsias guiada por ultrasonido después de realizar la RM.

El realizar de primera instancia la RM de próstata y así dirigir la toma de biopsias tendrá un resultado más satisfactorio del procedimiento diagnóstico, tanto por imagen como histopatológico, con la posible reducción del número de biopsias o las ocasiones en que se interviene el paciente, lo cual tiene importantes implicaciones para el tratamiento inmediato y posterior para éstos últimos, evitando que el procedimiento sea más invasivo, ésto se traduce en reducir costos y mejor aún hacer un diagnóstico oportuno.

Existe un alto número de pacientes derechohabientes, militares retirados y desafortunadamente militares en el activo con sospecha de CaP. Se han desarrollado nuevas técnicas de estudio como la RM previa a la biopsia para identificar las lesiones sospechosas y dirigir la toma de muestras. Se debe demostrar la factibilidad de este método demostrando estadísticamente que es posible implementar formas de mejorar los métodos diagnósticos y menos invasivos.

Es factible realizar esta investigación ya que solo se requiere hacer una búsqueda de información de tipo observacional, retrospectiva a las RM realizadas durante el periodo del 1° de enero del 2015 al 31 de enero del 2020 y relacionarlas con el resultado de las biopsias endorrectales de

próstata realizadas a los mismos pacientes durante este rango de tiempo.

VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La secuencia de coeficiente de difusión aparente por RM, al ser una secuencia más específica para la ZP, es un excelente estudio para detectar el CaP, por eso resulta relevante establecer adecuada y oportunamente ésta asociación entre dicha secuencia y los hallazgos histopatológicos derivados de las biopsias guiadas por US en pacientes con elevación del antígeno prostático específico.

El diagnóstico de CaP a diferencia de otros tumores requiere de una prueba diagnóstica invasiva: la biopsia prostática. Anteriormente se realizaban biopsias en la cual se obtenían muestras de diferentes segmentos de la próstata de manera homogénea, se caracterizaban por una tasa de detección baja, del 38-50%¹⁻⁴ en una primera biopsia, del 10-35%⁵⁻¹⁰ en una segunda biopsia y <10% en una tercera⁶. Estos resultados se traducen en un valor predictivo negativo bajo, dado que hasta un 30% de pacientes tenían una primera biopsia negativa.²⁷

El resultado negativo es poco concluyente ya que estos pacientes seguirán bajo la sospecha de CaP y serán sometidos a biopsias subsecuentes, al no poder excluir un cáncer ante la ausencia de visualización de la glándula.

Actualmente no existe un reporte estadístico institucional sobre la importancia de la correlación entre los hallazgos por imagen (RMmp de próstata) adquiriendo el coeficiente de difusión aparente y los resultados de histopatología derivado de la realización de una biopsia guiada por ultrasonido posterior a la adquisición de imágenes de RMmp y su estadificación por el sistema PI-RADS, considerando que el procedimiento es el ideal para brindar un diagnóstico confiable y oportuno en estos pacientes; prestigio institucional, y confianza en el paciente y una mejor calidad de

vida en éste último ya que disminuye de forma considerable las pruebas invasivas para el diagnóstico de esta patología.

Derivado de esto, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe correlación entre el valor del Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) por Resonancia Magnética y los hallazgos histopatológicos en pacientes con elevación del Antígeno Prostático Específico desde el 1° de enero del 2015 al 31 de enero del 2020, en el Centro Médico Naval?

Es factible realizar esta investigación ya que solo se requiere hacer una búsqueda de información de tipo observacional retrospectiva a las resonancias realizadas durante el periodo del 1° de enero 2015 al 31 de enero del 2020 y relacionarlas con el resultado de las biopsias endorrectales de próstata realizadas a los mismos pacientes durante este rango de tiempo.

VII. HIPÓTESIS.

Existe correlación entre el coeficiente de difusión aparente (ADC) por RM y los hallazgos histopatológicos en pacientes con elevación del antígeno prostático específico en el Centro Médico Naval.

VII. OBJETIVOS.

A) OBJETIVO GENERAL.

Determinar si existe correlación entre el coeficiente de difusión aparente (ADC) por RM y los hallazgos histopatológicos en pacientes con elevación del antígeno prostático específico en el Centro Médico Naval.

B) OBJETIVOS ESPECIFICOS.

A. Recabar y reportar los resultados de la clasificación PI-RADS comparándolos con los resultados histopatológicos de biopsias de próstata.

B. Recabar y reportar los

valores del mapa de ADC en la secuencia de difusión.

C. Recabar y reportar el resultado histopatológico de la biopsia de próstata y realizar la correlación con los estudios de imagen (RM) de los resultados.

IV. DISEÑO DEL ESTUDIO.

A. Tipo de estudio.

Ñ Analítico.

Ñ Observacional.

Ñ Transversal.

Ñ Retrospectivo.

B. Ubicación temporal y espacial.

Estudio será realizado en el Centro Médico Naval en el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de enero del 2015 al 31 de enero del 2020.

C. Población de estudio.

Pacientes militares en el activo, militares retirados y derechohabientes que presenten elevación del antígeno prostático específico, que cuenten con estudio de RM de próstata y que cuenten con estudio histopatológico de biopsia prostática.

D. Tipo de muestreo.

No se contempla la realización o toma de una muestra para el presente estudio. Se considera que corresponderá a un censo a los expedientes clínicos; ya que, en este estudio incluirá a toda la población de pacientes en los que se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión en el periodo comprendido del 1° de enero del 2015 al 31 de enero del 2020.

E. Cálculo del tamaño de la muestra

En la realización de este estudio se contemplará la población total de los pacientes que presentaron elevación del antígeno prostático específico y que cuenten con estudio de RM de próstata y reporte de estudio histopatológico de biopsia prostática en el periodo del 1° de enero del 2015 al 31 de enero del 2020.

F. Criterios de inclusión

1. Pacientes que contaran con Antígeno Prostático Específico elevado.
2. Pacientes a los que se les realizó resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) de próstata y adquisición del coeficiente de difusión aparente (ADC).
3. Pacientes que contaran con resultado histopatológico de biopsia prostática.
4. Pacientes derechohabientes, militares en activos y retirados de este Hospital.

G. Criterios de exclusión

1. Pacientes que no contaran con reporte histopatológico.
2. Pacientes que no contaran con resonancia magnética multiparamétrica de próstata.
3. Pacientes que no contaran con antígeno prostático

J. Diseño estadístico.

tico específico previo a la realización de labiopsia.

H. Criterios de eliminación.

1. Pacientes que no se encontraran en la base de datos del sistema HIS del CEMENAV.
2. Antecedente de biopsia prostática reciente (menos de tres meses antes del examen).
 1. Operacionalización de las variables.
 - a) Variables independientes.
 1. Resultados Histopatológico de las biopsias de próstata.
 - b) Variables dependientes.
 1. Niveles de Antígeno Prostático Específico.
 2. Hallazgos por imagen (RM secuencia de difusión).

Cuadro de Operacionalización de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CODIFICACIÓN
Resultados histopatológicos	Clasificación histopatológica de la lesión prostática	Reporte por el servicio de Patología Oncológica	Cualitativa continua	Clasificación histopatológica de las lesiones
Asociación de los resultados por imagen histopatológicos.	Puntuación de la escala de PI-RADS y el resultado histopatológico.	Reporte de la Escala de PI-RADS comparado con el reporte histopatológico de próstata.	Cuantitativa continua	PI-RADS: Grados 1-5. Tipo histológico de lesión de próstata.
Asociación del Valor de PSA con los resultados por imagen histopatológicos	Valor de PSA en mg/ dl en todos los pacientes.	Definidas por la GPC para sospecha de Ca de próstata.	Cuantitativa continua	Valor de PSA en mg/dl.
Valor de ADC	El movimiento de las moléculas de agua en los tejidos biológicos.	Valor obtenido por el equipo de RM posterior a la colocación del ROI en la zona de interés.	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. $<1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 2. $>1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Los datos obtenidos se someterán a un análisis estadístico que implica la construcción de gráficas, tablas y análisis tomando como referencia las medias de tendencia central, de dispersión y porcentajes de los resultados obtenidos, que irán de acuerdo con los diferentes criterios que se contemplaron para su desarrollo. Los criterios corresponden a los diagnósticos descritos en los apartados anteriores. La correlación entre las variables se realizará a través de la prueba de SPEARMAN/KAPPA. Los análisis estadísticos se llevarán a cabo con el paquete estadístico SPSS v.25.0., IBM Corp. Released 2017. IBM. SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY.

K. Material y métodos.

Visión general. Se llevará a cabo la revisión de los expedientes del servicio de imagenología de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Una vez obtenida la lista final de expedientes, se revisará aquellos expedientes que cumplan con los criterios de selección. De cada uno de los expedientes, se recolectará la información establecida en las variables para realizar el llenado de la hoja de recolección de datos y posterior análisis estadístico.

A todos los pacientes se les efectuó un estudio por resonancia magnética, con secuencias T2 y de difusión (DWI). El estudio completo consistió en proyecciones coronal T2, sagital T2, transversal T2 y transversal DWI, en equipo MagnetomAvanto, Siemens (1,5T), con bobina phased array pélvica. Con las imágenes en DWI se obtuvo un mapa ADC, en el cual se midieron los coeficientes aparentes de difusión de las zonas de interés de la glándula prostática.

Protocolo de imágenes. Todas las RM se realizaron con Máquina de 1,5T (MagnetomAvanto, Siemens) con bobina phased array pélvica. El protocolo de RM de la pelvis incluyó imágenes sagital, axial y coronal turbo spin eco ponderadas en T2, imágenes coronales turbo spin eco ponderadas en T1, imágenes con supresión de grasa axial turbo spin eco ponderadas en T1, imágenes axiales ponderadas

por difusión (valor b 0, 1000 y 2000 s/mm²) con mapa ADC e imágenes ponderadas en T1 sagital, coronal.

Sujetos a estudio. Se revisó de manera retrospectiva una serie inicial de 92 pacientes varones remitidos para un estudio de RMmp de próstata durante un periodo de tiempo de 5 años, desde enero del 2015 hasta enero del 2020. El motivo para la realización de la exploración de RM en todos los casos fue la sospecha clínica de cáncer de próstata ante una elevación del PSA (superior a 4 ng/ml).

Todos los pacientes firmaron el documento de consentimiento informado vigente para el estudio de RMmp de próstata. La recogida de datos para este trabajo se realizó de forma exclusiva con la información obtenida dentro de nuestro protocolo de estudio rutinario de RMmp de próstata bajo indicación médica.

El presente trabajo de investigación cuenta con la autorización del Comité de Ética en Investigación de éste CEMENAV.

Interpretación de la imagen. Todas las imágenes de RMmp de los estudios se almacenaron en el sistema de archivo y transmisión de imágenes (PACS, Picture Archiving and CommunicationsSystem) de WebDiagRX x64. Los estudios se interpretaron en las estaciones de trabajo del servicio de Radiología.

La interpretación de los estudios de RMmp se realizó por un radiólogo con 15 años de experiencia en el área de RM. La interpretación de la RMmp se realizó retrospectivamente sin conocimiento de los datos clínicos ni de la ausencia o presencia de tumor. En los casos con resultado de anatomía patológica positiva para tumor se desconocía, por tanto, la existencia de éste y su localización, así como las características de grado Gleason, número y porcentaje de cilindros afectos y/o volumen tumoral.

Se realizó un primer análisis cualitativo de las imágenes y posteriormente un posproceso de las

imágenes de Difusión para el análisis cuantitativo, como se detallará posteriormente.

Análisis cualitativo. Inicialmente se valoró la secuencia T1 para descartar la presencia de restos hemorrágicos que pudieran ocasionar problemas de interpretación de las imágenes.

A continuación, se valoraron de forma conjunta las secuencias T2 junto con las secuencias de DWI y su correspondiente mapa ADC. Para ello se empleó el sistema PI-RADS V2 que se detalló en el apartado Introducción. Siguiendo este sistema se puntuó las lesiones identificadas con una categoría final del 1 a 5, en función del grado de sospecha de CaP clínicamente significativo, siendo 1 muy baja y 5 muy alta.

Con la finalidad de simplificar la localización de las lesiones se empleó el mapa de 16 regiones propuesto en las recomendaciones de la reunión de consenso Europeo sobre la RM de próstata en 2011. La próstata se divide en tres niveles en el plano craneocaudal en la secuencia potenciada en T2, designados como base, medio y ápex. Cada uno de estos niveles se subdivide por una línea horizontal según su localización anterior y posterior. En los niveles medio y base la zona posterior se subdivide según su lateralidad. Quedan por tanto 6 regiones en localización anterior (a) y 10 regiones en localización posterior (p) (*Figura 26*). Para cada paciente se registró la localización de la lesión y el número de regiones afectadas por la lesión.

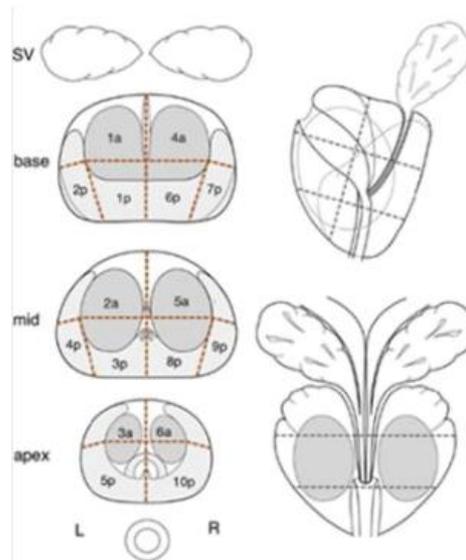


Fig. 26. Mapa de 16 regiones propuesto en las recomendaciones de la reunión de consenso Europeo sobre la RM de próstata.

Según lo establecido en el documento PI-RADS V2 deben informarse hasta un máximo de 4 hallazgos con una categoría PI-RADS 4 o 5 localizándolos en el Mapa de regiones prostáticas, y debe identificarse la lesión dominante intraprostática (Index). En nuestro caso, los estudios que presentaban un hallazgo PI-RADS 4 o 5, coexistían con uno, varios o ningún hallazgo PI-RADS menor o igual de 3. En estos casos el hallazgo PI-RADS 4 o 5 fue considerado como lesión dominante al no existir otro hallazgo de similar categoría, y se identificó en el mapa de regiones. No se notificaron ni registraron en el mapa de regiones los hallazgos PI-RADS menor o igual de 3. Estos estudios se consideraron RM positiva (RM+) para lesión dominante (Index), es decir, con alta o muy alta sospecha de CaP clínicamente significativo.

En los estudios donde no se observó ningún hallazgo PI-RADS 4 o 5, se evidenciaron uno o varios hallazgos PI-RADS menor o igual de 3, pero estos hallazgos no se notificaron ni registraron en el mapa de regiones. Estos estudios se consideraron RM negativa (RM-) para lesión dominante (Index), es decir, con baja o muy baja sospecha de CaP clínicamente significativo o estudio negativo para sospecha de tumor.

Análisis cuantitativo. Postproceso y cálculo de biomarcadores de imagen. Cada caso analizado previamente de forma cualitativa en la estación de trabajo se evaluó a continuación en nuestro equipo de RM. Para ello, se exportaron las imágenes de la secuencia T2 y de Difusión en formato DICOM (Digital Imaging and

Communications in Medicine) y se cargaron en la herramienta de análisis avanzado de la Difusión en el equipo de RM, para el posproceso y cálculo de los parámetros de difusión convencional ADC (mm^2/s) y de Difusión. (Figura 27)

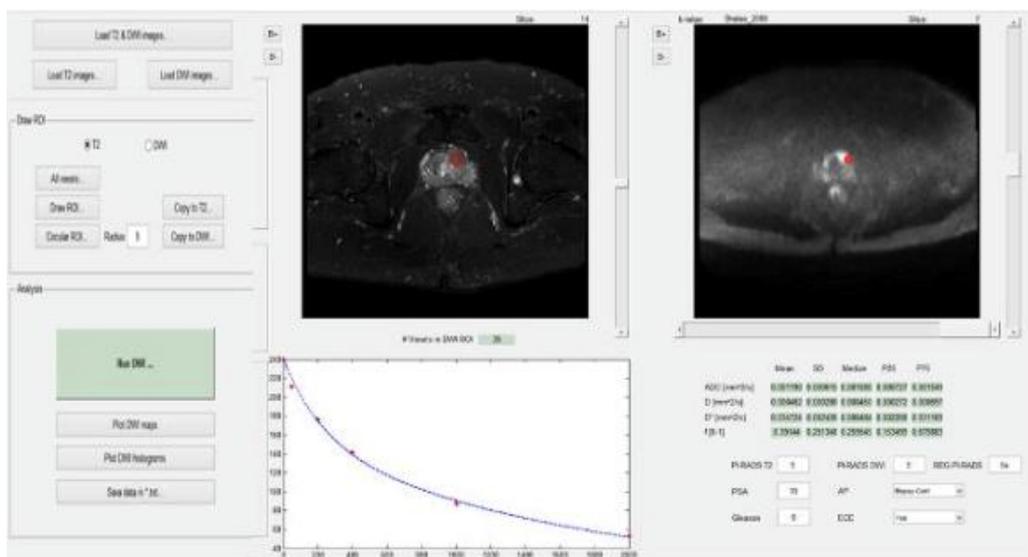


Fig.27. Captura de pantalla de la herramienta. Mediante la interfaz de usuario se seleccionan las opciones deseadas según el análisis a realizar. Se visualizan conjuntamente en un plano transversal la secuencia T2 (izquierda) y DWI (derecha).

La herramienta nos permite trabajar con altos valores de b, necesario para eliminar el efecto de brillo por T2 (contaminación T2 o “T2 shine through”). Para el ajuste monoexponencial y la obtención del mapa ADC se necesitan como mínimo 2 valores de b. Los valores de b que hemos empleado son: 0, 50, 200, 400, 1000, 2000 s/mm^2 .

Mediante el empleo de esta herramienta para el posproceso de imagen ha sido posible la cuantificación de parámetros de difusión convencional con modelo monoexponencial (ADC). El análisis de las imágenes se puede realizar de dos formas: bien calculado sobre una región de interés (ROI) o bien en un cálculo píxel por píxel generando los mapas paramétricos; en nuestro estudio, empleamos únicamente la

modalidad del cálculo sobre una región de interés (ROI).

Análisis de la señal sobre una región de interés (ROI). Desde la interfaz se selecciona un área de interés (ROI circular) que el radiólogo posiciona en una de las secuencias sobre la región a considerar y se puede trasladar (corregistro) de forma automática a la otra secuencia. Habitualmente la ROI se posicionó en la secuencia de difusión en las áreas con mayor restricción, y en los casos en que no se objetivó clara restricción de la difusión se empleó la secuencia T2 para el posicionamiento de la ROI seleccionando aquellas áreas que mostraban marcada hipointensidad de señal en esta secuencia.

Los criterios para definir tumor y no tumor para el posicionamiento de la ROI fueron:

J

J Se definió lesión tumoral como aquella con una hiperseñal en secuencia de difusión con b alto (2000 s/mm^2) e hiposeñal en el mapa ADC, coincidiendo además en localización con resultado de tumor en la anatomía patológica.

J Se definió como zona contralateral sana aquella con ausencia de hiperseñal en secuencia de difusión con b alto (2000 s/mm^2) y de hiposeñal en el mapa ADC, coincidiendo en localización con resultado negativo en la anatomía patológica.

La ROI se posicionó en el interior de cada lesión sospechosa haciéndola del mayor tamaño posible pero tratando de evitar la contaminación del tejido normal adyacente. Por tanto, se evitaron las zonas del margen del tumor, la cápsula prostática y la uretra. La ROI elegida fue de forma circular, con un área de 1 cm^2 . Siempre se excluyeron áreas de hemorragia en estas mediciones. En todas las lesiones sospechosas evaluadas, la ROI se obtuvo tres veces en el mismo sitio, y posteriormente se promediaron los valores para el análisis de los datos.

Como resumen, para el posicionamiento de la ROI de una forma más precisa se disponía por parte del observador del resultado, positivo o negativo, para tumor de la biopsia o de la pieza de prostatectomía radical, pero no del grado Gleason ni del número o porcentajes de cilindros positivos o del volumen tumoral. El motivo de realizarlo con esta sistemática se justifica en la aleatoriedad de posicionar una ROI en estudios analizados cualitativamente de forma visual, con resultados

en ocasiones de RM negativa sin lesión dominante. Nuestro objetivo de adquirir datos cuantitativos que permitan discriminar áreas sospechosas no pueden basarse únicamente en las zonas analizadas cualitativamente de una manera exclusivamente visual. Además, tenemos que adquirir los datos cuantitativos asegurándonos de analizar también el lado sano sin tumor en la muestra.

J En los estudios con RM positiva (RM+) para lesión dominante (Index) por hallazgo PI-RADS 4 o 5, la ROI se posicionó en esa misma zona.

J En los estudios con RM negativa (RM-) para lesión dominante (Index) por hallazgo de uno o varios PI-RADS inferior o igual a 3 se revisó la anatomía patológica:

a. Si la anatomía patológica fue positiva para tumor, se posicionó una ROI del mayor tamaño posible, abarcando la misma región del mapa de la próstata con confirmación histológica de tumor. (*Figura 28*)

b. Si la anatomía patológica fue negativa, se posicionó una ROI en alguna región del mapa de la próstata en una zona que fuera de fácil acceso a la biopsia. (*Figura 29*)

En todos los casos se obtuvieron dos ROIs del mismo tamaño: uno de la zona sospechosa o de la zona de interés según la anatomía patológica, y otro de la zona contralateral sana. En los casos negativos para tumor, también se analizaron dos ROIs del mismo tamaño a ambos lados de la próstata en zonas de fácil acceso a la biopsia. Al disponer de la ROI contralateral, en el análisis posterior podemos determinar la ratio (tumor/contralateral sano).

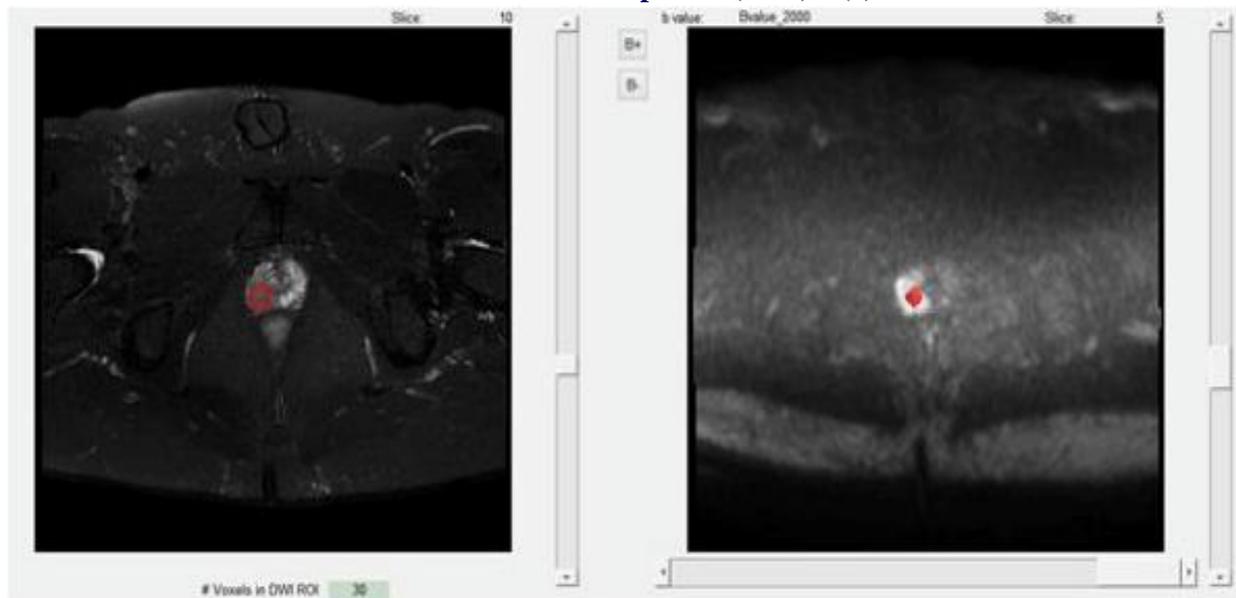


Fig. 28. Ejemplo del posicionamiento de la ROI (círculo rojo). ROI en paciente con RM positiva (RM+) para lesión dominante (Index) en ZP derecha por hallazgo PI-RADS 5. La ROI se posicionó en esa misma zona.

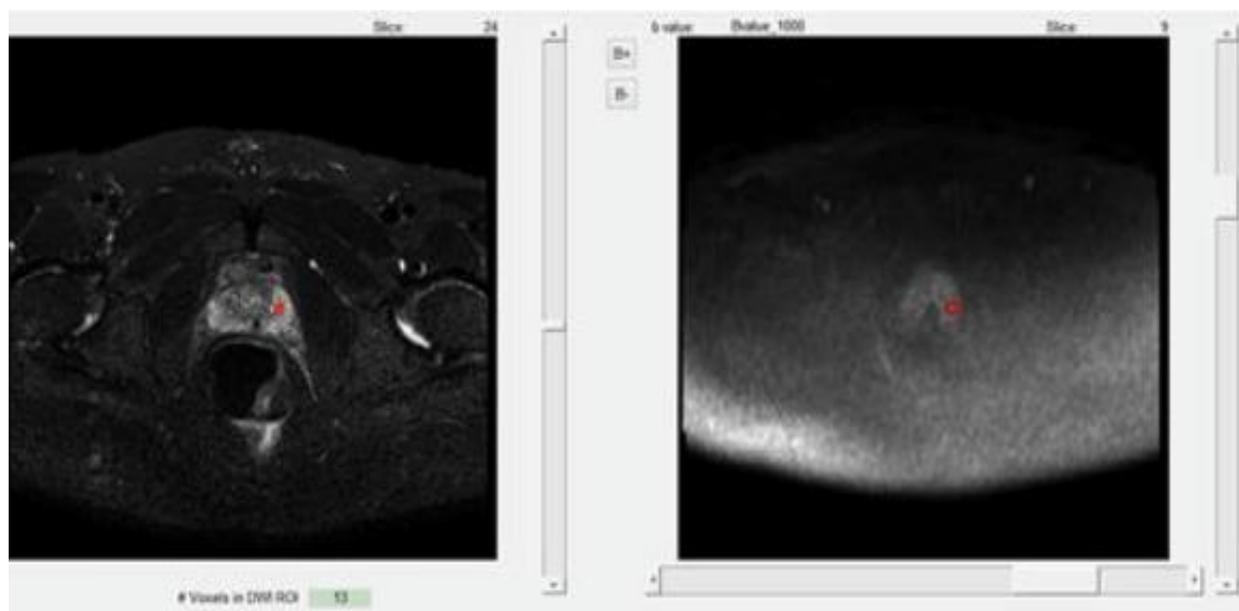


Fig. 29. Ejemplo del posicionamiento de la ROI (círculo rojo). ROI en paciente con RM negativa (RM-) para lesión dominante (Index) en ZP heterogénea con varias zonas PI-RADS menor o igual 3. La revisión de la anatomía patológica fue positiva para CaP. Se intentó abarcar la misma región del mapa de la próstata donde había confirmación histológica de tumor.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según las consideraciones hechas por el artículo 17 de la Ley General de Salud, esta investigación está clasificada en su apartado I, clasificándola como investigación sin riesgo. Así mismo, se

apega a lo establecido en la Declaración de Helsinki, código de Nuremberg y Declaración de Ginebra. En todos los casos se firmó consentimiento bajo información para los estudios de RM de próstata, así como para la realización de la biopsia prostática.

El estudio garantiza los aspectos bioéticos inherentes a los estudios de investigación clínica como son confidencialidad de la información obtenida, principio de autonomía de los sujetos participantes, principio de beneficencia y consentimiento informado, sin tener conflicto de intereses y permitiendo el acceso a documentos y fuente en caso de ser solicitado por autoridades normativas.

El uso de datos será exclusivamente para fines estadísticos, y a los cuales solo tendrá acceso el autor de este proyecto.

X. RESULTADOS

En 92 casos totales registrados la edad promedio fue de 64.4 +/- 7.1 (Rango 50-79) años. Dentro del total de los casos, 32 (34.8%) fueron adenocarcinomas de tipo acinar, seguido de las hiperplasias de células basales (25.0%), atrofia acinar (20.7%), T. Glandular S/Neoplasia 14.1% y neoplasia intraepitelial de bajo grado 5.4% (Gráfico 1). En conjunto, la prevalencia de lesiones malignas fue de 37/92 (40.2%) de las cuales el 86.4% fueron adenocarcinomas de tipo acinar.

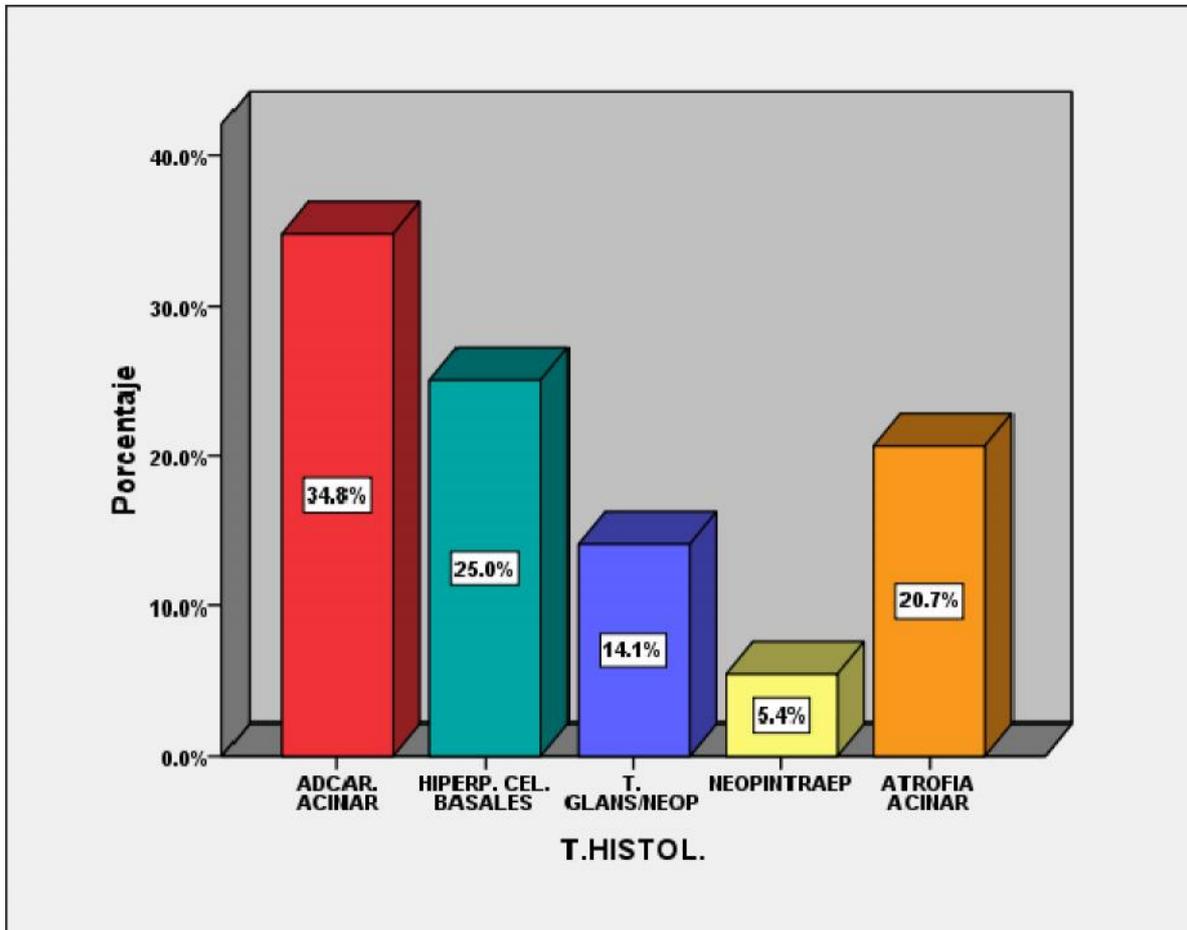


Gráfico 1. Clasificación histológica de los casos sospechosos de cáncer prostático que se les practicó biopsia.

Los valores medios del Antígenos Prostático Específico fueron de 10.0 +/- 7.0 ng/ml (Rango 3.4-54.2) con una distribución NO normal: Z de

Kolmogorov-Smirnov de 1.73 y $p = 0.005$. (Gráfico 2).

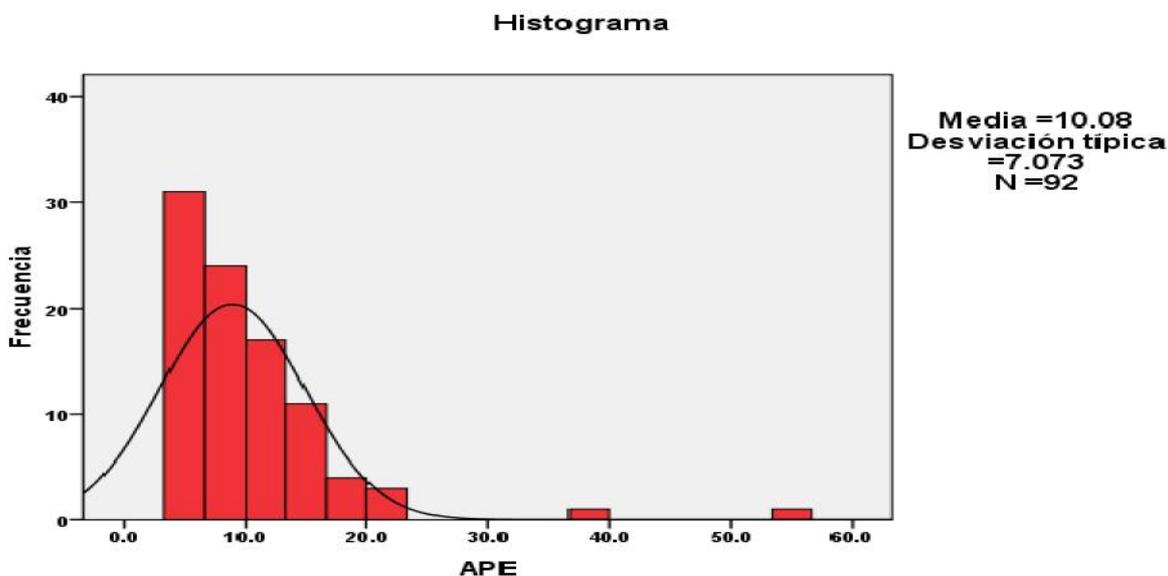


Gráfico 2. Distribución de los valores de APE en la muestra de 92 pacientes sospechosos de cáncer prostático que se les practicó biopsia.

Según la clasificación de Gleason en 30 pacientes consignados, 8 fueron clasificados en Gleason 6 (26.7%), 16 en Gleason 7 (53.3%) y 6 en Gleason

8 (20.0%), (Gráfico 3) que prácticamente el 73.3% de los adenocarcinomas diagnosticados fueron Gleason 7 a 8.

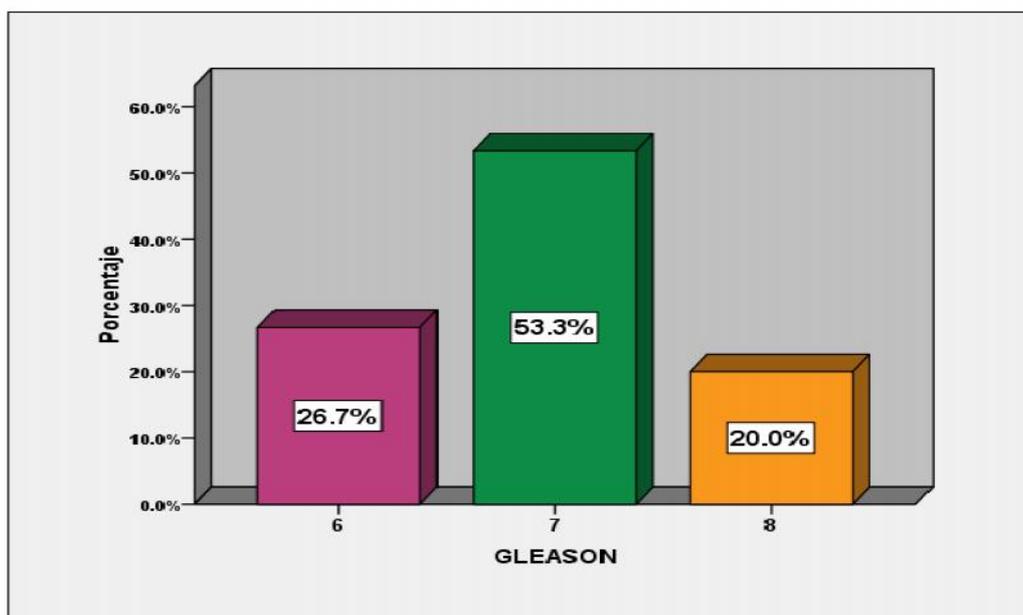


Gráfico 3. Distribución de casos de adenocarcinoma acinar según la clasificación de Gleason.

En 31 casos en los que reportó la zona de la biopsia y de los cuales 19 eran tumores malignos y 12 benignos, en 51.8% de las biopsias la localización fue en la ZP. El riesgo de malignidad fue 5.6 mayor (IC95% 1.1-27.0, $p = 0.02$ de

acuerdo a la razón de verosimilitud de chi cuadrada) cuando la localización fue ZP comparada con el conjunto de las otras zonas (Gráfico 4).

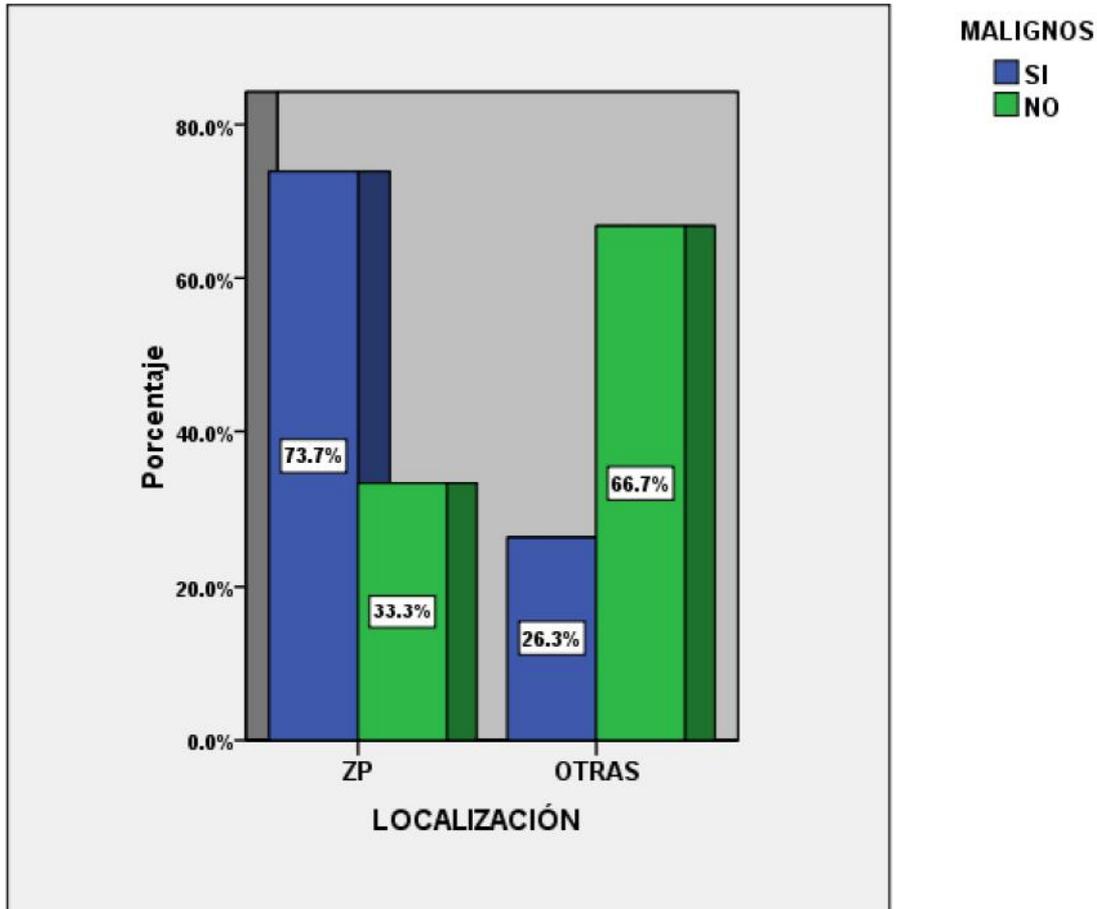


Gráfico 4. Asociación entre malignidad/benignidad y localización en la ZP de la próstata.

En términos globales la edad correlacionó con los valores de APE con un coeficiente rho de Spearman de 0.212 ($p = 0.04$) que indica: a mayor

edad corresponde mayores niveles de APE (Gráfico 5).

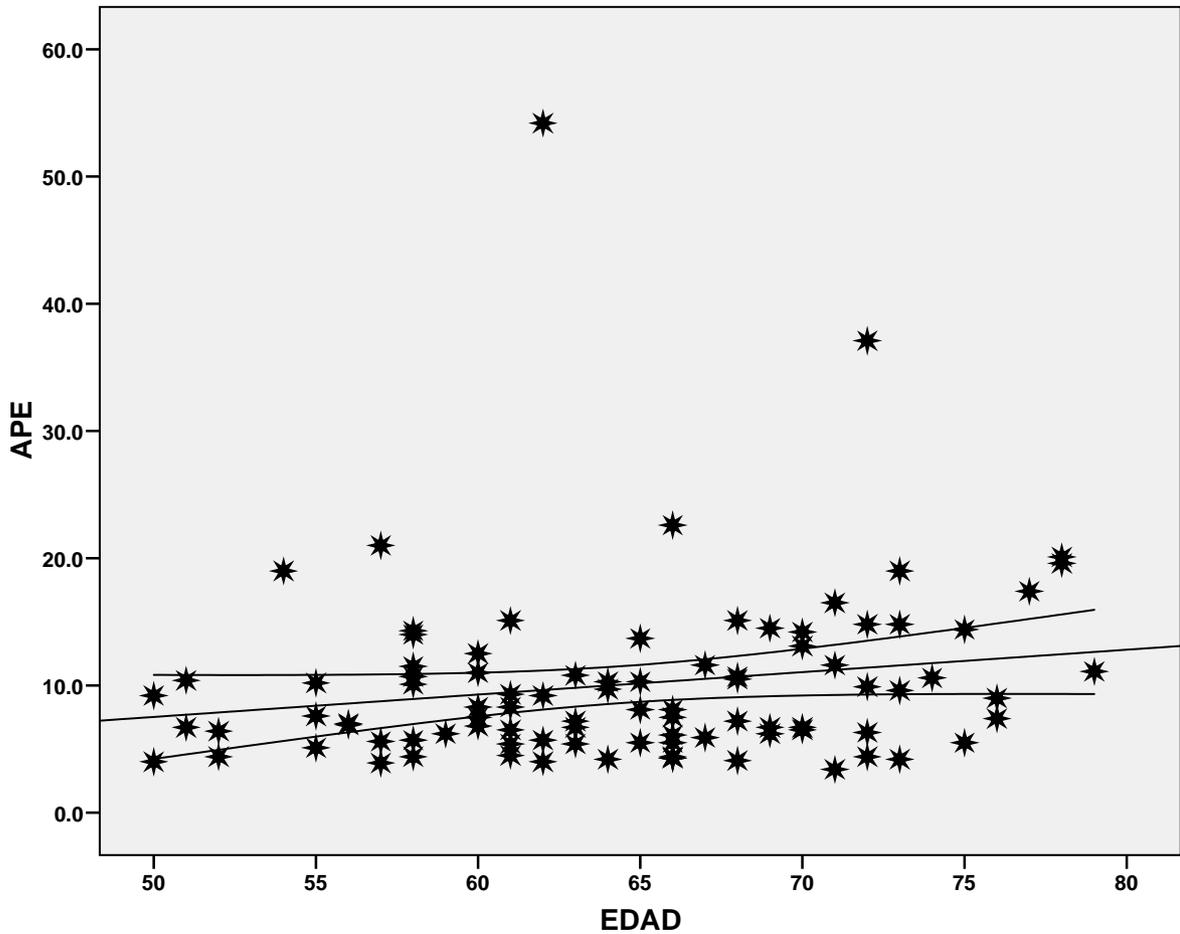


Gráfico 5. Correlación edad con APE de pacientes sospechosos de cáncer prostático que se les realizó biopsia.

APE y ADC tuvieron una correlación muy baja ($r = -0.04$, $p = 0.64$ o $\rho = -0.01$ con $p = 0.85$) tal como se puede observar en el Gráfico 6.

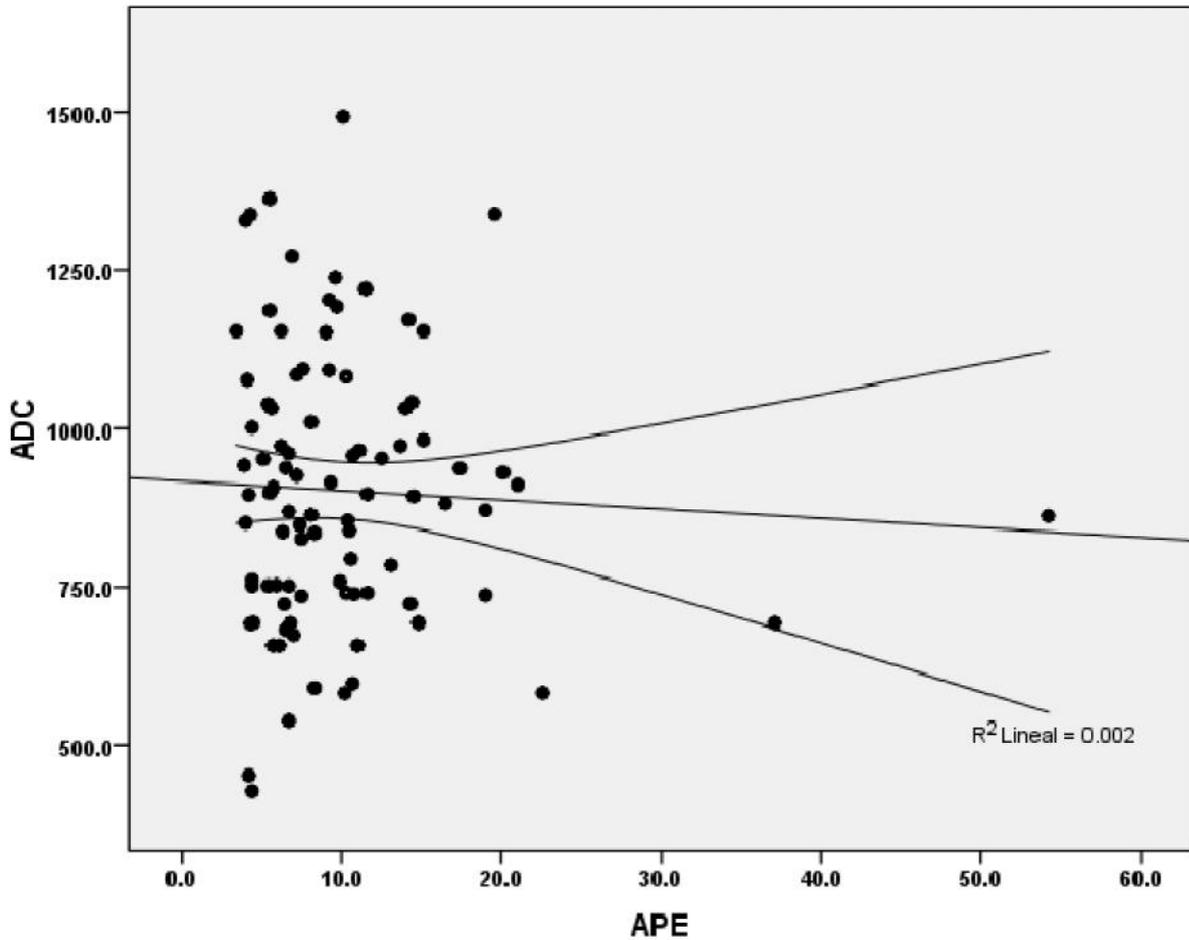


Gráfico 6. Correlación entre APE y ADC de pacientes con sospecha de cáncer de próstata.

Según la clasificación PI-RADS, 43.5% de los casos eran categoría 4 y 38.8% categoría 3 (nótese que las categorías 3-4 agrupan el 82.3% de todos los casos) y sólo 9.4% eran categoría 5 (Gráfico 7).

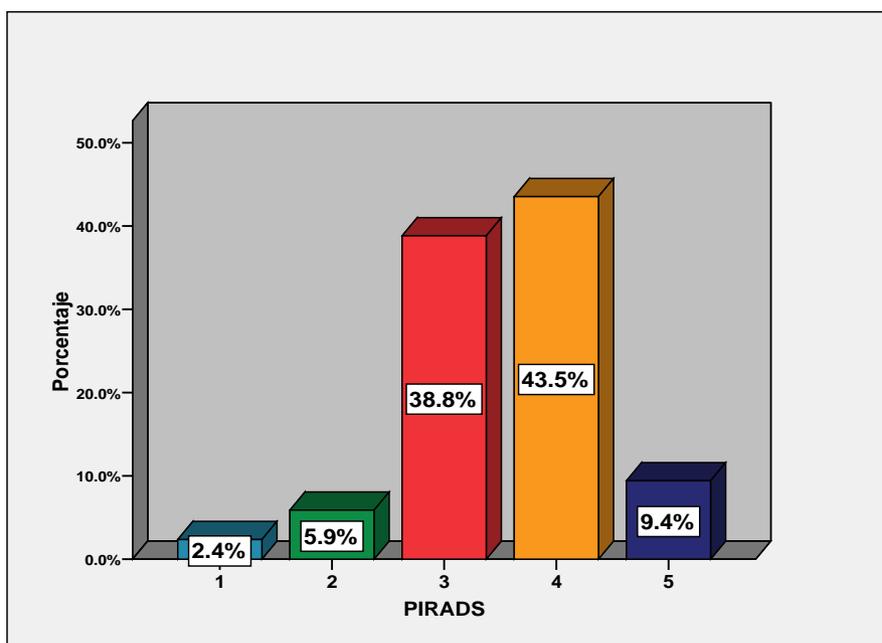


Gráfico 7. Distribución de casos según la clasificación PI-RADS de pacientes sospechosos de carcinoma prostático que se les practicó biopsia.

Según los tipos histológicos identificados (Tabla 6) no se observan diferencias significativas en las medias de edad ($p = 0.66$) de acuerdo al análisis de varianza de un factor (Nota: La edad tuvo una distribución normal con una Z de Kolmogorov-Smirnov de 0.55 y $p = 0.91$). Las medias del antígeno prostático específico fueron más elevadas en los casos de adenocarcinoma acinar (12.9 ng/ml), seguida de los casos con neoplasias

intraepiteliales (9.9 ng/ml); el contraste no paramétrico de Kruskal-Wallis para muestras independientes, no diferenció significativamente los rangos del APE según el tipo histológico ($p = 0.17$). En cambio, los niveles medios de ADC son significativamente diferentes siendo más bajo en los adenocarcinomas y elevado en las neoplasias intraepiteliales y en las atrofas acinares ($p = 0.0001$).

		N	Media	Desviación típica	p
Edad	ADENOCAR. ACINAR	32	65.34	6.973	0.66
	HIPERP. CEL. BASALES	23	65.26	7.066	
	T.GLANS/NEOP	13	62.46	6.591	
	NEOP. INTRAEPITELIAL	5	65.40	8.503	
	ATROFIA ACINAR	19	63.26	7.694	
Total		92	64.49	7.114	
APE	ADENOCAR. ACINAR	32	12.816	10.3895	

	HIPERP. CEL. BASALES	23	9.100	4.1222	0.17
	T.GLANS/NEOP NEOP. INTRAEPITELIAL	13	9.046	4.2096	
	ATROFIA ACINAR	5	9.920	2.6565	
		19	7.389	3.1459	
	Total	92	10.076	7.0728	
ADC	ADENOCAR. ACINAR	32	763.903	128.1149	0.0001
	HIPERP. CEL. BASALES	23	942.130	217.0759	
	T.GLANS/NEOP NEOP. INTRAEPITELIAL	13	979.308	201.6199	
	ATROFIA ACINAR	5	1031.600	258.2543	
	Total	19	1000.421	229.1209	
	92	902.292	215.8052		

Tabla 6. Comparación de medias de la edad, APE y ADC según los hallazgos histológicos de pacientes sospechosos de cáncer prostático.

Comparados los casos malignos versus los benignos, véase (Tabla 7) que la media de APE de los malignos es de 12.4 ng/ml contra 8.4 ng/ml de los benignos ($p = 0.02$), en tanto que las de ADC

es de 800.0 en los malignos contra 971.0 de los benignos ($p = 0.0001$). Nótese que las medias de edad no son significativamente diferentes ($p = 0.34$).

Estadísticos de grupo

TIPO HISTOLOGICO		N	Media	Desviación típ.	p
APE	MALIGNO	37	12.424	9.7335	0.02
	BENIGNO	55	8.496	3.8495	
ADC	MALIGNO	37	800.078	173.6444	0.0001
	BENIGNO	55	971.055	215.4211	
Edad	MALIGNO	37	65.35	7.064	0.34
	BENIGNO	55	63.91	7.152	

Tabla 7. Comparación de medias de la edad, APE y ADC según los casos malignos y benignos de pacientes sospechosos de cáncer prostático.

Los resultados histopatológicos comparados con la clasificación PI-RADS tuvieron una correlación lineal por lineal con chi cuadrada de 4.6 ($p = 0.03$) y una correlación tau-b de Kendall ordinal por ordinal con un coeficiente de -0.200 ($p =$

0.03). Nótese (Tabla 8) que el 63.3% de los casos de adenocarcinomas acinar se concentraron en las categorías 4-5 de PI-RADS, sólo superados por los casos de atrofia acinar ya que en los niveles 4-5 estuvieron el 67.7% de los casos.

Tabla de contingencia PI-Rads * TIPOHISTOLÓGICO

			TIPO HISTOLÓGICO					Total
			Adenocarcinoma Acinar	Hiperplasia Céls. Basales	Atrofia Acinar	T. Glandular S/Neoplasia	Otros	Adenocarcinoma Acinar
PI-RADS	1	Recuento	0	0	1	1	0	2
		% de TIPO HISTOLÓGICO	0.0%	0.0%	6.7%	9.1%	0.0%	2.4%
	2	Recuento	2	1	0	1	1	5
		% de TIPO HISTOLÓGICO	6.7%	5.0%	0.0%	9.1%	11.1%	5.9%
	3	Recuento	9	9	4	6	5	33
		% de TIPO HISTOLÓGICO	30.0%	45.0%	26.7%	54.5%	55.6%	38.8%
	4	Recuento	13	10	9	3	2	37
		% de TIPO HISTOLÓGICO	43.3%	50.0%	60.0%	27.3%	22.2%	43.5%
	5	Recuento	6	0	1	0	1	8
		% de TIPO HISTOLÓGICO	20.0%	0.0%	6.7%	0.0%	11.1%	9.4%
Total	Recuento	30	20	15	11	9	85	
	% de TIPO HISTOLÓGICO	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 8. Correlación entre resultados histopatológico y la clasificación PI-Rads en pacientes sospechosos de cáncer prostático.

Las razones de probabilidad de malignidad según los estratos de ADC se pueden observar en la tabla 9. En los casos >930.0 unidades de ADC la razón de probabilidad de cáncer de próstata es apenas de 0.2 o muy baja, de 930-723.0 unidades

la probabilidad de cáncer aumenta a 1.4 y es la zona de incertidumbre, de 693.0-598.0 es 3.0 veces más probable que sea maligno que benigno y por debajo de 591.0 hasta 428.0 es 7.5 veces más probable que sea cáncer.

ADC	Tumores de próstata		Razón de probabilidad
	Malignos (n = 37)	Benignos (n = 55)	
>930.0	6 (16.2%)	32 (58.1%)	0.2
930.0-723.0	18 (48.6%)	18 (32.7%)	1.4
693.0-598.0	8 (21.6%)	4 (7.2%)	3.0
591.0-428	5 (13.5%)	1 (1.8%)	7.5

Tabla 9. Razones de probabilidad de cáncer de próstata según puntos de corte de los valores de ADC.

Comparadas las variables de edad, APE y ADC según la escala de Gleason (30 casos de adenocarcinoma acinar) no se observan diferencias significativas en las medias (Tabla 10).

		N	Media	Desviación típica	p
Edad	6	8	67.88	6.707	0.28
	7	16	63.50	6.481	
	8	6	67.50	9.050	
	Total	30	65.47	7.162	
APE	6	8	10.513	6.3600	0.66
	7	16	14.631	13.2170	
	8	6	11.883	7.5311	
	Total	30	12.983	10.6457	
ADC	6	8	771.163	137.9713	0.50
	7	16	762.719	94.2961	
	8	6	698.517	173.3628	
	Total	30	752.130	123.0139	

Tabla 10. Comparación de medias de edad, APE y ADC según la clasificación de Gleason en pacientes sospechosos de cáncer prostático.

De acuerdo con la escala de PI-RADS, en los 30 casos de adenocarcinoma acinar tampoco hay diferencias en edad, APE y ADC (Tabla 11). La p son: Edad ($p = 0.76$), APE ($p = 0.47$) y ADC ($p = 0.76$).

		N	Media	Desviación típica	p
Edad	1	2	66.00	1.414	0.76
	2	5	60.60	1.817	
	3	33	64.70	8.308	
	4	37	65.00	6.151	
	5	8	65.50	8.652	
	Total	85	64.69	7.076	
APE	1	2	8.550	4.3134	0.47
	2	5	11.320	3.8271	
	3	33	9.112	4.8925	
	4	37	9.854	8.8195	
	5	8	14.388	10.0206	
	Total	85	10.048	7.3515	
ADC	1	0	0.0	0.0	0.76
	2	2	731.350	11.2430	
	3	9	724.567	161.8671	
	4	13	780.215	125.0775	
	5	6	739.550	67.0352	
	Total	30	752.130	123.0139	

Tabla 11. Comparación de medias de edad, APE y ADC según la clasificación PI-RADS en pacientes sospechosos de cáncer prostático.

Finalmente, en los 30 casos de adenocarcinomas que tuvieron registrada la clasificación de Gleason, obsérvese (Gráfico 8) que del total de casos en Gleason 6 el 62.5% de ellos

correspondieron a un riesgo bajo en APE; de los Gleason 7 hasta 37.5% eran de riesgo medio en APE y de los Gleason 8 sólo 16.7% correspondieron a un riesgo alto en APE.

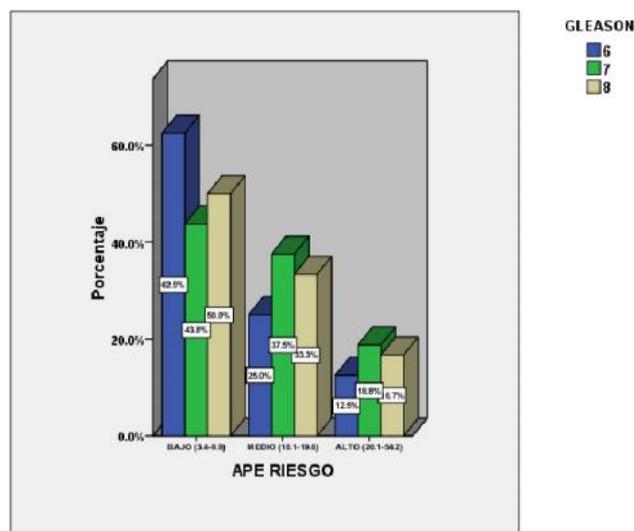


Gráfico 8. Estratificación de pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma acinar, según la valoración simultánea del riesgo de APE y la clasificación de Gleason.

XI. DISCUSIÓN

La tasa observada de 34.8% de CaP limitada al adenocarcinoma acinar de nuestro estudio concuerda con la citada por Bray F. et al.¹⁰ de 37.5%. De acuerdo con el estudio de Mousavi SM¹⁶ que estima que aproximadamente 85% de los CaP se presentan en mayores de 60 años, en nuestro trabajo el 75% de los casos de adenocarcinoma acinar fueron mayores de 60 años. Esta discrepancia de 10% (85-75%) puede deberse a que, como refieren Bray F et al, si la tasa de detección de CaP varía según el grado de desarrollo de los países que se comparen, ello también puede reflejarse en las proporciones de casos según la edad mayor o menor a los 60 años; pero, por otra parte, es importante destacar que en nuestro estudio 25% de los CaP se hayan detectado en pacientes entre 50-60 años lo cual confirma la observación de Bray F es cada vez más frecuente encontrar CaP en sujetos de 50 o menos años lo cual se ha relacionado con los niveles de desarrollo de los países e, incluso, entre las regiones de cada país. Como referimos en los antecedentes, en México la mayor frecuencia del CaP se observa en población residente en regiones con mejores condiciones socioeconómicas, asociado a comorbilidades relacionadas con mayor ingesta calórica en comparación con los estados del sur del país cuya tasa es sólo de 14%. No obstante, Bray F et al también señalan que las discrepancias epidemiológicas pueden depender de la escasa disponibilidad de herramientas para el screening y a la limitación de acceso a tratamientos efectivos en los países de bajo/medio IDH.

McNeal JE²⁸ refiere que entre 70-75% de los CaP se localizan en la zona periférica y 33.3% en otras zonas; en nuestro caso el porcentaje fue de 73.7% de CaP localizados en dicha zona. De hecho, pudimos observar que el riesgo de CaP localizado en la zona periférica fue 5.6 (IC95% 1.1-27.0, $p = 0.02$) mayor respecto a otras zonas y comparándolos con los tumores no malignos. De acuerdo con McNeal JE, la razón por la que los CaP se localizan más en esta zona es porque constituye aproximadamente el 70% del volumen prostático.

En relación a los valores del APE, el punto de corte de 4 ng/ml propuesto por Cooner y Catalona⁴⁸ sigue siendo controversial. De acuerdo con Arcangeli⁴⁹ valores menores de 4 ng/ml no implican ausencia de CaP ya que hasta 32% de pacientes con biopsia positiva están por debajo de esos valores y, por otro lado, 79% con valores mayores a 4 ng/ml corresponden a tumores no malignos. En nuestro trabajo sólo 1 paciente con CaP (2.7%) tuvo valores de APE por debajo de 4 ng/ml pero, en contraste, hasta 94.5% de los portadores de tumores no malignos tuvieron APE mayor a 4 ng/ml. En ambos casos, los valores discrepan significativamente con lo señalado por Arcangeli pero sin que cambie el sentido de que el punto de corte establecido por Cooner y Catalona debe ser seriamente revisado. Nosotros observamos que los pacientes con CaP tuvieron una media de 12.4 +/- 9.7 ng/ml de APE versus 8.4 +/- 3.8 ng/ml de los pacientes con tumores no malignos ($p = 0.02$); sin embargo, a través de una curva COR observamos que el mejor punto de corte serían 7.5 ng/ml que brinda una sensibilidad de 62.2% y una especificidad de 53.7% (área bajo la curva 0.635 +/- 0.06 y un IC95% de 0.51-0.75, $p = 0.02$), no obstante es evidente que los valores de APE difícilmente pueden ser concluyentes por sí mismos.

El problema diagnóstico con la clasificación PI-RADS también continúa en pie, en el sentido de que no hay un acuerdo universal para definir los CaP clínicamente significativos, aunque en el PI-RADS V2 los niveles 4-5 indican alta y muy alta probabilidad de CaP. En nuestro estudio la sensibilidad de PI-RADS 4-5 fue de 58.3% en relación a los resultados de la biopsia y la especificidad de los valores 1-3 fue de 51%. Ello, pese a que en términos globales la clasificación histológica correlacionó moderadamente con la clasificación por PI-RADS. Nuestros resultados confirman el bajo rendimiento diagnósticos de PI-RADS en nuestro medio. Sin embargo, al aplicar los criterios de riesgo de la Guía Europea de radiología Urogenital⁴¹ basada en clasificación de D'Amico⁴² observamos que 73.3% de los casos de CaP cayeron en los grados 7-8 de Gleason con un riesgo medio/alto y que, de acuerdo con Albertsen³⁵, hasta 73-93% de estos pacientes

podrían fallecer a los 15 años de seguimiento; por otra parte, los Gleason 6 sólo fueron 26.7% y, atendiendo lo referido por Albertsen el riesgo de fallecer en 15 años es de 8-14%. Lo importante es que de acuerdo con estos criterios de clasificación la mayoría de los pacientes con CaP detectado en el CEMENAV tienen elevado riesgo de fallecer en 15 años después del diagnóstico.

Ahora bien, analizando las debilidades diagnósticas de APE y PI-RADS nuestro estudio se enfocó en poner a prueba los valores del Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) cuyo rendimiento diagnóstico ha sido poco estudiado, pero con resultados alentadores. Desouza NM⁸ y Huadong M⁹ reportaron diferencias estadísticamente significativas de los valores de ADC para diferenciar CaP de tumores no malignos. Nuestro estudio concuerda con los resultados de estos autores ya que la diferencia de las medias entre los pacientes con CaP y aquellos con tumores no malignos fue significativa. Recuérdese que los primeros tuvieron una media de $800 \pm 173.6 \text{ mm}^2/\text{s}$ de ADC versus $971.0 \pm 215.4 \text{ mm}^2/\text{s}$ de los pacientes con tumores no malignos ($p = 0.0001$); a través de una curva COR el mejor punto de corte fueron $903.0 \text{ mm}^2/\text{s}$ para una sensibilidad de 78.4% y especificidad de 64.0% (área bajo la curva 0.74 ± 0.05 con un IC95% de 0.63-0.84, $p = 0.0001$). Los resultados específicos sobre cuál es el mejor punto de corte son difíciles de comparar ya que los valores b que se asumen para calcular el Coeficiente de Difusión Aparente dependen de cada grupo de investigadores y aún no hay un consenso internacional al respecto.¹⁵⁴⁻¹⁵⁸

XII. CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestros resultados y la discusión desarrollada, es evidente que la necesidad de reducir al máximo los estudios invasivos, como las biopsias repetidas de próstata para evitar falsos negativos, seguirá pendiente mientras no tengamos pruebas alternativas no invasivas de elevado rendimiento diagnóstico. No obstante, la secuencia de Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) al ser más específica para la zona

periférica en la que se detectaron la mayor parte de los casos de CaP, mejora el rendimiento diagnóstico comparado con el APE y las clasificaciones PI-RADS y Gleason, pero es insuficiente ya que, de acuerdo a la curva COR que calculamos, con el mejor punto de corte de $903.0 \text{ mm}^2/\text{s}$ de ADC la tasa de falsos negativos es de 21.6% aunque es casi cincuenta por ciento menor a la de PI-RADS cuya tasa de falsos negativos que observamos es de 41.6%.

Consideramos necesario continuar investigando el uso de ADC como marcador diagnóstico aumentando la muestra de pacientes incorporando un mayor número de casos de las diferentes patologías de la próstata tanto malignas como no malignas a fin de determinar con mayor rigor cuál es su mejor punto de corte de tal manera que eleve tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba.

XIII. RECOMENDACIONES

Conociendo la magnitud del problema sanitario al que nos enfrentamos como personal de sanidad ante el cáncer de próstata y considerando que existen métodos diagnósticos accesibles, seguros y el menor costo que ayudaran a la detección de cáncer agresivo, es de suma importancia aplicarlos en nuestro hospital, con la intención y objetivo de brindar un adecuado y oportuno manejo a los pacientes involucrados.

Nuestra recomendación es establecer y aplicar un protocolo diagnóstico para la detección de cáncer de próstata, el cual debe incluir la realización de una RMmpy obtener el valor del coeficiente de difusión aparente; realizar una adecuada interpretación por imagen de la clasificación PI-RADS y posterior a la realización de biopsia guiada por US, establecer su correlación para establecer un diagnóstico con mejores resultados y mayor peso diagnóstico.

Los resultados obtenidos en la investigación y la revisión de la literatura fundamentan la seguridad

de la realización de estos métodos diagnósticos de forma adecuada.

Considerar incluir RMmp en la vigilancia activa del cáncer de próstata con el propósito de la vigilancia activa para minimizar la morbilidad del tratamiento del cáncer de próstata en aquellos pacientes en los que se tenga la sospecha y se les diagnostiquen cualquier tipo de lesiones; en estos pacientes sería prudente llevar un control con una frecuencia de cada dos años, evitando con este seguimiento y vigilancia procedimientos invasivos innecesarios y disminuyendo la morbilidad asociada.

Estas recomendaciones deben ser consideradas ya que se encuentran en nuestro alcance y se demostró su alta efectividad diagnóstica.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas a propósito del día mundial contra el Cáncer, INEGI, comunicado de prensa núm. 61/18 2 de febrero de 2018.
2. European association of Urology, Prostate Cancer, Morloesavn der Leest, 2018.
3. Koh D, Collins Det al. Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. *AJR*. 2007;188: 1622–35.
4. Qayyum A. Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *RadioGraphics* 2009;29: 1797–1810.
5. Saremi, Knoll A, BenDavid O et al. Characterization of Genitourinary Lesions with Diffusion weighted Imaging. *RadioGraphics* 2009 Sep-Oct;29: 1295-1317.
6. Charlotte S. Whittaker, Andy Coady, Linda Culver et al. Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: A Pictorial Review. *RadioGraphics* 2009;29: 759–778.
7. Bachir Taouli, Dow-Mu Koh. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology*. January 2010. Volume 254: Number 1.
8. Desouza N M, FRCC, Reisenberg SA et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: The value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *The British Journal of Radiology*, 80 (2007), 90–95.
9. Huadong Miao, Hiroshi Fukatsu, Takeo Ishigaki. Prostate cancer detection with 3-T MRI: Comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *European Journal*.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancer in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin*. 2019;69:7–34.
12. Meneses-García A, et al. Neoplasias malignas y distribución geográfica en México. *Rev Invest Clin* 2012;64(4): 322-329.
13. Organización Panamericana de la Salud. Oficina sanitaria panamericana, Oficina regional de la OMS. Clasificación internacional de enfermedades para oncología. Washington, EUA; 2008.
14. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Bases de datos sobre mortalidad. México, 2009.
15. Nuño T, Martínez ME, Harris R, García F. A Promotor-administered group education intervention to promote breast and cervical cancer screening in a rural community along the U.S.-Mexico border: A randomized controlled trial. *Cancer Causes Control* 2011;22: 367-74.
16. Mousavi SM, Fallah M, Sundquist K, Hemminki K. Age and time dependent changes in cancer incidence among immigrants to Sweden: Colorectal, lung, breast and prostate cancers. *Int J Cancer* 2011. Doi: 10.1002/ijc.27334.
17. Sharma NL, Massie CE, Ramos-Montoya A, Zecchini V, Scott HE, Lamb AD, Macarthur S, Stark R, Warren AY, Mills IG, Neal DE. The Androgen Receptor

- Induces a Distinct Transcriptional Program in Castration-Resistant Prostate Cancer in Man. *CancerCell*. 2013;23(1):35-47.
18. Birbach A, Eisenbarth D, Kozakowski N, Ladenhauf E, Schmidt-Suppran M, Schmid JA. Persistent inflammation leads to proliferative neoplasia and loss of smooth muscle cells in a prostate tumor model. *Neoplasia*. 2011;13(8):692-703.
 19. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *NatRevCancer*. 2007;7(4):256-69.
 20. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell: Urología*. 8a edición. Argentina: Panamericana; 2004.
 21. Lopez-Abente G, Mispireta S, Pollan M. Breast and prostate cancer: An analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC cancer*. 2014;14:874.
 22. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: Anatomical and surgical considerations. *British journal of urology*. 1996;78(2):161-8.
 23. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology*. 1968;49(3):347-57.
 24. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35-49.
 25. Choi YJ., Kim JK, Kim N et al. Functional MR Imaging of prostate cancer. *Radiographics* 2007; 27:63-75.
 26. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Investigative urology*. 1978;15(4):340-5.
 27. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(8):619-33.
 28. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(12):897-906.
 29. Mai KT, Belanger EC, Al-Maghrabi HM, Robertson S, Wang D, Margnean C. Primary prostaticentral zone adenocarcinoma. *Pathology, research and practice*. 2008;204(4):251-8.
 30. Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: A clinical approach. *Radiologic clinics of North America*. 2000;38(1):15-30.
 31. Murphy GP, Busch C, Abrahamsson PA, Epstein JI, McNeal JE, Miller GJ, et al. Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993.
 32. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1994;162:7-42; discussion 115-27.
 33. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
 34. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(9):1346-52.
 35. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*. 1974;111(1):58-64.
 36. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):975-80.
 37. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, et al. Should pathologists routinely report prostate tumour volume? The prognostic value of tumour volume in

- prostate cancer. *European urology*. 2010;57(5):821-9.
38. Ruijter ET, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Ruiters DJ. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. *Biological and clinical implications*. *The Journal of pathology*. 1996;180(3):295-9.
 39. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2002;60(2):264-9.
 40. Karavitakis M, Winkler M, Abel P, Livni N, Beckley I, Ahmed HU. Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2011;14(1):46-52.
 41. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 2010;116(22):5336-9.
 42. N. Mottet (Chair) JB, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, A. Henry, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel, Guidelines Associates: R.C.N. van den Bergh TvdB, N.J. van Casteren, W. Everaerts, L. Marconi, P. Moldovan. *Prostate Cancer [WEB]*. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>: UROWEB; 2016 [updated 2016; cited 2016 30/12/2016]. 2016.
 43. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schnall M, Tomaszewski J, Schultz D, et al. A multivariable analysis of clinical factors predicting for pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;30(2):293-302.
 44. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *The Journal of urology*. 2011;186(3):790-7.
 45. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. *Prostate Cancer, Version 1.2016*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2016;14(1):19-30.
 46. Borque A, Rubio-Briones J, Esteban LM, Sanz G, Dominguez- Escrig J, Ramirez-Backhaus M, et al. Implementing the use of nomograms by choosing threshold points in predictive models: 2012 updated Partin Tables vs a European predictive nomogram for organ- confined disease in prostate cancer. *BJU international*. 2014;113(6):878-86.
 47. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. *The Prostate Cancer Education Council*. *Urology*. 1996;47(6):863-9.
 48. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45(1):70-4.
 49. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *The Journal of urology*. 1994;152(6 Pt 1):2037- 42.
 50. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate- specific antigen as a screening test for prostate cancer. *The United States experience*. *The Urologic clinics of North America*. 1997;24(2):299-306.
 51. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujnsen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*.

- 2003;95(12):868-78.
52. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *European urology*. 2013;64(6):876-92.
53. Estebanez J, Teyrouz A, Gutierrez MA, Linazasoro I, Belloso J, Cano C, et al. Natural history of prostate cancer. *Archivos españoles de urología*. 2014;67(5):383-7.
54. Epstein JI. What's new in prostate cancer disease assessment in 2006? *Current opinion in urology*. 2006;16(3):146-51.
55. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12.
56. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: Concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*. 2008;72(1):177-82.
57. Kvale R, Moller B, Wahlqvist R, Fossa SD, Berner A, Busch C, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: A population-based study. *BJU international*. 2009;103(12):1647-54.
58. Koksall IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *European urology*. 2000;37(6):670-4.
59. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: Accuracy and clinical implications. *The Journal of urology*. 1997;157(2):559-62.
60. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *The Journal of urology*. 1994;151(6):1571-4.
61. Futterer JJ, Verma S, Hambrock T, Yakar D, Barentsz JO. High-risk prostate cancer: Value of multi-modality 3T MRI-guided biopsies after previous negative biopsies. *Abdominal imaging*. 2012;37(5):892-6.
62. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: When should we stop? *The Journal of urology*. 2001;166(5):1679-83.
63. Jones JS. Editorial comment. Repeat prostate biopsy and the incremental risk of clinically insignificant prostate cancer. *Urology*. 2011;77(3):552.
64. Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate: is this the future? *Nature reviews Urology*. 2013;10(12):690-702.
65. Sanchez-Salas R, Linares Espinos E. [Monográfico Terapia Focal en Cáncer de Próstata]. *Archivos españoles de urología*. 2016;69(6):257-9.
66. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(1):126-31.
67. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, et al. Combined T2-weighted and diffusion weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(2):323-8.
68. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *European urology*. 2009;55(4):801-14.
69. DeSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: A potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clinical radiology*. 2008;63(7):774-82.

70. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LC, Gasparetto EL. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *European radiology*. 2012;22(2):468-75.
71. Spajic B, Eupic H, Tomas D, Stimac G, Kruslin B, Kraus O. The incidence of hyperechoic prostate cancer intransrectal ultrasoundguided biopsy specimens. *Urology*. 2007;70(4):734-7.
72. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001;220(3):757-64.
73. Westendarp M, Postema A, de la Rosette JJ, Wijkstra H, Laguna MP. [Advances in ultrasound techniques for the diagnosis and staging of prostate cancer. Elastography, Dopplerultrasound, ultrasoundcontrast media, ultrasoundquantification media and MRI fusion]. *Archivos españoles de urología*. 2015;68(3):307-15.
74. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma bycomputerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology*. 1992;40(4):346-50.
75. Janus C, Lippert M. Benign prostatic hyperplasia: Appearance on magnetic resonance imaging. *Urology*. 1992;40(6):539-41.
76. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology*. 2016;69(1):16-40.
77. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: Clinical and MR imaging implications. *Radiology*. 2012;262(3):894-902.
78. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1989;13(1):21-7.
79. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New horizons in prostate cancer imaging. *European journal of radiology*. 2009;70(2):212-26.
80. Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS, Prostate Cancer Imaging Working G. Challenges in clinical prostate cancer: Role of imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(6):1455-70.
81. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al. Transition zone prostate cancers: Features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*. 2006;239(3):784-92.
82. Alonzi R, Hoskin P. Functional imaging in clinical oncology: Magnetic resonance imagingand computerisedtomographybased techniques. *Clinical oncology*. 2006;18(7):555-70.
83. García Figueiras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martin C. [Functional imaging of tumors. Part 1]. *Radiología*. 2010;52(2):115-25.
84. García Figueiras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martin C. [Functional imaging of tumors. Part 2]. *Radiología*. 2010;52(3):208-20.
85. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: Clinical applications. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;159(3):591-9.
86. Matsumoto Y, Kuroda M, Matsuya R, Kato H, Shibuya K, Oita M, et al. In vitro experimental study of the relationship between the apparent diffusion coefficient and changes in cellularity and cell morphology. *Oncology reports*. 2009;22(3):641-8.

87. Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magnetic resonance in medical sciences: MRMS: an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;6(4):211-24.
88. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.
89. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11(2):102-25.
90. Somford DM, Futterer JJ, Hambroek T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2008;16(4):685-95, ix.
91. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *European journal of radiology*. 2007;63(3):335-50.
92. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: A study of pharmacokinetic parameters. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(4):849.
93. Girouin N, Mege-Lechevallier F, ToninaSenes A, Bissery A, Rabilloud M, Marechal JM, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: Is it reasonable? *European radiology*. 2007;17(6):1498-509.
94. Sanz-Requena R, Martí-Bonmati L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *European journal of radiology*. 2016;85(11):2119-26.
95. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003;229(1):248-54.
96. Martínez-Bisbal MC, Martínez-Granados B, Catala-Gregori AI, Sánchez J, Celda B, Martí-Bonmati L. [Quadrature coils for magnetic resonance spectroscopy in the detection of prostate cancer: Single voxel acquisition does not improve the diagnostic accuracy of multivoxel images]. *Radiología*. 2011;53(1):47-55.
97. Celda B, Monleon D, Martínez-Bisbal MC, Esteve V, Martínez-Granados B, Pinero E, et al. MRS as endogenous molecular imaging for brain and prostate tumors: FP6 project "eTUMOR". *Advances in experimental medicine and biology*. 2006;587:285-302.
98. Vilanova JC, Barcelo J. Prostate cancer detection: Magnetic resonance (MR) spectroscopic imaging. *Abdominal imaging*. 2007;32(2):253-61.
99. Verma S, Rajesh A, Futterer JJ, Turkbey B, Scheenen TW, Pang Y, et al. Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: How we do it. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(6):1414-26.
100. 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. *European journal of radiology*. 2011;77(2):340-5.
101. Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 2):S69-75; discussion S-6.
102. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambroek T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: Multiparametric MR imaging for detection, localization, and

- staging. *Radiology*. 2011;261(1):46-66.
103. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
 104. De Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A meta-analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;202(2):343-51.
 105. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. *European journal of radiology*. 2007;61 (2):192-4.
 106. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System(PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology*. 2015;67(6):1112-21.
 107. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: Concepts and applications. *Radiographics: A review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(6):1797-810.
 108. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168(2):497-505.
 109. Gili J. Técnicas especiales en IRM. In: Gili J, editor. *Introducción biofísica a la resonancia magnética aplicada a la clínica*. II. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2007. p. 141-6.
 110. Szafer A, Zhong J, Anderson AW, Gore JC. Diffusion-weighted imaging in tissues: Theoretical models. *NMR in biomedicine*. 1995;8(7-8):289-96.
 111. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European journal of radiology*. 2003;45(3):169-84.
 112. Milne ML, Conradi MS. Multi-exponential signal decay from diffusion in a single compartment. *Journal of magnetic resonance*. 2009;197(1):87-90.
 113. Yoshikawa T, Ohno Y, Kawamitsu H, Ku Y, Seo Y, Zamora CA, et al. Abdominal apparent diffusion coefficient measurements: Effect of diffusion-weighted image quality and usefulness of anisotropic images. *Magnetic resonance imaging*. 2008;26(10):1415-20.
 114. Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: A wake-up call. *Radiology*. 2008;249(3):748-52.
 115. Saremi F, Knoll AN, Bendavid OJ, Schultze-Haakh H, Narula N, Sarlati F. Characterization of genitourinary lesions with diffusion-weighted imaging. *Radiographics: A review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(5):1295-317.
 116. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: Recommendations from a European consensus meeting. *European urology*. 2011;59(4):477-94.
 117. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7.
 118. Yamashita Y, Tang Y, Takahashi M. Ultrafast MR imaging of the abdomen: Echo planar imaging and diffusion-weighted imaging. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 1998;8(2):367-74.
 119. Akisik FM, Sandrasegaran K, Aisen AM, Lin C, Lall C. Abdominal MR imaging at 3.0 T. *Radiographics: A review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(5):1433-44; discussion 62-4.

120. Murtz P, Krautmacher C, Traber F, Gieseke J, Schild HH, Willinek WA. Diffusion-weighted whole-body MR imaging with background body signal suppression: A feasibility study at 3.0 Tesla. *European radiology*. 2007;17(12):3031-7.
121. Skare S, Newbould RD, Clayton DB, Albers GW, Nagle S, Bammer R. Clinical multishot DW-EPI through parallel imaging with considerations of susceptibility, motion, and noise. *Magnetic resonance in medicine*. 2007;57(5):881-90.
122. Ardekani S, Selva L, Sayre J, Sinha U. Quantitative metrics for evaluating parallel acquisition techniques in diffusion tensor imaging at 3 Tesla. *Investigative radiology*. 2006;41(11):806-14.
123. Thormer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Seiwerts M, Moche M, Garnov N, et al. Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: Influence of the choice of b values. *European radiology*. 2012;22(8):1820-8.
124. Kitajima K, Kaji Y, Kuroda K, Sugimura K. High b-value diffusion-weighted imaging in normal and malignant peripheral zone tissue of the prostate: Effect of signal-to-noise ratio. *Magnetic resonance in medical sciences: MRMS: an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;7(2):93-9.
125. Marti Bonmati L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, Sanz Requena R, Pérez Castillo C, Carot Sierra JM, et al. [Imaging biomarkers, quantitative imaging, and bioengineering]. *Radiología*. 2012;54(3):269-78.
126. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
127. Pierpaoli C, Righini A, Linfante I, Tao-Cheng JH, Alger JR, Di Chiro G. Histopathologic correlates of abnormal water diffusion in cerebral ischemia: Diffusion-weighted MR imaging and light and electron microscopic study. *Radiology*. 1993;189(2):439-48.
128. Mukherjee P. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in acute stroke. *Neuroimaging clinics of North America*. 2005;15(3):655-65, XII.
129. Thoeny HC, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *European radiology*. 2007;17(6):1385-93.
130. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: How does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology*. 2009;253(2):341-51.
131. Wibmer AG, Sala E, Hricak H, Vargas HA. The expanding landscape of diffusion-weighted MRI in prostate cancer. *Abdominal radiology*. 2016;41(5):854-61.
132. Lima M, Le Bihan D. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future. *Radiology*. 2016;278(1):13-32.
133. Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA, Bruegel M, Rummeny EJ, Gaa J. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoteric acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdominal imaging*. 2012;37(1):74-82.
134. Fujii S, Matsue E, Kigawa J, Sato S, Kanasaki Y, Nakanishi J, et al. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: Initial results. *European radiology*. 2008;18(2):384-9.

135. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *European radiology*. 2007;17(10):2646-55.
136. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, et al. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: Relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clinical radiology*. 2010;65(12):1005-12.
137. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (Version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
138. Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2010;32(1):2-16.
139. Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: A biomarker for treatment response in oncology. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(26):4104-9.
140. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics: A review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(1):63-75; Discussion-7.
141. Miao H, Fukatsu H, Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-T MRI: Comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *European journal of radiology*. 2007;61(2):297-302.
142. 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. *Investigative radiology*. 2007;42(12):842-7.
143. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Investigative radiology*. 2009;44(9):572-6.
144. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU international*. 2009;103(7):883-8.
145. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2004;20(4):654-61.
146. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2005;21(3):258-62.
147. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2002;16(2):196-200.
148. DeSouza NM, Reinsberg SA, Scurr ED, Brewster JM, Payne GS. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: The value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *The British journal of radiology*. 2007;80(950):90-5.
149. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: The clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2007;25(1):146-52.
150. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: Comparison between normal and

- malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. 2008;28(3):720-6.
151. Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: Correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. AJR American journal of roentgenology. 2011;196(2):374-81.
152. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? Radiology. 2011;258(2):488-95.
153. Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H. Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. 2011;33(1):167-72.
154. Woodfield CA, Tung GA, Grand DJ, Pezzullo JA, Machan JT, Renzulli JF, 2nd. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: Comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(4):W316-22.
155. Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0T. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. 2006;23(2):130-4.
156. Ren J, Huan Y, Wang H, Zhao H, Ge Y, Chang Y, et al. Diffusion-weighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. Abdominal imaging. 2008;33(6):724-8.
157. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, et al. Prostate cancer: Differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology. 2010;257(3):715-23.

Access this Article in Online	
	Website: www.ijarm.com
	Subject: Medical Sciences
DOI: 10.22192/ijamr.2022.09.04.XXX	

How to cite this article:

TTE. NAV. SSN. MC.N. CRISTIAN IVÁN RUIZ REYES, CAP. CORB. SSN. MC. N. NEURORAD. CLAUDIA VIVIANA BAENA JIMÉNEZ, CAP. FRAG. SSN. MC. N. P. RAD. ROBERTO RIVERA VILLANUEVA. CAP. CORB. SSN. MC. N. NEURORAD. CLAUDIA VIVIANA BAENA JIMÉNEZ . (2022). CORRELACIÓN DEL VALOR DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE (ADC) POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN PACIENTES CON ELEVACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO DESDE EL 1° DE ENERO DEL 2015 AL 31 DE ENERO DEL 2020, EN EL CENTRO MÉDICONAVAL. . Int. J. Adv. Multidiscip. Res. 9(4): 106-182. DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijamr.2022.09.04.013>