

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
Departament d'Obstetrícia i Ginecologia, Pediatria, Radiologia i Medicina Física

Utilitat de la ressonància magnètica amb espectroscòpia en el diagnòstic precoç del càncer de pròstata

Tesi presentada per

Joan Carles Vilanova Busquets

Per optar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia

Directors de la tesi

Carmen Ayuso Colella

Josep Comet Batlle

Girona, setembre 2007

“M’ho van explicar i ho vaig oblidar. Ho vaig veure i ho vaig entendre. Ho vaig fer i ho vaig aprendre”

Confucio, filòsof xinés

A la Cris
A la Cristina i l’Eduard
Als meus pares

AGRAÏMENTS

Aquest és l'espai destinat a mostrar l'agraïment a les persones que d'una manera o un altre s'han vist implicades en l'elaboració d'aquesta tesi doctoral, directa o indirectament. De totes maneres vull aprofitar aquest moment i oportunitat de poder escriure l'agraïment no únicament a qui ha col·laborat, participat o s'ha implicat en la present tesi doctoral, sinó que ho vull fer extensiu també a les persones que han participat i m'han ajudat a poder arribar a desenvolupar un camí personal i professional. En el meu cas la tesi doctoral representa un punt i seguit a una tasca professional en el context del càncer de pròstata en el camp de la ressonància magnètica. Per aquest motiu, en el desenvolupament d'altres treballs realitzats no he tingut la oportunitat d'agrair a les persones que també han col·laborat i per tant vull aprofitar aquest moment per fer-ho.

En primer lloc a tots els pacients que han estat sotmesos a la ressonància magnètica, tècniques diagnòstiques, biòpsies o intervencions quirúrgiques per ser inclosos a la tesi o per els diferents projectes de recerca del càncer de pròstata en ressonància magnètica.

Al Dr. Josep Comet , Director de la Tesi, qui ha fet possible que la nostra inquietud en el càncer de pròstata fes possible desenvolupar la meva tesi doctoral.

A la Dra. Carmen Ayuso, coDirectora de la Tesi, per qui la seva dedicació i consells han fet possible elaborar aquesta tesi.

A l'amic, company Dr. Joaquim Barceló, Quim, per ser la persona que ha fet possible combinar la tasca professional amb l'amistat personal i poder desenvolupar els diferents projectes professionals, especialment la tesi doctoral.

Al Dr. Antoni Capdevila, per haver-me donat l'oportunitat de formar-me en ressonància magnètica en el Centre Diagnòstic Pedralbes. Per la seva capacitat de treball i ser un estímul constant.

Al Professor Carles Barceló, per la dedicació i la seva plena participació en tot l'estudi estadístic d'aquesta tesi. Per la seva permanent disponibilitat.

Al Dr. James Buck, per motivar-me i guiar-me en la tasca de recerca en el meu període formatiu de radiologia en el Departament de l'AFIP a Washington DC.

A l'Hospital Dr. Josep Trueta de Girona, on faig fer la meva formació d'especialista. En especial al personal del Departament de Radiologia i el que va ser el meu primer cap de servei, Antonio Velayos. També al personal que ha participat en la realització de les biòpsies i al Departament d'Anatomia Patològica del mateix Hospital, especialment al Dr. Eugeni López

A tot el personal que va formar part del Centre Diagnòstic Pedralbes, ressonància magnètica, on faig desenvolupar la meva etapa inicial com a radiòleg.

Al Centre Ressonància Girona, Clínica Girona i especialment a tot el personal per fer possible un entorn de treball agradable, necessari per poder desenvolupar aquesta tesi; facilitar-me la tasca de realitzar les exploracions en els pacients, la seva inestimable col·laboració en la recollida de dades i en tota la preparació final del projecte.

Als companys del Departament d'Urologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona per col·laborar en la selecció dels pacients.

Als companys de la Universitat de Girona, Departament d'Informàtica, per fer possible prosseguir el camí en la tasca de recerca en el diagnòstic del càncer de pròstata.

Per suposat als meus pares Joan i M^a Teresa per donar-me l'estimació, educació i formació necessària per sé qui sóc. Pel seu esforç i sacrifici.

I per finalitzar a la Cris, la meva dona, i els meus fills Cristina i Eduard per proporcionar-me l'estimació i motivació necessària que es necessita per poder finalitzar aquest treball. Pel seu sacrifici en entendre les estones que he deixat d'estar amb Ells per dedicar-ho a la tesi. A vosaltres us la dedico.

Aquest projecte ha estat finançat per l'AATRM (Agència d'Avaluació de Tecnologia per la Recerca Mèdica) (beca: 006/30/02). Generalitat de Catalunya.

ÍNDEX

ÍNDEX GENERAL	II
ÍNDEX DE TAULES	VII
ÍNDEX DE FIGURES	IX
ÍNDEX D'ABREVIATURES	XIV

ÍNDEX GENERAL

1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. HISTÒRIA DEL DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE PRÒSTATA	1
1.2. EPIDEMIOLOGIA DEL CA P	5
1.3. DETECCIÓ PRECOÇ DEL CA P	9
1.4. DIAGNÒSTIC DEL CA P	13
1.4.1. Tacte Rectal	13
1.4.2. Antigen Prostàtic Específic (PSA)	14
1.4.3. Tècniques moleculars en investigació	18
1.4.4. Ecografia Prostàtica Transrectal	18
1.4.4.1. Imatge Doppler	19
1.4.4.2. Contrast Vascular	20
1.4.4.3. Imatge 3D	20
1.4.5. Biopsia ecodirigida	20
1.4.6. Tomografia Axial Computeritzada	21
1.4.7. Ressonància Magnètica	22
1.4.7.1. Anatomia prostàtica per RM	26
1.4.7.2. Càncer de pròstata per RM	28
1.4.7.3. RM Espectroscòpia de pròstata	29

1.4.7.4. Localització del càncer de pròstata per RM espectroscòpia	33
2. JUSTIFICACIÓ	35
3. HIPÒTESI	37
4. OBJECTIUS	38
4.1. OBJECTIU PRINCIPAL	38
4.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS	38
5. MATERIAL I MÈTODES	40
5.1. MATERIAL	40
5.1.1 Selecció de pacients	40
5.1.2. Criteris de inclusió	41
5.1.3. Criteris d'exclusió	41
5.1.4. Pacients inclosos i exclosos	42
5.2. MÈTODE	42
5.2.1. Tacte rectal	42
5.2.1. Determinació del PSA i PSA ràtio	43
5.2.3. Protocol de ressonància magnètica i espectroscòpia	44
5.2.3.1 Tècnica d'exploració	44
5.2.4. Valoració de les imatges	46
5.2.4.1. Criteris de la ressonància magnètica	46
5.2.4.2. Criteris de la RM espectroscòpia	47
5.2.5. Biòpsia transrectal	48

5.2.6. Cirurgia	49
5. 3. ESTUDI ESTADÍSTIC	49
5.3.1. Metodologia	49
5.3.2. Anàlisi de la pròstata en el seu conjunt	50
5.3.3. Anàlisi individual dels octants perifèrics	52
5.3.4. Anàlisi individual dels octants centrals	53
5.3.5. Anàlisi de l'anatomia patològica	53
6. RESULTATS	55
6.1. GLÀNDULA PROSTÀTICA GLOBAL	55
6.1.1. Valor predictiu de la variable tacte rectal	56
6.1.2. Valor predictiu de la variable PSA _t	56
6.1.3. Valor predictiu del PSA ràtio	58
6.1.4. Valor predictiu de la variable MAX _{RM}	60
6.1.5. Valor predictiu de la variable Max _{ESP}	64
6.1.6. Valor predictiu de la variable Max _{CC/Ci}	67
6.1.7. Valor predictiu del model basat en les variables Max _{RM} i PSA _{ràtio}	71
6.1.8. Valor predictiu del model basat en les variables Max _{CC/Ci} i PSA _{ràtio}	72
6.1.9. Valor predictiu del model basat en les variables Max _{CC/Ci} i Max _{RM}	73
6.1.10. Model predictiu del model basat en les variables Max _{CC/Ci} , Max _{RM} i PSA _{ràtio}	74
6.1.11. Comparació del poder predictiu dels diferents models	78

6.1.11.1. Gràfics comparacions múltiples	80
6.2. GLÀNDULA PROSTÀTICA PERIFÈRICA	82
6.2.1. Valor predictiu de la variable RM	83
6.2.2. Valor predictiu de la variable ESP	84
6.2.3. Valor predictiu de la variable CC/Ci	86
6.2.4. Valor predictiu del model basat en les variables CC/Ci i RM	88
6.2.5. Valor predictiu del model basat en les variables ESP i RM	89
6.2.6. Comparació del poder predictiu dels diferents models	90
6.3. GLÀNDULA PROSTÀTICA CENTRAL	91
6.3.1. Valor predictiu de la variable RM	93
6.3.2. Valor predictiu de la variable ESP	95
6.3.3. Valor predictiu de la variable CC/Ci	96
6.3.4. Valor predictiu del model basat en les variables CC/C i RM	98
6.3.5. Valor predictiu del model basat en les variables ESP i RM	99
6.3.6. Comparació del poder predictiu dels diferents models	101
6.4. TAULA RESUM DELS RESULTATS	102
6.5. ANATOMIA PATOLÒGICA	103
6.5.1. Relació de la biòpsia vs AP	103
6.5.2. Relació de la RM vs AP	103

6.5.3. Relació de la ESP vs AP	104
7. DISCUSSIÓ	105
7.1. GLÀNDULA PROSTÀTICA GLOBAL	107
7.1.1. Anàlisi individual	107
7.1.2. Anàlisi en conjunt	108
7.2. GLÀNDULA PROSTÀTICA PERIFÈRICA	111
7.2.1. Anàlisi individual	111
7.2.2. Anàlisi en conjunt	112
7.3. GLÀNDULA PROSTÀTICA CENTRAL	113
7.3.1. Anàlisi individual	114
7.3.2. Anàlisi en conjunt	115
7.4. ANATOMIA PATOLÒGICA	116
7.5. LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES	117
8. CONCLUSIONS	118
8.1. CONCLUSIONS GENERALS	118
8.2. CONCLUSIONS ESPECÍFIQUES	119
8.3. COMENTARIS	119
9. BIBLIOGRAFIA	121

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1	Valor predictiu del tacte rectal	56
Taula 2	Estadístics descriptius de la variable PSA total segons valor de la variable Diag_Biop+AP	57
Taula 3	Estadístics descriptius de la variable PSA_ràtio segons valor de la variable Diag_Biop+AP	58
Taula 4	Càlcul del resultat esperat per el valor de la p per cada PSA ràtio	60
Taula 5	Valor predictiu de la RM en la glàndula global	61
Taula 6	Càlcul del resultat esperat per cada valor de la RM en la glàndula global	63
Taula 7	Valor predictiu de la RME en la glàndula global	64
Taula 8	Càlcul del resultat esperat per cada valor de la variable ESP	66
Taula 9	Estadístics descriptius de la variable Max_CC/Ci segons valor de la variable Diag_Biop+AP en la glàndula global .	67
Taula 10	Càlcul del resultat esperat per el valor de la p per a cada valor del quocient CC/Ci en la glàndula global	70
Taula 11	Variació dels falsos/verdaders positius/negatius segons el valor de p calculat a partir del model de regressió logística	75
Taula 12	Comparació de les àrees sota les corbes ROC per els diferents models predictius segons els seu p valor	78
Taula 13	Valor predictiu de la RM en la glàndula perifèrica	83
Taula 14	Valor predictiu de la RME en la glàndula perifèrica	85
Taula 15	Estadístics descriptius de la variable CC/Ci segons valor de la variable Diag_Biop+AP en la glàndula perifèrica . .	86
Taula 16	Comparació de les àrees sota les corresponents corbes ROC per els diferents models segons els seu p valor . .	90
Taula 17	Valor predictiu de la RM en la glàndula central	93
Taula 18	Valor predictiu de la RME en la glàndula central	95

Taula 19	Estadístics descriptius de la variable CC/Ci segons valor de la variable Diag_Biop+AP en la glàndula central	96
Taula 20	Comparació de les àrees sota les corresponents corbes ROC per els diferents models segons els seu p valor . . .	101
Taula 21	Taula resum de l'índex de validesa	102
Taula 22	Valor predictiu de la biòpsia	103
Taula 23	Valor predictiu de la RM	103
Taula 24	Valor predictiu de la ESP	104

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1	Taula anatòmica d'Andreas vesalio, 1538	2
Figura 2a	Anatomia de la pròstata. Esquema de l'anatomia zonal de la pròstata	4
Figura 2b	Imatge corresponent en RM en el pla coronal en T2 . . .	5
Figura 3	Càncer de pròstata per edat a Girona (1994-1997)	6
Figura 4	Mortalitat i incidència de càncer de pròstata en els Estats Units	7
Figura 5	1ª imatge de RM a Espanya, 1983. Centre de Diagnòstic Pedralbes (Barcelona)	23
Figura 6	Bobina endorectal	24
Figura 7	Imatge RM en T1	26
Figura 8a	Esquema d'anatomia zonal normal i imatge RM corresponent, per edat < 30a. en el pla axial en seqüència T2	27
Figura 8b	Esquema d'anatomia zonal normal i imatge RM corresponent, per edat < 50a. en el pla axial en seqüència T2	27
Figura 9	Corbes d'espectroscòpia per RM. Càncer de pròstata en el lòbul esquerra (fletxa)	29
Figura 10	RM espectroscòpia multivòxel de tota la glàndula	30
Figura 11a	Esquema octant sobre la imatge RM en la valoració dels vòxels per senyal RM (a dalt)	47
Figura 11b	Esquema octant sobre la imatge RM en la valoració dels	

	vòxels per corbes d'espectroscòpia (a baix)	47
Figura 12	Corba ROC de la variable PSA total. Índex de validesa: 0,6681 (IC 95%: 0,5207; 0,8155)	57
Figura 13	Diagrama de caixa de la variable PSA_ràtio segons el valor de la variable Diag_Biop+AP	58
Figura 14	Corba ROC de la variable PSA_ràtio. Índex de validesa: 0,8250 (IC 95%: 0,7118; 0,9382)	59
Figura 15a	Fals positiu per RM. Imatge en RM demostrant zona més hipointensa en el costat dret de la glàndula, vòxel 21, suggestiu de càncer per RM. però amb el resultat negatiu tant per espectroscòpia (fig. 17), $CC/Ci < 0.6$ com en la biòpsia	61
Figura 15b	Fals positiu per RM. Resultat negatiu tant per espectroscòpia $CC/Ci < 0.6$ com en la biòpsia	61
Figura 16a	Fals negatiu per RM. Imatge en RM sense mostrar cap àrea de sospita	62
Figura 16b	Fals negatiu per RM. L'estudi d'espectroscòpia va resultar positiu per el vòxel 21 ($CC/Ci = 1.87$) amb la biòpsia positiva i la peça quirúrgica en aquesta zona de càncer de pròstata	62
Figura 17	Corba ROC de la variable Max_RM. Índex de validesa: 0,8611 (IC 95%: 0,7733; 0,9489)	63
Figura 18a	Fals negatiu per RM espectroscòpia. a) Imatge en RM mostrant zona hipointensa en el costat esquerra de la glàndula que en els vòxels d'espectroscòpia (figura 21) es demostren amb valors sense sospita < 0.6	65
Figura 18b	Fals negatiu per RM espectroscòpia. Els vòxels d'espectroscòpia es demostren amb valors sense sospita < 0.6	65
Figura 19	Corba ROC del valor de la variable Max_ESP. Índex de validesa: 0,9021 (IC 95%: 0,8097; 0,9945)	66
Figura 20	Diagrama de caixa de la variable Max_CC/Ci segons el valor de la variable Diag_Biop+AP	68
Figura 21a	Fals positiu per RM espectroscòpia Imatge en RM	

	mostrant zona hipointensa difusa que pot ser per prostatitis	69
Figura 21b	Fals positiu per RM espectroscòpia. La RM espectroscòpia mostra augment del quocient CC/Ci, 4,25, compatible amb càncer. El resultat de la biòpsia va ser de prostatitis granulomatosa	69
Figura 22	Corba ROC del valor de la variable Max_CC/Ci. Índex de validesa: 0,8736 (IC 95%: 0,7583; 0,9889)	69
Figura 23	Corba ROC del valor de la variable Max_RM i PSA_ràtio. Índex de validesa: 0,9153 (IC 95%: 0,8425; 0,9880)	71
Figura 24	Corba ROC del valor de la variable Max_CC/Ci i el PSA ràtio. Índex de validesa: 0,9236 (IC 95%: 0,8573; 0,9899)	72
Figura 25	Corba ROC del valor de la variable Max_RM i Max_CC/Ci. Índex de validesa: 0,9063 (IC 95%: 0,8301; 0,9824)	73
Figura 26	Corba ROC del valor de la variable Max_RM, Max_CC/Ci i PSA ràtio. Índex de validesa: 0,9556 (IC 95%: 0,8097; 0,9945)	74
Figura 27	Gràfica de la relació del Max_CC/Ci amb el PSA ràtio per els diferents valors de Max_RM representat per cadascuna de les rectes, per una $p=20$	76
Figura 28	Comparació de les corbes ROC dels models predictius basats en les variables PSA ràtio i el model PSA ràtio + Max_RM + Max_CC/Ci per la glàndula global	80
Figura 29	Comparació de les corbes ROC de les variables Max_RM amb el model PSA ràtio + Max_RM + Max_CC/Ci	81
Figura 30	Comparació de les corbes ROC de les variables Max_CC/Ci amb el model PSA ràtio + Max_RM + Max_CC/Ci per la glàndula global	81
Figura 31	Comparació de les corbes ROC de les variables PSA ràtio, Max_RM i Max_CC/Ci amb el model PSA ràtio + Max_RM + Max_CC/Ci per la glàndula global	82

Figura 32	Corba ROC del valor de la variable RM en la glàndula perifèrica. Índex de validesa: 0,7669 (IC 95%: 0,7064; 0,8274)	84
Figura 33	Corba ROC del valor de la variable ESP en la glàndula perifèrica. Índex de validesa: 0,9187 (IC 95%: 0,8755; 0,9620)	85
Figura 34	Representació gràfica dels valors del quocient CC/Ci en relació al resultat de biòpsia positiva (=1) o negativa (=0) per la glàndula perifèrica	86
Figura 35	Corba ROC del valor de la variable CC/Ci en la glàndula perifèrica. Índex de validesa: 0,9064 (IC 95%: 0,8586; 0,9543)	87
Figura 36	Corba ROC del model CC/Ci + RM en la glàndula perifèrica. Índex de validesa: 0,9070 (IC 95%: 0,8614; 0,9526)	88
Figura 37	Corba ROC del model ESP + RM en la glàndula perifèrica. Índex de validesa: 0,9188 (IC 95%: 0,8730; 0,9646)	89
Figura 38	corbes ROC dels models predictius basats en RM i en RM + ESP en la glàndula perifèrica	91
Figura 39	Càncer de la glàndula central i perifèrica. Imatge axial en RM mostrant l'augment de l'ràtio metabòlic CC/Ci en el costat dret (fletxes) afectant la glàndula central i perifèrica	92
Figura 40	Corba ROC del valor de la RM en la glàndula central. Índex de validesa: 0,6595 (IC 95%: 0,5359; 0,7831)	94
Figura 41	Corba ROC del valor la ESP en la glàndula central. Índex de validesa: 0,8937 (IC 95%: 0,7579; 1)	96
Figura 42	Representació gràfica dels valors del quocient CC/Ci en relació al resultat de biòpsia positiva (=1) o negativa (=0) per la glàndula central	97
Figura 43	Corba ROC del valor CC/Ci en la glàndula central. Índex de validesa: 0,9169 (IC 95%: 0,8069; 1)	98
Figura 44	Corba ROC del model predictiu RM + CC/Ci en la	

	glàndula central. Índex de validesa: 0,9236 (IC 95%: 0,8211; 1)	99
Figura 45	Corba ROC del model predictiu RM + ESP en la glàndula central. Índex de validesa: 0,9037 (IC 95%: 0,7797; 1)	100

INDEX D'ABREVIATURES

a.	Anys
AP	Anatomia patològica
CA P	Càncer de pròstata
CC/Ci	Colina+creatina/citrat
Diag_Biop+AP	Resultat de la biòpsia o anatomia patològica final
DS	desviació estàndard
EE UU	Estats Units
ESP	Espectroscòpia
ET	Ecografia transrectal
FOV	Camp de visió (<i>Field of view</i>)
Max_CC/Ci	Valor màxim de la variable CC/Ci
Max_ESP	Valor màxim de la variable espectroscòpia
Max_RM	Valor màxim de la variable RM
MRLB	Model de regressió logística binària.
PSA	Antigen prostàtic específic
PSA ràtio	Ràtio de PSA lliure/PSAt
PSAt	Antigen prostàtic específic total
RM	Ressonància magnètica
RME	Ressonància magnètica amb espectroscòpia
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TC	Tomografia computeritzada
TE	Temps d'eco
TR	Tacte Rectal

1. INTRODUCCIÓ

1.1. HISTÒRIA DEL DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE PRÒSTATA

El diagnòstic del càncer de pròstata representa encara avui en dia, en el segle XXI un repte i una problemàtica sanitària de gran magnitud sense resoldre i sense poder disposar d'una eina eficaç per a la seva detecció precoç.

Tot i la gran quantitat d'avenços i desenvolupament de la medicina en el moment actual de l'era molecular, segueix sense resoldre's el diagnòstic del càncer de pròstata. En l'actualitat pràcticament persisteix amb els mateixos mètodes com són el tacte rectal (TR) i l'antigen prostàtic específic (PSA), d'ençà la seva introducció com a marcador tumoral ara fa uns 35 anys (1).

Les primeres publicacions de la glàndula prostàtica es remunten al segle XVI, quan Andreas Vesalio dibuixa les taules anatòmiques (tabulae Anatomicae

Sex) (Figura 1) a partir de les disseccions en cadàvers humans (2). Les primeres descripcions de la patologia prostàtica són en el segle XVII per Giovanni Battista Morgagni (3) amb les anomenades “hipertròfies” prostàtiques i realitzant una contribució important en els seus treballs sobre la pròstata.

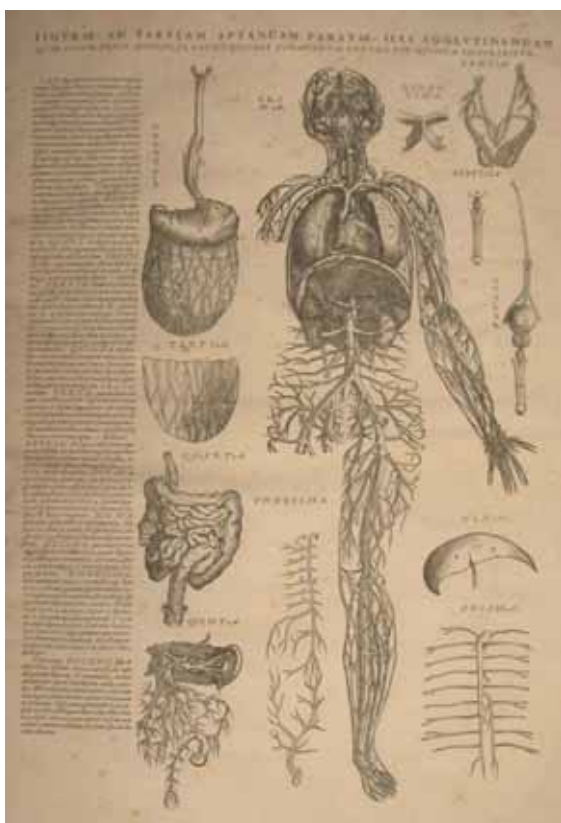


Figura 1. Taula Anatòmica d'Andreas Vesalio, 1538 (obtingut del llibre *Los Descubridores*, de DJ).

Fins a finals del segle XIX i principis del segle XX no es descriu el càncer de pròstata amb els treballs de Harrison i Albarran (4). Especialment són els treballs d'en Joaquin Albarran que aporten llum en l'estudi de la pròstata, que havia estat escassament estudiada fins llavors.

En la primera meitat del segle XX la única forma de biopsiar i diagnosticar el càncer de pròstata era fent biòpsia oberta perineal. En el 1905 Hugh Hampton Young descriu i postula la sospita de càncer de pròstata en el context d'un pacient major de 50 anys amb nòdul endurit si en la inspecció amb el cistoscopi, la glàndula és de mides reduïdes (5).

L'any 1938 A. Gutman presenta el treball on es descriu la funció de la fosfatasa àcida en el carcinoma de pròstata metastàtic i la seva utilitat com a marcador tumoral (6).

Posteriorment en l'any 1951 J.J. Kaufman (7) suggereix la necessitat de realitzar tactes rectals per detectar el càncer de pròstata i fer punció transrectal com a mètode eficaç pel diagnòstic del carcinoma prostàtic en fases més precoces.

Des del punt de vista radiològic, tot i el descobriment dels raigs X el 1895 per Roentgen, la utilitat diagnòstica o clínica de la radiologia s'utilitzava únicament pel diagnòstic del càncer prostàtic metastàtic amb gammagrafia òssia i prèviament s'havien utilitzat radiografies seriades òssies (8).

La primera llum per sortir d'aquest impàs temporal en que es trobava la patologia oncològica prostàtica es produeix el 1970 quan el grup de R. Ablin (9) descriuen l'antigen prostàtic específic (PSA). Finalment el 1981 s'aïlla el PSA (10) en sèrum per determinar els pacients amb alt risc de neoplàsia prostàtica. Aquest és l'inici d'una nova etapa de la utilització del PSA per el diagnòstic precoç i pel seguiment del càncer de pròstata que pràcticament persisteix fins el moment actual.

Com veurem més endavant el PSA presenta unes limitacions importants que fan necessari la disponibilitat i utilització en el moment actual d'altres tècniques que puguin facilitar el maneig del pacient amb sospita de càncer de pròstata com és la tècnica de ressonància magnètica amb espectroscòpia, motiu d'aquesta tesi doctoral.

L'aproximació de la radiologia al càncer de pròstata es produeix el 1989 quan s'uneix la utilització de la ecografia transrectal i la biòpsia per l'estudi i diagnòstic del càncer (11). Inicialment únicament es realitzava biòpsia del nòdul detectat per ecografia però posteriorment van començar a fer-se les biòpsies aleatòries per sextants des de la base a l'àpex en la zona perifèrica i actualment ampliada a la zona central. Amb aquest mètode es va veure que es

diagnosticaven un 10% més de neoplàsies que no amb el mètode de punció única (12).

Aquesta descripció anatòmica de la pròstata amb glàndula central i perifèrica la descriu Mc Neal el 1981 (13) i substitueix la anterior descripció en lòbuls realitzada el 1912 per Lowsley (14) i el 1953 per Salvador Gil Vernet (15). L'anatomia zonal de la pròstata té implicació en el càncer de pròstata al observar una diferent distribució del càncer en les diferents zones; on aproximadament el 70% del tumors s'originen en la zona perifèrica, el 20% en la zona transicional i el 5% en la zona central (16).

Precisament la tècnica amb ressonància magnètica endorectal és la que avui en dia permet mostrar de forma més real aquesta morfologia zonal (Figura 2) de la glàndula prostàtica (17) i al mateix temps permet detectar amb més precisió la zona patològica per aconseguir una millor guia per fer la biòpsia de forma més acurada (18).

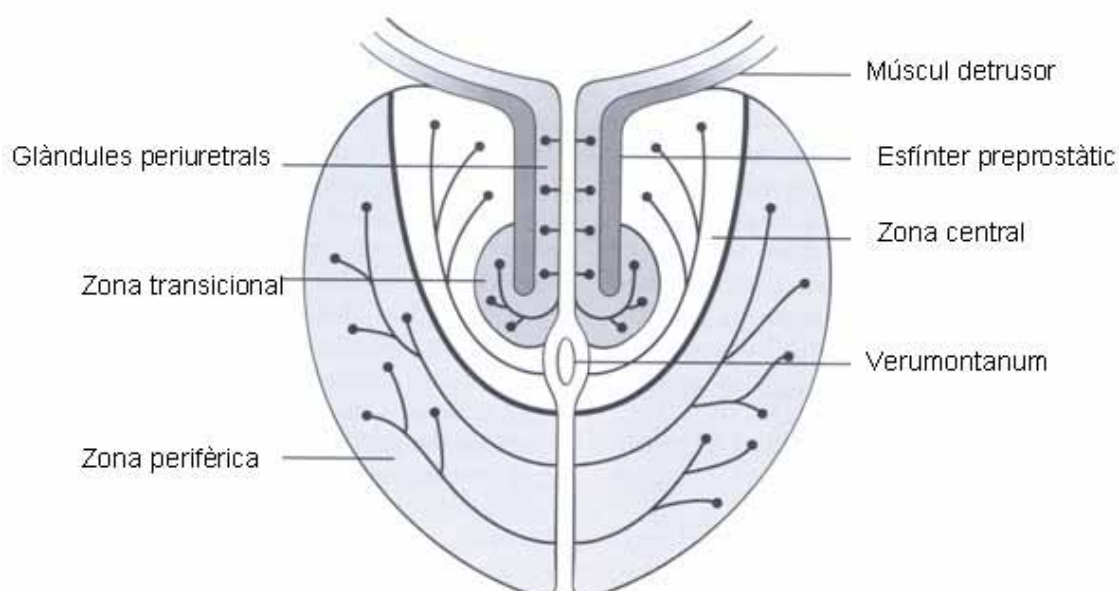


Figura 2a. Anatomia de la pròstata. Esquema de l'anatomia zonal de la pròstata.

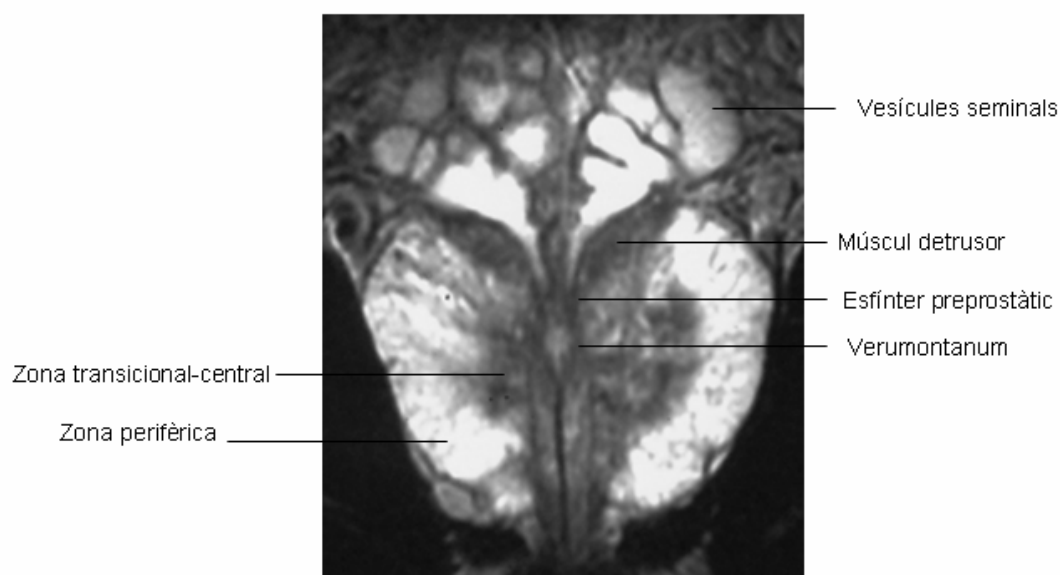


Figura 2b. Anatomia de la pròstata. Imatge corresponent en RM en pla coronal de l'esquema de la figura 2a.

1.2. EPIDEMIOLOGIA DEL CÀNCER DE PRÒSTATA

L'epidemiologia del càncer de pròstata és un dels aspectes més difícils d'estudiar degut a la gran variabilitat en la detecció precoç en relació a la utilització o no del PSA i també amb la varietat de tractaments que s'han fet (19). De la mateixa manera el sistema de registres no són homogenis entre els diferents països i moltes dades s'han fet amb estimacions.

La probabilitat de desenvolupar un càncer de pròstata augmenta amb l'edat, sent infreqüent abans dels 50 anys, augmentat ràpidament després d'aquesta edat. S'estima que el risc de patir càncer de pròstata durant tota la vida en els homes és d'aproximadament el 5-15% i el risc de morir per aquesta malaltia és del 1-3% (20)

Es evident que l'objectiu ha de ser de prevenir que la gent mori de càncer de pròstata i per tant el mètode per fer-ho és mitjançant un diagnòstic precoç a través d'un mètode de cribatge, però com veurem avui en dia no està acceptat de forma rutinària, on hi ha un persistent debat en la literatura mèdica científica.

En el nostre àmbit més proper de les comarques de Girona, en el Registre de Càncer de Girona del període 1994-97, el càncer de pròstata és la segona localització més freqüent representant el 15,6% i una taxa ajustada del 38,5. La corba d'edat mostra un increment de la incidència a partir dels 65 anys, per arribar a triplicar-se en els grups d'edat més avançada (Figura 3). Les últimes dades del propi Registre de Càncer a Girona de l'any 2001 indiquen el càncer de pròstata com a neoplàsia més freqüent (exclòs pell no melanoma) en els homes amb un 19,6% i una taxa ajustada del 56 (21).

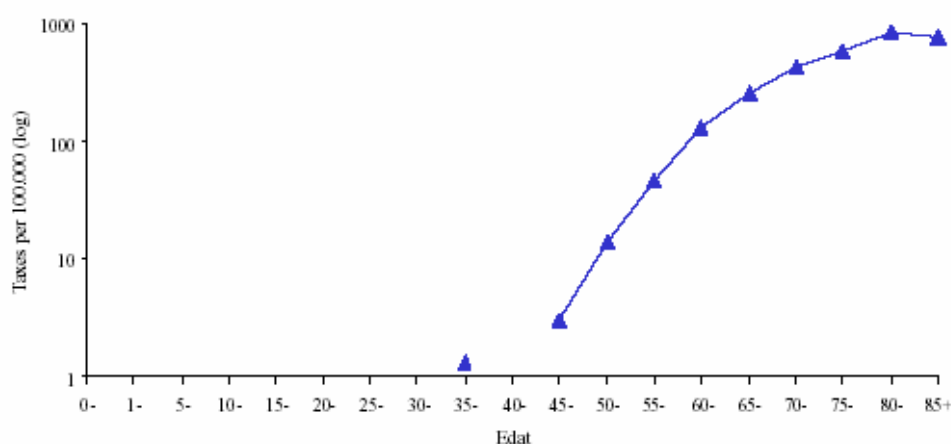


Figura 3. Càncer de Pròstata per edat a Girona (1994-1997).

Entre els registres espanyols, el registre de Girona té la taxa d'incidència més elevada seguit de Navarra, doblant les xifres d'altres registres de Granada [15,1], Astúries [18,1] i Múrcia [19]. A nivell mundial les xifres més elevades es donen en la població de raça negra d'Amèrica del nord i diversos països europeus, mentre que és relativament rar en els països asiàtics. L'estimació de

la incidència del càncer de pròstata per l'estat espanyol és d'una taxa ajustada de 40/100.000 amb un creixement anual del 8% (22). Així mateix, la taxa de mortalitat a Espanya és del 18,1/100.000 habitants/any, la qual cosa representa uns 7.200 individus per any (23).

A nivell europeu el càncer de pròstata s'estima que la incidència prospectiva a la comunitat europea serà de 118.175 nous casos a l'any 2020 i ocupa el tercer lloc en freqüència després del càncer de pulmó i colon, amb una gran variabilitat entre els diferents països. Així, per exemple, a Islàndia s'estima en 124 per 100.000 habitants mentre que a Moldàvia en 16,7 casos per 100.000 homes (23).

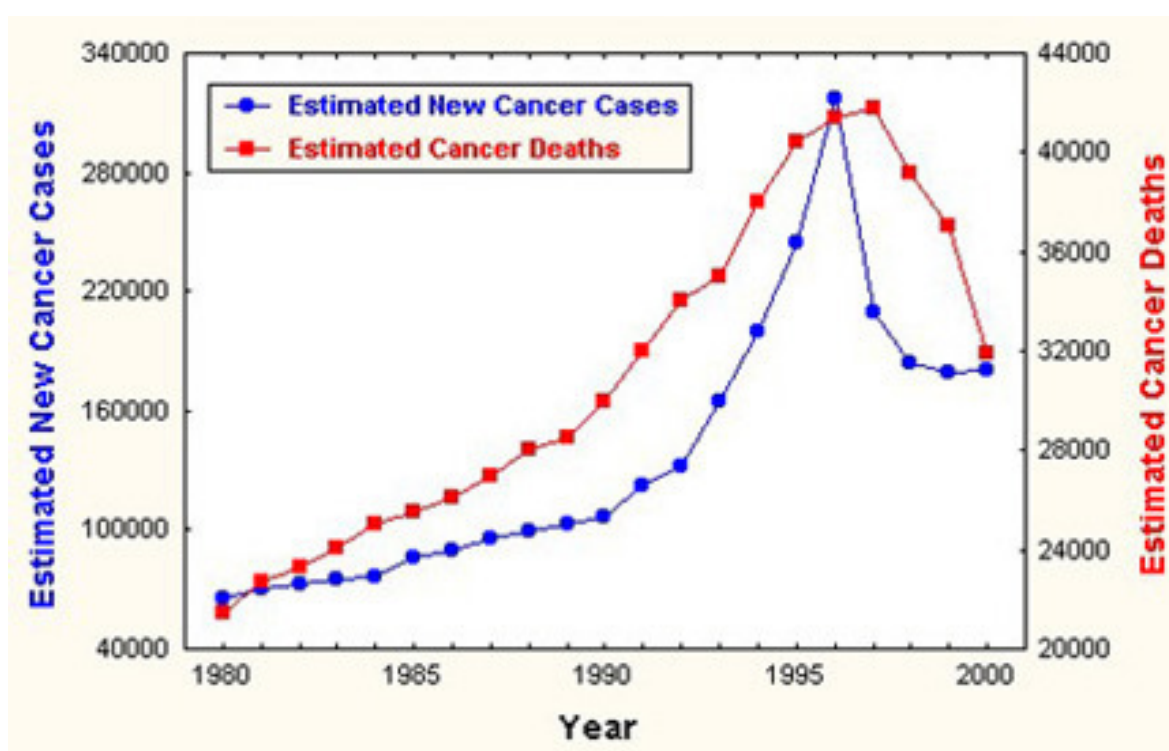


Figura 4. Mortalitat i incidència del Càncer de pròstata en els Estats Units.

Les darreres xifres d'estimació de l'American Cancer Society (24) mostren que en l'any 2007 s'estimen 218.890 nous casos de càncer de pròstata, amb 27.050 morts degut a la malaltia. La incidència del càncer de pròstata va

augmentar de forma molt significativa en la última dècada del segle XX (Figura 4) en els Estats Units, probablement a resultes de la utilització del PSA. La incidència a finals del segle XX, principis del XXI s'ha reduït, probablement per la identificació precoç de casos prevalents, i també s'ha reduït la pròpia mortalitat.

Tot i aquest descens de la mortalitat la taxa de incidència del càncer de pròstata segueix sent elevada. Al mateix temps, s'ha de tindre en compte que moren més homes amb càncer de pròstata que no degut al propi càncer (25). Es a dir, existeix un nombre de pacients que moren per altres causes, però que presenten càncer de pròstata en l'estudi d'autòpsia i per tant sense que sigui el causant de la seva mort.

Es interessant veure la diferència en la prevalença de la forma de càncer "latent" o d'autòpsia, descobert de forma incidental en l'examen microscòpic, de la forma invasiva. Com hem vist aquesta última forma de càncer presenta àmplia variabilitat de freqüència depenent de la zona geogràfica i en canvi la forma latent es mostra amb una freqüència similar de forma universal. Conjuntament amb estudis de migració, aquest fet fan suggerir que factors ambientals, com pot ser la dieta, jugarien un paper significatiu en el desenvolupament d'un càncer invasiu a partir d'un càncer "latent" (24).

Aquestes dades mostren la dificultat en definir la història natural del càncer de pròstata per la impossibilitat de preveure i determinar els pacients que poden presentar un ràpida progressió de la malaltia en absència de tractament.

Per aquests motius es constata que el càncer de pròstata és una prioritat de la investigació mèdica i per tant es fa necessari continuar en la recerca de mètodes de diagnòstic precisos per aquest càncer, que ens permeti un millor coneixement d'aquesta malaltia i a l'hora millorar el mètode i procediments que permetin detectar i estadiar el càncer per un millor maneig d'aquests pacients.

1.3. DETECCIÓ PRECOÇ DEL CÀNCER DE PRÒSTATA

Les dades epidemiològiques descrites en l'apartat anterior ens permeten comprovar la magnitud del problema sanitari que representa el càncer de pròstata i l'alta freqüència en el nostre mitjà.

En aquest sentit coneixem la necessitat de fer un tractament amb intenció curativa davant del càncer de pròstata quan el diagnòstic clínic és de tumor òrgan-confinat (11), i coneixem que el PSA ens permet avançar el diagnòstic en varis anys, però el següent pas és preguntar-se si la implantació d'un programa de cribatge per la detecció precoç tindrà efecte sobre la mortalitat.

Tot i la discussió permanent de la utilitat o no d'un sistema de cribatge (26), avui en dia el sistema eficaç pel diagnòstic del càncer de pròstata consisteix en la utilització combinada del tacte rectal (TR) i el PSA (27). De totes maneres la superposició dels valors del PSA en pacients que tenen un càncer de pròstata i els que tenen un adenoma de pròstata, ha obligat a buscar altres paràmetres relacionats amb el PSA per millorar l'especificitat en el diagnòstic del càncer de pròstata, que es descriuran més endavant.

Abans de tot hem de conèixer quins són els criteris que s'han de complir per determinar la validesa d'un programa de cribatge (28), aquests són:

- Que la malaltia en qüestió suposi un problema substancial en l'àmbit de la salut pública
- La malaltia s'ha de diagnosticar en una fase localitzada asimptomàtica.
- Una bona prova de cribatge ha de tenir uns ràtios adequats de sensibilitat, especificitat i valor predictiu, a més de ser acceptable tant per l'explorador com pel pacient i tenir un cost i un risc baixos.
- La possibilitat de curar-se han de ser superiors en els pacients en qui el procés s'ha diagnosticat gràcies a la detecció selectiva.

- Que existeixi una milloria del pronòstic gràcies a les proves de detecció selectiva.

En alguns països com en els Estats Units (EE UU), els programes de cribatge formen part de les polítiques de salut pública. La Societat Americana del Càncer recomana la detecció precoç del càncer de pròstata en els homes de més de 50 anys (40 anys per els afroamericans o amb un familiar de primer grau afecte de càncer de pròstata) amb la pràctica de TR i nivells de PSA anual, fins que l'expectativa de vida sigui inferior a 10 anys (27).

D'ençà la instauració dels programes de cribatge en els EE UU pel càncer de pròstata, la mortalitat ha disminuït de forma significativa. No queda clar però, que això sigui degut a la implantació dels programes de detecció precoç, doncs en països sense programes de cribatge com a la Gran Bretanya, també s'ha observat una disminució de la seva mortalitat (29), sense que existeixi una clara explicació per aquest fet.

Els arguments en contra d'un programa de cribatge es basen en la dificultat en conèixer la història natural de la malaltia. El fet de no saber quina és la història natural d'un càncer no tractat, no permet assegurar de forma fiable els potencials beneficis d'una intervenció terapèutica sobre el mateix. En poques paraules, no hi ha suficient evidència en la literatura mèdica científica que els programes de cribatge per aquest càncer modifiquin el resultat final de la seva mortalitat. Encara que aquesta premissa semblaria ser contradictòria amb el paradigma que sí es compleix amb la majoria de tumors sòlids: detecció precoç, seguit de tractament precoç, equival a reducció de la mortalitat.

Al mateix temps, els programes de cribatge estan associats a un ràtio elevat de falsos positius i a la detecció de tumors irrellevants per la salut del pacient. La problemàtica encara és més complexa per la morbiditat associada al maneig i tractament d'aquests tumors identificats amb el cribatge del PSA (30).

Tot i la varietat d'opinions en relació a la política del cribatge en el càncer de pròstata, la realitat és la persistent i la progressiva utilització del PSA com a

marcador tumoral de forma pràcticament generalitzada. En tot cas, el clínic i/o uròleg han de tindre present també factors importants com pot ser la variabilitat de mesures del PSA fins i tot entre laboratoris, i a més el fet de no poder precisar de forma fiable el nivell de PSA a partir del qual està indicat biopsiar el pacient (31).

S'han realitzat múltiples estudis per analitzar el valor de la detecció precoç. En aquest sentit, els resultats d'un assaig multicèntric del National Cancer Institute que s'està realitzant amb pràcticament 40.000 homes podrien permetre establir noves bases per la detecció precoç del càncer de pròstata, però les dades no estaran disponibles fins el 2010 (32).

També a Europa s'estan realitzant estudis comparatius de cribatge en diferents països (Bèlgica, Itàlia, Finlàndia, França, Espanya, Suècia, Suïssa i Holanda) l'estudi ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) per intentar aclarir els dubtes dels diferents protocols en la detecció precoç del càncer de pròstata (33). Els resultats preliminars mostren una detecció del càncer de pròstata del 4,6%, una tendència al diagnòstic en estadis menys avançats (76% en estadi clínic T1 i T2), en comparació amb el 67,5% del grup control; s'observa també una disminució en els casos amb metàstasis en el moment del diagnòstic.

En l'estat espanyol el grup de Páez i cols. (34) ha valorat extensament en l'àrea de Getafe (Madrid), l'aplicació d'un programa de cribatge per carcinoma de pròstata, tant de tipus massiu com de tipus oportunístic, arribant a la conclusió de la seva baixa rendibilitat.

La no justificació d'un programa de detecció precoç estaria raonat per:

- El càncer de pròstata presenta una alta incidència patològica però baixa incidència clínica.
- És un càncer de creixement lent
- La detecció precoç provoca problemes de sobreestimació i sobretractament

- No existeix cost-benefici justificable
- No és ètic crear cancerofòbia en la població
- No es pot obligar a estudiar a homes de més de 50 anys, quan tenen el dret a decidir per ells mateixos.
- Existeixen avantatges amb el tractament expectant o de simple observació i també amb el tractament diferit del càncer de pròstata.
- Encara no s'ha demostrat que el cribatge millori la supervivència.
- No existeixen proves concloents de que el tractament en estadi precoç sigui eficaç.

Per l'altra banda del debat la justificació i raons per considerar necessari un programa de detecció precoç serien:

- El càncer de pròstata és un problema de salut pública important
- És el tumor més freqüent.
- És una de les causes més freqüents de mort.
- La mortalitat no s'ha modificat significativament en els últims anys, en general.
- Un 22% dels tumors mostren extensió extraprostàtica en el moment del diagnòstic, en pacients asimptomàtics (35).
- Els tumors amb extensió extraprostàtica no poden ser curats per la poca eficàcia dels tractaments pal·liatius.
- La majoria dels tumors diagnosticats amb les proves de cribatge són òrgan-confinats.

En definitiva, en data d'avui no està indicat encara, és prematur, la pràctica d'un diagnòstic precoç poblacional del càncer de pròstata com a política de salut pública. L'absència d'un clar benefici en la pràctica de cribatge poblacional pel càncer de pròstata és el punt de controvèrsia més important en el debat del maneig del càncer de pròstata. De totes maneres sí que es necessari disposar d'altres eines de diagnòstic precoç a més del PSA i el TR. Però, precisament la falta d'eficàcia en la capacitat diagnòstica d'aquestes tècniques fan necessari el desenvolupament de noves eines diagnòstiques que permetin optimitzar el mitjans de detecció precoç del càncer de pròstata.

1.4. DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE PRÒSTATA

El diagnòstic del càncer de pròstata és un repte pels uròlegs, radiòlegs i oncòlegs sense encara poder disposar d'una tècnica fiable per a la seva detecció. En aquest capítol es comentarà i es descriurà la validesa dels diferents mètodes actuals utilitzats de forma més freqüent per fer el diagnòstic de càncer de pròstata, des del tacte rectal fins als marcadors tumorals i les diferents tècniques de imatge utilitzades per arribar al diagnòstic.

1.4.1. Tacte Rectal

Malgrat la quantitat de diferents tècniques utilitzades per diagnosticar el càncer de pròstata, el tacte rectal persisteix com el mètode inicial de detecció precoç.

Malauradament el TR és un sistema amb unes limitacions importants en el diagnòstic degut a (36) :

- La presència de focus de càncer petits, no detectables.
- El càncer de localització anterior o central és difícil de detectar per poder estar envoltat de glàndula normal.
- La consistència del teixit cancerós pot no ser diferent del normal.
- Dificultat d'exploració digital en pacients obesos.

El tacte rectal és el mètode més barat i simple per avaluar la glàndula prostàtica i segueix sent un dels principals mètodes per la detecció precoç del càncer de pròstata (37).

Des de l'any 1992 que Daniels i cols (38) demostren el baix valor predictiu positiu del tacte rectal, es quan es recomana la realització de biòpsies randomitzades bilaterals del lòbul contralateral en casos de detecció de nòdul

unilateral; precisament degut a l'alta freqüència de malaltia bilateral en pacients amb tacte rectal anormal unilateral.

Posteriorment, en els estudis de Catalunya i cols. (39) el 1993, es conclou que la contribució del tacte rectal s'ha de realitzar juntament amb els valors de PSA, havent de considerar la biòpsia en els casos que es detecti PSA elevat i/o tacte rectal sospitós.

Tot i el valor limitat del tacte rectal, quan es combina amb altres proves, o s'utilitza de forma adequada mostra un valor important pel diagnòstic precoç d'aquesta malaltia. En aquest sentit, precisament els primers estudis publicats pel nostre grup de treball en relació a la ressonància magnètica endorectal (RM) i el càncer de pròstata, varem demostrar la contribució del tacte rectal combinada amb la RM en augmentar la precisió diagnòstica per detectar el càncer de pròstata (40).

1.4.2. Antigen Prostàtic Específic (PSA)

Des del descobriment del PSA (9) en els anys 1970 com a marcador tumoral, s'han produït molts canvis en el seu ús clínic per la detecció, estadiatge i monitorització prostàtic.

El PSA és una substància proteica (glicoproteïna de cadena única) sintetitzada per la pròstata normal amb un pes de 34.000 Da, i la seva funció és la dissolució del coall seminal format durant l'ejaculació. Es forma en l'epiteli ductal prostàtic, es secreta en els ductes prostàtics i d'aquí va al plasma seminal. La seva producció depèn dels andrògens i de la mida de la glàndula prostàtica. Pràcticament és una proteïna de síntesis exclusiva en la pròstata però també s'ha detectat en baixes concentracions a l'endometri, teixit mamari normal, tumors mamaris, llet materna en sèrum de dones, en neoplàsies adrenals i carcinomes renals (1).

Una molt petita part del PSA passa a la circulació sanguínia, a través de l'estroma prostàtic, que és precisament el PSA que mesurem per diagnòstic, pronòstic i seguiment del càncer de pròstata. Els nivells de PSA en sang en els homes són 10^6 vegades menys que en el líquid seminal.

Els nivells de PSA poden estar elevats temporalment o persistentment degut a processos inflamatoris (prostatitis), trauma, manipulacions físiques (endoscòpies), ejaculació, retenció urinària i patologia benigne hipertròfica (41). Alguns medicaments (Finasterida), incloent preparats d'herbosteria, poden produir canvis en els nivells de PSA. Per tant és important una adequada història clínica i repetir els nivells de PSA per diferenciar entre un PSA alt de forma transitòria d'un PSA elevat persistent per possible càncer de pròstata, i minimitzar el fet de realitzar biòpsies innecessàries.

Els valors de referència en sèrum del PSA varia segons els diferents laboratoris, tot i que el valor de referència normal seria <4 ng/ml. De totes maneres els nivells de tall varien en funció de l'edat. D'aquesta manera un nivell de 4 ng/ml es considera elevat per un pacient de 50 anys i seria normal en un de 80 anys. Els valors de PSA es modifiquen de forma aleatòria en una mateixa persona de l'ordre d'un 15%. Per exemple, un valor de PSA de 3 ng/ml es pot repetir i poder donar un valor de 3,2 o de 2,8 ng/ml de forma natural.

La mesura habitual del PSA és en forma de PSA total, que comprén la forma lliure i la forma unida a una proteïna ($\alpha 1$ -antiquimiotripsina). Aproximadament el 60-70% del PSA en sèrum es troba unit a la proteïna i la resta és PSA lliure.

Abans de la utilització del PSA per detecció del càncer de pròstata, només el 25% de les neoplàsies detectades eren òrgan-confinats. En canvi des de la introducció del PSA, el percentatge de càncer òrgan-confinat ha augmentat fins a un 80% (42).

De totes maneres coneixem el valor limitat del PSA en quant a la seva especificitat i especialment el baix valor predictiu positiu, que per valors de PSA entre 4 i 10 ng/ml és del 28-35% (43). Amb aquestes dades són evitables

aproximadament una de cada 4-5 biòpsies realitzades. Les biòpsies innecessàries poden condicionar múltiples processos invasius, ansietat pel pacient, complicacions secundàries i per suposat un elevat cost pel sistema sanitari.

Per altre banda també coneixem que pacients amb PSA elevat però amb biòpsia de la glàndula perifèrica negativa poden presentar càncer de pròstata (44,45).

Degut precisament a aquesta manca de fiabilitat del PSA, especialment en pacients amb PSA entre 4 i 10 ng/ml, pel solapament existent en aquests nivells de PSA entre la hiperplàsia benigne de pròstata i el càncer de pròstata, han fet desenvolupar altres paràmetres derivats del PSA per millorar l'especificitat.

Densitat del PSA: definit com el PSA total dividit pel volum prostàtic. Es determina per ecografia transrectal. La densitat del PSA s'utilitza en homes amb un glàndula gran. La prova de la densitat del PSA pot ser útil però és més útil el percentatge del PSA lliure. La densitat del PSA presenta limitacions per la dificultat en determinar correctament el volum prostàtic (1).

Velocitat del PSA: mesura que resulta de monitoritzar els canvis del valor del PSA en el temps. Fins i tot, quan el valor de PSA no és alt, un ràpid increment del seu nivell suggereix la presència de càncer i estaria indicat fer biòpsia. Es considera una velocitat elevada valors d'augment de 0.75 ng/ml/any. Per considerar eficaç la mesura de la velocitat s'han de mesurar els nivells com a mínim en determinacions separades per 18 mesos (1).

PSA específic per edat: hem comentat anteriorment que un valor de PSA de 4 ng/ml no té el mateix valor en un home de 50 anys que en un de 80 anys. Coneixem que el nivell de PSA és normalment més baix en homes joves que en homes grans, en absència de càncer. El fet de proposar uns nivells de PSA més baixos per indicar la biòpsia augmenta la sensibilitat però es redueix l'especificitat, el que permet diagnosticar tumors amb un estadi precoç, però

augmenta l'ràtio de biòpsies i alhora es detecten un major nombre de càncers insignificants "latents" (46).

Per altre banda, si s'augmenta l'interval en pacients més grans per millorar l'especificitat, reduint el nombre de biòpsies innecessàries; aleshores també s'augmenta el nombre de càncers òrgan-confinats que es deixen de detectar. Per tant es diagnosticarien les neoplàsies en persones d'edat avançada en un estadiatge més elevat i de més difícil resposta terapèutica.

El us del PSA específic per l'edat no ha estat acceptat de forma rutinària i es segueix utilitzant un valor estàndard únic per tots els homes independentment de l'edat per considerar l'opció més òptima per aconseguir un equilibri entre la sensibilitat i l'especificitat.

Percentatge de PSA lliure o ràtio de PSA: aquest ràtio mesura el percentatge de PSA lliure respecte el PSA total. La probabilitat de tenir un càncer augmenta a mesura que disminueix el percentatge de PSA lliure. Aquest ràtio permet discriminar millor entre la presència de càncer i la patologia benigna, millorant la sensibilitat i especificitat de la detecció del càncer. El percentatge de PSA lliure és especialment útil en decidir repetir la biòpsia en pacients amb PSA entre 4-10 ng/ml que la biòpsia inicial ha tingut un resultat negatiu. En un estudi de Catalunya i cols. (47) troben que utilitzant el percentatge de PSA lliure es poden estalviar un 20% de biòpsies i amb la detecció del 95% dels càncers en pacients amb PSA 4-10 ng/ml.

Complex PSA: Es una forma de PSA en sèrum, que es troba en poca proporció, unida a la proteïna α 2-macroglobulina. Alguns estudis han mostrat un augment de l'especificitat utilitzant aquest complex PSA, fins i tot en pacients amb PSA 2-4 ng/ml (48). Aquest test podria en un futur substituir la detecció actual del PSA total.

Altres utilitats del PSA: encara que l'ús principal del PSA és per a la detecció precoç del càncer de pròstata, també s'utilitza per altres situacions (1):

- Estadiatge: s'utilitza de forma combinada el valor de PSA, el grau de diferenciació histològic (escala Gleason), i l'estadi clínic per fer una estimació en les taules – nomograma de Partin - de la probabilitat de presentar una malaltia òrgan-confineda, penetració capsular, afectació de vesícules seminals i afectació de ganglis limfàtics (49).
- Després de cirurgia o radioteràpia els nivells de PSA poden ser monitoritzats per determinar l'eficàcia del tractament. Els nivells de PSA són molt baixos si el tractament elimina les cèl·lules prostàtiques. Si els nivells de PSA augmenten pot traduir la presència de restes tumorals o recidiva.
- Durant el tractament hormonal, els nivells de PSA poden indicar l'eficàcia del tractament o si es requereix canviar el tipus de tractament.

Malgrat les limitacions del PSA, actualment segueix sent la prova més útil en oncologia del càncer de pròstata.

1.4.3. Tècniques diagnòstiques moleculars en investigació

Durant els darrers anys s'ha produït important recerca i descobriments de la biologia molecular del càncer de pròstata . Existeixen diferents marcadors tumorals en investigació amb potencial aplicació però malauradament de moment sense poder-ne aplicar en la pràctica clínica. De la mateixa manera existeix recerca en el camp de la genètica que podria mostrar els pacients amb risc de càncer de pròstata i eventualment ajudar a determinar els pacients que podrien ser candidats a fer-se un cribatge amb el test de PSA (50).

1.4.4. Ecografia Prostàtica Transrectal

L'ecografia prostàtica transrectal (ET) és una tècnica d'imatge important en el maneig i en la valoració rutinària del pacient amb sospita de malaltia prostàtica; i també per obtenir la mesura del volum prostàtic. A part de proporcionar detall

anatòmic de la glàndula, la principal utilitat és servir de guia i dirigir la biòpsia sistemàtica de la glàndula prostàtica. Al mateix temps és una tècnica de disponibilitat universal i de baix cost.

D'ençà la seva introducció en els anys 1980, la tècnica ha evolucionat especialment per els canvis tecnològics que han sofert les sondes d'exploració que de 3,5 a 4 MHz s'ha passat a l'actualitat a freqüències superiors a 13 MHz que equival a un augment molt important de la resolució espacial, però per ecografia transrectal s'utilitzen de 5 a 7 MHz. Al mateix temps s'han desenvolupat els equips amb nova tecnologia com doppler-color, power-doppler, contrast vascular i imatge 3D (51). Aquesta evolució va permetre redescobrir l'anatomia zonal de McNeal (13).

Malauradament però, tot i els avanços amb la tècnica d'ET segueix mostrant-se amb una especificitat molt variable i l'aspecte del tumor per ecografia segueix sent d'ecogenicitat no específica. Al mateix temps la hipertròfia de la pròstata pot condicionar compressió sobre la glàndula perifèrica i dificultar la seva interpretació. El tumors es poden mostrar hipoecoics (60-70%), isoecoics (40%) o hiperecoics de forma excepcional (52).

A part d'aquesta baixa fiabilitat en la detecció del càncer per ET, les limitacions de la tècnica es basen en la dependència de l'operador en la pràctica de l'ecografia i a la diferent disponibilitat d'equips i sondes per fer la prova en els diferents centres.

Al mateix temps, la fiabilitat de l'ET per l'estadiatge del càncer de pròstata segueix mostrant unes dades molt variables amb unes sensibilitats descrites del 50% al 92%, especificitats del 46% al 91% i precisió del 58% al 86% (53).

1.4.4.1. Imatge Doppler

L'evolució de la tècnica d'ET en escala de grisos va fer possible la introducció del doppler color l'any 1993 (54). Aquesta opció permet detectar les estructures vasculares degut a la detecció d'estructures en moviment (55). Tot i l'optimisme

inicial d'aquesta opció tècnica degut a que el càncer de pròstata té augmentada la densitat microvascular, les dades publicades no aconsegueixen mostrar una millora en la detecció del càncer, especialment en el seu inici com publica Rifkin i cols. (54).

Una evolució del doppler color és el power doppler que té un augment de la capacitat de detectar el flux en petits vasos entre 3 i 4 vegades més que amb el doppler color únicament. De totes maneres les dades més recents tampoc indiquen que el power doppler aportí més informació que pugui augmentar l'eficàcia de les biòpsies comparativament amb l'ET en escala de grisos (56).

1.4.4.2. Contrast vascular

Les limitacions de les tècniques doppler han fet desenvolupar mitjans de contrast endovascular per millorar la detecció del flux vascular. Aquest contrast endovascular està format per microbombolles que amb l'aplicació dels ultrasons es destrueixen, i permeten millorar la detecció de la perfusió vascular. Els estudis inicials mostren una millora significativa en la capacitat de detectar el càncer de pròstata (57) utilitzant el contrast.

1.4.4.3. Imatge 3D

La tècnica d'ET 3D amb equips de recent desenvolupament permeten fer reconstruccions volumètriques a partir de l'adquisició seriada de imatges en 2D. Aquesta opció tècnica podria reduir la variabilitat de interpretació inter i intraobservador i proporcionar informació més fiable de la localització, mida, i extensió del càncer. Les dades inicials mostren un moderat optimisme, degut a que existeixen series amb una bona fiabilitat, del 88% i altres series més moderades amb resultats del 50% (53).

1.4.5. Biòpsia ecodirigida

Com hem comentat a l'inici d'aquest capítol, la principal indicació de l'ET és la de servir de guia per fer la biòpsia prostàtica. L'acceptació fa més de 15 anys

de la biòpsia sistemàtica sextant d'ambdós lòbuls per Hodge i cols. (12) per millorar la detecció en lloc de la biòpsia del nòdul únic hipoecoic, va mostrar-se com la tècnica estàndard de la biòpsia prostàtica. En els darrers anys s'han publicat i s'ha descrit la necessitat d'ampliar el nombre de biòpsies per millorar el grau de detecció del càncer de pròstata clínicament significatiu (58). L'esquema tradicional, de 6 biòpsies, deixa de biopsiar la zona anterior de la glàndula perifèrica i també la zona transicional.

S'han descrit diferents propostes d'esquema de biòpsia sistemàtica, des de les 6 estàndards fins a les 18 i especialment es considera més eficaç afegir biòpsies sobre la pròstata més lateral i anterior que no sobre la zona transicional (58).

La tendència d'abordatge de la biòpsia prostàtica tracta d'incloure més nombre de biòpsies depenent del volum prostàtic. A més volum, més nombre de biòpsies es tendeix a realitzar.

El problema segueix persistent, per la impossibilitat de dirigir la biòpsia en zones sospitoses. Això és degut a la poca capacitat de detecció de l'ET, no solament a la glàndula perifèrica, però encara més especialment a la zona transicional. Per ecografia la zona transicional es mostra molt heterogènia i encara es fa més difícil diferenciar teixit normal del teixit neoplàsic. Recordem que el percentatge de neoplàsies de la zona transicional són de un 20%. Per tant la tècnica de biòpsia prostàtica segueix sent un mètode totalment empíric, "a cegues". Això ho demostra el fet que en estudis de rebiòpsies per PSA elevat, es poden detectar un ràtio de biòpsia positiva de un 20-40% (59).

1.4.6. Tomografia Axial Computeritzada (TC)

La tècnica de TC abdomino-pèlvic es considera una tècnica no indicada per l'estudi del pacient amb càncer de pròstata. A part de la escassa fiabilitat en detectar teixit neoplàsic, l'eficàcia en l'estadiatge del càncer de pròstata és molt baixa i únicament permet valorar adenopaties (60).

Encara que l'evolució de la tecnologia del TC multidetector ha permès millorar la resolució dels estudis pèlvics, no es suficient per millorar la fiabilitat en l'estadiatge del càncer de pròstata d'altres tècniques, com veurem més endavant amb la ressonància magnètica (61).

La TC permet únicament detectar el tumor localment avançat (estadiatge T3) o ganglionar (T4) i la seva eficàcia en l'estadiatge prequirúrgic del pacient clínicament de risc baix o moderat és molt poca; fins i tot en la predicció d'afectació ganglionar (60).

Tot i la poca eficàcia de la TC en l'estadiatge prequirúrgic, s'utilitza pels radioterapeutes per la planificació del tractament de radioteràpia i com a guia-TC per la braquiteràpia (62).

1.4.7. Ressonància Magnètica (RM)

El principi físic de la RM consisteix en generar canvis energètics en els protons d'hidrogen de les molècules del cos humà dintre de camps magnètics a l'aplicar polsos de radiofreqüència. Aquests canvis d'energia són posteriorment transformats en senyal elèctrica que mitjançant un procés informàtic permeten produir una imatge de localització espacial, que és la imatge generada des d'un punt de vista morfològic.

El desenvolupament de la tècnica de ressonància magnètica des del seu inici en l'any 1980, aplicada clínicament en el cervell (63), ha suposat una verdadera revolució i impacte en el diagnòstic mèdic. Precisament, el reconeixement científic de l'aportació de la ressonància magnètica va ser l'any 2003, amb la concessió del Premi Nobel de Medicina als Doctors Paul C. Lauterbur i Peter Mansfield pel desenvolupament de la tècnica de ressonància magnètica com a eina imprescindible en el diagnòstic mèdic.

Com a fet remarcable, va ser precisament a Barcelona on es va instal·lar el primer equip de ressonància magnètica de l'estat Espanyol, obtenint la primera imatge el 14 de desembre de 1983 en el Centre Diagnòstic Pedralbes (Figura 5).



Figura 5. Primera imatge de RM a Espanya, 1983. Centre Diagnòstic Pedralbes (Barcelona).

D'ençà els inicis, amb la utilització de la RM com a mètode diagnòstic principalment en el sistema nerviós central, l'evolució de la tècnica ha fet possible que avui en dia la RM tingui múltiples indicacions en l'estudi de diferents patologies de tots els sistemes de l'organisme humà, incloent precisament la glàndula prostàtica.

Tot i que des de l'inici Hricak i cols. descriuen la imatge de la pelvis en RM (64), la seva utilitat en el maneig del càncer de pròstata no es comença a considerar fins que es desenvolupa la bobina endorectal (65) com a millora en la resolució espacial de la imatge de la pròstata, encara que en els seus inicis ja es considerava amb bones expectatives (66).

Els darrers avenços tecnològics en les seqüències i especialment amb les bobines (67) permeten realitzar de forma simultània l'estudi de la pelvis amb bobina multicanal connectada al mateix temps a la bobina endorectal, per l'estudi d'alta resolució de la pròstata i vesícules seminals. La bobina endorectal, a part d'augmentar la resolució espacial, permet fer l'estudi específic de RM espectroscòpia (68). Aquesta tècnica de RM espectroscòpia és un dels recents avanços desenvolupats en ressonància magnètica que permet combinar la informació metabòlica i morfològica de la glàndula prostàtica, i que descriurem en detall més endavant.

La tècnica de RM endorectal consisteix en introduir una bobina endorectal (Figura 6) pel recte, la qual queda en contacte amb la part posterior de la glàndula. Seguidament s'insufla amb uns 100cc d'aire per millorar l'acoblament de la bobina i permet millorar la qualitat i el contrast del senyal de ressonància.



Figura 6. Bobina Endorectal.

La primera aproximació de la RM en el càncer de pròstata va mostrar uns resultats de poca fiabilitat, 69% utilitzant la bobina de cos en l'estadiatge del tumor (69), per la baixa especificitat (70) que no diferien significativament dels resultats obtinguts amb l'ecografia endorectal. Posteriorment, utilitzant la

bobina endorectal en ressonància magnètica la fiabilitat diagnòstica va mostrar uns resultats inicials esperançadors del 82% (67). Però dades posteriors van mostrar uns resultats similars que utilitzant la bobina de cos, amb fiabilitat del 54% (71). Aquestes dades de baixa fiabilitat, però han estat molt discutides, especialment al tractar-se d'un estudi multicèntric i amb una gran variabilitat i mancances en el mètode realitzat entre els diferents centres.

En la última dècada del segle XX es van realitzar múltiples estudis per avaluar l'eficàcia de la RM endorectal en l'estadiatge del càncer de pròstata, amb variabilitat de resultats i mostrant fiabilitats més altes -entre el 82% al 88% en estudis realitzats en centres de forma individual-, el que pot reflectir les millores en les tècniques pròpies de la RM i en els criteris diagnòstics (62,69,72-76). Aquesta fiabilitat es corresponia a sensibilitats i especificitats entre el 51% al 89%, i entre el 67% al 87%, respectivament. La literatura més recent però segueix mostrant una àmplia variabilitat en la fiabilitat (50%-92%) del estadiatge del càncer de pròstata per RM reflexat en la metanàlisi publicat per Engelbrecht i cols el 2002 (77). Tot i l'elevada especificitat a l'hora de valorar el càncer òrgan-confinat i la seva extensió extracapsular, mostra unes sensibilitats més baixes amb l'existència de variabilitat interobservador. Per això l'ús rutinari de la RM per l'estadiatge local segueix estant en controvèrsia. De totes maneres, amb els avenços tecnològics de la RM, avui en dia es mostra com la tècnica d'imatge d'elecció en l'estadiatge del càncer de pròstata al mostrar uns resultats més fiables que l'ecografia endorectal (78). Estudis per valorar cost-eficàcia de la RM endorectal en el maneig dels pacients amb diagnòstic de càncer de pròstata demostren l'eficàcia de la tècnica en decidir els pacients candidats a cirurgia (79). Al mateix temps, actualment la RM de pròstata es mostra eficaç en el maneig del pacient amb càncer de pròstata per la seva valoració pretractament (53,69,72-74,80-84) i postractament (85-89), o fins i tot per guiar la braquiteràpia (90).

Els factors que han permès millorar el paper de la RM i la seva fiabilitat en el maneig del càncer de pròstata són la progressiva adquisició d'experiència, i dels criteris morfològics en interpretar les imatges de RM. Però el factor més important que permet millorar la valoració del càncer de pròstata per RM és la

possibilitat de fer un estudi d'espectroscòpia de forma simultània a fer l'estudi morfològic (91) i que es descriurà en detall més endavant. La RM endorectal amb espectroscòpia permet reduir la variabilitat en la interpretació de la imatge prostàtica.

1.4.7.1. Anatomia prostàtica per RM

L'anatomia de la pròstata requereix realitzar seqüències potenciades en T2 per veure en detall les zones prostàtiques descrites per McNeal (13). La seqüència potenciada en T1 no permet diferenciar l'anatomia zonal de la pròstata al

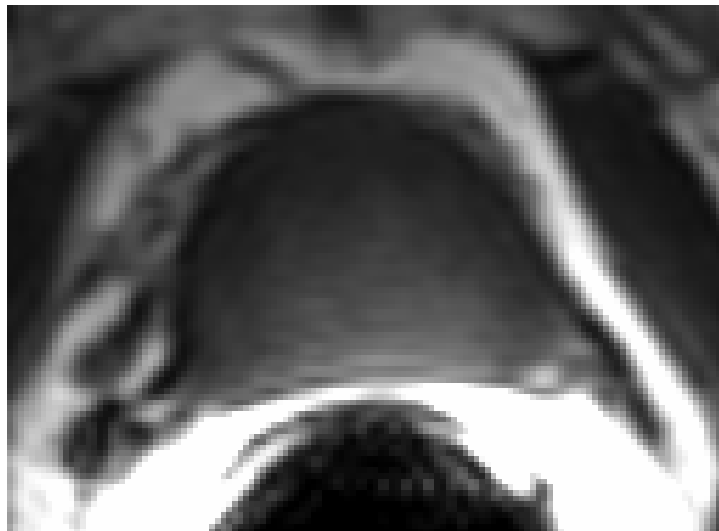


Figura 7. *Imatge RM en seqüència potenciada en T1.*

mostrar una senyal uniforme intermèdia (Figura 7). Les seqüències potenciades en T2 amb supressió de greix no han mostrat millora respecte a les sense supressió (92).

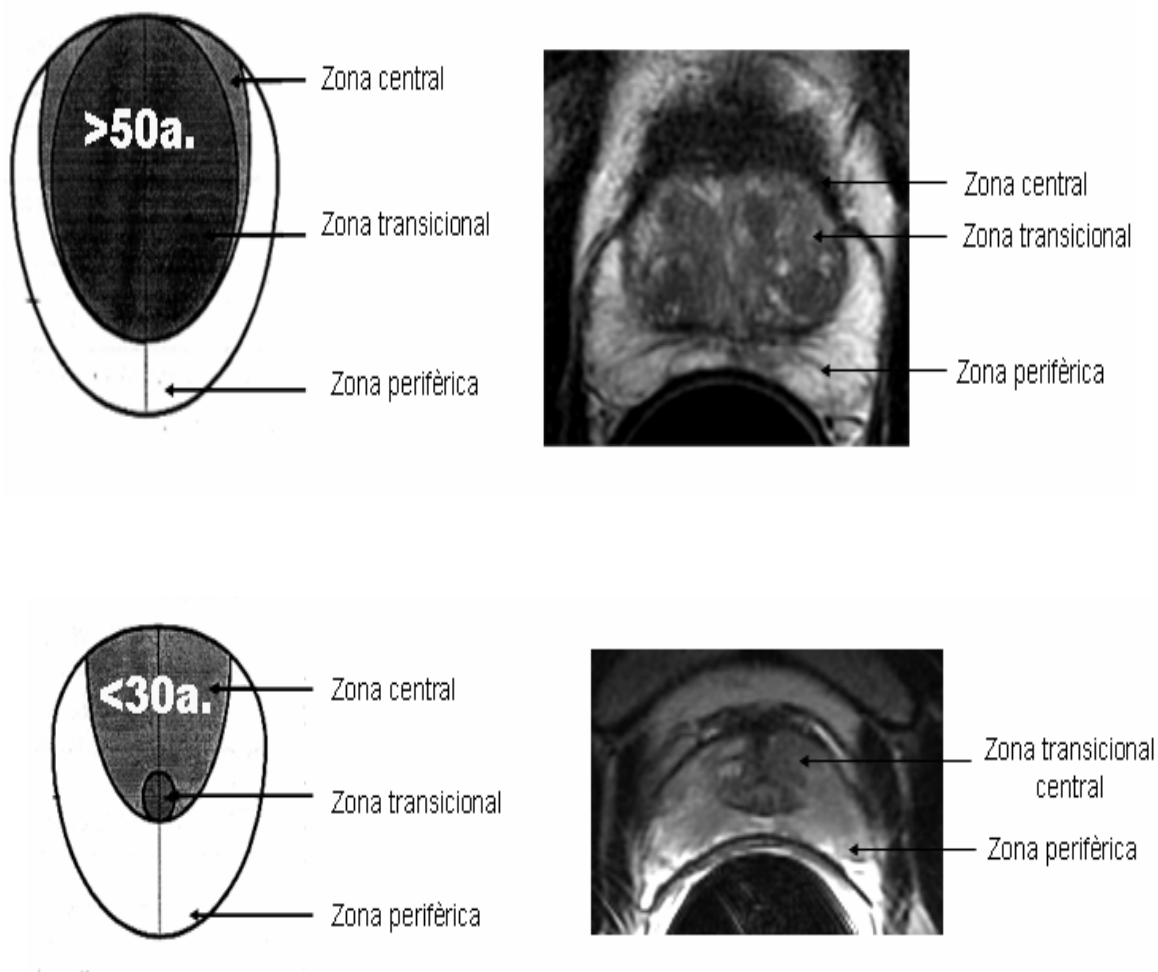


Figura 8. Esquema d'anatomia zonal normal i imatge RM corresponent, per edat en el pla axial en seqüència T2. a) Esquema i RM en població < 30a. (a dalt) b) Esquema i RM en població > 50a. (a baix).

L'anatomia zonal de la pròstata canvia amb l'edat. La zona transicional augmenta de mida degut a la hiperplàsia benigna de pròstata i comprimeix la zona central (Figura 8). Aquesta representa la pseudocàpsula quirúrgica, que queda ben delimitada en seqüència potenciada en T2. La descripció per RM d'aquestes dues zones, central i transicional, és en conjunt descrit com a glàndula central (75,93).

La seqüència potenciada en T2 mostra la glàndula prostàtica amb les següents característiques de senyal (Figura 8):

- L'estroma fibromuscular anterior de baixa senyal,
- La zona perifèrica es mostra amb hipersenyal, similar al greix periprostàtic de veïnatge.
- La càpsula prostàtica es mostra com una fina banda hipointensa que ressegueix la vora de la glàndula.
- La zona central i la zona transicional es mostren amb senyal RM heterogènia, preferentment hipointensa.

La RM permet veure en detall les vesícules seminals en seqüències potenciades en T2 com a estructures vesiculars amb contingut hiperintens degut al seu contingut líquid. El plexe neurovascular es visualitza posterolateral a la glàndula prostàtica

1.4.7.2. Càncer de pròstata per RM

El càncer de pròstata generalment mostra una zona de senyal hipointens en el context de l'hipersenyal homogènia de la glàndula perifèrica (53,94,95). El problema es poder diferenciar el càncer si no és hipointens en T2; si està localitzat a la glàndula central, degut a que el càncer hipointens en la glàndula central és difícil de diferenciar de la normal hipointensitat heterogènia d'aquesta zona; o si la glàndula perifèrica no mostra hipersenyal homogènia.

La presència d'una glàndula amb senyal RM normal no exclou la presència de càncer. El senyal hipointens en la glàndula perifèrica és un signe sensible però poc específic de càncer per què certes condicions com prostatitis, hemorràgia, distròfies per canvis de radioteràpia o androteràpia poden simular càncer (85,86,96,97). La RM espectroscòpia pot ajudar a augmentar l'especificitat de la detecció del càncer en RM (98) i aquest és precisament un dels principals objectius precisament d'aquesta tesi doctoral, la valoració de la utilitat de la RM amb la tècnica d'espectroscòpia per detectar càncer de pròstata.

1.4.7.3. RM espectroscòpia de pròstata

La imatge de RM espectroscòpia consisteix en obtenir una corba-espectre de senyal a diferència de la imatge morfològica que s'ha descrit anteriorment, degut a que els protons d'hidrogen de les diferents molècules tenen diferents freqüències (propietat coneguda com desplaçament químic). La tècnica de RM espectroscòpia (RME) permet obtenir una corba d'intensitat de senyal en relació a la freqüència (es a dir un espectre) i la seva localització espacial de un determinat vòxel sobre els propis protons d'hidrogen (98). Això es tradueix en poder conèixer el *perfil* metabòlic de un determinat vòxel de la glàndula (Figura 9).

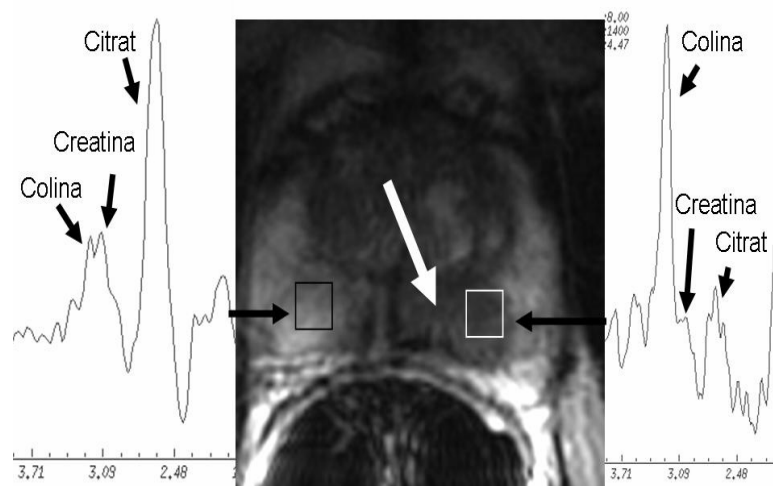


Figura 9. Corbes d'espectroscòpia per RM. Càncer de pròstata en el lòbul esquerra (fletxa blanca).

Els eixos x i y de l'espectre d'un vòxel representa la freqüència i la intensitat, respectivament. L'eix x s'expressa en ppm (parts per milió). L'eix y no presenta unitats (Figura 9).

Els pics rellevants de l'espectre en la glàndula prostàtica són la colina, creatina i el citrat, metabòlits més abundants en la glàndula, que es troben en situació de desplaçament d'aproximadament 3.2, 3.0 i 2.6 ppm (Figura 9), respectivament (98).

La localització en profunditat de la glàndula prostàtica, la seva complexa anatomia, i la variable localització del càncer en la glàndula fan necessàries unes condicions tècniques estrictes per obtenir una correcta sensibilitat de la RM espectroscòpia i bona resolució espacial en les dades obtingudes. Fins que no s'ha desenvolupat la bobina endorectal no s'ha pogut obtenir suficient sensibilitat en l'anàlisi espectroscòpic de la glàndula. Al mateix temps, els estudis inicials utilitzaven tècnica de univoxel el que no podia oferir informació global metabòlica de la glàndula, i limitava de forma important la sensibilitat de la tècnica (99); degut a que només podia obtenir informació d'una única localització de sospita detectada per la imatge RM.

El progressiu desenvolupament de la tècnica ha fet possible utilitzar una tècnica en tres-dimensions d'un volum ampli de la glàndula. Aquesta important

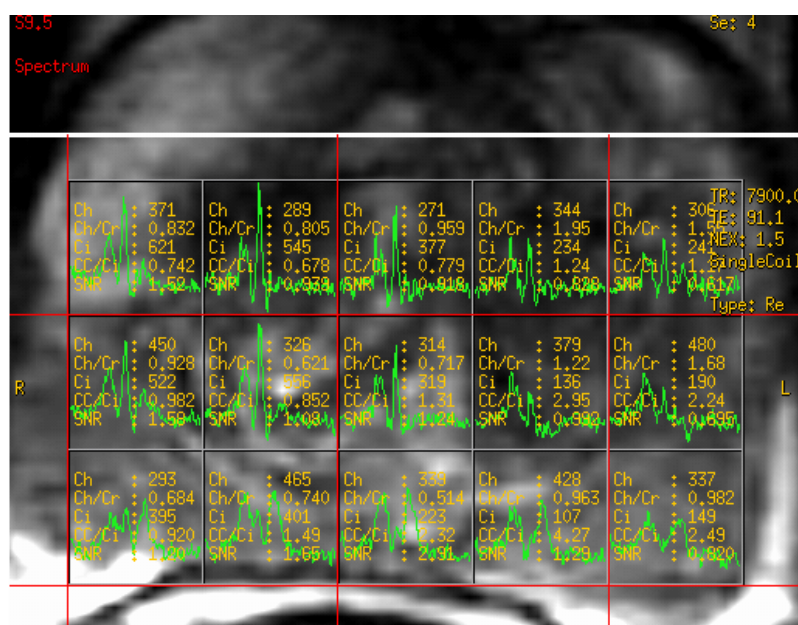


Figura 10. RM espectroscòpia multivoxel de tota la pròstata.

millora fa possible fer l'anàlisi posterior de pràcticament tota la glàndula (Figura 10) sense que abans es tingui que conèixer la zona de possible sospita (100).

Actualment per realitzar de forma òptima un estudi de RM espectroscòpia de pròstata es requereix:

- Resolució espacial de l'espectre amb una localització anatòmica precisa.
- Precisió en la correlació de les imatges d'alta resolució en RM.
- Un mètode per avaluar el teixit metabòlic patològic.
- Avaluar la glàndula de forma global.

La glàndula prostàtica produeix quantitats importants de citrat que son secretats al líquid prostàtic. La complexa producció bioquímica del citrat ha estat descrita en detall per Costello i cols. (101). La producció de citrat és d'aproximadament 1.2mM, que és de 10 a 60 vegades més que en qualsevol altre teixit de l'organisme. La seva producció està especialment regulada per l'elevada quantitat de Zinc.

En la glàndula prostàtica normal la RM espectroscòpia mostra una corba típica amb uns nivells elevats de citrat e intermedis de colina en la zona perifèrica, fet que fa possible identificar aquests valors en una corba d'espectroscòpia de la pròstata (98).

En la glàndula central, degut a la reducció en contingut cel·lular glandular, s'observa una reducció significativa de citrat en relació a la zona perifèrica (100,102). Precisament com hem descrit anteriorment es fa difícil diferenciar teixit normal del neoplàsic en imatge de RM al mostrar senyal RM similar.

En la zona de teixit neoplàsic, la RM espectroscòpia mostra dos diferències importants en la corba d'espectroscòpia (Figura 10):

- Augment significatiu dels nivells de la colina prostàtica en la zona perifèrica

- Reducció significativa dels nivells del citrat prostàtic en la zona perifèrica (100).

Aquests canvis metabòlics de reducció del citrat en el càncer de pròstata són degut a modificacions de la funció cel·lular i d'organització del teixit que perd la morfologia característica ductal. En el teixit neoplàsic existeix una reducció en la capacitat de producció i secreció de citrat (103).

S'observa un cert solapament entre els nivells de citrat del teixit hiperplàsic de la zona central i del càncer. Però s'observa uns nivells significativament més elevats de colina del teixit neoplàsic que de l'hiperplàsic, el que permet facilitar el diferenciar càncer de hipertròfia de pròstata de la zona central (104).

L'elevació dels nivells de colina en el càncer de pròstata pot ser degut a l'augment de l'ràtio de proliferació cel·lular i els canvis en el contingut de la membrana cel·lular amb augment dels nivells dels precursors de la colina, el que condiciona l'augment global de la colina (105).

S'ha observat que els valors de la ràtio de la colina + creatina / citrat (CC/Ci) mostren menys solapament entre el teixit hiperplàsic i el teixit de la glàndula perifèrica que no els valors individuals del citrat o la colina. Precisament és la valoració d'aquest ràtio CC/Ci que s'ha mostrat realment fiable a l'hora de detectar el càncer de pròstata utilitzant RM espectroscòpia 3D (104). La inclusió de la creatina en aquest ràtio CC/Ci no condiciona alteracions degut a que la creatina es manté constant en el teixit neoplàsic i el normal.

No existeix un consens en els valors de referència de l'ràtio CC/Ci, però el més utilitzat són els valors de referència descrits per Kurhanewicz i cols. (104). Aquests valors es consideren de moderada sospita si l'ràtio CC/Ci és superior en 2 desviacions estàndard (DS) del normal (>0.75) i d'elevada sospita quan és superior a 3 DS (>0.86). Aquests valors es fan servir com a criteris de valoració en un sistema de classificació on es considera un vòxel normal, probablement normal, de sospita o d'elevada sospita.

Es considera avui en dia la tècnica de RM espectroscòpia combinada amb l'estudi morfològic de la pròstata com la tècnica més específica i sensible en el maneig del càncer de pròstata (96) i al mateix temps és la tècnica que permet correlacionar els canvis metabòlics amb el grau histològic de Gleason, i també amb el volum tumoral (106).

1.4.7.4. Localització del càncer per RM espectroscòpia

La imatge morfològica de RM mostra una precisió moderada en detectar el càncer de pròstata, que precisament el nostre grup de treball ha demostrat en anteriors publicacions (40,107) amb una eficàcia diagnòstica entre el 71 i 77%.

Generalment els problemes d'especificitat es deuen a factors que redueixen el senyal RM en seqüències T2 de forma similar a com ho fa el teixit neoplàsic com són: hemorràgia, prostatitis o canvis postradioteràpia i hormonoteràpia. Estudis preliminars de la RM espectroscòpia semblen indicar un augment de l'especificitat a l'hora d'identificar el teixit neoplàsic des d'un punt de vista de constitució metabòlica (108). Els resultats d'aquest estudi de Scheidler i cols. combinant la informació morfològica i metabòlica amb espectroscòpia mostren un valor predictiu positiu del 92% i un valor predictiu negatiu del 86%, però en aquest cas amb pacients prèviament diagnosticats de càncer de pròstata.

Un dels problemes d'interpretació de la RM endorectal és en pacients diagnosticats per biòpsia de càncer de pròstata, degut precisament a la presència d'hemorràgia intraglandular que condiciona canvis en el senyal RM i dificulten la seva diferenciació amb teixit neoplàsic. Aquest és el motiu de requerir un temps d'exploració al fer la RM espectroscòpia postbiòpsia d'aproximadament 6-8 setmanes, per intentar evitar reduir l'eficàcia de la tècnica (109). Fins i tot davant de la presència de sagnat postbiòpsia la RM espectroscòpia sembla mostrar resultats fiables per detectar el càncer de pròstata, que permet augmentar la precisió diagnòstica d'un 52,6% sense espectroscòpia, a un 74,8% amb espectroscòpia d'acord els resultats de Kaji i cols. publicats el 1998 (97).

Hem de considerar una serie d'aspectes importants en el fet de poder localitzar el càncer de pròstata, i que representa un benefici en el maneig del càncer de pròstata (110). Aquests són:

- Aconseguir focalitzar la biòpsia amb ecografia endorectal en la zona detectada per RM, especialment en pacients amb biòpsies sistemàtiques prèvies negatives que la RM ha mostrat alguna zona de sospita.
- Intentar homogeneïtzar la informació d'estudis multicèntrics per fer els estudis reproduïbles i minimitzar la variabilitat entre els diferents equips de la tècnica de ressonància amb espectroscòpia.
- Monitoritzar pacients que s'ha decidit la opció de no realitzar tractament o pacients que se'ls hi ha realitzat tractament amb radioteràpia o hormonoteràpia i es pretén valorar el grau de resposta, en els casos de dubte en els valors de PSA.

Una de les indicacions de la RM de pròstata amb espectroscòpia que en els últims anys està mostrant-se amb un clar benefici, és en pacients amb PSA elevat i biòpsies prèvies negatives. Tant l'estudi de Perroti i cols. (111), com el de Beyersdorff i cols. (112) mostren el valor addicional de la RM espectroscòpia i el possible impacte d'aquesta tècnica en el maneig d'aquests pacients.

Precisament una de les troballes addicionals de l'estudi RM amb espectroscòpia d'aquest grup de pacients, amb biòpsies prèvies negatives, és la possibilitat de detectar les neoplàsies de la glàndula central que són rarament biopsiades en el mètode de biòpsies sistemàtiques per la seva localització en profunditat anterior. Resultats inicials publicats del nostre grup confirmen aquestes dades (107). Està pendent de publicar els resultats obtinguts a partir d'una sèrie de 27 pacients amb biòpsies prèvies negatives on es van detectar 10 càncers de pròstata, dels quals quatre estaven localitzats a la zona transicional-central (113).

2.- JUSTIFICACIÓ

El diagnòstic precoç del càncer de pròstata actualment es realitza amb la valoració del tacte rectal (TR) i l'antigen prostàtic específic (PSA), havent de considerar habitualment la biòpsia prostàtica en els casos de PSA elevat i/o TR sospitós. Aquests mètodes són poc específics, el que suposa un alt ràtio de biòpsies negatives, sobretot en un determinat interval de PSA, en el que es sobreposen l'hiperplàsia benigna de pròstata i el càncer prostàtic, i que podríem considerar entre 4 i 15 ng/ml. De totes maneres, actualment fins i tot es tendeix a realitzar biòpsies, depenen del grup d'edat dels pacients, amb valors de PSA >2,5ng/ml

La RM Endorectal (RME) s'ha demostrat d'utilitat en el diagnòstic precoç del càncer de pròstata però bàsicament en la zona perifèrica i sense poder discriminar clarament les lesions d'hiperplàsia de les del càncer en la pròpia zona perifèrica.

La possibilitat d'utilitzar una nova tècnica funcional amb informació metabòlica de forma combinada a la imatge morfològica en RM com és la RM amb espectroscòpia permet detectar de forma més precisa el càncer de pròstata en les dues zones de la glàndula, perifèrica i central; i atribuir una millor sensibilitat per discriminar les biòpsies que seran positives de les negatives. Els resultats preliminars semblen esperançadors en la literatura mèdica, el que podria fer modificar l'algoritme diagnòstic i el maneig del pacient amb càncer o sospita de càncer de pròstata en els pròxims anys.

3.- HIPÒTESI

Davant la sospita clínica de TR sospitós i/o PSA entre 4 i 15ng/ml, la RM endorectal amb espectroscòpia (RME) pot localitzar de forma precoç el càncer de pròstata i permet seleccionar els pacients candidats a biòpsia i complementar els criteris clínics establerts. Els resultats permetrien elaborar un nou protocol diagnòstic i terapèutic del càncer de pròstata.

4.- OBJECTIUS

4.1. OBJECTIU PRINCIPAL

1. Establir la utilitat clínica de la ressonància magnètica endorectal amb espectroscòpia i determinar la seva aportació i millora en el diagnòstic del càncer de pròstata, en pacients amb PSA elevat, en relació a l'estudi morfològic convencional de RM amb bobina endorectal sense espectroscòpia.

4.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS

2. Demostrar el valor de la RME en el diagnòstic precoç del càncer com a variable independent del PSA i el TR
3. Comparar la RME de forma aïllada, amb el valor diagnòstic amb el PSA, ràtio de PSA, TR i RM

4. Avaluar la utilitat de combinar la informació morfològica de la RM, metabòlica de l'espectroscòpia i el valor del PSA o ràtio de PSA per el diagnòstic precoç del càncer de pròstata.
5. Objectivar la capacitat de la RME per reduir el nombre de biòpsies en pacients candidats a estudi per càncer de pròstata.
6. Valorar el comportament metabòlic de la pròstata en la glàndula perifèrica i central amb o sense càncer de pròstata.

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1. MATERIAL

5.1.1. Selecció de pacients

L'estudi s'ha fet sobre 61 pacients que es van seleccionar consecutivament en el context d'un programa de detecció precoç del càncer de pròstata realitzat en les consultes d'urologia de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona i a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona durant el període de gener 2003 a desembre 2004. Els pacients presentaven una elevació del PSA i/o una alteració del tacte rectal, motiu pel que entraven en els criteris prèviament establerts per ser sotmesos a una biòpsia de pròstata transrectal ecodirigida per descartar càncer de pròstata.

Les edats dels pacients estaven compreses entre 44 i 76 anys, amb una edat mitjana de 60,81 anys

5.1.2. Criteris de inclusió

Els criteris d'inclusió dels pacients van ser :

- ◆ Pacients de cribatge de càncer de pròstata a qui es va detectar uns valors d'Antigen Prostàtic Específic (PSA) entre 3-15 ng/ml i/o alguna alteració característica de la pròstata en el tacte rectal
- ◆ Pacients susceptibles de rebre una biòpsia transrectal ecodirigida.
- ◆ Ràtio PSA lliure/PSA total < 20%.

5.1.3. Criteris d'exclusió

Els **criteris d'exclusió** que es van establir són :

- ◆ Pacients que a la vista de les xifres de PSA, o per la clínica associada o per tacte rectal sospitem un tumor no òrgan-confinat.
- ◆ Pacients que per l'estat general no poden ser sotmesos a cirurgia radical o estudis de biòpsia prostàtica.
- ◆ Pacients sotmesos a tractaments que modifiquin les xifres de PSA (finasterida, anàlegs de la LH-RH o flutamida).
- ◆ Pacients amb història coneguda o actual de Ca. Pròstata, bé per troballa incidental en el transcurs d'una cirurgia prèvia per adenoma de pròstata, o bé per troballa en el transcurs d'estudi del pacient per altres problemes urològics.
- ◆ Pacients amb biòpsia transrectal de pròstata prèvia, encara que el seu resultat fos negatiu
- ◆ Pacients amb diagnòstic de prostatitis aguda

5.1.4. Pacients inclosos i exclosos

Del grup inicial de 61 pacients es van excloure posteriorment 7 pacients: 1 per claustrofòbia en el moment de realitzar la ressonància magnètica, 1 per estenosi del canal anal que va fer impossible la introducció de la sonda endorectal i de la posterior adquisició de la seqüència específica d'espectroscòpia, i 5 per moviments del pacient o per artefactes en l'adquisició de l'espectroscòpia que no va permetre fer l'anàlisi del processament de les dades dels ràtio metabòlics.

El grup d'estudi definitiu inclòs per l'estudi ha sigut de 54 pacients.

Tots els pacients inclosos es sotmetien a una ressonància magnètica amb bobina endorectal, prèviament a la realització d'una biòpsia transrectal ecodirigida per sextants i/o octants.

El temps transcorregut habitualment entre la ressonància i la biòpsia va ser d'una setmana a un mes.

En cas de confirmar-se en qualsevol moment el diagnòstic de càncer de pròstata el pacient va ser tractat preferentment mitjançant cirurgia radical, com és pràctica habitual, i així poder comparar els resultats de la RME amb la peça quirúrgica completa.

5.2. MÈTODE

5.2.1. Tacte rectal

El tacte rectal es va realitzar en tots els pacients com a pauta inicial d'exploració.

L'exploració va ser realitzada sempre per dues persones dels diferents serveis, de forma separada i coincidint amb l'exploració del pacient.

Es va considerar com a tacte rectal negatiu l'existència d'una pròstata de mida variable, llisa, sense nòduls, de consistència fibroelàstica, amb o sense solc palpable, simètrica, ben delimitada, i en definitiva, aquelles de característiques adenomatoses.

Es va considerar com a tacte rectal positiu qualsevol alteració que sortís de la descripció anterior:

- Asimetries en el tacte sospitoses de neoplàsia
- Nòduls de tacte dur o petri
- Augments de consistència prostàtica
- Rugositats o rarefaccions de la superfície prostàtica
- Lòbuls prostàtics mal delimitats o imprecisos

Posteriorment el tacte rectal es tornava a repetir en una tercera i quarta ocasió a l'inici de l'exploració de la RM previ a la introducció de la sonda endorectal, i a l'inici de l'exploració ecodirigida amb biòpsia per reafirmar el diagnòstic en tots els pacients.

En cas de discrepàncies en el tacte rectal entre diferents exploradors, o entre diferents exploracions, o en cas de dubte, es considerava positiu.

Per altra banda, si el tacte rectal variava de negatiu a positiu al llarg de les diferents exploracions successives realitzades als pacients, es considerava també positiu.

5.2.2. Determinació del PSA i ràtio de PSA

La determinació del PSA es va fer sempre posteriorment a l'exploració del pacient, deixant una setmana com a mínim, de marge per fer l'extracció de sang, després de l'exploració amb tacte rectal, per evitar elevacions del PSA

secundàries a manipulació. Així mateix, es va evitar altres tipus de manipulació, com sondatges o exploracions transrectals abans de la determinació.

Es va tenir en compte la precaució de realitzar totes les determinacions del PSA en el mateix centre per homogeneïtzar les mostres, per tal de fer-ho sempre amb el mateix kit i no tenir valors de referència diferents degut a la utilització de diferents marques.

El valor de la ràtio de PSA es determina automàticament a partir del PSA total i el PSA lliure. El ràtio de PSA és igual a $\text{PSA lliure} / \text{PSA total}$ com s'ha descrit en l'apartat 1.4.2 de la introducció en el diagnòstic de PSA.

Els valors del PSA total van oscil·lar entre 4,03 ng/ml i 14,11ng/ml, amb un valor mitjà de 6,75 ng/ml.

Els valors de la ràtio (percentatge) del PSA lliure van oscil·lar entre 3,85% i 36,00%, amb un valor mitjà de 14,09%.

5.2.3. Protocol de ressonància magnètica i espectroscòpia

L'estudi de ressonància magnètica es va realitzar amb un equip de 1,5 T, Model Signa Horizon LX de GE Medical Systems, Milwaukee, Wis. Es va utilitzar una bobina endorectal, model Medrad Pittsburg, Pa, que es va col·locar en el recte i després es va insuflar amb 90-100cc d'aire.

5.2.3.1. Tècnica d'exploració

La tècnica d'exploració en tots els pacients va ser:

- Pla axial en seqüència espín eco en T1 (Temps de Repetició=500, TE mínim) des de la bifurcació aòrtica fins a la sínfisi púbica amb gruix de tall de 5mm, separació entre tall de 1mm, amb un camp de visió (FOV) = 24cm, matriu 256 x 192, nombre d'excitacions: una i direcció de la freqüència transversal per evitar l'artefacte de moviment dels budells. Aquesta seqüència potenciada en T1 permet

valorar la possible presència d'hemorràgia glandular (improbable en aquest grup de pacients per estar exclosos pacients amb biòpsies prèvies), adenomegàlies o possibles lesions òssies de la pelvis.

- Pla axial, sagital i coronal en seqüència fast espín eco en T2 (Temps de Repetició= 6000, TE=90, tren d'eco = 16, gruix de tall = 3mm, separació entre tall = 0mm, FOV = 14cm, matriu 256 x 192, direcció de freqüència anteroposterior, i nombre d'excitacions: tres. No s'utilitza tècnica en supressió greix degut a que estudis publicats no han mostrat la seva superior utilitat a les seqüències convencionals (92). La seqüència T2 permet col·locar el volum d'adquisició d'espectroscòpia (especialment en el pla axial) sobre la glàndula prostàtica, a part de delimitar i avaluar la morfologia de la mateixa, càpsula, vesícules seminals i teixit periprostàtic.
- Espectroscòpia: després de revisar les imatges en el pla axial en seqüència potenciada en T2 es col·loca un volum per intentar cobrir el màxim de la glàndula i minimitzar al màxim la inclusió de teixit de greix o aire d'insuflació de la bobina endorectal. Es realitza adquisició en tres-dimensions multivoxel (3D) en imatge d'espectroscòpia en RM utilitzant una seqüència en doble espín eco amb supressió d'aigua i greix optimitzada per detectar de forma quantitativa la presència de colina i citrat. La supressió de greix i aigua s'aconsegueix optimitzar també utilitzant bandes de saturació per fora del volum d'adquisició. Les dades d'adquisició es realitzen amb una matriu de dimensions 16 x 8 x 8 mm codificats sobre 1024 vòxels amb una resolució de 0.24 cm³ a 0.34 cm³, TR/TE = 1000/130 ms, FOV = 11cm amb temps d'adquisició de 19 min. Les imatges 3D-RM d'espectroscòpia son processades en una estació de treball independent (Sun Microsystems, California) utilitzant un software específic per estudis 3D de RM espectroscòpia (Functool)

5.2.4. Valoració de les imatges

Les imatges de ressonància magnètica i les corbes d'espectroscòpies van ser avaluades per dos radiòlegs i posteriorment consensuades. El diagnòstic final de RM i ESP es considera el resultat avaluat per consens.

5.2.4.1. Criteris de la ressonància magnètica

El criteri de ressonància magnètica normal es va establir com un àrea d'hiperintensitat a nivell de la zona perifèria i una zona de baixa senyal a la zona central.

El criteri de ressonància magnètica morfològica patològica per càncer es va establir com la presència d'àrees hipointenses en l'interior de la hiperintensitat normal de la glàndula perifèrica en seqüències T2. La valoració es va fer per octants dividint la glàndula en: base, 1/3 mig, àpex i zona central; dret i esquerra respectivament (Figura 11a).

1:base dreta **2:**1/3 mig dret **3:**àpex dret **7:**zona central dret
4:base esquerra **5:**1/3 mig esquerra **6:**àpex esquerra **8:**zona central esquerra

La interpretació de cada octant es puntua en una escala de 1 a 4 amb el criteri de :

- 1: senyal RM normal
- 2: senyal RM probablement normal
- 3: senyal RM de probable càncer
- 4: senyal RM de càncer

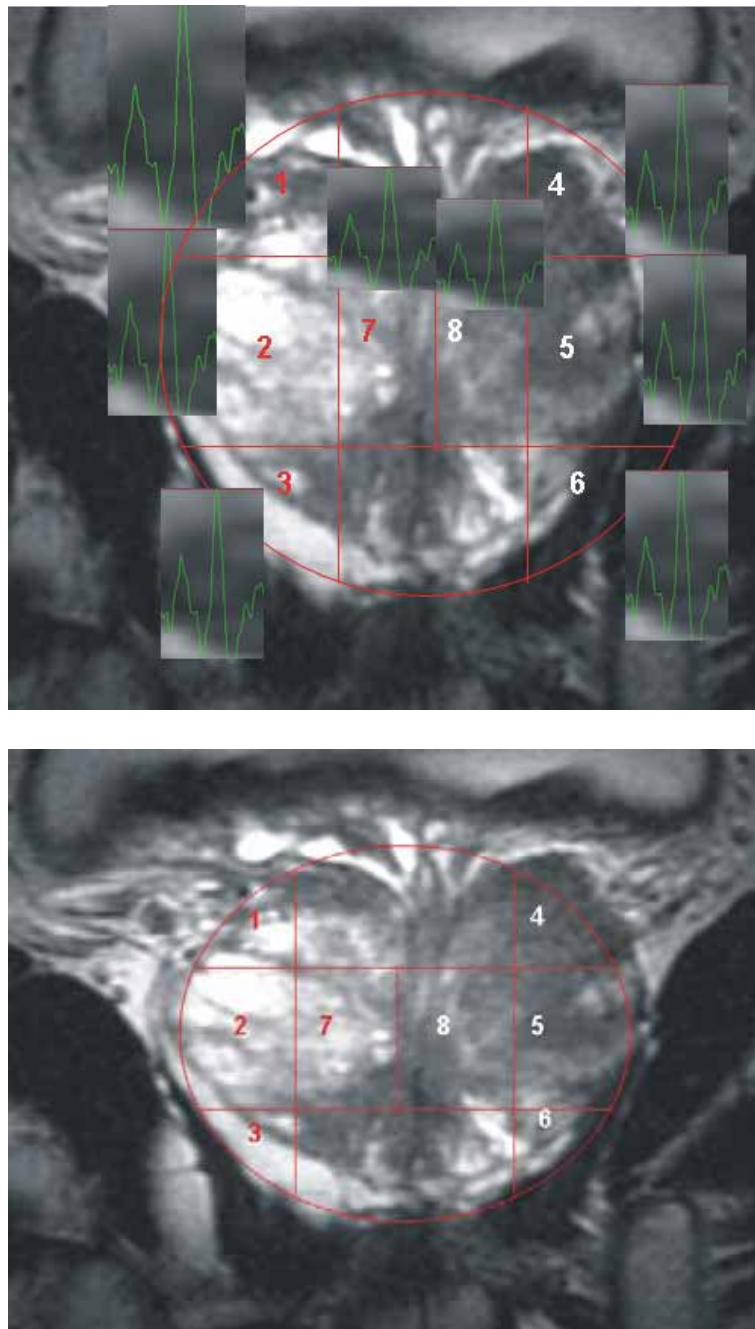


Figura 11. Esquema octant sobre la imatge RM: a) en la valoració dels vòxels per senyal RM (a dalt) i b) corbes d'espectroscòpia (a baix).

5.2.4.2. Criteris de la RM espectroscòpia

El criteri de RM espectroscòpia es realitza en base al quocient de colina + creatina/ citrat (CC/CI) calculades per l'anàlisi individual de cada vòxel en el

software específic. La valoració es realitza dividint al mateix temps la glàndula en octants i obtenint el càlcul sobre el vòxel més central sobre aquesta divisió (Figura 11b).

Cada sextant de 1-6 (glàndula perifèrica) es puntua en una escala de 1 a 4 amb el criteri de :

- 1: $CC/CI < 0.4$
- 2: $0.5 \leq CC/CI \leq 0.7$
- 3: $0.8 \leq CC/CI \leq 0.9$
- 4: $CC/CI \geq 1.0$

Aquests criteris s'han establert en relació als valors descrits en la literatura (79). Es consideren i únicament s'avaluen els vòxels amb una relació de senyal/soroll d'almenys 4 a 1.

Per als octants 7-8 no existeixen criteris establerts del ràtio CC/Ci, i en aquest cas s'ha considerat el criteri de:

- 1: $CC/CI < 0.7$
- 2: $0.8 \leq CC/CI < 1.0$
- 3: $1.0 \leq CC/CI < 1.2$
- 4: $CC/CI \geq 1.3$

Posteriorment els pacients van ser sotmesos a una biòpsia transrectal ecodirigida per sextants i/o octants.

5.2.5. Biòpsia transrectal

La biòpsia transrectal ecodirigida va ser realitzada en tots els casos per un mateix radiòleg utilitzant un equipament Aloka Echo Camera SSD-650CL. En 29 pacients se'ls hi va realitzar la biòpsia sextant (sis mostres: tres a cada

costat en la base, mig i àpex). En 25 pacients es va realitzar la biòpsia octant (vuit mostres: tres a cada costat en la base, mig i àpex; més una mostra a la zona transicional de cada costat).

El material de biòpsia es va obtenir amb una pistola de biòpsia (Urotech, Bruckmueh, Alemanya) incorporat a una agulla de diàmetre 18G. La localització del material obtingut es va documentar per octants segons el model descrit (Figures 11a i 11b) i analitzat individualment per histologia.

5.2.6. Cirurgia

Onze pacients van reunir criteris per a ser sotmesos a prostatectomia radical. Els resultats histològics definitius de la peça de prostatectomia van ser correlacionats amb els de la biòpsia prèvia, considerant com a criteri definitiu histològic el de la peça de prostatectomia.

La tècnica quirúrgica utilitzada per la prostatectomia va ser per via retropúbica o laparoscòpica

5.3. ESTUDI ESTADÍSTIC

5.3.1. Metodologia

El poder diagnòstic d'una variable binària qualsevol considerada individualment s'ha realitzat a partir de l'estimació de la seva sensibilitat, especificitat, ràtio de validesa, valors predictius positiu i negatiu, i raons de versemblança positiva i negativa de cadascuna d'elles. En el cas de variables de tipus continu o de variables categòriques ordinals amb 3 o més categories, l'anàlisi del seu poder diagnòstic s'ha realitzat a partir de l'estimació de l'àrea sota la corresponent corba ROC (Receiver Operating Characteristic) després d'estimar la probabilitat de presència de càncer de pròstata a partir d'un model de regressió logística binària (MRLB). Es va seguir el mateix procediment quan es varen considerar

models predictius més complexos resultat de la combinació de diverses variables diagnòstiques categòriques i/o contínues. Les estimacions s'han realitzat a un nivell de confiança del 95%.

De forma addicional es va fer un anàlisi per valorar la correlació de l'anatomia patològica entre la biòpsia i el resultat definitiu de la peça quirúrgica.

En el grup de pacients amb resultat d'AP i biòpsia, es considera el resultat definitiu el d'AP de la peça quirúrgica.

Les anàlisis estadístiques s'han realitzat amb el paquet estadístic MINITAB v14.0 i també amb el paquet EPIDAT 3.1 especialment dissenyat per l'anàlisi de dades epidemiològiques.

5.3.2. Anàlisi de la pròstata en el seu conjunt

En primer lloc es va realitzar l'anàlisi estadística considerant la pròstata en el seu conjunt com unitat mostral. Per tant l'anàlisi es va realitzar sobre les 54 pròstates dels pacients de l'estudi. L'objectiu era valorar el poder diagnòstic de les diferents variables considerades a l'hora de diagnosticar una pròstata com a "no cancerosa" o "cancerosa".

Les variables que es consideren són les següents:

TR	Variable categòrica. Resultat del tacte rectal: 1, si en algun dels dos hemisferis la diagnosi és positiva (+); 0, si en els dos hemisferis –dret i esquerra- la diagnosi és negativa (-).
PSAt	Variable contínua. PSA total (ng/ml)
PSA_ràtio	Variable contínua. Proporció, ràtio de PSA lliure respecte del PSA total
Max_RM	Variable categòrica. És el màxim de les puntuacions –en una escala de 1 a 4- dels sis octants

perifèrics (de l'1 al 6) donades per l'especialista a partir de la ressonància magnètica (RM).

A partir de la variable Max_RM es defineix la variable binària Diag_RM (diagnòstic a partir només de la ressonància magnètica) de la següent manera:

si Max_RM=1,2, aleshores Diag_RM=0 (diagnòstic negatiu);

si Max_RM=3,4, aleshores Diag_RM=1 (diagnòstic positiu).

Max_ESP	Variable categòrica. És el màxim de les puntuacions –en una escala de 1 a 4– dels sis octants perifèrics (de l'1 al 6) donades per l'especialista a partir de l'espectroscòpia (ESP). A partir de la variable Max_ESP es defineix la variable binària Diag_ESP (diagnòstic a partir només de l'espectroscòpia) de la següent manera: si Max_ESP=1,2, aleshores Diag_ESP=0 (diagnòstic negatiu); si Max_ESP=3,4, aleshores Diag_ESP=1 (diagnòstic positiu).
Max_CC/Ci	Variable contínua. Màxim de la ràtio CC/Ci en els sis octants perifèrics (de l'1 al 6).
Diag_Biop+AP	Variable categòrica. Diagnosi a partir de la biòpsia i de l'AP: 1, si en algun dels sis octants perifèrics (de l'1 al 6) la biòpsia o l'AP és positiva; 0, si les biòpsies i els AP de tots els octants perifèrics (de l'1 al 6) són negatives.

S'analitzen i es comparen els poders diagnòstics de les següents variables o models:

- TR
- PSA_t
- PSA_ràtio
- Diag_RM

- Max_RM
- Diag_ESP
- Max_ESP
- Max_CC/Ci
- Max_RM + PSA_ràtio
- Max_CC/Ci + PSA_ràtio
- Max_CC/Ci + Max_RM
- Max_CC/Ci + Max_RM + PSA_ràtio

La comparació del poder predictiu dels diferents models es basa en test chi-quadrat (χ^2) que compara les àrees sota les corresponents corbes ROC.

5.3.3. Anàlisi individual dels octants perifèrics

Posteriorment es va realitzar l'anàlisi estadística del poder diagnòstic de les diferents variables diagnòstiques considerant els 6 octants perifèrics de les 54 pròstates com unitats mostrals. Per tant, es disposava d'un total de 324 unitats mostrals. Tot i ser conscients que aquestes unitats mostrals no són independents -donat que els octants perifèrics estan agrupats de 6 en 6 segons la pròstata de procedència- l'anàlisi estadística es va realitzar considerant-los independents per tal de no complicar excessivament el model estadístic a aplicar.

Les variables que es consideren són les següents:

RM	Puntuació –en una escala de 1 a 4–de l'octant perifèric atorgada per l'especialista a partir de la RM.
ESP	Puntuació –en una escala de 1 a 4–de l'octant perifèric atorgada per l'especialista a partir de l'espectroscòpia.
CC/Ci	Valor de la ràtio CC/Ci en l'octant perifèric.
Diag_Biop+AP	Diagnosi a partir de la biòpsia: 1, si l'octant perifèric té la biòpsia i/o l'AP positius; 0, si la biòpsia i l'AP de l'octant són ambdós negatius.

5.3.4. Anàlisi individual dels octants centrals

Finalment es va realitzar l'anàlisi estadística del poder diagnòstic de les diferents variables diagnòstiques considerant els 2 octants centrals de les 54 pròstates com unitats mostrals. Per tant, es disposava d'un total de 108 unitats mostrals. Tot i ser conscients que aquestes unitats mostrals no són independents -donat que els octants centrals estan agrupats de 2 en 2 segons la pròstata de procedència- l'anàlisi estadística es va realitzar considerant-los independents per tal de no complicar excessivament el model estadístic a aplicar.

Les variables que es consideren són les següents:

RM	Puntuació –en una escala de 1 a 4–de l'octant central atorgada per l'especialista a partir de la RM.
ESP	Puntuació –en una escala de 1 a 4–de l'octant central atorgada per l'especialista a partir de l'espectroscòpia .
CC/Ci	Valor de la ràtio CC/Ci en l'octant central.
Diag_Biop+AP	Diagnosi a partir de la biòpsia: 1, si l'octant central té la biòpsia i/o l'AP positius; 0, si la biòpsia i l'AP de l'octant són ambdós negatius.

5.3.5. Anàlisi de l'anatomia patològica

Existeixen 11 pacients amb resultat definitiu d'anatomia patològica. Per tal de valorar la correlació entre la biòpsia i el resultat definitiu de la peça quirúrgica es compara els resultats individuals de la biòpsia, la RM i la ESP amb el definitiu de l'AP sobre els 66 lòbuls perifèrics de les pròstates d'aquests 11 pacients.

Diag_AP	Diagnosi a partir de la AP: 1, si en l'octant corresponent la biòpsia és positiva; 0, si és negativa.
---------	---

Diag_Biop	Diagnosi a partir de la biòpsia: 1, si en l'octant corresponent la biòpsia és positiva; 0, si és negativa.
RM	Diagnosi a partir de la RM: 1, si RM és 3 o 4; 0, si RM és 1 o 2.
ESP	Diagnosi a partir de l'ESP: 1, si ESP és 3 o 4; 0, si ESP és 1 o 2.

6. RESULTATS

6.1. GLÀNDULA PROSTÀTICA GLOBAL

De les 54 pròstates de l'estudi 30 glàndules han estat diagnosticades negativament ($\text{Diag_Biop+AP}=0$) per càncer i 24 diagnosticades positivament ($\text{Diag_Biop+AP}=1$), el que representa el 44,4% de càncer de pròstata en aquesta sèrie.

Les variables analitzades són : TR, PSA_t, PSA ràtio, RM, ESP, CC/Ci

6.1.1. Valor predictiu de la variable TR (tacte rectal)

La taula 1 mostra l'estimació del valor predictiu de la variable TR a un nivell de confiança del 95%, amb una sensibilitat del 50%, especificitat del 63,33%, ràtio de validesa del 57,41%, valor predictiu positiu del 52,17%, valor predictiu negatiu del 61,29%, raó de versemblança positiva de 1,36 i raó de versemblança negativa de 0.79. Es a dir, és únicament 1,36 vegades més probable que el TR sigui positiu en pacients amb biòpsia positiva que en els de biòpsia negativa. Per altre banda, és 0.79 vegades més probable que el TR sigui negatiu en els pacients amb biòpsia positiva que en els pacients amb biòpsia negativa.

	Valor		
	Estimat	Interval confiança 95%	
Sensibilitat (%)	50,00	27,91	72,09
Especificitat (%)	63,33	44,42	82,24
Índex de validesa (%)	57,41	43,29	71,52
Valor predictiu + (%)	52,17	29,59	74,76
Valor predictiu - (%)	61,29	42,53	80,05
Raó de versemblança +	0,36	0,74	2,53
Raó de versemblança -	0,79	0,49	1,28

Taula 1. Valor predictiu del Tacte Rectal.

6.1.2. Valor predictiu de la variable PSAt (PSA total, en ng/ml)

La taula 2 mostra l'estimació dels estadístics més importants de la variable PSA total segons el valor 0 o 1 de la variable Diag_Biop+AP

Diag_Biop+AP	N	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Primer quartil	Mediana	Tercer quartil
Negatiu (0)	30	6.344	2.795	1.520	16.300	4.543	5.480	7.458
Positiu (1)	24	7.662	2.683	4.170	14.110	5.403	7.135	9.593

Taula 2. Estadístics descriptius de la variable PSA total segons valor de la variable Diag_Biop+AP.

La mitjana (6.34 ng/ml) de PSAt dels pacients amb diagnosi negativa (Diag_Biop+AP=0) és significativament menor ($p\text{-valor}=0.043 < \alpha=0.050$) que la mitjana (7.66 ng/ml) dels pacients amb diagnosi positiva (Diag_Biop+AP=1).

La figura 12 mostra l'estimació de l'índex de validesa del PSA total per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta ser igual a 0.66 (IC 95%: 0,5207; 0,8155).

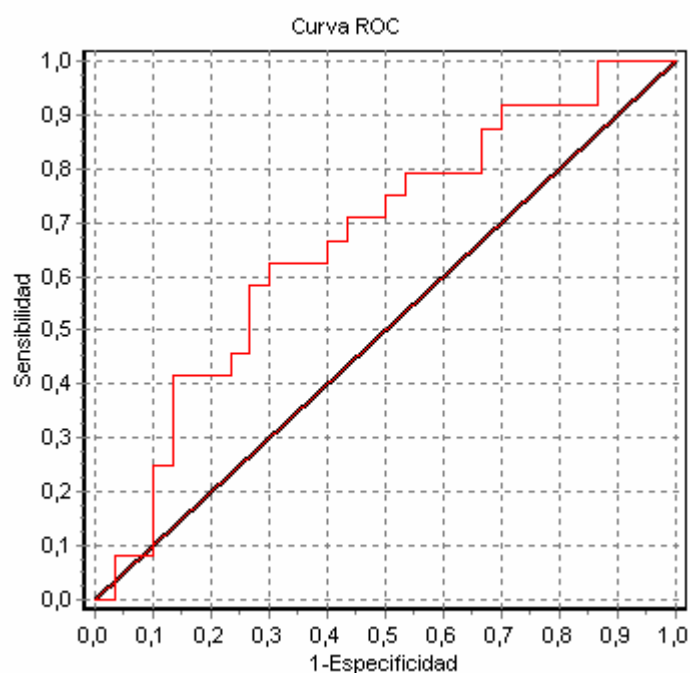


Figura 12. Corba ROC de la variable PSA total: Índex de Validesa: **0,6681** (IC 95%: 0,5207; 0,8155).

6.1.3. Valor predictiu de la variable PSA_ràtio

La taula 3 mostra l'estimació dels estadístics més importants de la variable PSA_ràtio segons el valor 0 o 1 de la variable Diag_Biop+AP

Diag_Biop+AP	N	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Primer quartil	Mediana	Tercer quartil
Negatiu (0)	30	16.446	5.072	8.500	28.600	13.170	16.000	19.015
Positiu (1)	24	11.148	3.333	6.300	21.000	8.933	11.240	13.020

Taula 3. Estadístics descriptius de la variable PSA_ràtio segons valor de la variable Diag_Biop+AP

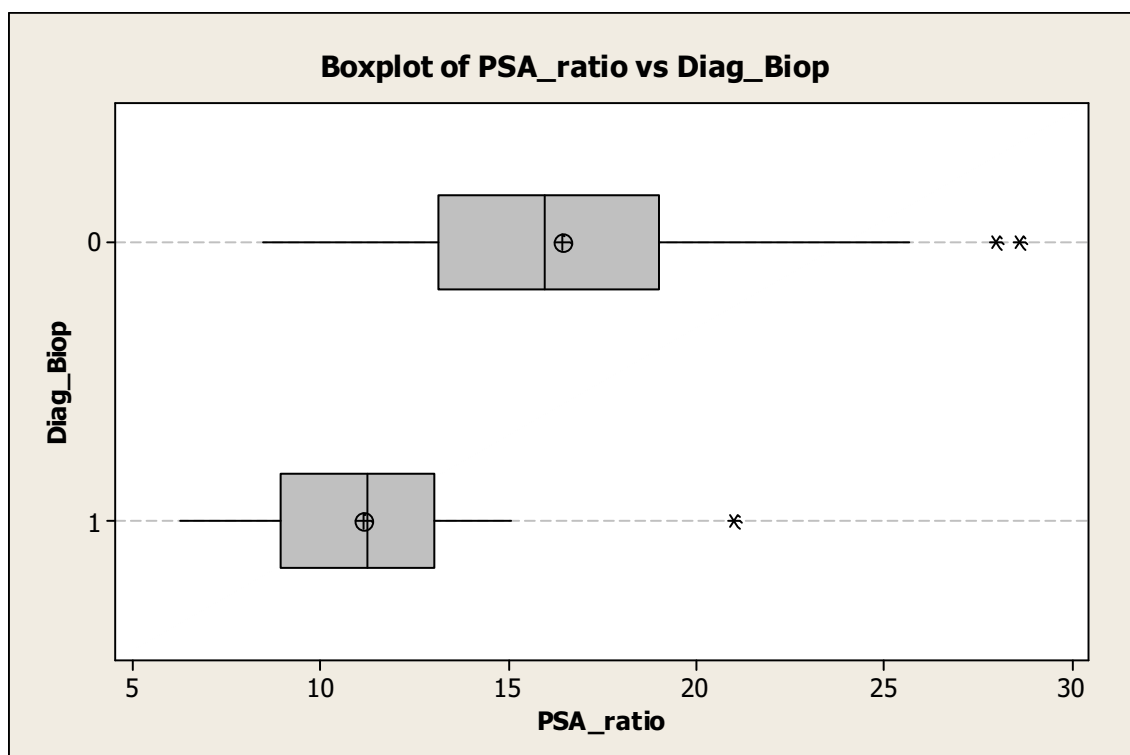


Figura 13. Diagrama de caixa de la variable PSA ràtio segons el valor de la variable Diag_Biop+AP.

La mitjana (16.446) de PSA_ràtio dels pacients amb diagnosi negativa (Diag_Biop+AP=0) és significativament major ($p\text{-valor}=0.000 < \alpha=0.050$) que la mitjana (11.148) dels pacients amb diagnosi positiva (Diag_Biop+AP=1).

La figura 13 mostra únicament un pacient amb càncer i valor de PSA_ràtio >15.

La figura 14 mostra l'estimació de l'índex de validesa del PSA total per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta ser igual a 0.82 (IC 95%: 0,7118; 0,9382)

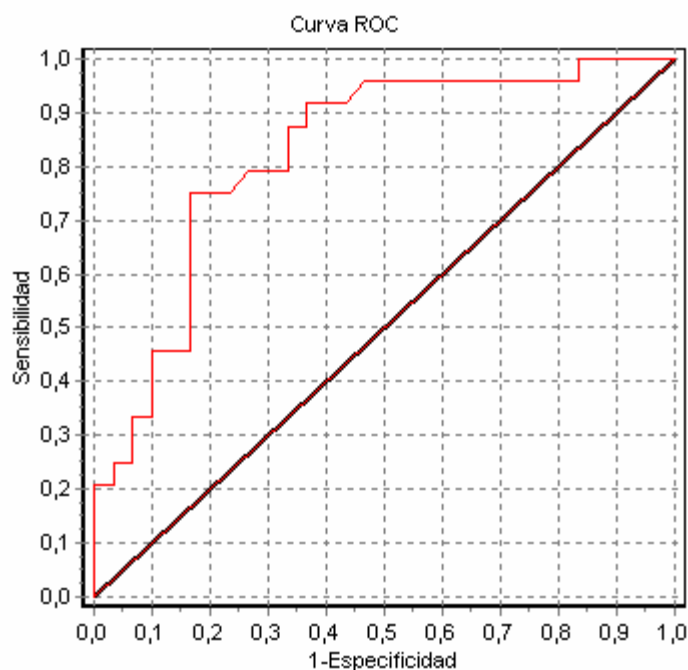


Figura 14. Corba ROC de la variable PSA_ràtio : Índex de validesa: **0,8250**
(IC 95%: 0,7118; 0,9382).

La taula 4 mostra el valor de la p per cada PSA ràtio, amb el resultat esperat en la diagnosi del càncer de pròstata si es decidís fer biòpsia per aquests valors.

Valor de p a partir del qual es decideix fer biòpsia	PSA_ràtio (llindar superior)	Vertaders positius	Vertaders negatius	Falsos positius	Falsos negatius
0,05	21,4	24	5	25	0
0,10	19,2	23	6	24	1
0,20	16,8	23	13	17	1
0,30	15,2	23	16	14	1
0,40	13,9	20	20	10	4
0,50	12,7	18	25	5	6
0,60	11,5	13	25	5	11
0,70	10,3	10	27	3	14
0,80	8,7	5	29	1	19
0,90	6,3	0	30	0	24

Taula 4. Càlcul del resultat esperat per el valor de la p per cada PSA ràtio.

Si decidíssim no deixar “escapar” cap pròstata amb càncer, caldria decidir fer biòpsia quan el model donés una probabilitat p major o igual de 0,05, és adir, quan el PSA_ràtio fos inferior a 21,4. D’aquesta manera 5 pacients (vertaders negatius) s’estalviarien fer la biòpsia tot i que 25 pacients (falsos positius) farien innecessàriament la biòpsia que donaria negativa. Si es decidir fer biòpsia només quan el PSA_ràtio fos igual o inferior a 15.2, aleshores 16 pacients (vertaders negatius) s’estalviarien fer la biòpsia, 14 pacients (falsos positius) farien innecessàriament la biòpsia, tot i que es deixaria de detectar 1 pacient amb càncer de pròstata. Per tant amb un punt de tall de PSA ràtio de 15 s’estalviarien un 31% de biòpsies, tot i que es deixaria de diagnosticar un 4.1% de les biòpsies positives.

6.1.4. Valor predictiu de la variable Max_RM (ressonància magnètica)

La taula 5 mostra l’estimació del valor predictiu de la variable RM a un nivell de confiança del 95%, amb una sensibilitat del 70,83%, especificitat del 80%, ràtio de validesa del 75,93%, valor predictiu positiu del 73,91, valor predictiu negatiu

del 77,42, raó de versemblança positiva de 3,54 i raó de versemblança negativa de 0,36.

	Valor		
	Estimat	Interval confiança 95%	
Sensibilitat (%)	70,83	50,57	91,10
Especificitat (%)	80,00	64,02	95,98
Índex de validesa (%)	75,93	63,60	88,25
Valor predictiu + (%)	73,91	53,79	94,03
Valor predictiu - (%)	77,42	61,09	93,75
Raó de versemblança +	3,54	1,66	7,58
Raó de versemblança -	0,36	0,19	0,70

Taula 5. Valor predictiu de la RM.

La figura 15 mostren un exemple de fals positiu per la RM, al objectivar una lesió d'aspecte similar a una neoplàsia, categoria 3 de possible càncer però amb resultat negatiu a l'espectroscòpia i la biòpsia.

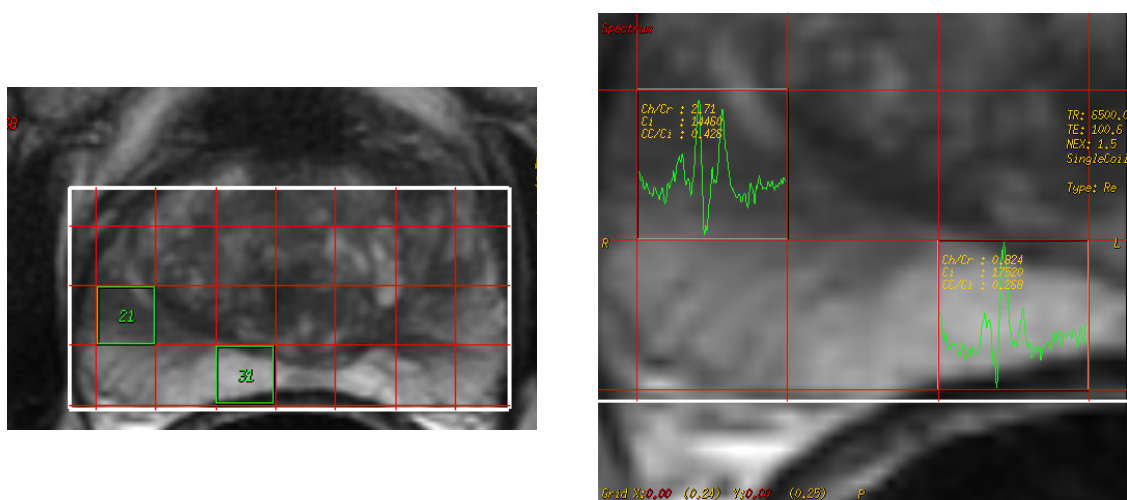


Figura 15. Fals positiu per RM. a) Imatge en RM demostrant zona més hipointensa en el costat dret de la glàndula, vòxel 21, suggestiu de càncer per RM, però amb el resultat negatiu tant per espectroscòpia, b) (dreta), $CC/C1 < 0.6$, com en la biòpsia.

La figura 16 mostra un cas de fals negatiu per RM al no objectivar lesió per imatge però sí en l'estudi d'espectroscòpia, la biòpsia i la peça quirúrgica definitiva.

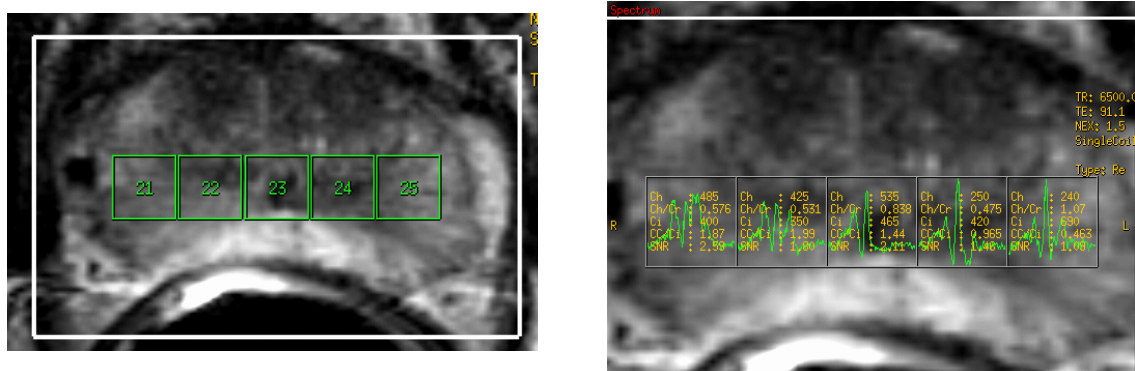


Figura 16. Fals negatiu per RM. a) Imatge en RM sense mostrar cap àrea de sospita. b) L'estudi d'espectroscòpia va resultar positiu per el vòxel 21 (CC/Ci =1.87) amb la biòpsia positiva i la peça quirúrgica en aquesta zona de càncer de pròstata.

La figura 17 mostra l'estimació de l'ràtio de validesa de la RM per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta ser igual a 0.86 (IC 95%: 0,7733; 0,9489).

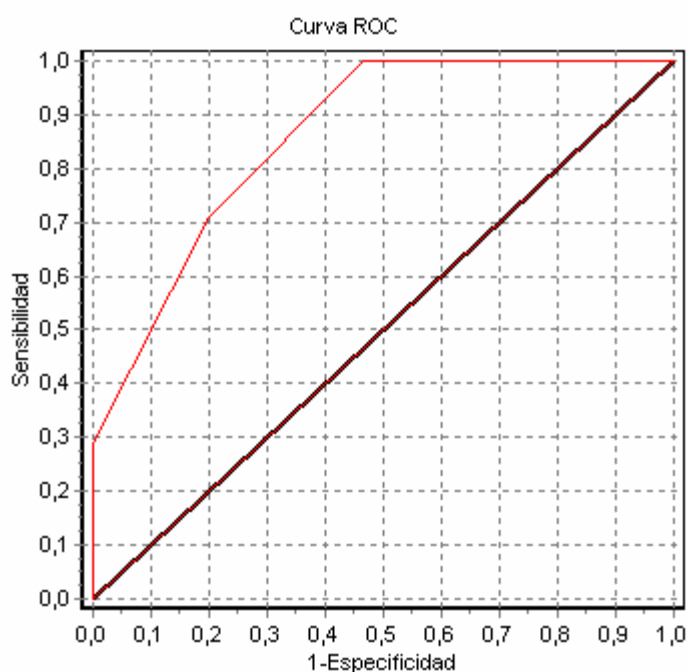


Figura 17. Corba ROC de la variable Max_RM. Índex de validesa: **0,8611** (IC 95%: 0,7733; 0,9489).

La taula 6 mostra el resultat esperat si es decidís fer biòpsia en relació al valor de la RM

Valor de Max_RM a partir del qual es decideix fer biòpsia	Vertaders positius	Vertaders negatius	Falsos positius	Falsos negatius
1	24	0	30	0
2	24	16	14	0
3	17	24	6	7
4	7	30	0	17

Taula 6. Càlcul del resultat esperat per cada valor de la RM.

Si es decidís fer biòpsia quan el criteri de RM fos 3, es a dir de probable càncer, s'estalviarien un 57% (24/54) de biòpsies tot i que es deixarien de diagnosticar un 29,1% (7/24) de les biòpsies positives.

6.1.5. Valor predictiu de la variable Max_ESP (RM espectroscòpia)

En aquest cas s'ha considerat el criteri predictiu basat en la RM espectroscòpia (Diag_ESP) en la següent regla de decisió:

- si Max_ESP = 1,2 aleshores Diag_ESP = 0 (no càncer);
- si Max_ESP = 3,4 aleshores Diag_ESP = 1 (si càncer),

on Max_ESP, recordem, representa el valor màxim de les puntuacions –en una escala de 1 a 4– dels sis octants perifèrics (de l'1 al 6) donades per l'especialista a partir de l'espectroscòpia. Aleshores, el poder predictiu d'aquesta regla diagnòstica vindrà donat per el resultat en la taula 7. El resultat estadístic de la RM espectroscòpia mostra una sensibilitat del 87,50%, especificitat del 93,33%, ràtio de validesa del 90,74, valor predictiu positiu del 91,30, valor predictiu negatiu del 90,32%, raó de versemblança positiva de 13,13 i negativa de 0,13.

	Valor Estimat	Interval confiança 95%	
		-----	-----
Sensibilitat (%)	87,50	72,19	100,00
Especificitat (%)	93,33	82,74	100,00
Índex de validesa (%)	90,74	82,08	99,40
Valor predictiu + (%)	91,30	77,61	100,00
Valor predictiu - (%)	90,32	78,30	100,00
Raó de versemblança +	13,13	3,41	50,50
Raó de versemblança -	0,13	0,05	0,39

Taula 7. Valor predictiu de la RME.

La figura 18 mostren un exemple de un fals negatiu per RM espectroscòpia, amb categoria 2 i valor del quocient CC/Ci de 0.4 suggestiu de normalitat, però en aquest cas la imatge per RM era sospitosa (categoria 3 de possible càncer) que va resultar positiva per biòpsia i la peça quirúrgica.

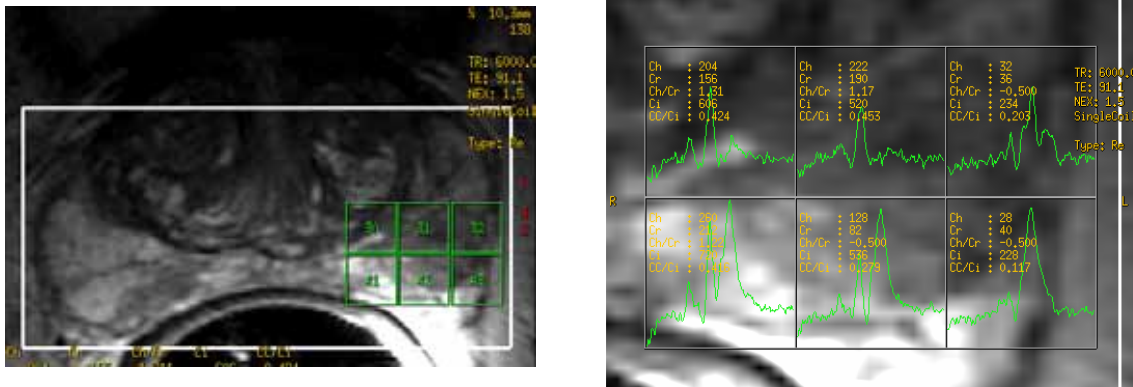


Figura 18. Fals negatiu per RM espectroscòpia. a) Imatge en RM mostrant zona hipointensa en el costat esquerra de la glàndula que en els vòxels d'espectroscòpia (b) es demostren amb valors sense sospita < 0.6 .

La figura 19 mostra l'estimació de l'ràtio de validesa de la RME per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta ser igual a 0.9021 (IC 95%: 0,8097; 0,9945)

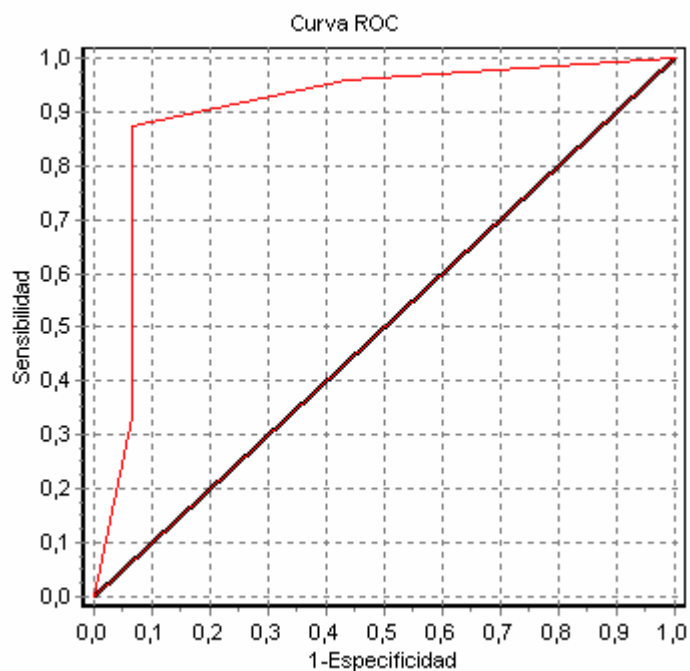


Figura 19. Corba ROC del valor de la variable *Max_ESP*. Índex de validesa: **0,9021** (IC 95%: 0,8097; 0,9945).

La taula 8 mostra el resultat esperat si es decidís fer biòpsia en relació al valor de la RM espectroscòpia

Valor de <i>Max_ESP</i> a partir del qual es decideix fer biòpsia	Vertaders positius	Vertaders negatius	Falsos positius	Falsos negatius
1	24	0	30	0
2	23	17	13	1
3	21	28	2	3
4	8	28	2	16

Taula 8. Càlcul del resultat esperat per cada valor de la variable *ESP*.

En aquest cas si decidíssim fer biòpsia amb el valor 3, s'estalviarien un 51,8% de les biòpsies, deixant de diagnosticar un 12,5% de les biòpsies positives.

6.1.6. Valor predictiu de la variable Max_CC/Ci

La taula 9 mostra l'estimació dels estadístics més importants de la variable quocient CC/Ci segons el valor 0 o 1 de la variable Diag_Biop+AP

Diag_Biop+AP	N	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Primer quartil	Mediana	Tercer quartil
Negatiu (0)	30	0,700	0,349	0,500	2,000	0,600	0,600	0,700
Positiu (1)	24	1,273	0,435	0,400	2,400	1,000	1,280	1,500

Taula 9. Estadístics descriptius de la variable Max_CC/Ci segons valor de la variable Diag_Biop+AP.

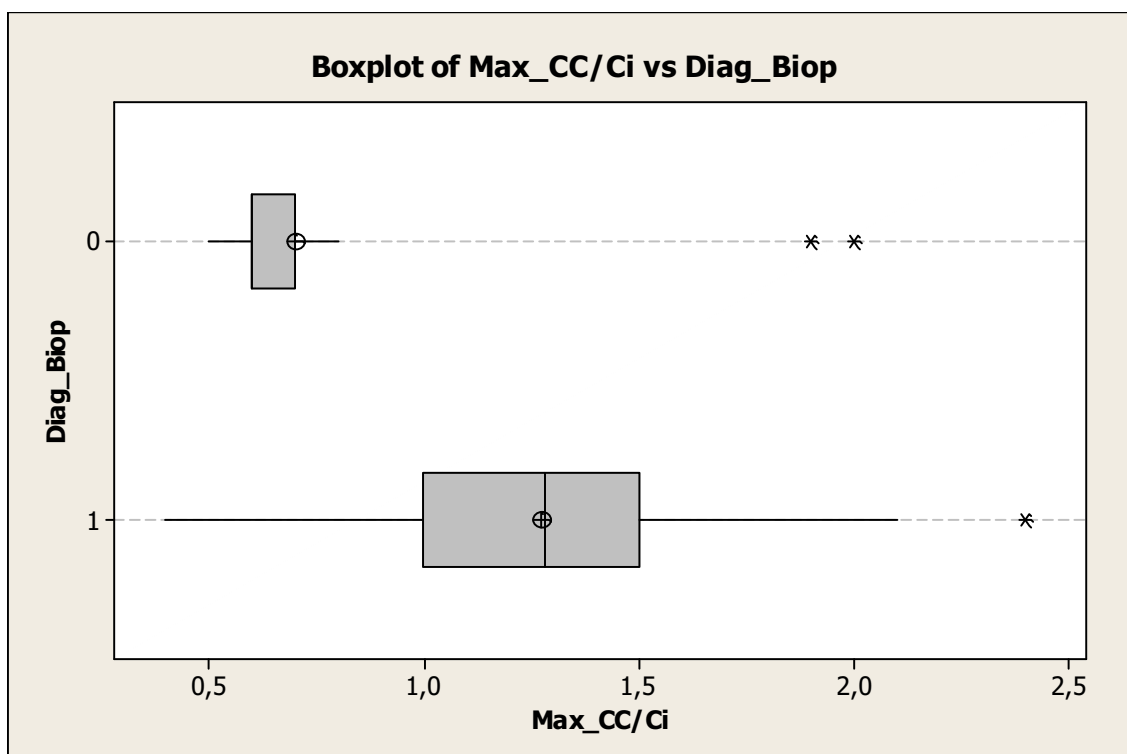


Figura 20. Diagrama de caixa de la variable *Max_CC/Ci* segons el valor de la variable *Diag_Biop+AP*.

La mitjana (0,700) de *Max_CC/Ci* dels pacients amb diagnosi negativa (*Diag_Biop+AP=0*) és significativament menor ($p\text{-valor}=0.000 < \alpha=0.050$) que la mitjana (1,273) dels pacients amb diagnosi positiva (*Diag_Biop+AP=1*) (Fig. 20).

La figura 21 mostra un exemple de fals positiu tant per RM espectroscòpia com per imatge de RM. El resultat final va ser negatiu de càncer de pròstata, però amb diagnosi de prostatitis granulomatosa.

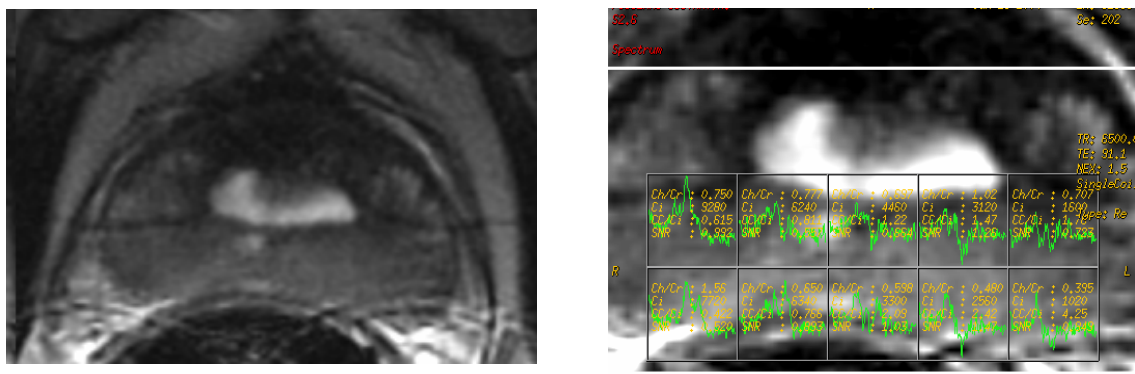


Figura 21. Fals positiu per RM espectroscòpia . a) Imatge en RM mostrant zona hipointensa difusa que pot ser per prostatitis. b) La RM espectroscòpia mostra augment del quocient CC/Ci: 4,25 compatible amb càncer. El resultat de la biòpsia va ser de prostatitis granulomatosa.

La figura 22 mostra l'estimació de l'índex de validesa de la Max_CC/Ci per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta ser igual a 0.87 (IC 95%: 0,7583; 0,9889)

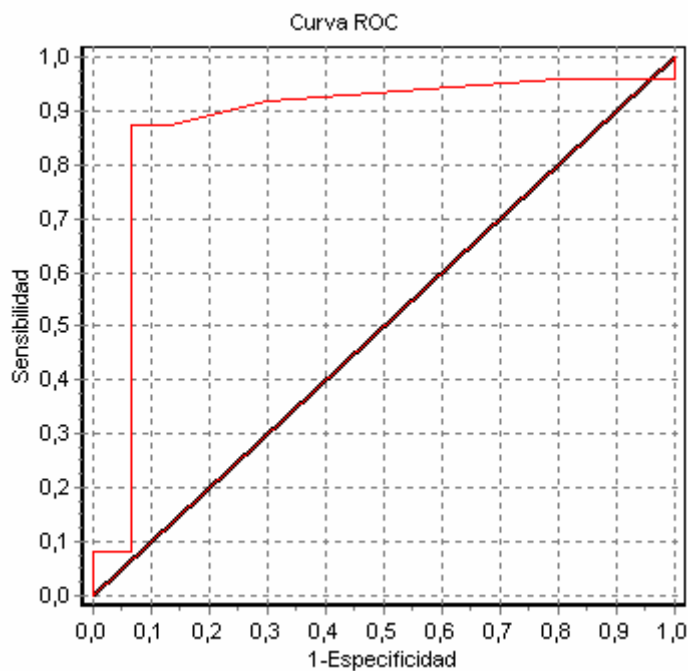


Figura 22. Corba ROC del valor de la variable Max_CC/Ci. Índex de validesa: **0,8736** (IC 95%: 0,7583; 0,9889).

La taula 10 mostra el valor de la p per cada valor del quocient CC/Ci, amb el resultat esperat en la diagnosi del càncer de pròstata en cas que es decidís fer biòpsia.

Valor de p a partir del qual es decideix fer biòpsia	Max_CC/Ci (llindar inferior)	Vertaders positius	Vertaders negatius	Falsos positius	Falsos negatius
0,09	0,37	24	0	30	0
0,10	0,40	23	0	30	1
0,20	0,62	22	21	9	2
0,30	0,76	21	26	4	3
0,40	0,87	21	28	2	3
0,50	0,98	20	28	2	4
0,60	1,09	17	28	2	7
0,70	1,20	13	28	2	11
0,80	1,35	9	28	2	15
0,90	1,56	4	28	2	20
0,95	1,75	2	28	2	22
0,98	2,00	2	30	0	22

Taula 10. Càlcul del resultat esperat per el valor de la p per cada valor del quocient CC/Ci.

La taula mostra que si es decidir fer biòpsia només quan Max_CC/Ci fos igual o superior a 0.62, aleshores 21 pacients, 38,8% (vertaders negatius) s'estalviarien de fer la biòpsia, 9 pacients, 16,6 % (falsos positius) farien innecessàriament la biòpsia, tot i que es deixarien de detectar 2 pacients (8,3%) amb càncer de pròstata.

6.1.7. Valor predictiu del model basat en les variables Max_RM i PSA_ràtio

Es tracta de valorar fins a quin punt el fet d'afegir a la variable Max_RM una segona variable com és el PSA ràtio en el model basat en la regressió logística mostra un increment en el poder predictiu de la diagnosi de càncer de pròstata. L'índex de validesa per el càncer de pròstata és de 0,91 (IC 95%: 0,8425; 0,9880) (Fig. 23) estimat a partir de l'àrea sota la corba tenint en compte a l'hora les variables Max_RM i el PSA ràtio.

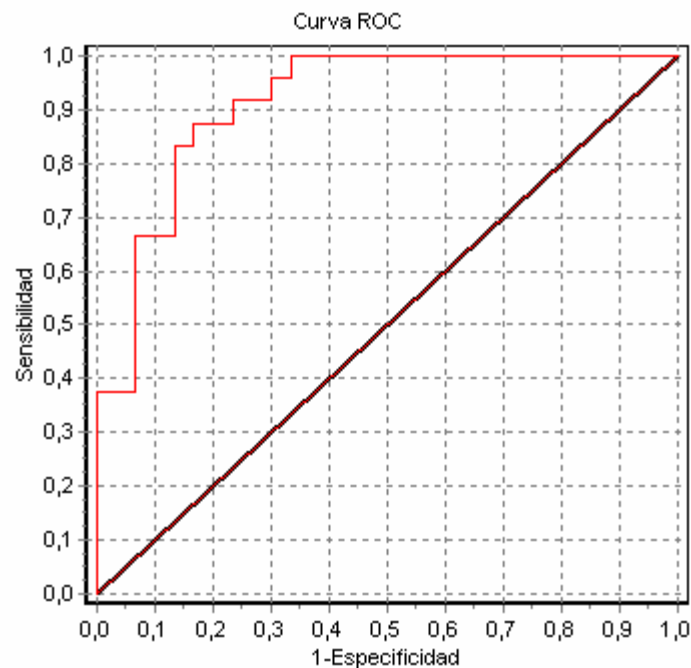


Figura 23. Corba ROC del valor de la variable Max_RM i PSA ràtio. Índex de validesa: **0,9153** (IC 95%: 0,8425; 0,9880).

6.1.8. Valor predictiu del model basat en les variables Max_CC/Ci i PSA_ràtio

Es tracta de veure fins a quin punt el fet d'afegir a la variable Max_CC/Ci una segona variable com és el PSA ràtio en el model basat en la regressió logística mostra un increment en el poder predictiu de la diagnosi de càncer de pròstata. La ràtio de validesa per el càncer de pròstata és de 0,9236 (IC 95%: 0,8573; 0,9899) (Fig. 24) estimat a partir de l'àrea sota la corba tenint en compte les variables del resultat del quocient CC/Ci i el PSA ràtio.

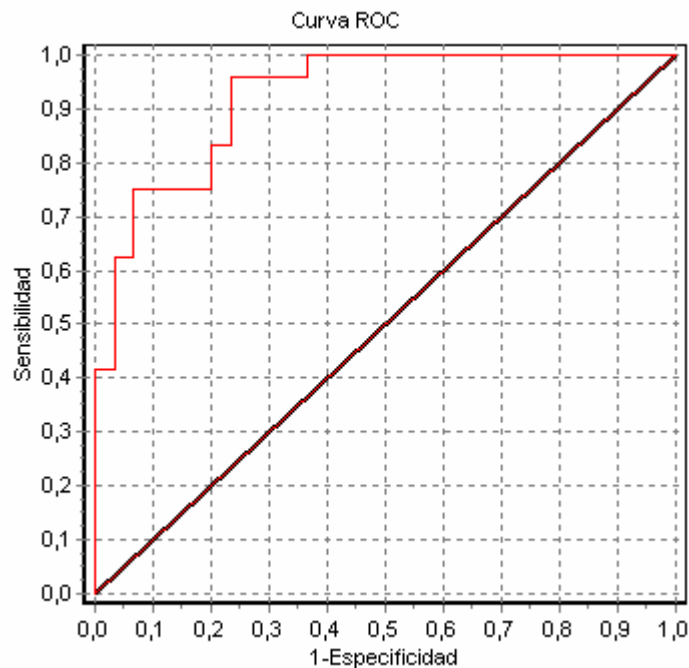


Figura 24. Corba ROC del valor del Max_CC/Ci i el PSA ràtio. Índex de validesa: **0,9236** (IC 95%: 0,8573; 0,9899).

6.1.9. Valor predictiu del model basat en les variables Max_CC/Ci i Max_RM

Es valora fins a quin punt el fet d'afegir a la variable Max_RM una segona variable com és el quocient Max_CC/Ci en el model basat en la regressió logística, mostra un increment en el poder predictiu de la diagnosi de càncer de pròstata.

La ràtio de validesa per el càncer de pròstata és de 0,9063 (IC 95%: 0,8301; 0,9824) (Fig. 25) estimat a partir de l'àrea sota la corba tenint en compte les variables del resultat de la RM i el quocient CC/Ci.

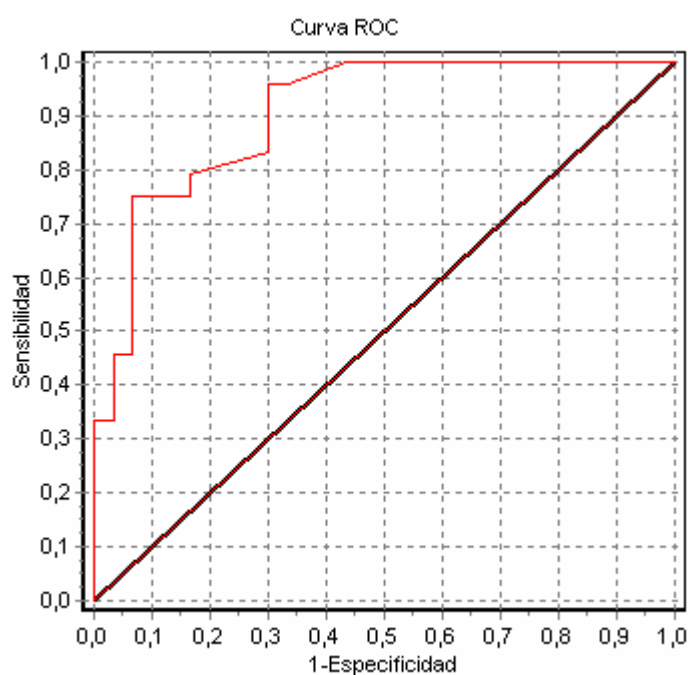


Figura 25. Corba ROC del valor de Max_RM i Max_CC/Ci. Índex de validesa: **0,9063** (IC 95%: 0,8301; 0,9824).

6.1.10. Valor predictiu del model basat en les variables Max_CC/Ci, Max_RM i PSA_ràtio

Es pretén valorar fins a quin punt el fet d'afegir a la variable Max_RM una segona variable, Max_CC/Ci, i al mateix temps una tercera variable, PSA ràtio en el model basat en la regressió logística que pugui mostrar un increment en el poder predictiu de la diagnosi de càncer de pròstata.

Lràtio de validesa per el càncer de pròstata és de 0,9556 (IC 95%: 0,9092; 1) (Fig. 26) estimat a partir de l'àrea sota la corba tenint en compte les variables del resultat de la RM, el quocient CC/Ci i el PSA ràtio.

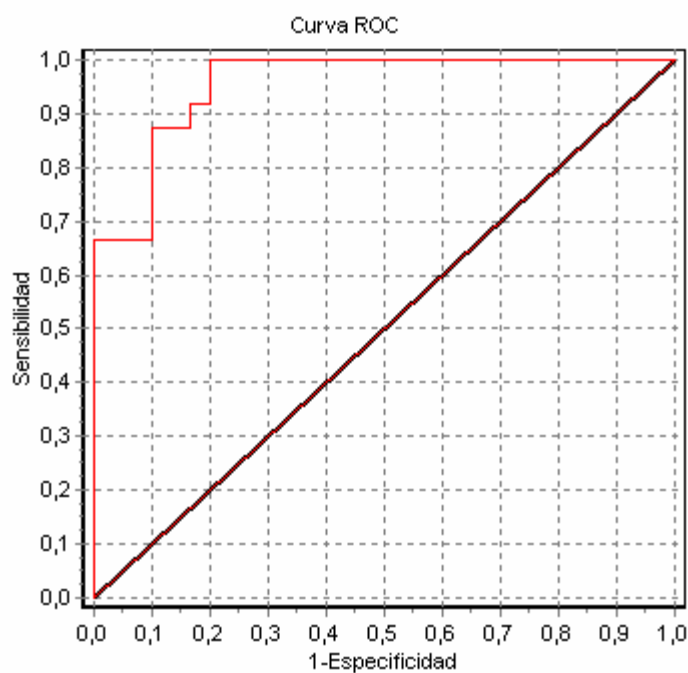


Figura 26. Corba ROC del valor de Max_RM i Max_CC/Ci i PSA ràtio. Índex de validesa: **0,9556** (IC 95%: 0,9092; 1).

Si utilitzem el model de regressió logística per a calcular el valor de la probabilitat p de tenir càncer de pròstata a partir del coneixement de les

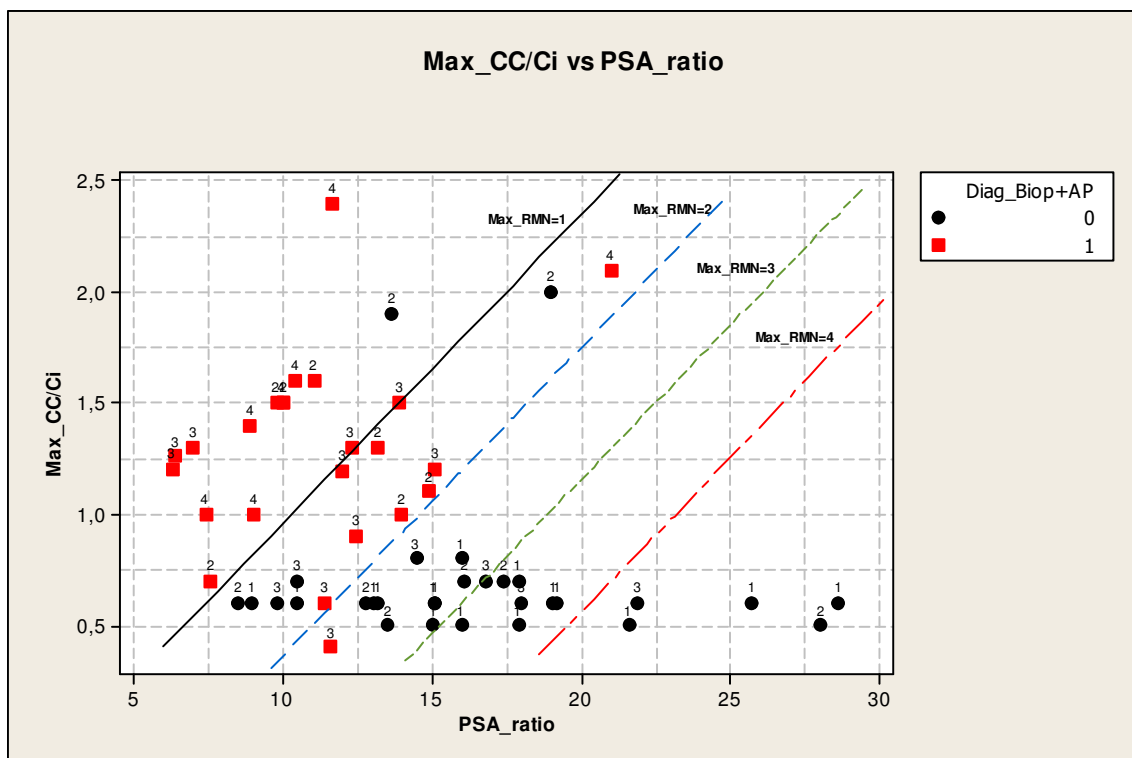
variables Max_RM, Max_CC/Ci i PSA_ràtio, la taula 11 ens mostra per a diferents valors de la p com varien els veritaders i falsos positius, i els veritaders i falsos negatius.

Valor de p a partir del qual es decideix fer biòpsia	Vertaders positius	Vertaders negatius	Falsos positius	Falsos negatius
0,20	24	24	6	0
0,30	22	24	6	2
0,40	22	24	6	2
0,50	21	27	3	3
0,60	20	27	3	4
0,70	17	27	3	7
0,80	17	27	3	7
0,90	11	30	0	13

Taula 11. Variació dels falsos/veritaders positius/negatius segons el valor de p calculat a partir del model de regressió logística.

En aquest cas, per tal de no deixar “escapar” cap pròstata amb càncer, caldria decidir fer biòpsia quan el model donés una probabilitat p major o igual de 0,20. D’aquesta manera 24 pacients, 46,1% (vertaders negatius) s’estalviarien fer la biòpsia tot i que 6 pacients, 11,1% (falsos positius) farien innecessàriament la biòpsia que donaria negativa. La sensibilitat seria del 100%. Es detectarien tots els pacients amb càncer. En canvi, si es consideres fer biòpsia a partir de $p=0,50$, s’estalviarien la biòpsia un 50% (27/54) dels pacients, tot i que es faria de forma innecessària a un 5,5% (3/54) dels pacients. Es deixarien de diagnosticar un 12,5% (3/24) de les biòpsies positives.

La figura 27 mostra la representació gràfica conjunta de Max_CC/Ci i el PSA ràtio de les 54 pròstates. Cada punt porta l'etiqueta del seu valor de Max_RMN. Les 4 rectes proporcionen, per als 4 possibles valors de Max_RM, la relació entre les variables Max_CC/Ci i PSA_ràtio derivada del model de regressió logística per a un valor $p=0.20$



[Nota: les etiquetes numèriques dels punts del gràfic corresponen als valors de Max_RM]

Figura 27. Gràfica de la relació del Max_CC/Ci amb el PSA ràtio. Les etiquetes desl punts corresponen als valors de Max_RM. Les 4 rectes proporcionen, per als 4 possibles valors de Max_RM, la relació entre les variables Max_CC/Ci i PSA_ràtio derivada del model de regressió logística per a un valor $p=0.20$ representat per cadascuna de les rectes, per una $p=20$.

Si decidíssim fer biòpsia als pacients amb combinacions de valors de Max_RM, Max_CC/Ci i PSA_ràtio situats a l'esquerra (\leftarrow) i per damunt (\uparrow) de la recta dibuixada que correspongui (segons valgui Max_RM), s'estalviarien fer 24 biòpsies (vertaders negatius), es farien 6 biòpsies innecessàries (falsos positius) i es detectarien tots els càncers de pròstata. D'aquesta manera, un possible criteri diagnòstic -utilitzant Max_RM, Max_CC/Ci i PSA_ràtio- podria ser:

- Si Max_RM =4, independentment dels valors de Max_CC/Ci i PSA_ràtio \rightarrow **biòpsia**. En el gràfic es veu que tots els pacients amb valor de RM=4 han estat positiu de càncer
- Si Max_RM =1, independentment dels valors de Max_CC/Ci i PSA_ràtio \rightarrow **no biòpsia**. En el gràfic es veu que no hi ha cap pacient amb RM=1 que hagi tingut càncer.
- Si Max_RM=2, aleshores situar en el gràfic anterior els valors de Max_CC/Ci i PSA_ràtio: si el punt resultant està situat a l'esquerra (\leftarrow) i per damunt (\uparrow) de la recta Max_RM=2 (color blau) \rightarrow **biòpsia**; en cas contrari \rightarrow **no biòpsia**.
- Si Max_RM=3, aleshores situar en el gràfic anterior els valors de Max_CC/Ci i PSA_ràtio: si el punt resultant està situat a l'esquerra (\leftarrow) i per damunt (\uparrow) de la recta Max_RM=3 (color verd) \rightarrow **biòpsia**; en cas contrari, \rightarrow **no biòpsia**.

Si es considera fer biòpsia amb una $p=0,50$ (Taula 11) , s'estalviarien la biòpsia un 50% (27/54) dels pacients, tot i que es faria de forma innecessària a un 5,5% (3/54) dels pacients. Es deixarien de diagnosticar un 12,5% (3/24) de les biòpsies positives.

6.1.11 . Comparació del poder predictiu dels diferents models

Es lògic que ens preguntem fins a quin punt aquest model predictiu basat en les tres variables Max_CC/Ci, Max_RM i PSA_ràtio millora efectivament els anteriors models predictius basats en dues o una d'aquestes variables. La comparació de la potència predictiva dels diferents models està basat en test chi-quadrat (χ^2) que compara les àrees sota les corresponents corbes ROC. La següent taula ens mostra els p-valors dels corresponents contrastos o comparacions dos a dos.

p-valor contrastos dos a dos		PSA_ ràtio	Max_ RM	Max_ CC/Ci	Max_RM + PSA_ràtio	Max_CC/Ci + PSA_ràtio	Max_CC/Ci + Max_RM	Max_CC/Ci + Max_RM + PSA_ràtio
	Àrea	0,8250	0,8611	0,8736	0,9153	0,9236	0,9063	0,9556
PSA_ràtio	0,8250		0,6037	0,5694	0,0564	0,0536	0,2311	<u>0,0131</u>
Max_RM	0,8611	0,6037		0,8643	0,0884	0,2262	0,2682	<u>0,0162</u>
Max_CC/Ci	0,8736	0,5694	0,8643		0,5566	0,2355	0,4381	0,1205
Max_RM + PSA_ràtio	0,9153	0,0564	0,0884	0,5566		0,8269	0,8326	0,1019
Max_CC/Ci + PSA_ràtio	0,9236	0,0536	0,2262	0,2355	0,8289		0,5433	0,1194
Max_CC/Ci + Max_RM	0,9063	0,2311	0,2682	0,4381	0,8326	0,5433		0,0853
Max_CC/Ci + Max_RM + PSA_ràtio	0,9556	<u>0,0131</u>	<u>0,0162</u>	0,1205	0,1019	0,1194	0,0853	

Taula 12. Comparació de les àrees sota les corresponents corbes ROC per els diferents models predictius segons el seu p valor. El valor predictiu major està marcat amb negreta i subratllat entre el model global Max_CC/Ci+Max_RM+PSA_ràtio i els models aïllats de Max_RM i PSA_ràtio.

El model predictiu de regressió logística basat en les tres variables Max_CC/Ci, Max_RM i PSA_ràtio

$$\log \frac{p}{1-p} = -1,891 + 2,999 \times \text{Max_CC/Ci} + 1,783 \times \text{Max_RM} - 0,416 \times \text{PSA_ratio}$$

és pot considerar un bon model predictiu donat que l'àrea sota la corba ROC de 0,9556 és major que la de tots els altres models. Malgrat això, el seu poder predictiu només és significativament major –per a un nivell de significació $\alpha=0,005$ - que el model basat en la variable PSA_ràtio (p-valor=0,0131) i el basat en la variable Max_RM (p-valor=0,0162) (taula 12)

Per tant el valor predictiu del model Max_CC/Ci+Max_RM+PSA_ràtio no és major a la resta dels altres models. Es a dir, la comparació estadística estricta mostra que el model Max_CC/Ci+Max_RM+PSA_ràtio no és diferent al model aïllat de Max_CC/Ci o Max_RM+PSA_ràtio o Max_CC/Ci+PSA_Ràtio o Max_CC/Ci+Max_RM.

Les figures 28-31 mostren de forma gràfica les comparacions de les diferents corbes ROC dels diferents models predictius de forma més representativa.

6.1.11.1 Comparacions de les corbes ROC dels diferents models

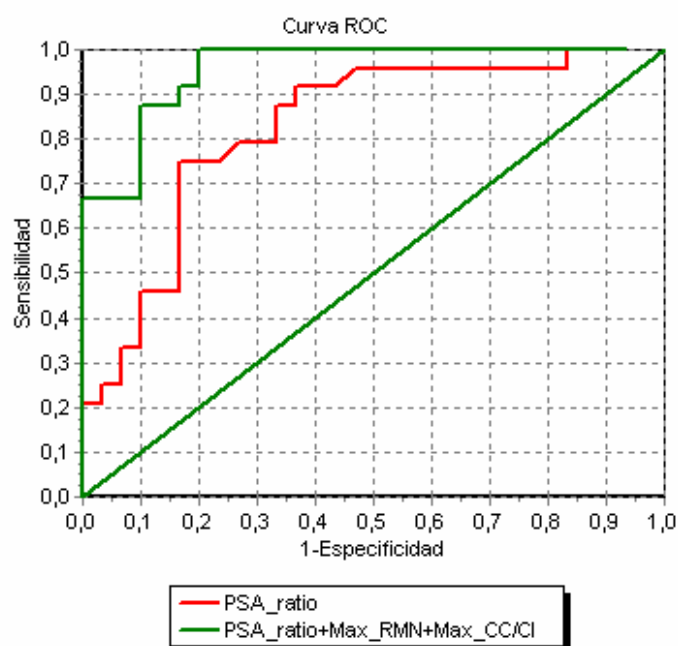


Figura 28. Comparació de les corbes ROC dels models predictius basats en les variables PSA ràtio i el model PSA ràtio + Max_RM + Max_CC/Ci demostrant significació de **$p=0.0131$**

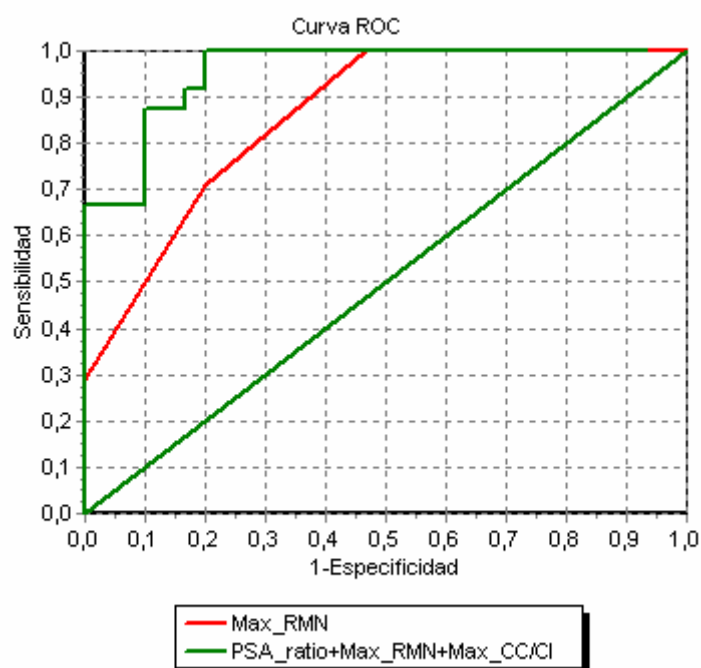


Figura 29. Comparació de les corbes ROC dels models predictius basats en les variables Max_RM amb el model PSA ràtio + Max_RM + Max_CC/Ci demostrant significació de $p=0.0162$

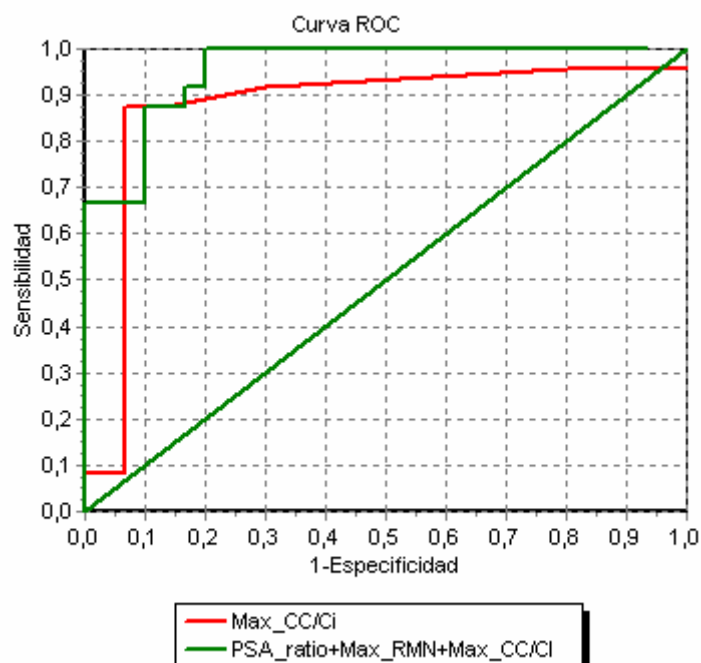


Figura 30. Comparació de les corbes ROC dels models predictius basats en les variables Max_CC/Ci amb el model PSA ràtio + Max_RM + Max_CC/Ci sense demostrar significació entre els models per una $p=0.1205$

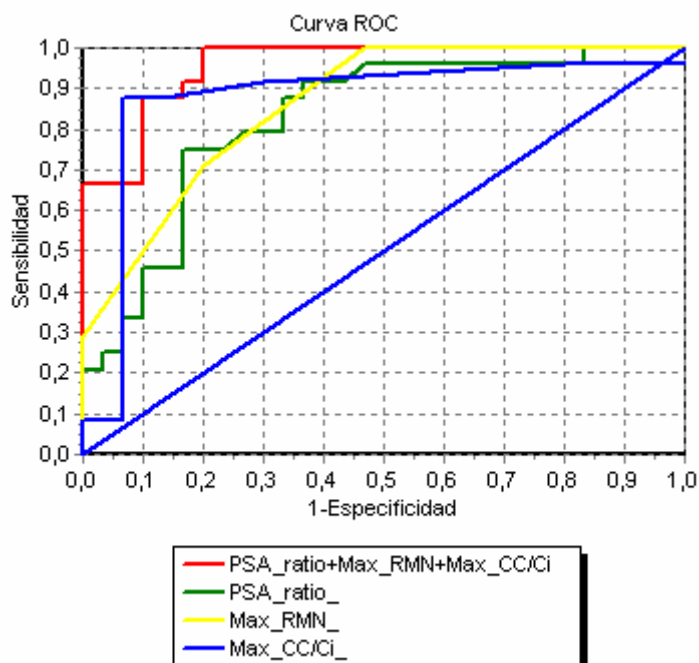


Figura 31. Comparació de les corbes ROC dels models predictius basats en les variables PSA ràtio, Max_RM i Max_CC/Ci amb el model PSA ràtio + Max_RM + Max_CC/Ci

6.2. PRÒSTATA PERIFÈRICA

En aquesta secció presentem l'anàlisi estadística del poder diagnòstic de les diferents variables diagnòstiques considerant els 6 octants perifèrics de les 54 pròstates com unitats mostrals. Per tant, es disposava d'un total de 324 unitats mostrals. Tot i ser conscients que aquestes unitats mostrals no són independents -donat que els octants perifèrics estan agrupats de 6 en 6 segons la pròstata de procedència- l'anàlisi estadística es realitza considerant-los independents per tal de no complicar excessivament el model estadístic a aplicar

Dels 324 octants perifèrics (de l'1 al 6) de 54 pròstates 245 han estat diagnosticats negativament (Diag_Biop+AP=0) i 79 positivament

(Diag_Biop+AP=1); el que representa càncer de pròstata en el 24,3% dels sextants.

6.2.1. Valor predictiu de la variable RM (ressonància magnètica)

En aquest cas s'ha considerat el criteri predictiu basat en la RM en la següent regla de decisió:

- si RM = 1,2 aleshores Diag_RM = 0 (no càncer);
- si RM = 3,4 aleshores Diag_RM = 1 (sí càncer),

El poder predictiu d'aquesta regla diagnòstica dona el resultat de la taula 13. La RM mostra una sensibilitat del 41,77%, especificitat del 94,29%, ràtio de validesa del 81,46%, valor predictiu positiu de 70,21% i negatiu de 83,39. La raó de versemblança positiva és de 7,31 i la negativa de 0,62.

	Valor		
	Estimat	Interval confiança 95%	
Sensibilitat (%)	41,77	30,26	53,28
Especificitat (%)	94,29	91,18	97,40
Índex de validesa (%)	81,48	77,10	85,87
Valor predictiu + (%)	70,21	56,07	84,35
Valor predictiu - (%)	83,39	78,83	87,96
Raó de versemblança +	7,31	4,13	12,94
Raó de versemblança -	0,62	0,51	0,75

Taula 13: Valor predictiu de la RM

La figura 32 mostra l'estimació de la ràtio de validesa de la RM per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta r igual a 0,7669 (IC 95%: 0,7064; 0,8274)

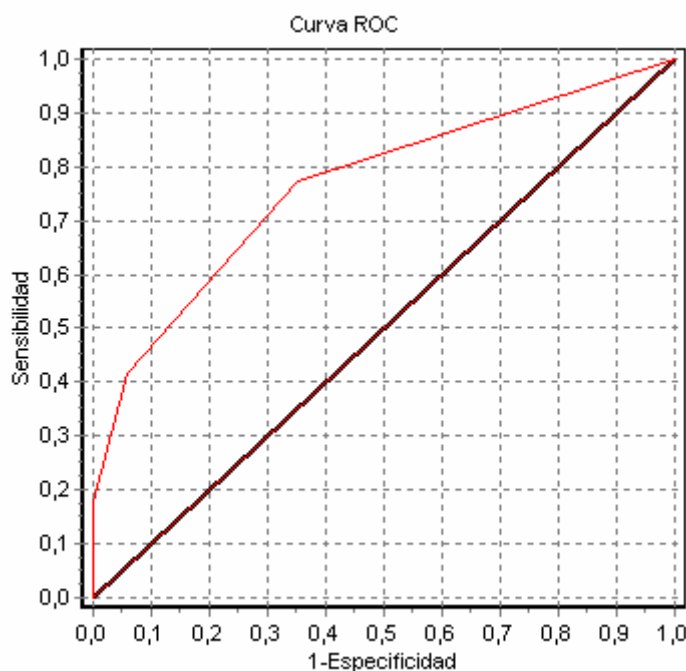


Figura 32. Corba ROC del valor de la variable RM. Índex de validesa: **0,7669**
(IC 95%: 0,7064; 0,8274)

6.2.2. Valor predictiu de la variable ESP (ressonància magnètica espectroscòpia)

En aquest cas també s'ha establert el criteri predictiu basat en la ressonància magnètica espectroscòpia (Diag_ESP) basat en la següent regla de decisió:

- si ESP = 1,2 aleshores Diag_ESP = 0 (no càncer);
- si ESP = 3,4 aleshores Diag_ESP = 1 (si càncer),

on ESP, recordem, representa la puntuació –en una escala de 1 a 4– de l'octant perifèrics a partir de l'espectroscòpia. Aleshores, el poder predictiu d'aquesta regla diagnòstica dóna el resultat de la taula 14. La RM

espectroscòpia mostra una sensibilitat de 84,81%, especificitat de 97,55%, ràtio de validesa de 94,44%, valor predictiu positiu de 91,78 i negatiu de 95,22%. La raó de versemblança positiva és de 34,63 i la negativa de 0,16

	Valor		
	Estimat	Interval confiança 95%	
Sensibilitat (%)	84,81	76,26	93,36
Especificitat (%)	97,55	95,41	99,69
Índex de validesa (%)	94,44	91,80	97,09
Valor predictiu + (%)	91,78	84,80	98,77
Valor predictiu - (%)	95,22	92,38	98,06
Raó de versemblança +	34,63	15,63	76,75
Raó de versemblança -	0,16	0,09	0,26

Taula 14: Valor predictiu de la variable ESP, Espectroscòpia

La figura 33 mostra la ràtio de validesa de la ESP per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta ser igual a 0,9187 (IC 95%: 0,8755; 0,9620)

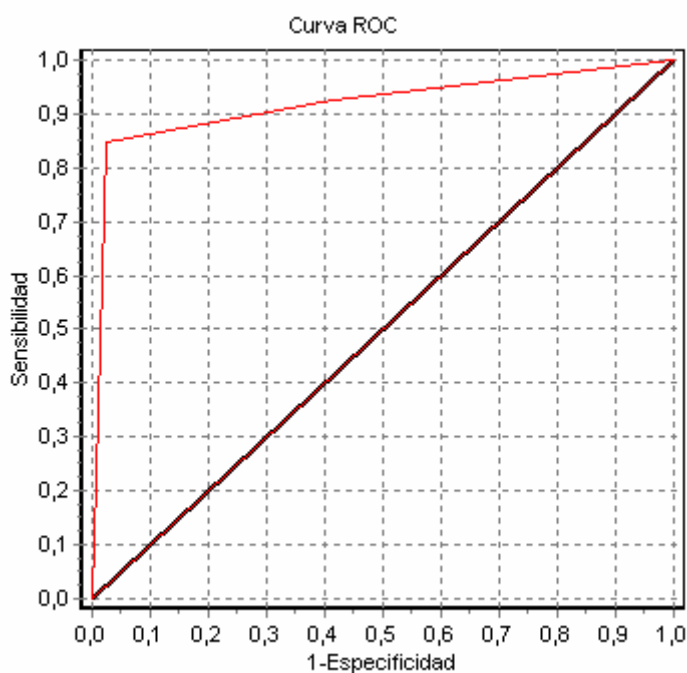


Figura 33. Corba ROC del valor de la variable ESP. Índex de validesa: **0,9187**
(IC 95%: 0,8755; 0,9620)

6.2.3. Valor predictiu de la variable CC/Ci

La taula 15 mostra l'estimació dels estadístics més importants de la variable CC/Ci total segons el valor 0 o 1 de la variable Diag_Biop+AP

Diag_Biop+AP	N	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Primer quartil	Mediana	Tercer quartil
Negatiu (0)	245	0,511	0,235	0,200	2,000	0,400	0,500	0,600
Positiu (1)	79	1,049	0,417	0,200	2,400	0,800	0,900	1,300

Taula 15. Estadístics descriptius de la variable CC/Ci segons valor de la variable Diag_Biop+AP

La figura 34 mostra la representació dels valors del CC/Ci en relació a la diagnosi de biòpsia – positiva o negativa- per càncer de pròstata en els octants perifèrics de la glàndula.

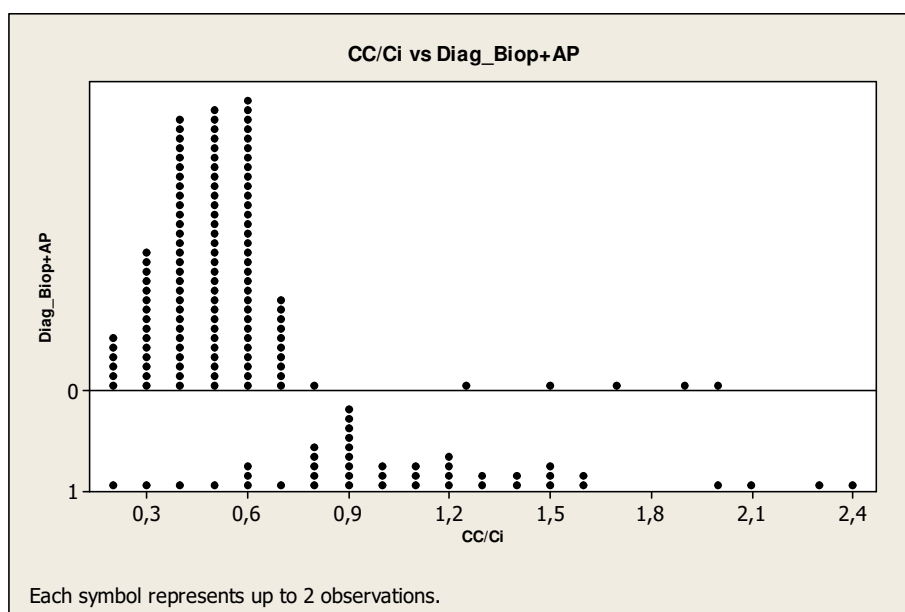


Figura 34. Representació gràfica dels valors del quocient CC/Ci en els octants perifèrics en relació al resultat de biòpsia positiva (=1) o negativa (=0)

La mitjana (0,511) de CC/Ci dels octants amb diagnosi negativa (Diag_Biop+AP=0) és significativament menor ($p\text{-valor}=0.000 < \alpha=0.050$) que la mitjana (1,049) dels octants amb diagnosi positiva (Diag_Biop+AP=1).

La figura 35 mostra l'estimació de l'índex de validesa de la variable CC/Ci per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta ser igual a 0,9064 (IC 95%: 0,8586; 0,9543)

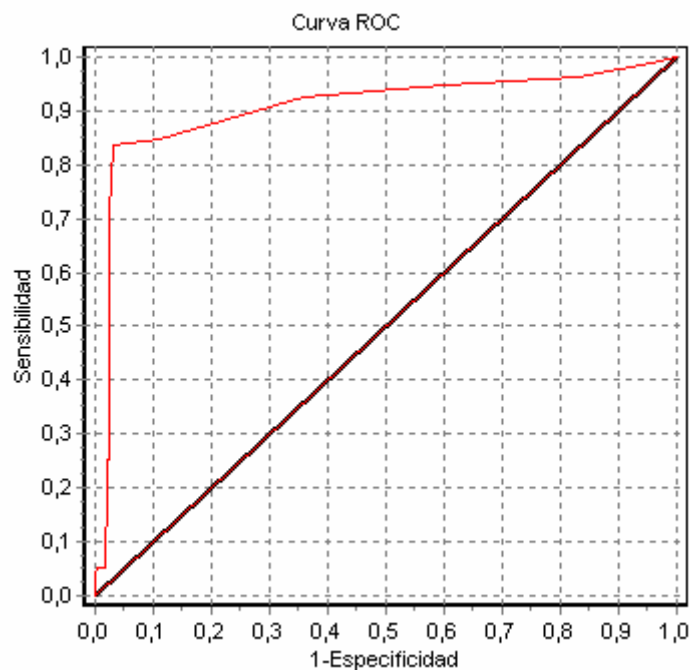
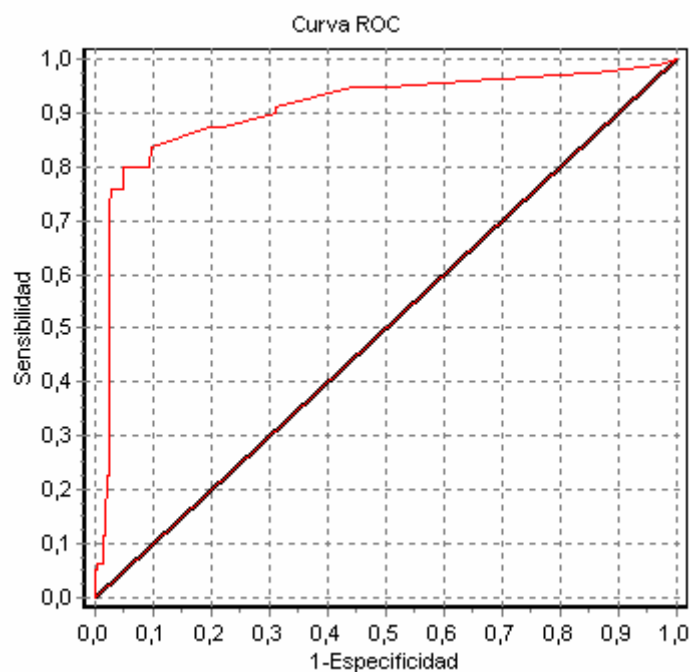


Figura 35. Corba ROC del valor de la variable CC/Ci: Índex de validesa: **0,9064** (IC 95%: 0,8586; 0,9543)

6.2.4. Valor predictiu del model basat en les variables CC/Ci i RM

Es valora fins a quin punt el fet d'afegir a la variable CC/Ci una segona variable com és la RM en el model basat en la regressió logística, mostra un increment en el poder predictiu de la diagnosi de càncer de pròstata.

L'exactitud diagnòstica per el càncer de pròstata és de 0,9070 (IC 95%: 0,8614; 0,9526) (Fig. 36) estimat a partir de l'àrea sota la corba tenint en compte les variables del resultat del quocient CC/Ci i la RM.



:

Figura 36. Corba ROC del model CC/Ci + RM. índex de validesa: **0,9070** (IC 95%: 0,8614; 0,9526)

6.2.5. Valor predictiu del model basat en les variables ESP i RM

Es valora fins a quin punt el fet d'afegir a la variable ESP una segona variable com és la RM en el model basat en la regressió logística, mostra un increment en el poder predictiu de la diagnosi de càncer de pròstata.

L'exactitud diagnòstica per el càncer de pròstata és de 0,9188 (IC 95%: 0,8730;0,9646) (Fig. 37) estimat a partir de l'àrea sota la corba tenint en compte les variables del resultat de la ESP i la RM.

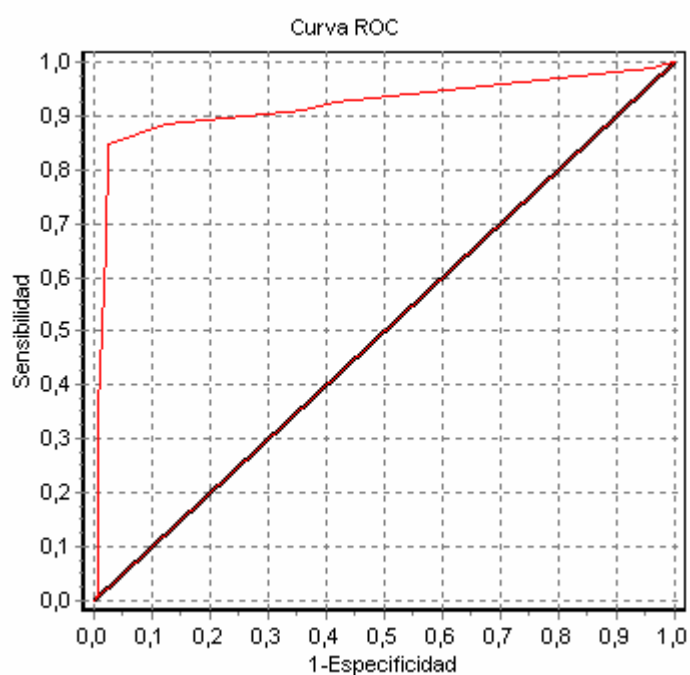


Figura 37. Corba ROC del model ESP + RM. . índex de validesa: **0,9188** (IC 95%: 0,8730; 0,9646)

6.2.6. Comparació del poder predictiu dels diferents models

Es lògic que ens preguntem fins a quin punt aquests models predictius basats en dues de les tres variables CC/Ci, RM i ESP milloren efectivament els anteriors models predictius basats en només una d'aquestes variables. La comparació de la potència predictiva dels diferents models està basat en test chi-quadrat (χ^2) que compara les àrees sota les corresponents corbes ROC. La taula 20 ens mostra els p-valors dels corresponents contrastos o comparacions dos a dos.

p-valor contrastos dos a dos		RM	ESP	CC/Ci	CC/Ci +	ESP +
		RM	RM	RM	RM	RM
	Àrea	0,7669	0,9187	0,9064	0,9070	0,9188
RM	0,7669		<u>0,0000</u>	<u>0,0000</u>	<u>0,0000</u>	<u>0,0000</u>
ESP	0,9187	<u>0,0000</u>		0,5378	0,4829	0,9924
CC/Ci	0,9064	<u>0,0000</u>	0,5378		0,9523	0,5690
CC/Ci +	0,9070	<u>0,0000</u>	0,4829	0,9523		0,5623
ESP +	0,9188	<u>0,0000</u>	0,9924	0,5690	0,5623	

Taula 16. Comparació de les àrees sota les corresponents corbes ROC per els diferents models predictius segons el seu p valor

Observem com només la potència predictiva del model basat en la variable RM és significativament menor que la de tots els altres models. Però en canvi, les diferències entre les potències predictives d'aquests quatre models –és a dir, els basats en ESP; en CC/Ci; en CC/Ci + RM; o en ESP + RM- no són, des d'un punt de vista estadístic, significatives.

Per il·lustrar gràficament aquesta comparació la figura 38 mostra les corbes ROC del model basat en RM i del model basat en RM + espectroscòpia (ESP).

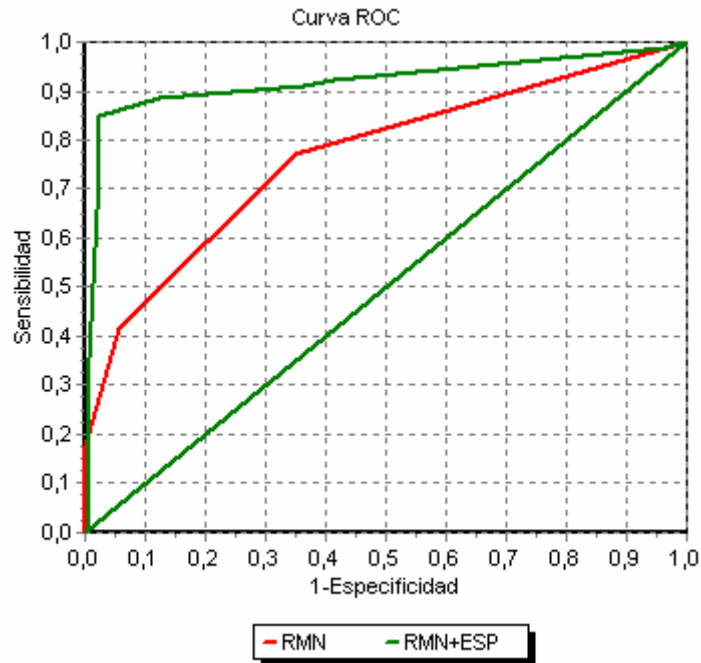


Figura 38. Corbes ROC dels models predictius basats en RM i en RM + ESP demostrant significació de $p= 0.0000$

6.3. GLÀNDULA CENTRAL

El resultat de les 25 pròstates amb diagnòstic anatomopatològic de la zona central (total 50 octants) ha mostrat 43 octants negatius (Diag_Biop+AP=0) i 7 positius (Diag_Biop+AP=1); el que representa un 14% dels octants amb càncer de pròstata. En total han estat 6 pacients amb diagnòstic positiu de càncer de pròstata de la glàndula central, representant el 24%.

Tots els octants positius centrals (7 i 8) han mostrat també algun octant perifèric positiu (1-6) en la mateixa pròstata, pel que no existeix cap octant

positiu únicament central i que la resta perifèrica hagi estat negatiu en la mateixa pròstata (Fig. 39).

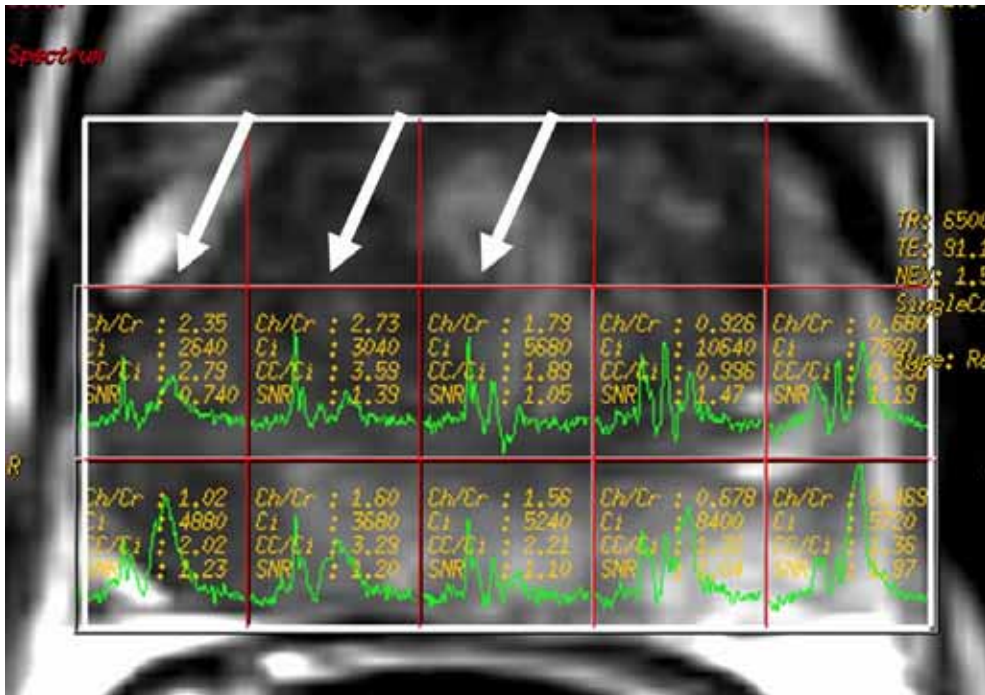


Figura 39. Càncer de la glàndula central i perifèrica. Imatge axial en RM mostrant l'augment de l'ràtio metabòlic CC/Ci en el costat dret (fletxes) afectant la glàndula central i perifèrica

6.3.1. Valor predictiu de la variable RM (ressonància magnètica)

Recordem que el criteri predictiu basat en la ressonància magnètica (Diag_RM) es fonamenta en la següent regla de decisió:

- si RM = 1,2 aleshores Diag_RM = 0 (no càncer);
- si RM = 3,4 aleshores Diag_RM = 1 (sí càncer),

on RM, recordem, representa la puntuació –en una escala de 1 a 4– de l'octant central que hem atorgat a partir de la ressonància magnètica. El resultat del valor predictiu es mostra en la taula 17. La RM mostra una sensibilitat del 14,29%, especificitat del 97,67%, ràtio de validesa del 86%, valor predictiu positiu del 50% i negatiu del 87,50%. La raó de versemblança positiva és de 6,14 i la negativa de 0,88.

	Valor		
	Estimat	Interval confiança 95%	
Sensibilitat (%)	14,29	0,00	47,35
Especificitat (%)	97,67	92,01	100,00
Índex de validesa (%)	86,00	75,38	96,62
Valor predictiu + (%)	50,00	0,00	100,00
Valor predictiu - (%)	87,50	77,10	97,90
Raó de versemblança +	6,14	0,43	87,31
Raó de versemblança -	0,88	0,65	1,19

Taula 17: Valor predictiu de la variable RM

La figura 40 mostra l'estimació de la ràtio de validesa de la variable RM per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, que resulta ser igual a 0,6595 (IC 95%: 0,5359; 0,7831)

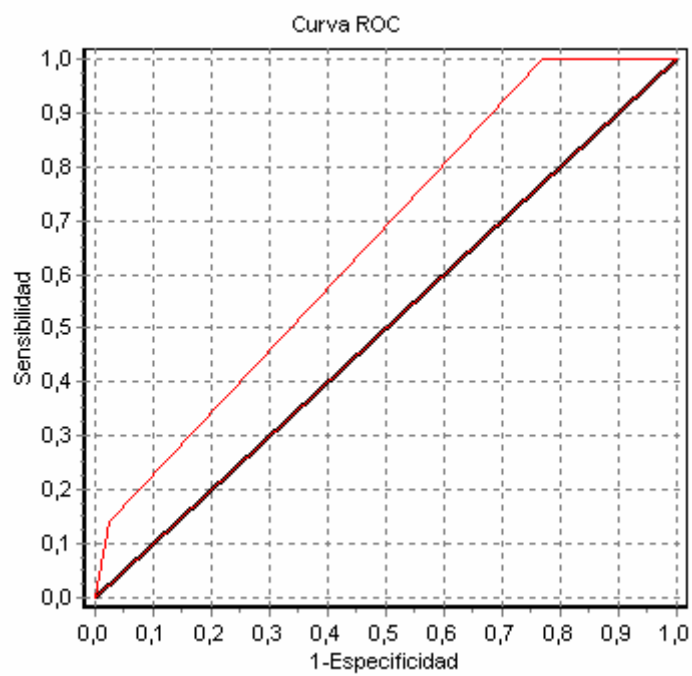


Figura 40. Corba ROC del valor de la RM. Índex de validesa: **0,6595** (IC 95%: 0,5359; 0,7831)

6.3.2. Valor predictiu de la variable ESP (ressonància magnètica)

De la mateixa forma que en l'anàlisi de la RM, suposem que el criteri predictiu basat en la ressonància magnètica (Diag_ESP) es fonamenta en la següent regla de decisió:

- si ESP = 1,2 aleshores Diag_ESP = 0 (no càncer);
- si ESP = 3,4 aleshores Diag_ESP = 1 (si càncer),

on ESP, recordem, representa la puntuació –en una escala de 1 a 4– de l'octant central que hem donat a partir de l'espectroscòpia. El resultat del valor predictiu es mostra en la taula 18. La espectroscòpia mostra una sensibilitat de 71,43%, especificitat del 100%, ràtio de validesa de 96%, valor predictiu positiu del 100% i negatiu del 95,56%. La raó de versemblança negativa és 0,29 i la positiva és incalculable per el valor 0 de falsos positius de l'espectroscòpia.

	Valor		
	Estimat	Interval confiança 95%	
Sensibilitat (%)	71,43	30,82	100,00
Especificitat (%)	100,00	98,84	100,00
Índex de validesa (%)	96,00	89,57	100,00
Valor predictiu + (%)	100,00	90,00	100,00
Valor predictiu - (%)	95,56	88,42	100,00
Raó de versemblança +	-	-	-
Raó de versemblança -	0,29	0,09	0,92

Taula 18: Valor predictiu de la variable ESP

La figura 41 mostra l'estimació de l'índex de validesa de la variable RM per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, resulta ser igual a 0,8937 (IC 95%: 0,7579; 1)

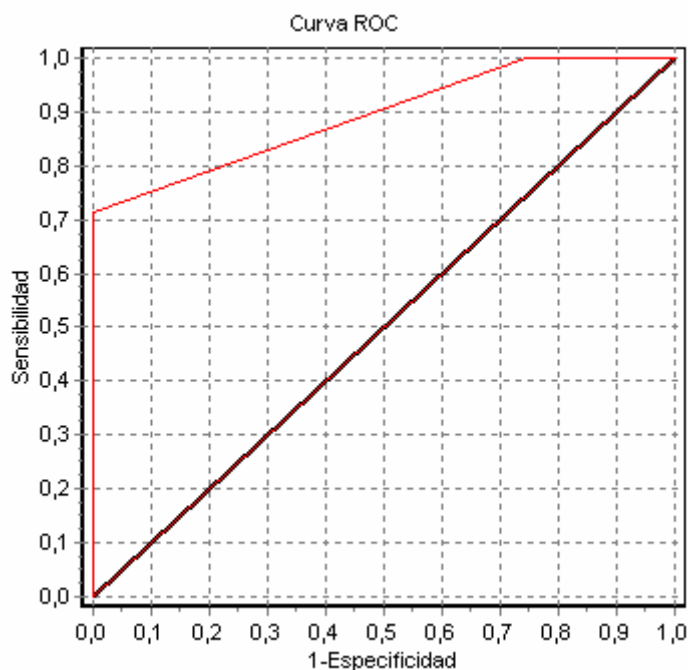


Figura 41. Corba ROC del valor de la ESP. Índex de validesa: **0,8937** (IC 95%: 0,7579; 1)

6.3.3. Valor predictiu de la variable CC/Ci

La taula 19 mostra l'estimació dels estadístics més importants de la variable CC/Ci total segons el valor 0 o 1 de la variable Diag_Biop+AP

Diag_Biop+AP	N	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Primer quartil	Mediana	Tercer quartil
Negatiu (0)	43	0,688	0,176	0,300	1,100	0,600	0,700	0,800
Positiu (1)	7	1,386	0,540	0,800	2,400	0,800	1,400	1,500

Taula 19. Estadístics descriptius de la variable CC/Ci segons valor de la variable Diag_Biop+AP

La figura 42 mostra la representació dels valors del CC/Ci en relació a la diagnosi de biòpsia positiva per càncer de pròstata en la glàndula perifèrica.

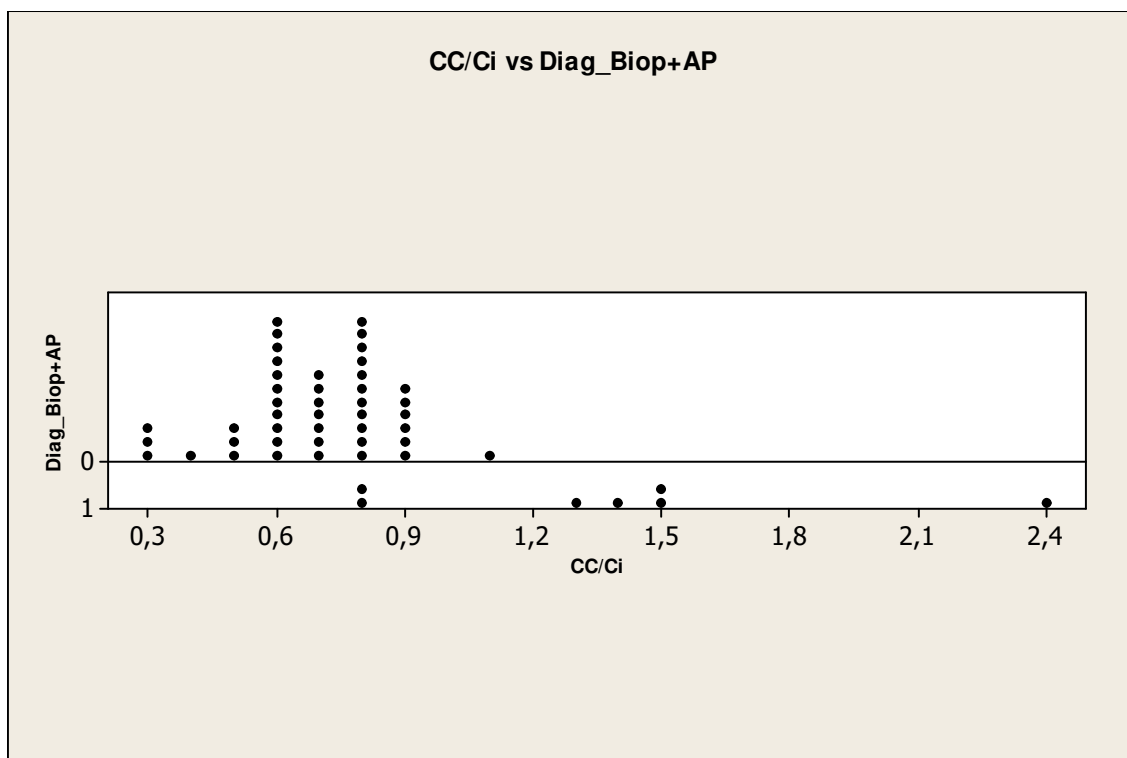


Figura 42. Representació gràfica dels valors del quocient CC/Ci en relació al resultat de biòpsia positiva (=1) o negativa (=0)

La mitjana (0,688) de CC/Ci dels octants centrals amb diagnosi negativa (Diag_Biop+AP=0) és significativament menor ($p\text{-valor}=0.000 < \alpha=0.050$) que la mitjana (1,386) dels octants centrals amb diagnosi positiva (Diag_Biop+AP=1).

La figura 43 mostra l'estimació de la ràtio de validesa de la variable CC/Ci per a la diagnosi del càncer de pròstata, calculat a partir de l'àrea sota la corba ROC, resulta ser igual a 0,9169 (IC 95%: 0,8069; 1)

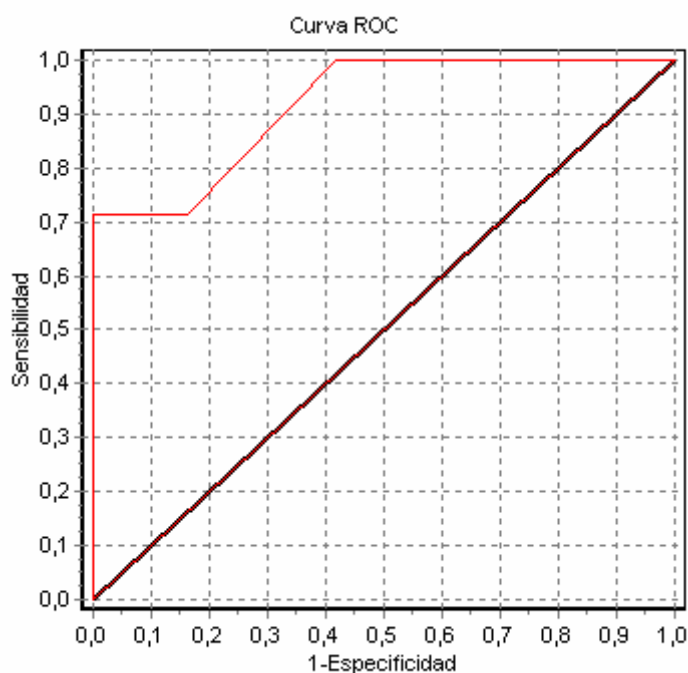


Figura 43. Corba ROC del valor de CC/Ci. Índex de validesa: **0,9169** (IC 95%: 0,8069; 1)

6.3.4. Valor predictiu del model basat en les variables CC/Ci i RM

Es valora fins a quin punt el fet d'afegir a la variable CC/Ci una segona variable com és la RM en el model basat en la regressió logística, mostra un increment en el poder predictiu de la diagnosi de càncer de pròstata.

L'exactitud diagnòstica per el càncer de pròstata és de 0,9236 (IC 95%: 0,8211; 1) (Fig. 44) estimat a partir de l'àrea sota la corba tenint en compte les variables del resultat CC/Ci i la RM.

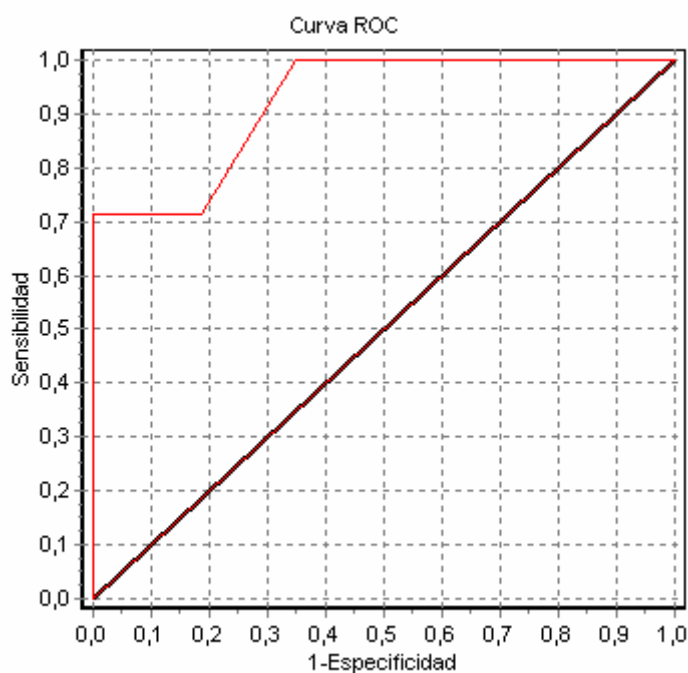


Figura 44. Corba ROC del model predictius RM + CC/Ci. Índex de validesa: **0,9236** (IC 95%: 0,8211; 1)

6.3.5. Valor predictiu del model basat en les variables ESP i RM

Es valora fins a quin punt el fet d'afegir a la variable ESP una segona variable com és la RM en el model basat en la regressió logística, mostra un increment en el poder predictiu de la diagnosi de càncer de pròstata.

L'exactitud diagnòstica per el càncer de pròstata és de 0,9037 (IC 95%: 0,7797; 1 (Fig. 45) estimat a partir de l'àrea sota la corba tenint en compte les variables del resultat ESP i la RM.

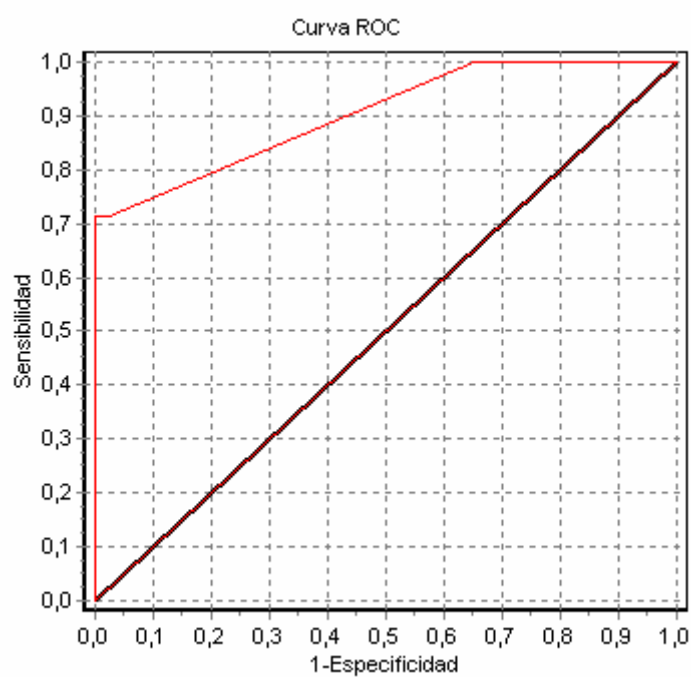


Figura 45. Corba ROC del model predictiu RM + ESP. Índex de validesa:
0,9037 (IC 95%: 0,7797; 1)

6.3.6. Comparació del poder predictiu dels diferents models

Hem de valorar fins a quin punt aquests models predictius basats en dues de les tres variables CC/Ci, RM i ESP milloren efectivament els anteriors models predictius basats en només una d'aquestes variables. La comparació de la potència predictiva dels diferents models està basat en test chi-quadrat (χ^2) que compara les àrees sota les corresponents corbes ROC. La taula 20 ens mostra els p-valors dels corresponents contrastos o comparacions dos a dos.

p-valor contrastos dos a dos		RM	ESP	CC/Ci	CC/Ci + RM	ESP + RM
	Àrea	0,6595	0,8937	0,9169	0,9236	0,9037
RM	0,6595		<u>0,0043</u>	<u>0,0005</u>	<u>0,0001</u>	<u>0,0012</u>
ESP	0,8937	<u>0,0043</u>		0,3067	0,2589	0,4008
CC/Ci	0,9169	<u>0,0005</u>	0,3067		0,5221	0,5108
CC/Ci + RM	0,9236	<u>0,0001</u>	0,2589	0,5221		0,3218
ESP + RM	0,9037	<u>0,0012</u>	0,4008	0,5108	0,3218	

Taula 20. Comparació de les àrees sota les corresponents corbes ROC per els diferents models predictius segons el seu p valor

Observem com només la potència predictiva del model basat en la variable RM és significativament menor que la de tots els altres models. Però en canvi, les diferències entre les potències predictives d'aquests quatre models –és a dir, els basats en ESP; en CC/Ci; en CC/Ci + RM; o en ESP + RM- no són, des d'un punt de vista estadístic, significatives.

6.4. TAULA RESUM DE L'ÍNDEX DE VALIDESA

La taula 21 mostra un resum de les dades més significatives del resultat obtingut en l'índex de validesa per les diferents variables analitzades en les 54 pròstates de l'estudi.

Variable	Índex de validesa Glàndula prostàtica global (%)		Índex de validesa Glàndula prostàtica perifèrica (%)		Índex de validesa Glàndula prostàtica central (%)	
	TR	57,41				
PSA	66,81					
Ràtio PSA	82,50					
RM	86,11		76,69		65,95	
RME	90,21		91,87		89,37	
CC/Ci	87,36		90,64		91,69	
Model RM-CC/Ci	90,63		90,70		92,36	
Model RM-CC/Ci- PSA ràtio	95,56					

Taula 21. Valor de l'índex de validesa per les diferents variables en la glàndula prostàtica global, glàndula perifèrica i la glàndula central

6.5 ANATOMIA PATOLÒGICA

El resultat definitiu de la peça de prostatectomia es realitza en 11 pacients en els 6 lòbuls perifèrics, en total 66 lòbuls analitzats. Es diagnostiquen 42 lòbuls positius per càncer i 24 lòbuls negatius per càncer, el que representa un 63,6% dels sextants amb càncer.

6.5.1. Valor predictiu de les biòpsies

La taula 22 mostra el poder predictiu dels diagnòstics realitzats a partir de les biòpsies a partir dels resultats en els 66 lòbuls en que s'ha pogut realitzar confirmar o desmentir el diagnòstic inicial gràcies a l'anatomia patològica

Biòpsies	%	95% Confidence interval	
Sensibilitat =	64,29	48,03	78,45
Especificitat =	100,00	88,27	100,00
VPP =	100,00	89,50	100,00
VPN =	61,54	44,62	76,64
Fiabilitat =	77,27	65,30	86,69

Taula 22. Valor predictiu de la biòpsia

6.5.2 Valor predictiu de la RM

La taula 23 mostra el poder predictiu dels diagnòstics realitzats a partir de la RM a partir dels resultats en els 66 lòbuls en que s'ha pogut realitzar confirmar o desmentir el diagnòstic inicial gràcies a l'anatomia patològica

RM	%	95% Confidence interval	
Sensibilitat =	33,33	19,57	49,55
Especificitat =	91,67	73,00	98,97
VPP =	87,50	61,65	98,45
VPN =	44,00	29,99	58,75
Fiabilitat =	54,55	41,81	66,86

Taula 23. Valor predictiu de la RM

6.5.3. Valor predictiu de la ESP

La taula 24 mostra el poder predictiu dels diagnòstics realitzats a partir de la ESP a partir dels resultats en els 66 lòbuls en que s'ha pogut realitzar confirmar o desmentir el diagnòstic inicial gràcies a l'anatomia patològica

Diag_ESP	%	95% Confidence interval	
Sensibilitat =	73,81	57,96	86,14
Especificitat =	100,00	85,75	100,00
VPP =	100,00	88,78	100,00
VPN =	68,57	50,71	83,15
Fiabilitat =	83,33	72,13	91,38

Taula 24. Valor predictiu de la ESP

7. DISCUSSIÓ

En l'actualitat existeix un cert nombre d'estudis valorant la utilitat de la ressonància magnètica endorectal amb o sense espectroscòpia per el diagnòstic del càncer de pròstata. De totes maneres, la selecció dels pacients i el mètode realitzat en els diferents estudis és heterogeni el que fa que sigui complex fer una comparació dels mateixos. Una de les diferències importants, d'aquest estudi, amb la resta dels estudis és de que representa el primer estudi realitzat amb RM endorectal amb espectroscòpia en un grup de pacients seleccionats en el context d'un programa de detecció selectiva de càncer de pròstata sense biòpsies prèvies i realitzat de forma prospectiva; conjuntament amb els paràmetres clínics de TR i PSA. Precisament, l'any 2001 varem publicar els resultats per valorar la utilitat del RM endorectal sense espectroscòpia en el diagnòstic del càncer de pròstata(40). Aquell estudi va mostrar una fiabilitat del 71% en el grup global de pacients amb PSA 4-20

ng/ml. A partir d'aquell estudi i amb la nova possibilitat d'obtenir imatges morfològiques amb ressonància magnètica conjuntament amb informació metabòlica, ens varem proposar d'avaluar el valor de la ressonància magnètica endorectal amb espectroscòpia en el diagnòstic del càncer de pròstata.

Els resultats de la nostra sèrie mostren l'eficàcia d'incorporar la tècnica de la RM amb espectroscòpia en el maneig dels pacients amb sospita de càncer de pròstata amb PSA elevat i especialment quan el PSA ràtio es mostri disminuït. La RM amb espectroscòpia pot ser una tècnica discriminatòria en la selecció de pacients i permet estalviar un nombre significatiu de biòpsies.

Una de les principals novetats de l'estudi, a diferència d'altres, és l'avaluació de la glàndula prostàtica de forma conjunta i global, i al mateix temps separar la glàndula central i la perifèrica. Recentment el grup de Futterer i cols. (114) han publicat també la valoració per RM espectroscòpia de la glàndula central i perifèrica al mateix temps, encara que sense fer l'anàlisi conjuntament amb els paràmetres clínics.

Al mateix temps, es tracta del primer estudi que demostra i proporciona una eina diagnòstica útil utilitzada conjuntament amb els paràmetres clínics del PSA, ràtio de PSA i la tècnica de ressonància magnètica amb espectroscòpia. Amb aquests resultats intentem proposar uns nous criteris diagnòstics per indicar la biòpsia de pròstata en pacients amb PSA elevat sota un model predictiu fiable amb les diferents variables, i d'aquesta manera estalviar un nombre significatiu de biòpsies innecessàries.

La discussió la realitzarem sobre els tres grups d'anàlisi on s'han obtingut els resultats. Finalment farem un comentari en relació al resultat en relació a l'anatomia patològica de la biòpsia i la definitiva de la peça quirúrgica.

7.1. GLÀNDULA PROSTÀTICA GLOBAL

En aquest grup analitzarem el resultat de les 54 pròstates de forma global, però avaluant únicament a la glàndula perifèrica com a unitat prostàtica amb les diferents variables de forma aïllada i de forma conjunta.

7.1.1. Anàlisi individual

L'eficàcia del tacte rectal es segueix demostrant com una eina poc eficaç en la detecció del càncer de pròstata amb una fiabilitat de únicament el 57% (taula 1) en el nostre grup de pacients.

L'anàlisi de la variable del PSA total com a valor predictiu per el càncer de pròstata ens demostra la seva poca eficàcia discriminatòria (eficàcia sota la corba ROC del 66,8%). Tot i que estadísticament la mitjana del PSA en pacients amb biòpsia positiva per càncer de pròstata de 7.66 ng/ml, discretament superior a la mitjana (6.34 ng/ml) en els pacients sense càncer de pròstata ($p=0.043$).

Per tant, les dades del TR i el PSA de la nostra sèrie confirmen la poca eficàcia discriminatòria d'aquestes variables per detectar el càncer de pròstata, com també indica la literatura (35).

En canvi, el valor de la ràtio del PSA es mostra com un paràmetre discriminatori significatiu en la predicció del càncer de pròstata: mostrar una mitjana (16.44) en els pacients amb biòpsia negativa per càncer de pròstata significativament superior que la dels pacients amb biòpsia positiva (11.14) ($p<0,001$). El problema és la falta de consens per el valor de tall de la ràtio del PSA per considerar que hi ha risc del càncer de pròstata, com es demostra en els diferents estudis amb una àmplia variabilitat de resultats i conclusions en aquest aspecte (115,116).

En la nostra sèrie es podria considerar el valor 15 com a punt de tall de la ràtio de PSA (taula 4). D'aquesta manera únicament es deixaria de diagnosticar un pacient amb biòpsia positiva per càncer de pròstata amb PSA ràtio de 21.

La RM, de forma aïllada, mostra uns resultats d'eficàcia diagnòstica lleugerament superiors a les publicades pel nostre grup l'any 2001 i 2003

(40,117), però es mantenen en l'eficàcia diagnòstica moderada d'altres autors (111,112) entre el 66% i el 79%. De totes maneres es segueix demostrant moderada l'eficàcia d'utilitzar únicament la RM com a tècnica morfològica per detectar el càncer de pròstata.

Els resultats de la RM utilitzant l'espectroscòpia, com a tècnica amb informació metabòlica, demostra una millor eficàcia diagnòstica de la RME en relació a la RM. Aquesta millora de l'eficàcia diagnòstica utilitzant la RM espectroscòpia també ho han mostrat altres series (106,108,118-121). Com hem comentat anteriorment és difícil fer comparacions amb altres estudis donat els diferents criteris de selecció i anàlisi. Hi ha estudis que utilitzen la peça de prostatectomia i altres el resultat de la biòpsia com a mètode de referència final. De totes maneres sí que la majoria d'estudis mostren la important millora en l'eficàcia diagnòstica de localitzar el càncer de pròstata al utilitzar l'anàlisi per espectroscòpia, com també es demostra en el present estudi. Fins i tot el nostre estudi fa una doble anàlisi de l'espectroscòpia, analitzant tant la variable contínua -considerant càncer a partir del valor del ràtio CC/Ci >0.7 - com la versió categòrica d'aquesta ràtio CC/Ci. Es demostren les diferències significatives del ràtio Max_CC/Ci en els pacients amb càncer (mitjana 1,2) en relació als pacients amb biòpsia negativa (mitjana 0,7) (taula 9). No existeix un valor límit totalment establert del ràtio Max_CC/Ci per considerar càncer, però aquets resultats estàn d'acord amb els valors de referència descrits (100,122). El nostre estudi ha definit sospita de càncer valors superiors a 0,7 del ràtio Max_CC/Ci. En la taula 10 es pot observar que agafant com a valor de tall de 0,76 es deixarien de diagnosticar 3 pacients, es a dir no es diagnosticarien el 12,5% del càncers, amb un estalvi del 48,1% (26/54) de les biòpsies en els veraders negatius. Aquesta proporció de neoplàsies sense diagnosticar fins i tot és inferior (123) o similar (124) a les descrites de biòpsia positiva en pacients rebiopsiats per primeres biòpsies negatives. Amb aquestes dades es confirma el valor discriminatori de la variable espectroscòpia tant de forma contínua (valor del ràtio Max_CC/Ci) com de forma categòrica (valors de 1 a 4).

7.1.2. Anàlisi conjunt

Una de les valoracions destacades de l'estudi es la de considerar un model predictiu utilitzant les diferents variables per a diagnosticar el càncer de pròstata. Tant per la taula 12 com per la figura 31 es pot comprovar l'eficàcia de diagnosticar el càncer de pròstata tenint en compte el model predictiu basat en les tres variables PSA ràtio, RM i l'espectroscòpia de forma conjunta respecte dels models predictius que utilitzen les tres variables per separat, amb una eficàcia diagnòstica del 95% mesurat a partir de l'àrea sota la corba ROC (figura 31). El que sí resulta innovador en el present estudi és la valoració de les dades de la imatge (RM + espectroscòpia) amb la informació conjunta del paràmetre clínic del ràtio del PSA. Aplicant el model predictiu en base a aquest estudi es podria considerar d'aplicar un nou algoritme diagnòstic de decisió de realitzar biòpsia en pacients quan la RM fos clarament sospitosa (RM=4) i considerar d'estalviar la biòpsia si el criteri és $RM = 1$, quan la RM fos clarament normal. És precisament en els pacients amb la RM més dubtosa (RM=2 i RM=3) en els que el valor afegit del paràmetre metabòlic de l'espectroscòpia més la ràtio del PSA poden ser d'utilitat per seleccionar els pacients candidats a biòpsia una vegada se li ha indicat la RM. La figura 27 intenta mostrar un model a seguir a l'hora de decidir fer biòpsia en el grup de pacients inclosos.

Per tant proposem un nou algoritme diagnòstic de decisió per detectar el càncer de pròstata utilitzant en primer lloc un paràmetre clínic com és el PSA ràtio i posteriorment decidir la biòpsia depenent del resultat de la RM amb espectroscòpia. No existeix fins el moment actual cap estudi que hagi valorat els paràmetres de la imatge, més el metabolisme, conjuntament amb dades analítiques del PSA. Únicament Coakley i cols (125) valoren el poder de detecció del càncer de pròstata de la RME en pacients amb PSA progressivament elevat com a marcador per diferenciar-ho dels pacients amb HBP que mostren un PSA elevat, però estable. Des d'un punt de vista pràctic i valorant la comparació dels models predictius (taula 12) es demostra la utilitat d'aplicar la tècnica de la RME en el maneig del diagnòstic precoç del càncer de pròstata.

Amb aquestes dades avaluades, es podria plantejar d'utilitzar el PSA ràtio com a paràmetre discriminatori per indicar clarament la necessitat de realitzar una RM amb espectroscòpia abans de decidir fer biòpsia. Per tant, plantejem modificar l'algoritme diagnòstic actual que es mostra d'una eficàcia clarament inferior al que es podria proposar utilitzant la RME. La dificultat estaria en decidir quin és el valor de tall del PSA ràtio. Diferents estudis han mostrat la variabilitat en utilitzar els valors del ràtio del PSA per indicar i detectar el càncer de pròstata (115,126). En aquest estudi demostrem que resultaria eficaç indicar la biòpsia en pacients amb ràtio de PSA < a 15. En aquest grup de pacients, la RM amb espectroscòpia permet:

1. Localitzar amb eficàcia el càncer de pròstata. Això, fins i tot es podria utilitzar per guiar amb l'ecografia transrectal la zona de sospita per RM com alguns estudis recents també proposen (127).
2. Reduir el nombre de biòpsies per glàndula i al mateix temps millorar l'eficàcia de les realitzades en les localitzacions de més sospita.
3. Reduir el nombre de biòpsies per pacient.

Precisament, actualment existeix un progressiu increment del nombre de biòpsies, a resultes de ser pràctica habitual la sol·licitud del PSA en pacients majors de 50 anys. Aquesta pràctica i la poca eficàcia del valor del PSA fa que el nombre de biòpsies negatives sigui molt alt, on s'ha descrit entre el 60-70% (26,45). En el present estudi, per aquest grup de pacients analitzats, la RM amb espectroscòpia juntament amb la PSA ràtio podria mostrar amb una $p=0,50$; una sensibilitat del 87,5% i una especificitat del 90% (taula 11). En aquest grup de pacients el 50% de pacients s'hagués estalviat la biòpsia, tot i que no s'hauria diagnosticat un 12,5% del càncers. De totes maneres fins i tot aquesta proporció de càncers sense diagnosticar és inferior o similar (123,124) a les descrites en pacients amb PSA elevats i rebiopsiats per primeres biòpsies negatives. Precisament en aquest grup de pacients amb PSA elevat i biòpsies negatives, la RME ha mostrat la seva eficàcia (128) que el nostre grup també ha demostrat en un estudi preliminar(113).

En definitiva, tot i que el model integrant la RM + la RME + la ràtio PSA només és lleugerament superior a la RM i a la PSA ràtio de forma aïllada (taula 12), si que pels resultats obtinguts en aquest estudi cal considerar aquest model proposat com el més fiable per detectar el càncer de pròstata i estalviar biòpsies innecessàries.

Queda fora de l'objectiu de l'estudi valorar el cost que representaria introduir l'espectroscòpia en l'algoritme diagnòstic del càncer de pròstata en relació a l'estalvi del cost de les biòpsies que es deixarien de fer. A part s'ha de tindre en compte la diferència entre realitzar una prova invasiva com és la biòpsia en relació a fer una tècnica diagnòstica no invasiva com és la RME. Per una altra banda, la viabilitat d'introduir aquesta eina en les guies de diagnòstic també ha de tindre en compte la poca disponibilitat i estandarització de la tècnica d'espectroscòpia en l'àmbit hospitalari rutinari en el moment actual.

7.2. GLÀNDULA PROSTÁTICA PERIFÈRICA

En aquest grup analitzem les variables de la RM i l'espectroscòpia de forma aïllada i conjunta en els sis octants perifèrics de la glàndula prostàtica amb un total de 324 octants analitzats.

7.2.1. Anàlisi individual

Podem observar que existeixen diferències significatives, especialment en la sensibilitat, en la detecció del càncer al analitzar la RM com a unitat prostàtica o en fer-ho per octants. La capacitat de detecció de la RM analitzat per octants (76%) es mostra inferior a la descrita per la glàndula perifèrica de forma global (86%) a partir de la variable Max_RM. En aquest cas una possible explicació podria ser per la dificultat en poder correlacionar exactament el octants valorats en la imatge amb els que després es consideren en el moment de fer la biòpsia o en l'anàlisi a càrrec del patòleg en la mateixa peça quirúrgica en el cas de la

prostatectomia. Des d'un punt de vista estricte hem de considerar els resultats més fiables quan es considera la presència de càncer per octants; el que també estaria d'acord amb els publicats, mostrant fiabilitats del 70-77% (40,111,117,129), incloent els nostres treballs previs utilitzant únicament la RM.

En canvi, l'anàlisi de l'espectroscòpia, tant per si és considerada com variable categòrica com contínua (CC/C) mostra uns resultats similars, considerant la glàndula global (90% per la variable ESP i 87% per la variable CC/Ci) o per octants (92% per la variable ESP i 91% per la variable CC/Ci). Aquesta dada permet considerar l'espectroscòpia com una variable més objectiva que no la variable de la morfologia per RM, que pot ser més subjectiva.

La variable del ràtio metabòlic CC/Ci es confirma com a paràmetre útil per discriminar l'ràtio metabòlic en la glàndula normal i patològica. En el nostre estudi la mitjana de 0,5 per la glàndula normal i de 1 en la glàndula amb càncer està d'acord amb les xifres que es consideren de sospita entre 0,5-0,8 (100,122).

La majoria d'estudis valoren l'eficàcia de la tècnica combinant la RM i la RME com s'explica a continuació donat que la pràctica clínica requereix combinar i superposar la informació morfològica de la RM amb la informació metabòlica de la RME.

7.2.2. Anàlisi conjunt

L'anàlisi combinat de la informació metabòlica i morfològica resultant és el que s'ha utilitzat per mesurar l'eficàcia de la tècnica en els diferents treballs publicats. Els nostres resultats són similars als publicats per Casciani i cols. (119) amb una eficàcia de la RME combinada amb la RM del 91%, on utilitzen també com a prova de referència la biòpsia o la prostatectomia depenent del resultat definitiu. En l'altre extrem d'eficàcia de la tècnica es situen els resultats publicats molt recentment per Costouros i cols. (129) amb una eficàcia del 63%. Altres autors mostren l'eficàcia de la tècnica entre el 80-88% (118,128). Els resultats publicats recentment per Costouros i cols. (128,129) amb una eficàcia baixa de la RME també sorprèn els propis autors que consideren

diferents factors per justificar aquests valors, com poden ser l'alt ràtio de canvis per prostatitis, els canvis postbiòpsia o el mètode d'anàlisi utilitzat.

És important en aquest cas insistir que el nostre estudi s'ha realitzat en pròstates sense biòpsies prèvies, el que probablement condicioni i eviti la possibilitat de tindre imatges artefactuades o amb canvis per prostatitis postbiòpsia que poden simular càncer (130).

Els models predictius basats en la combinació de les variables CC/Ci-ESP+RM (taula 16) no mostra diferències significatives en el poder predictiu comparat amb els models basats en la variable aïllada d'espectroscòpia (ESP o CC/Ci). Això podria indicar el poc valor de la RM. Es a dir, que podriem prescindir de la RM i realitzar únicament l'espectroscòpia. De totes maneres, en la pràctica clínica és obligatori disposar de la imatge morfològica (RM) per fer un anàlisi metabòlic. Per tant el que sí es remarcable és de considerar el valor significatiu i predictiu de càncer utilitzant el ràtio metabòlic, el que dona valor a utilitzar l'espectroscòpia per identificar el càncer. Si el resultat hagués estat a la inversa, es a dir que el fet d'afegir el ràtio metabòlic no modifiqués l'exactitud diagnòstica, aleshores s'hauria pogut dir la poca eficàcia en utilitzar la tècnica de la RM amb espectroscòpia.

7.3. GLÀNDULA PROSTÁTICA CENTRAL

En aquest grup analitzem els 2 octants centrals de la glàndula prostàtica, es a dir la zona transicional, amb un total de 50 octants analitzats amb les variables RM i l'espectroscòpia de forma aïllada i conjunta.

Encara que únicament s'han valorat 25 pròstates per avaluar el càncer en la zona central, els resultats mostren una proporció del 24% de càncer en aquesta zona central entre el total de pacients amb càncer de pròstata, el que no difereix dels resultats esperats entre el 15-30% (131). Sí que cal remarcar que tots els pacients amb càncer central també mostraven càncer perifèric. Per tant

és poc freqüent la presència de càncer en la zona transicional sense càncer en la glàndula perifèrica, com també es descriu en la literatura (132).

7.3.1. Anàlisi individual

La ràtio de validesa del 86% per detectar el càncer a partir de la RM podria semblar de moderada eficàcia, però hem de considerar que la sensibilitat és del 14% i l'especificitat del 97%. De totes maneres sí que l'exactitud diagnòstica estimada sota la corba ROC mostra un valor del 66%. Aquests resultats indiquen la moderada eficàcia en detectar el càncer per RM en la zona central, mostrant menys eficàcia que en la zona perifèrica. Aquestes diferències són degudes a la dificultat en diferenciar el teixit cancerós del teixit normal de la glàndula central per RM, donat que la zona transicional normal es mostra heterogènia i amb zones hipointenses, similar al càncer (Fig. 8). Els dos primers estudis valorant la glàndula central per RM (133,134) mostren una exactitud diagnòstica del 50-75%, el que confirmem aquesta moderada eficàcia.

En canvi l'eficàcia de la RM amb espectroscòpia per detectar el càncer en la glàndula central és clarament superior, en el nostre grup, a la de la RM amb un ràtio de validesa del 96% i amb un 100% d'especificitat. L'exactitud diagnòstica del 89% demostra l'eficàcia de l'espectroscòpia en detectar el càncer de pròstata en la zona transicional. El primer estudi de RM amb espectroscòpia per detectar el càncer de pròstata (104) ja mostrava la diferència del metabolisme del càncer en la glàndula central respecte a la glàndula perifèrica. Únicament existeix un estudi recent que valora la RME per detectar el càncer de pròstata en la glàndula central i perifèrica (114). De totes maneres no fan l'anàlisi per separat. Per tant és difícil comparar el valor de l'exactitud del 89% en el present estudi respecte a l'exactitud del 80% de l'estudi de Futterer i cols. (114) valorant la glàndula de forma global i al mateix temps valorant la histologia en peces de prostatectomia.

L'anàlisi del valor del ràtio metabòlic, CC/Ci, mostra diferències significatives entre la zona central i perifèrica, confirmant així el que s'ha descrit de forma preliminar (104). Existeixen diferències significatives en les mitjanes dels ràtios

metabòlics entre la zona central i la zona perifèrica. També es demostra que aquests valors són més elevats en la zona central que perifèrica.

7.3.2. Anàlisi conjunta

De la mateixa manera que en la valoració de la glàndula perifèrica, únicament la variable morfològica RM resulta de valor predictiu menor que la resta de models, ja sigui el model basta només en la RME o el combinat la RME + RM. De totes maneres, això també demostra la utilitat d'utilitzar la RME en la detecció del càncer de pròstata de la zona central, transicional. Per tant, la necessitat d'utilitzar l'espectroscòpia en els estudis per detectar el càncer de pròstata en la zona central. No existeix publicat cap altre estudi que es valori per separat la detecció del càncer de pròstata en la zona perifèrica i central per espectroscòpia. Únicament l'estudi de Futterer i cols. (114) valoren la zona central però de forma conjunta a la perifèrica. En una publicació recent del nostre grup ja descrivíem la possibilitat de que la RM amb espectroscòpia pogués ser útil per detectar i localitzar el càncer de pròstata en la zona central (107), com així hem demostrat actualment. En RM també s'ha utilitzat el contrast endovenós per intentar caracteritzar el càncer en la zona central i perifèrica (135), on s'ha mostrat també la dificultat en poder-ho diferenciar.

El fet que tots els pacients amb neoplàsia en la zona central també en tenen en la zona perifèrica, podria indicar la poca necessitat de detectar el càncer central per RM. De totes maneres, sí que és interessant conèixer l'eficàcia de la tècnica de RM en la zona central, per què l'objectiu en detectar el càncer és poder localitzar-lo de forma fiable posteriorment durant la biòpsia per ecografia transrectal i d'aquesta manera intentar estalviar el nombre de biòpsies, és a dir, reduir el nombre de biòpsies innecessàries i augmentar les biòpsies en les localitzacions de més sospita. En definitiva, es tracta de proposar un algoritme diagnòstic més eficaç. El nostre estudi s'ha realitzat en pacients sense biòpsies prèvies, però l'aplicació de la RME pot ser útil també en diferents indicacions que actualment es descriuen de la RM en el maneig del càncer de pròstata,

especialment indicat en pacients amb PSA elevat i biòpsies prèvies negatives (18,110). Es tracta de poder localitzar la no poc freqüent detecció de càncer en la zona central degut a que moltes biòpsies només es realitzen en la zona perifèrica, com així hem demostrat en un estudi preliminar (113) i pendent de publicar.

7.4. ANATOMIA PATOLÒGICA

L'objectiu d'aquest estudi, d'entrada, no era comparar els resultats de la biòpsia amb els de l'AP definitiva de la peça quirúrgica. Principalment perquè no es podia conèixer quin seria el resultat del nombre de peces de prostatectomia finals amb càncer de pròstata. Encara que els resultat del nombre de prostatectomies ha estat únicament de 11 respecte el total de 54 pacients, també hem comparat la AP definitiva amb les prediccions derivades de la biòpsia, la RM i la RME. Donat que la valoració és realitza a partir només dels 66 octants de la glàndula perifèrica dels 11 pacients, aquests resultats han de ser considerats estadísticament limitats. De totes maneres, els resultats obtinguts permeten si mes no confirmar el que altres autors han valorat també amb un major nombre de pacients (108,114,118). Els nostres resultats mostren també una millor fiabilitat de la RME del 83% respecte el 77% de la biòpsia i el 54% de la RM. Aquesta millor fiabilitat de la RME és especialment per la millora en la sensibilitat respecte a la biòpsia, similar a la que es descriu en l'estudi de Wefer i cols. en 47 pacients (118). En canvi Scheidler i cols. (108) i Futterer i cols. (114) obtenen una millora de l'especificitat amb la RME. Aquesta diferència en sensibilitat i especificitat de l'espectroscòpia podria ser deguda al mètode diferent de valoració de la glàndula i en el posterior anàlisi dels diferents autors. Al mateix temps alguns autors valoren la glàndula de forma global i altres per octants. Es requeriria un major nombre de peces de prostatectomia per poder fer unes valoracions més fiables.

7.5. LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES

La progressiva evolució de la tècnica de la ressonància magnètica fa que es desenvolupin noves eines i seqüències per millorar el diagnòstic i el processament de les imatges. Actualment hi ha la possibilitat de poder valorar els canvis mol·leculars de la difusió cel·lular amb RM. Els primers estudis semblen indicar que amb RM es pot discriminar el teixit cancerós del normal utilitzant la seqüència de difusió (136,137). La possibilitat de poder integrar diferents seqüències en RM és una de les grans possibilitats d'aquesta tècnica. S'ha demostrat el valor afegit de les diferents seqüències, com hem demostrat de la RM amb la RME, i altres autors han fet també amb la RM, RM amb contrast endovenós i la RME (114,138). Al mateix temps s'ha descrit el valor de combinar la nova seqüència de difusió amb l'espectroscòpia per diagnosticar el càncer de pròstata (139). Per tant una de les valoracions més òptimes que podrien portar a considerar la RM com la prova més fiable seria la possibilitat de poder combinar la informació de la RM, la RME, la RM amb contrast endovenós i la difusió en un únic estudi. Aquesta seria una línia de investigació que podria permetre d'obtenir el màxim d'informació morfològica i al mateix temps funcional (140) de la glàndula prostàtica. Aquesta possible fusió morfològica-funcional faria més viable poder integrar el diagnòstic del càncer de pròstata en un context més multidisciplinari clínic-radiològic (141), combinant informació analítica i de imatge.

El següent pas en el desenvolupament i millora en el diagnòstic del càncer de pròstata hauria de consistir en poder localitzar la regió de sospita per RM/RME en el moment que es realitza la biòpsia sota guia ecogràfica. Actualment és difícil precisar i integrar les dues imatges. El nostre grup de treball amb la Universitat de Girona està desenvolupant una eina que permeti fusionar les dues tècniques (ecografia i RM) (142). La possibilitat de millorar la fiabilitat en localitzar el càncer faria reduir el nombre de biòpsies per pacient i que aquestes fossin més precises. En definitiva estalviar el que avui en dia es realitza per diagnosticar el càncer de pròstata: la biòpsia a cegues o aleatòries.

8. CONCLUSIONS

8.1. CONCLUSIÓ PRINCIPAL

1. La RM amb espectroscòpia és una tècnica útil per detectar el càncer de pròstata en pacients amb PSA elevat i millora de forma significativa la seva detecció respecte a la RM convencional. La RME és un tècnica més fiable i objectiva en la detecció del càncer de pròstata que no la que es basa només en la RM.

8.2. CONCLUSIONS ESPECÍFIQUES

2. La RME és una tècnica més útil en detectar el càncer de pròstata que no els paràmetres que actualment s'utilitzen com són el PSA i el TR.
3. La RM amb espectroscòpia és la tècnica que detecta amb millor exactitud diagnòstica el càncer de pròstata en relació al TR, PSA, ràtio de PSA i la RM
4. La utilització de la RME conjuntament amb la RM i els paràmetres clínics de la ràtio de PSA permeten millorar el valor predictiu en la detecció del càncer de pròstata, i pot ser una eina útil per poder ser inclosa en l'algoritme de diagnòstic en pacients amb sospita de càncer de pròstata.
5. La RME permet estalviar un nombre significatiu de biòpsies innecessàries quan el resultat de la tècnica és negatiu de sospita de càncer de pròstata. Tot i que es deixarien de diagnosticar un percentatge de pacients amb càncer de pròstata, aquest és inferior al que actualment es deixa de diagnosticar amb els mètodes de diagnòstic actuals.
6. Existeixen diferències en el comportament metabòlic de la pròstata en la glàndula perifèrica i central amb o sense càncer de pròstata:
 - a. L'índex metabòlic CC/Ci és significativament superior en el càncer de pròstata que en la glàndula normal.
 - b. L'índex metabòlic del càncer de pròstata en la zona transicional és superior a l'índex metabòlic del càncer de pròstata en la zona perifèrica.

8.3. COMENTARIS

Com s'ha comentat en l'apartat 7.4 de la discussió, no era objectiu de l'estudi comparar l'AP definitiva obtinguda en la prostatectomia. Però en base a haver obtingut uns resultats de la histologia definitiva i haver-se comparat; es pot

concloure que la RM amb espectroscòpia podria mostrar una fiabilitat superior a la biòpsia prostàtica per detectar el càncer de pròstata en la glàndula perifèrica, comparativament amb la peça de prostatectomia.

9. BIBLIOGRAFIA

- (1) Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. J Urol 1999; 162: 293-306.
- (2) Boortin D. Los descubridores. Ed. Crítica. Barcelona; 1986. p. 332-74.
- (3) Ayuso P. Grandes Figuras de la historia de la Urología. A: Una historia de la Urología. Tomo III. Madrid: IM&C; 1992. p. 85-90.
- (4) Lytton B. Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. J Urol 2001; 165: 1859-62.

- (5) Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. *J Urol* 2002; 168: 914-21.
- (6) Sproul EE. Acid phosphatase and prostate cancer: historical overview. *Prostate* 1980; 1: 411-3.
- (7) Kaufman JJ, Rosenthal M, Goodwin WE. Methods of diagnosis of carcinoma of the prostate: a comparison of clinical impression, prostatic smear, needle biopsy, open perineal biopsy and transurethral biopsy. *J Urol* 1954; 72: 450-65.
- (8) O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978; 50: 172-7.
- (9) Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970; 104: 1329-39.
- (10) Grayhack JT, Bockrath JM. Diagnosis of carcinoma of prostate. *Urology* 1981; 17: 54-60.
- (11) Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989; 142: 66-70.
- (12) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-4.
- (13) McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2: 35-49.

- (14) Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the bladder. *AM J Anat* 1912; 13: 299-349.
- (15) Gil Vernet S. Patología Urogenital. Enfermedades de la próstata. Tomoll.Madrid: Ed. Paz Montalvo; 1953. p. 3-72.
- (16) McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897-906.
- (17) Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 15-30.
- (18) Ross R, Harisinghani M. Prostate cancer imaging--what the urologic oncologist needs to know. *Radiol Clin North Am* 2006; 44: 711-22, viii.
- (19) Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095-101.
- (20) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- (21) Viladiu P, Izquierdo M, Marcos R. Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona. Internet 2005 Available from: URL:
<http://www.iconcologia.net/doctor+josep+trueta/unitat+epidemiologia+i/publicacions.htm>
- (22) La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones, Madrid; 2005.
- (23) Facts and figures of cancer in the European Community. Lyon: IARC; 1993.

-
- (24) American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta Ga. American Cancer Society 2007 Available from: URL: <http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>
- (25) Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate* 2003; 54: 238-47.
- (26) Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 647-51.
- (27) Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 41-52.
- (28) Hulka BS. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. *Cancer* 1988; 62: 1776-80.
- (29) Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000; 355: 1788-9.
- (30) Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol* 2004; 172: 90-3.
- (31) Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66-70.
- (32) Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and

- Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 433-8.
- (33) Otto SJ, de Koning HJ. Update on screening and early detection of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 151-6.
- (34) Paez A, Lujan M, Llanes L, Romero I, de la Cal MA, Miravalles E, et al. PSA-use in a Spanish industrial area. *Eur Urol* 2002; 41: 162-6.
- (35) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-90.
- (36) Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1999; 161: 494-8.
- (37) Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 459-65.
- (38) Daniels GF, Jr., McNeal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 870-4.
- (39) Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2031-6.
- (40) Vilanova JC, Comet J, Capdevila A, Barcelo J, Dolz JL, Huguet M, et al. The value of endorectal MR imaging to predict positive biopsies in

- clinically intermediate-risk prostate cancer patients. *Eur Radiol* 2001; 11: 229-35.
- (41) Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 677-86.
- (42) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-54.
- (43) Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 95-101.
- (44) Fowler JE, Jr., Condon MA, Terrell FL. Cancer diagnosis with prostate specific antigen greater than 10 ng./ml. and negative peripheral zone prostate biopsy. *J Urol* 1996; 156: 1370-4.
- (45) Campodonico F, Casarico A, Gavazzi L, Calcagno T, Capponi G, Canepa G, et al. Cancer detection with TRUS-guided 10-core biopsy of the prostate. an institutional assessment at the first, repeated and surgical specimen biopsy. *Arch Ital Urol Androl* 2006; 78: 39-43.
- (46) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-4.
- (47) Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997; 158: 2162-7.
- (48) Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ, Fritsche HA, Lepor H, Taneja SS, et al. Complexed prostate-specific antigen for early detection of

- prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter. *Urology* 2002; 60: 31-5.
- (49) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-51.
- (50) Gonzalgo ML, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 2444-52.
- (51) Sedelaar JP, Vijverberg PL, De Reijke TM, de la Rosette JJ, Kil PJ, Braeckman JG, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. *Eur Urol* 2001; 40: 275-84.
- (52) Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostate-specific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination, and transrectal ultrasound and prostate biopsy. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 581-9.
- (53) Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 279-93.
- (54) Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA. Prostate: techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology* 1993; 186: 509-13.
- (55) Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24: 220-6.
- (56) Okihara K, Miki T, Joseph BR. Clinical efficacy of prostate cancer detection using power doppler imaging in American and Japanese men. *J Clin Ultrasound* 2002; 30: 213-21.

-
- (57) Frauscher F, Klauser A, Halpern EJ, Horninger W, Bartsch G. Detection of prostate cancer with a microbubble ultrasound contrast agent. *Lancet* 2001; 357: 1849-50.
- (58) Roscigno M, Scattoni V, Bertini R, Pasta A, Montorsi F, Rigatti P. Diagnosis of prostate cancer. State of the art. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56: 123-45.
- (59) Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 1995; 153: 1496-8.
- (60) Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology* 1992; 40: 346-50.
- (61) Moul JW, Kane CJ, Malkowicz SB. The role of imaging studies and molecular markers for selecting candidates for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 459-72.
- (62) Bartolozzi C, Menchi I, Lencioni R, Serni S, Lapini A, Barbanti G, et al. Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens. *Eur Radiol* 1996; 6: 339-45.
- (63) Bydder GM, Steiner RE. NMR imaging of the brain. *Neuroradiology* 1982; 23: 231-40.
- (64) Hricak H, Williams RD, Spring DB, Moon KL, Jr., Hedgcock MW, Watson RA, et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141: 1101-10.
- (65) Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology* 1989; 172: 570-4.

-
- (66) Schiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, Pollack HM, Kressel HY, Cohen EK, et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology* 1989; 172: 131-7.
- (67) Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J, Pollack HM, Lenkinski RE, Kressel HY. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 797-802.
- (68) Beyersdorff D, Darsow U, Stephan C, Schnorr D, Loening S, Taupitz M. [MRI of prostate cancer using three different coil systems: image quality, tumor detection, and staging]. *Rofo* 2003; 175: 799-805.
- (69) Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990; 323: 621-6.
- (70) Carter HB, Brem RF, Tempany CM, Yang A, Epstein JI, Walsh PC, et al. Nonpalpable prostate cancer: detection with MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 523-5.
- (71) Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, Rifkin MD, Quint LE, Piccoli CW, et al. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology* 1994; 192: 47-54.
- (72) Huch Boni RA, Boner JA, Debatin JF, Trinkler F, Knonagel H, Von HA, et al. Optimization of prostate carcinoma staging: comparison of imaging and clinical methods. *Clin Radiol* 1995; 50: 593-600.
- (73) Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 845-52.

-
- (74) Jager GJ, Barentz JO, Ruijter ET, de la Rosette JJ, Oosterhof GO. Primary staging of prostate cancer. *Eur Radiol* 1996; 6: 134-9.
- (75) Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 207-22.
- (76) Vilanova Busquets JC, Batlle JC, Obregon JB, Ortega MV, Morell NR. [Current role of MRI for the local staging of prostate cancer]. *Arch Esp Urol* 2006; 59: 1001-10.
- (77) Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12: 2294-302.
- (78) Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997; 157: 902-6.
- (79) Langlotz CP. Benefits and costs of MR imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1996; 4: 533-44.
- (80) Presti JC, Jr., Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 103-8.
- (81) Poulakis V, Witzsch U, de VR, Emmerlich V, Meves M, Altmannsberger HM, et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen and Gleason score to predict prostate cancer stage. *J Urol* 2004; 172: 1306-10.
- (82) Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used?--A decision analytic approach. *Radiology* 2000; 215: 445-51.

-
- (83) Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006; 238: 929-37.
- (84) Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, Mukai M, Horiguchi Y, Nakagawa K, et al. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004; 64: 101-5.
- (85) Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Parivar F, Nelson SJ, Shinohara K, et al. Prostate cancer: metabolic response to cryosurgery as detected with 3D H-1 MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1996; 200: 489-96.
- (86) Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 2005; 236: 545-53.
- (87) Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004; 231: 379-85.
- (88) Vilanova JC, Barcelo J. Pelvis Masculina: Próstata y testículos. In: Marti-Bonmatí, Vilanova JC, editors. *Resonancia Magnética de Cuerpo*. Edikamed. Barcelona; 2005. p. 149-62.
- (89) Sala E, Eberhardt SC, Akin O, Moskowitz CS, Onyebuchi CN, Kuroiwa K, et al. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006; 238: 176-83.
- (90) Carey B, Swift S. The current role of imaging for prostate brachytherapy. *Cancer Imaging* 2007; 7: 27-33.

- (91) Yu KK, Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Zaloudek CJ, Males RG, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999; 213: 481-8.
- (92) Tsuda K, Yu KK, Coakley FV, Srivastav SK, Scheidler JE, Hricak H. Detection of extracapsular extension of prostate cancer: role of fat suppression endorectal MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 74-8.
- (93) Husband J.E, Sohaib SA. Prostate Cancer. In: Husband J.E, Reznick R.H., editors. *Imaging in Oncology*. 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2004. p. 375-400.
- (94) Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 59-85
- (95) Cruz M, Tsuda K, Narumi Y, Kuroiwa Y, Nose T, Kojima Y, et al. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2002; 12: 357-65.
- (96) Rajesh A, Coakley FV. MR imaging and MR spectroscopic imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004; 12: 557-79.
- (97) Kaji Y, Kurhanewicz J, Hricak H, Sokolov DL, Huang LR, Nelson SJ, et al. Localizing prostate cancer in the presence of postbiopsy changes on MR images: role of proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1998; 206: 785-90.
- (98) Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, Swanson MG, Yu KK, Hricak H. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 115-130.

-
- (99) Frahm J, Michaelis T, Merboldt KD, Hanicke W, Gyngell ML, Chien D, et al. Localized NMR spectroscopy in vivo. Progress and problems. *NMR Biomed* 1989; 2: 188-95.
- (100) Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996; 198: 795-805.
- (101) Costello LC, Franklin RB. Concepts of citrate production and secretion by prostate. 1. Metabolic relationships. *Prostate* 1991; 18: 25-46.
- (102) Heerschap A, Jager GJ, van der GM, Barentsz JO, Ruijs SH. Proton MR spectroscopy of the normal human prostate with an endorectal coil and a double spin-echo pulse sequence. *Magn Reson Med* 1997; 37: 204-13.
- (103) Costello LC, Franklin RB. Concepts of citrate production and secretion by prostate: 2. Hormonal relationships in normal and neoplastic prostate. *Prostate* 1991; 19: 181-205.
- (104) Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, Shukla-Dave A, Kleinman S, Muruganandham M, et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging--initial results. *Radiology* 2003; 229: 241-7.
- (105) Costello LC, Franklin RB, Narayan P. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. *Prostate* 1999; 38: 237-45.
- (106) Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005; 234: 804-14.

-
- (107) Comet BJ, Vilanova Busquets JC, Maroto GA, Areal CJ, Osorio FM, Lopez BE, et al. [Localization of prostate cancer within the central gland by endorectal MR spectroscopic imaging]. *Arch Esp Urol* 2005; 58: 151-9.
- (108) Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology* 1999; 213: 473-80.
- (109) Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Olpin JD, Wu L, Yeh BM, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1079-83.
- (110) Vilanova JC, Barcelo J. Prostate cancer detection: magnetic resonance (MR) spectroscopic imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32: 253-61.
- (111) Perrotti M, Han KR, Epstein RE, Kennedy EC, Rabbani F, Badani K, et al. Prospective evaluation of endorectal magnetic resonance imaging to detect tumor foci in men with prior negative prostatic biopsy: a pilot study. *J Urol* 1999; 162: 1314-7.
- (112) Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology* 2002; 224: 701-6.
- (113) Vilanova JC, Comet J, Barcelo J. The value of MR Spectroscopic imaging for prostate cancer detection in the peripheral and transitional zone in patients with elevated psa and negative biopsy. *Radiology* 2004; 233 (P): 311-312.

-
- (114) Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 241: 449-58.
- (115) Okegawa T, Noda H, Nutahara K, Higashihara E. Comparisons of the various combinations of free, complexed, and total prostate-specific antigen for the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 380-7.
- (116) Serdar MA, Oguz O, Olgun A, Seckin B, Ilgan S, Hasimi A, et al. Diagnostic approach to prostate cancer using total prostate specific antigen-based parameters together. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32: 22-30.
- (117) Comet-Batlle J, Vilanova-Busquets JC, Saladie-Roig JM, Gelabert-Mas A, Barcelo-Vidal C. The value of endorectal MRI in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 201-7.
- (118) Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, Coakley FV, Lu Y, Wefer J, et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 2000; 164: 400-4.
- (119) Casciani E, Poletini E, Bertini L, Emiliozzi P, Amini M, Pansadoro V, et al. Prostate cancer: evaluation with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiol Med (Torino)* 2004; 108: 530-41.
- (120) Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, Jones KD, Swanson MG, Chang SD, et al. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002; 223: 91-7.
- (121) Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, Swanson MG, Qayyum A, Weinberg V, et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology* 2004; 233: 701-8.

- (122) Wetter A, Hubner F, Lehnert T, Fliessbach K, Vorbuchner M, Roell S, et al. Three-dimensional 1H-magnetic resonance spectroscopy of the prostate in clinical practice: technique and results in patients with elevated prostate-specific antigen and negative or no previous prostate biopsies. *Eur Radiol* 2005; 15: 645-52.
- (123) Okegawa T, Kinjo M, Ohta M, Miura I, Horie S, Nutahara K, et al. Predictors of prostate cancer on repeat prostatic biopsy in men with serum total prostate-specific antigen between 4.1 and 10 ng/mL. *Int J Urol* 2003; 10: 201-6.
- (124) Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000; 163: 1144-8.
- (125) Coakley FV, Chen I, Qayyum A, Westphalen AC, Carroll PR, Hricak H, et al. Validity of prostate-specific antigen as a tumour marker in men with prostate cancer managed by watchful-waiting: correlation with findings at serial endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging. *BJU Int* 2007; 99: 41-5.
- (126) Bruno JJ, Armenakas NA, Fracchia JA. Influence of prostate volume and percent free prostate specific antigen on prostate cancer detection in men with a total prostate specific antigen of 2.6 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2007; 177: 1741-4.
- (127) Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM, Jr., Figueiredo E. Prostatic Biopsy Directed with Endorectal MR Spectroscopic Imaging Findings in Patients with Elevated Prostate Specific Antigen Levels and Prior Negative Biopsy Findings: Early Experience. *Radiology* 2005; 236: 903-10.
- (128) Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, Peyromaure M, Flam T, Debre B, et al. Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of

- prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur Urol* 2005; 47: 582-6.
- (129) Costouros NG, Coakley FV, Westphalen AC, Qayyum A, Yeh BM, Joe BN, et al. Diagnosis of prostate cancer in patients with an elevated prostate-specific antigen level: role of endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 812-6.
- (130) Shukla-Dave A, Hricak H, Eberhardt SC, Olgac S, Muruganandham M, Scardino PT, et al. Chronic prostatitis: MR imaging and 1H MR spectroscopic imaging findings--initial observations. *Radiology* 2004; 231: 717-24.
- (131) Shannon BA, McNeal JE, Cohen RJ. Transition zone carcinoma of the prostate gland: a common indolent tumour type that occasionally manifests aggressive behaviour. *Pathology* 2003; 35: 467-71.
- (132) Sakai I, Harada K, Kurahashi T, Yamanaka K, Hara I, Miyake H. Analysis of differences in clinicopathological features between prostate cancers located in the transition and peripheral zones. *Int J Urol* 2006; 13: 368-72.
- (133) 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: 784-92.
- (134) Li H, Sugimura K, Kaji Y, Kitamura Y, Fujii M, Hara I, et al. Conventional MRI capabilities in the diagnosis of prostate cancer in the transition zone. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 729-42.
- (135) 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: 248-54.

-
- (136) 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. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 146-52.
- (137) 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. *Br J Radiol* 2007; 80: 90-5.
- (138) van Dorsten FA, van der GM, Engelbrecht MR, van Leenders GJ, Verhofstad A, Rijpkema M, et al. Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1)H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 279-87.
- (139) Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, Ashley S, Brewster JM, Morgan VA, et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and 1H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 91-8.
- (140) Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics* 2007; 27: 63-75.
- (141) Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007; 243: 28-53.
- (142) Martí R, Martí J, Freixanet J, Vilanova JC, Barcelo J. Discriminant Moments for Speckle Detection in Real B-Scan Images. 3rd Iberian Conference on Pattern Recognition and Image Analysis> (IbPRIA'07). LNCS 4478. Girona 2007 p. 242-9.