



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología  
Programa de doctorado 3042 MEDICINA

## **TESIS DOCTORAL**

“Optimización de la secuencia de difusión en RM 3T  
con modelo multifactorial IVIM en el estudio de la  
próstata”

Presentada por:

**Paula Pelechano Gómez**

Licenciada en Medicina y Cirugía

Dirigida por:

Dr. Luis Martí Bonmatí

Dr. Ángel Alberich Bayarri

Abril 2017



Facultad de Medicina y Odontología

**TESIS DOCTORAL**

“Optimización de la secuencia de difusión en RM 3T  
con modelo multifactorial IVIM en el estudio de la  
próstata”

Presentada por:

**Paula Pelechano Gómez**

Licenciada en Medicina y Cirugía

Dirigida por:

Dr. Luis Martí Bonmatí

Dr. Ángel Alberich Bayarri



**Dr. Luis Martí Bonmatí**, Director del Área Clínica de Imagen Médica, Jefe de Servicio de Radiología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

**Dr. Ángel Alberich Bayarri**, Director Científico-Técnico del Grupo de Investigación Biomédica en Imagen, GIBI2<sup>30</sup>. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. Director General. QUIBIM SL

**CERTIFICAN:**

Que D<sup>a</sup> Paula Pelechano Gómez, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo nuestra dirección la presente memoria titulada:

“Optimización de la secuencia de difusión en RM 3T con modelo multifactorial IVIM en el estudio de la próstata”

Para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia. Y para que así conste, firman la presente en Valencia a 31 de enero de 2017.

Dr. Luis Martí Bonmatí

Dr. Ángel Alberich Bayarri



A mi hijo Pau, a mi familia y a mi marido, aliento constante.



# Agradecimientos

Probablemente este capítulo, el de los agradecimientos, siendo el menos científico sea el más difícil de redactar. Dificultad y angustia derivada del miedo a dejarse a alguien en el tintero y de no saber corresponder en la justa medida a todos los que me han ayudado. Ruego a las personas no citadas que me sepan perdonar y a todos los presentes que acojan con cariño estas palabras de agradecimiento. Y saber, que como dice la máxima, el orden de los factores no altera el producto.

En fin, me gustaría agradecer:

A mis padres, responsables últimos de todo. Por haberme inculcado desde pequeña la importancia del estudio y del sacrificio. Por vuestro inestimable cariño y comprensión en los muchos momentos difíciles. Y como no, por vuestro incalculable apoyo logístico en estos duros y absorbentes últimos meses.

A mi hermana Nuria, por el constante y cariñoso respaldo desde el primer momento. Y por tu increíble capacidad de trabajo, que ha sido y será siempre para mí un referente a seguir.

A mi hijo Pau, que a pesar de su “juventud” ha sabido entender las ausencias de su madre, regalándome en cada momento el mejor estímulo posible, su sonrisa.

A mi marido Argi, por haberme transmitido su pasión por “la íntima satisfacción del trabajo bien hecho”, la mejor recompensa a tantas horas invertidas. Y por haber aguantado estoicamente mis momentos de flaquezas, intentándolos aliviar con un consejo y mucho cariño.

A Luis, mi Director, por haberme brindado todo su apoyo y aportado su valiosa experiencia y conocimiento desde el primer

momento. Ha sido un verdadero placer trabajar contigo y te agradezco que me hayas introducido en el entorno experimental de la radiología, piedra inicial de futuras aplicaciones clínicas.

A Angel, mi Co-director. Por haber creído desde el primer momento en este trabajo y por haberme hecho creer a mí. Gracias por el apoyo y ánimo constante y por la increíble cantidad de cosas que he aprendido junto a ti durante este tiempo.

Al Servicio de Radiología del Hospital Quirón Valencia (médicos, enfermería, auxiliares, administración e ingenieros). Porque cada uno en su ámbito habéis contribuido al desarrollo de esta Tesis.

A Rosario Pérez, compañera infatigable durante mi estancia en Quirón. Ha sido un verdadero placer compartir horas de trabajo en este proyecto.

A todos mis compañeros de Servicio de Radiología de la Fundación IVO, donde me siento muy arropada, por hacer fácil mi trabajo diario. A mi Jefe, Pepe Cervera, por confiar siempre en mí y brindarme su apoyo desinteresado en todos mis proyectos. A Ana Marhuenda, de quien cada día aprendo algo nuevo.

A Isabel Martín, mi mentora. Siempre está allí, ajena a la vorágine laboral, para enseñarme y para arroparme con sus sabios consejos.

Al Comité y al Servicio de Urología de la Fundación IVO, por haberme guiado en la proyección clínica de nuestros diagnósticos. Al Dr Solsona, por trasmitirme el apoyo constante al diagnóstico radiológico. Y al Dr. Rubio, quien en su infatigable capacidad de trabajo ha compartido conmigo y ha

hecho valer el papel creciente y fundamental de la Resonancia en el ámbito diagnóstico del cáncer de próstata.

A Sira Martínez, mi estadística. Por su excelente trabajo a la hora de dar sentido a esta vorágine de datos.

Y como no, a mis amigos. Esos que han entendido y aceptado mis ausencias, y que lejos de enfadarse, han sabido apoyarme y ofrecerme su “granito de arena”.

Y por último y como no podría ser de otra forma, a nuestros pacientes. Que nada ni nadie nos haga olvidar nunca que trabajamos para ellos y que todos nuestros esfuerzos deben ir encaminados a ellos, cada uno en su lugar y trabajando para el mismo fin.



"Alli donde hay una voluntad hay un camino"

Robert Tezzenas du Montcel



# ÍNDICE



# INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>33</b>
1.1 ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA .....	33
1.1.1 <i>Epidemiología y factores de riesgo</i> .....	33
1.1.2 <i>Anatomía e histología</i> .....	34
1.1.2.1 Anatomía zonal.....	34
1.1.2.2 Histología: Distribución zonal de patologías prostáticas. ....	36
1.1.2.3 Histología: Sistema de gradación Gleason.....	37
1.1.2.4 Histología: Volumen tumoral.....	39
1.1.2.5 Histología: Multifocalidad .....	39
1.1.3 <i>Clasificación TNM del cáncer de próstata</i> .....	40
1.1.4 <i>Grupos de riesgo en cáncer de próstata</i> .....	41
1.1.5 <i>Diagnóstico actual</i> .....	42
1.1.6 <i>Nuevas estrategias de tratamiento en el cáncer de próstata</i> .46	
1.1.7 <i>Justificación de la necesidad de nuevas técnicas de imagen en</i> <i>cáncer de próstata</i> .....	47
1.2 PRUEBAS DE IMAGEN EN CÁNCER DE PRÓSTATA.....	48
1.2.1 <i>Ecografía Transrectal (ETR)</i> .....	48
1.2.2 <i>Tomografía computarizada (TC)</i> .....	49
1.2.3 <i>Resonancia magnética (RM)</i> .....	50
1.2.3.1 Secuencias morfológicas convencionales. Secuencias potenciadas en T1 y en T2 .....	50
1.2.3.1.1 Anatomía zonal en secuencia T2. ....	51
1.2.3.1.2 Otras consideraciones anatómicas en la secuencia T2 .....	52
1.2.3.1.3 Valoración inicial del cáncer de próstata en secuencia T2	56
1.2.3.2 Secuencias RM funcionales .....	57
1.2.3.2.1 RM potenciada en Difusión ( <i>Diffusion-Weighted Imaging,</i> <i>DWI</i> ).....	58
1.2.3.2.2 RM Dinámica con contraste ( <i>Dynamic Contrast Enhanced,</i> <i>DCE-MRI</i> ).....	60
1.2.3.2.3 RM Espectroscopia (RME).....	63
1.3 RM MULTIPARAMÉTRICA (RMMP) .....	65
1.3.1 <i>Concepto</i> .....	65

1.3.2 Interpretación de la RM de próstata. Sistema PI-RADS V2 ....	66
1.3.2.1 Concepto .....	66
1.3.2.2 PI-RADS V2.....	68
1.3.2.2.1 Valoración aislada de las secuencias .....	68
1.3.2.2.2 Valoración conjunta de las secuencias .....	70
1.4 IMAGEN POTENCIADA EN DIFUSIÓN .....	74
1.4.1 Adquisición de las imágenes potenciadas en difusión. ....	75
1.4.1.1 Secuencia Espín Eco (SE) de base .....	75
1.4.1.2 Gradientes de difusión .....	76
1.4.1.3 Secuencia completa de pulsos en Difusión.....	78
1.4.1.4 Valor “b”: factor de difusión.....	79
1.4.2 Difusión libre: Coeficiente de difusión (D) .....	81
1.4.3 Difusión en tejidos biológicos: Coeficiente de difusión aparente (ADC).....	82
1.4.3.1 Ecuación monoexponencial (ADC).....	83
1.4.3.2 Mapas ADC. ....	83
1.4.3.3 Ajuste de la curva Monoexponencial (ADC) .....	85
1.4.4 Técnica de difusión por RM basada en la teoría del Movimiento Incoherente IntraVoxel (IVIM). ....	86
1.4.4.1 Ecuación biexponencial .....	87
1.4.4.2 Ajuste de la curva Biexponencial (IVIM) .....	88
1.4.5 Consideraciones técnicas en el diseño de la Difusión.....	89
1.4.5.1 Equipo de RM .....	89
1.4.5.2 Relación señal a ruido.....	90
1.4.5.3 Artefacto de susceptibilidad magnética .....	90
1.4.5.4 Artefactos de supresión grasa .....	91
1.4.5.5 Movimientos respiratorios .....	91
1.4.5.6 Selección del valor b.....	92
1.4.6 Análisis de la imagen difusión: Cualitativo y Cuantitativo ....	94
1.4.6.1 Análisis cualitativo .....	94
1.4.6.2 Análisis cuantitativo (Biomarcadores de imagen) .....	95
1.5 APLICACIONES CLÍNICAS DE LA DIFUSIÓN .....	96
1.5.1 Primeras aplicaciones clínicas de la difusión: cerebro.....	96
1.5.2 Limitaciones y avances para el uso clínico de la difusión y del modelo IVIM en abdomen-pelvis. ....	97

1.5.3 La secuencia de difusión en la valoración tumoral .....	100
1.5.3.1 Valoración cualitativa .....	100
1.5.3.2 Valoración cuantitativa .....	101
1.5.3.2.1 Valoración del parámetro de difusión convencional ADC .....	101
1.5.3.2.2 Valoración de los parámetros de difusión avanzada con modelo IVIM: D, D* y f.....	104
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>111</b>
2.1 HIPÓTESIS .....	111
2.2 OBJETIVOS .....	111
2.2.1 <i>Objetivos principales</i> .....	111
2.2.2 <i>Objetivos secundarios:</i> .....	112
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>115</b>
3.1 SUJETOS A ESTUDIO.....	115
3.2 ADQUISICIÓN DE IMAGEN. ....	116
3.3 INTERPRETACIÓN DE LA IMAGEN .....	118
3.3.1 <i>Análisis cualitativo</i> .....	119
3.3.2 <i>Análisis cuantitativo. Post-proceso y cálculo de biomarcadores de imagen.</i> .....	121
3.3.3 <i>Análisis de la señal sobre una región de interés (ROI)</i> .....	124
3.3.4 <i>Análisis de la señal mediante el cálculo pixel a pixel (mapas paramétricos)</i> .....	128
3.4 ESTUDIO HISTOLÓGICO.....	130
3.5 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN GRUPOS DE RIESGO .....	131
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	131
<b>4.RESULTADOS.....</b>	<b>137</b>
4.1 COMPARACIÓN DEL LADO TUMOR FRENTE AL LADO CONTRALATERAL SANO EN PACIENTES CON LESIÓN VISIBLE EN RM (PI-RADS 4 Y 5) CON CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA.....	137
4.1.1 <i>Selección del grupo de pacientes y análisis descriptivo</i> .....	137
4.1.2 <i>Estudio comparativo de los parámetros</i> .....	139
4.1.2.1 Valor Medio.....	139
4.1.2.2 Desviación típica.....	140

4.1.2.3 Mediana .....	141
4.1.2.4 Percentil P <sub>25</sub> .....	142
4.1.2.5 Percentil P <sub>75</sub> .....	143
<b>4.1.3 Cálculo de las curvas ROC para cada parámetro .....</b>	<b>144</b>
4.1.3.1 Cálculo curvas ROC del ADC .....	144
4.1.3.2 Calculo curvas ROC de D.....	146
4.1.3.3 Calculo curvas ROC de D*.....	147
4.1.3.4 Calculo curvas ROC de f.....	149
4.1.3.5 Comparativa de las curvas ROC de los parámetros .....	150
<b>4.1.4 Análisis Multivariado para comparar el modelo biexponencial (D, D* y f) frente al monoexponencial (ADC) .....</b>	<b>150</b>
4.1.4.1 Modelo monoexponencial, ADC:.....	150
4.1.4.2 Modelo biexponencial, D, D* y f :.....	152
4.1.4.2.1 Valor de D:.....	152
4.1.4.2.2 Valor de D* :.....	154
4.1.4.2.3 Valor de f: .....	156
4.1.4.2.4 Modelo Multivariado con las variables de IVIM .....	157
<b>4.2 COMPARACIÓN DE GRUPO 1: TUMOR EN PACIENTES CON LESIÓN VISIBLE EN RM (PI-RADS 4 y 5) CON CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA FRENTE A GRUPO 2: PACIENTES SIN TUMOR (PI-RADS 1-3 Y GLEASON NEGATIVO) .....</b>	<b>158</b>
4.2.1 Selección del grupo de pacientes y análisis descriptivo.....	158
4.2.2 Estudio comparativo de los parámetros y curvas ROC.....	159
4.2.2.1 Valor de ADC .....	159
Calculo curvas ROC del ADC.....	162
4.2.2.2 Valor de D.....	163
Calculo curvas ROC de D.....	165
4.2.2.3 Valor de D* .....	167
Calculo curvas ROC de D* .....	169
4.2.2.4 Valor de f.....	171
Calculo curvas ROC de f.....	173
<b>4.2.3 Análisis Multivariado para comparar el modelo biexponencial (D, D* y f) frente al monoexponencial (ADC) en la capacidad discriminatoria entre los dos grupos.....</b>	<b>174</b>
4.2.3.1 Valor de ADC .....	174
4.2.3.2 Valor de D.....	176

4.2.3.3. Valor de $D^*$ .....	176
4.2.3.4 Valor de $f$ .....	176
4.2.3.5 Modelo Multivariado con las variables de IVIM .....	178
4.3 DETERMINACIÓN DE LA AGRESIVIDAD Y VALORACIÓN DE LA RATIO.....	179
4.3.1 <i>Selección del grupo de pacientes y análisis descriptivo.....</i>	179
4.3.2 <i>Estudio comparativo de los parámetros y curvas ROC.....</i>	179
4.3.2.1 Valor de ADC .....	179
4.3.2.2 Valor de $D$ .....	185
4.3.2.3 Valor de $D^*$ .....	190
4.3.2.4 Valor de $f$ : .....	196
4.4 CAPACIDAD DE LA RMMP DE DETERMINAR LA EXISTENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO. ....	202
4.4.1 <i>Selección del grupo de pacientes y análisis descriptivo.....</i>	202
4.4.2 <i>Validación PI-RADS en la detección y exclusión de tumor clínicamente significativo .....</i>	205
4.4.3 <i>Evaluación de los parámetros ADC y del modelo IVIM ( <math>D</math>, <math>D^*</math> y <math>f</math>) en determinar la existencia de tumor clínicamente significativo ....</i>	206
4.4.3.1 Estudio comparativo de los parámetros.....	206
4.4.3.1.1 Valor de ADC.....	206
4.4.3.1.2 Valor de $D$ .....	211
4.4.3.1.3 Valor de $D^*$ .....	216
4.4.3.1.4 Valor de $f$ .....	220
4.4.3.2 Análisis Multivariado para comparar el modelo biexponencial ( $D$ , $D^*$ y $f$ ) frente al monoexponencial (ADC) .....	225
4.4.4 <i>Evaluación de la valoración conjunta de PI-RADS V2 con los parámetros cuantitativos en determinar la existencia de tumor clínicamente significativo .....</i>	226
4.4.4.1 Análisis Multivariado con el parámetro ADC y PI-RADS .....	226
4.4.4.2 Análisis Multivariado con los parámetros de IVIM ( $D$ , $D^*$ y $f$ ) y PI-RADS .....	226
<b>5.DISCUSIÓN.....</b>	<b>231</b>
5.1 APORTACIÓN DE LA DIFUSIÓN EN EL ESTUDIO DE LA PRÓSTATA. ....	231
5.2 APORTACIÓN DE LA DIFUSIÓN EN LA DISCRIMINACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DEL TEJIDO SANO.....	231

5.2.1 Aportación del ajuste monoexponencial mediante el cálculo del parámetro cuantitativo ADC.....	231
5.2.1.1 Valoración del ADC en caP frente a tejido sano .....	232
5.2.1.2 Discrepancias y solapamiento de los valores del ADC.....	233
5.2.1.2.1 Variabilidad dependiente del valor b seleccionado.....	234
5.2.1.2.2 Variabilidad por otros motivos distintos del valor b.....	235
5.2.1.3 Empleo de diferentes estadísticos para las mediciones del ADC (media, mediana, desviación típica y los percentiles 25 y 75).....	236
5.2.2 Aportación del ajuste biexponencial mediante el cálculo de los parámetros cuantitativos derivados de IVIM: $D$ , $D^*$ y $f$ .....	238
5.2.2.1 Valoración de IVIM en caP frente a tejido sano .....	239
5.2.2.2 Empleo de diferentes estadísticos para las mediciones de los parámetros de IVIM (media, mediana, desviación típica y los percentiles 25 y 75).....	240
5.2.2.3 Valor b en el cálculo del ajuste biexponencial (IVIM).....	242
5.2.2.4 Parámetro f de fracción de perfusión de IVIM en el caP .....	244
5.2.2.5 Aportación de IVIM en otras entidades distintas del cáncer de próstata. ....	246
5.3 COMPARATIVA DE IVIM FRENTE A ADC PARA DISCRIMINAR EL CÁNCER DE PRÓSTATA DEL TEJIDO SANO .....	247
5.4 APORTACIÓN DE LA DIFUSIÓN EN LA DETERMINACIÓN DE LA AGRESIVIDAD TUMORAL. ....	250
5.4.1 Aportación del ADC en determinar la agresividad .....	250
5.4.1.1 Empleo de diferentes estadísticos para las mediciones del ADC (media, mediana, desviación típica y los percentiles $P_{25}$ y $P_{75}$ ). ....	252
5.4.1.2 Solapamiento de los valores de ADC entre distintos grados Gleason y otras entidades benignas de la próstata .....	253
5.4.2 Aportación del modelo IVIM en determinar la agresividad ..	254
5.4.3 Utilidad de los valores normalizados (Ratio) en determinar la agresividad .....	257
5.4.3.1 Ratio del ADC.....	257
5.4.3.2 Ratio de los parámetros de IVIM .....	259
5.5 CAPACIDAD DE LA RM EN DETERMINAR LA EXISTENCIA DE CAP CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO .....	259
5.5.1 Validación de PI-RADS V2.....	260

5.5.2 Valoración de los parámetros ADC y del modelo IVIM para determinar la existencia de tumor clínicamente significativo. ....	263
5.5.3 Comparativa de IVIM frente a ADC en determinar la existencia de tumor clínicamente significativo.....	263
5.5.4 Información adicional de los parámetros cuantitativos al PI-RADS V2 en determinar la existencia de tumor clínicamente significativo.....	264
5.6 LÍNEAS FUTURAS .....	265
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>271</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>275</b>



## Listado de Siglas y Acrónimos

AP	Anatomía Patológica
ADC	Coefficiente de Difusión Aparente
AUC	Área bajo la curva ( <i>Area Under the Curve</i> )
caP	Cáncer de Próstata
CP	Cápsula Prostática
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
D	coeficiente de Difusión
D*	coeficiente de pseudo-Difusión
DWI	Secuencia de Difusión ( <i>Diffusion Weighted Imaging</i> )
ETR	Ecografía TransRectal
EES	Espacio extravascular extracelular
EFM	Estroma fibromusular
EPI	Técnica ecoplanar
ESUR	Sociedad Europea de Radiología Urogenital ( <i>European Society of Urogenital Radiology</i> )
f	fracción de perfusión
FSE	Turbo espin eco ( <i>Fast spin eco</i> )
FOV	campo de visión ( <i>Field-Of-View</i> )
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
IVIM	Movimiento Incoherente IntraVoxel ( <i>Incoherent Motion IntraVoxel</i> )
ISUP	Sociedad Internacional de Patología Urogenital ( <i>International Society of Urological Pathology</i> )
PACS	<i>Picture Archiving and Communications System</i>
PI-RADS	<i>Prostate Imaging and Reporting and Data System</i>
PSA	Antígeno prostático específico
PSCP	Pseudocápsula Prostática
RF	Radiofrecuencia
RM	Resonancia magnética.

RMmp	Resonancia Magnética multiparamétrica.
RMC	Resonancia Magnética dinámica con contraste
RME	Espectroscopia por resonancia magnética
ROC	Curva característica operador-receptor ( <i>Receiver operating characteristic</i> )
ROI	Región de interés ( <i>Region of Interest</i> )
RSR	Relación señal a ruido
SE	espín Eco
SeG	Secuencia en eco de Gradiente
SS SE EPI	Secuencia espín eco de disparo único ecoplanar ( <i>Single-Shot Spin-Echo Echo Planar Imaging</i> )
TC	Tomografía computarizada
TSE	Turbo espín eco ( <i>Fast espín eco</i> )
TR	Tiempo de Repetición
TE	Tiempo de Eco
VA	Vigilancia Activa
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VS	Vesícula Seminal
ZP	Zona Periférica
ZC	Zona Central
ZT	Zona Transicional

# Listado de Figuras

	Pag.
Figura1. Ilustración de la anatomía zonal descrita por McNeal.	35
Figura 2. Plano transversal de la glándula prostática. a) Secuencia potenciada en T1 b) Secuencia potenciada en T2.	51
Figura 3. Secuencia T2 en los 3 planos del espacio. a) Transversal, b) Sagital y c) Coronal.	54
Figura 4. Secuencia potenciada en T2 con imágenes en el plano transversal representando las tres porciones de la próstata: a) base, b) medio y c) ápex.	55
Figura 5. Plano transversal de glándula prostática obtenido con una secuencia FSE potenciada en T2 y con saturación grasa. a) ZT normal. b) ZT con HBP.	55
Figura 6. Imágenes en el plano transversal de la glándula prostática obtenidas con una secuencia potenciada en T2 con saturación grasa. a) Tumor en ZP derecha y b) Tumor en la ZT izquierda.	57
Figura 7. Imágenes de difusión en plano transversal centrado en glándula prostática. a) Imagen potenciada en difusión (DWI) y b) su mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC).	60
Figura 8. Secuencia dinámica tras la administración del contraste. a) Imagen transversal T1 postcontraste y b) mapa paramétrico de Ktrans.	63
Figura 9. Imagen de espectroscopia con gráfico de los picos de concentración de metabolitos.	65
Figura 10. Segmentación anatómica según PI-RADS V2.	72

Figura 11. Caso PI-RADS V2. a) Imagen transversal T2, PI-RADS $\leq 3$ . b) Imagen transversal de Difusión, PI-RADS 1.	73
Figura 12. Caso PI-RADS V2. a) Imagen transversal T2, PI-RADS 5. b) Imagen transversal en Difusión, PI-RADS 5.	73
Figura 13. Caso PI-RADS V2. a) Imagen transversal T2, PI-RADS 4. b) Imagen transversal en Difusión, PI-RADS 4.	74
Figura 14. Secuencia de gradientes de difusión y señal resultante en DWI sobre el protón estático y el protón en movimiento.	78
Figura 15. Diagrama de secuencia de pulsos de Stejskal-Tanner para el cálculo de la difusión molecular por RM.	78
Figura 16. Ajuste de la curva según modelo monoexponencial.	85
Figura 17. Ajuste de la curva bioexponencial según modelo IVIM.	89
Figura 18. Gráfico del crecimiento exponencial de las publicaciones para el estudio del caP mediante Difusión.	99
Figura 19. Gráfico del aumento progresivo de publicaciones empleando el modelo IVIM en estudios abdomino-pélvicos.	99
Figura 20. Mapa de 16 regiones propuesto en las recomendaciones de la reunión de consenso Europeo sobre la RM de próstata.	120
Figura 21. Captura de pantalla de la herramienta.	121
Figura 22. Ajuste de la curva Monoexponencial.	123
Figura 23. Ajuste de la curva Biexponencial.	124
Figura 24. Ejemplo de posicionamiento de la ROI en	127

paciente con RM positiva para lesión.

- Figura 25. Ejemplo de posicionamiento de la ROI en 127  
paciente con RM negativa para lesión.
- Figura 26. Selección de la glándula prostática para la 128  
obtención de los mapas paramétricos.
- Figura 27. Mapas paramétricos en un sujeto sano. 129
- Figura 28. Mapas paramétricos en un paciente con 129  
caP.
- Figura 29. Imágenes anatómicas en T2 (a) y DWI (b) 130  
para el mismo paciente de la Figura 28.



# 1. INTRODUCCIÓN



# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 Aspectos generales del cáncer de próstata**

### **1.1.1 Epidemiología y factores de riesgo**

El cáncer de próstata (caP) supone en la actualidad la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en el varón y representa la segunda causa de muerte por cáncer en varones (tras el cáncer de pulmón) (1).

En España, al igual que en otros países occidentales, la incidencia aumentó notablemente desde principios de los años 90 a causa de la introducción y generalización del uso del test del antígeno prostático específico (PSA). También han contribuido a esta incidencia el aumento de la esperanza de vida con su consiguiente mayor diagnóstico, y la existencia de más y mejores métodos diagnósticos (2).

En Europa, se estima el aumento de incidencia del caP desde la década de los 90 en un 7% anual (3). Algo similar ocurre en España, donde se observa un incremento de las tasas estimadas, a partir de los registros de base poblacional, de un 1,3% anual en el periodo 1975-1990 y un 7,3% anual en el periodo 1990-2004 (2).

En los últimos años, el diagnóstico precoz ha supuesto un incremento en el diagnóstico de tumores menos agresivos y con un comportamiento más silente. En la actualidad, más del 90% de los tumores prostáticos están localizados al momento del diagnóstico frente al 65% a comienzos de los 90 (era pre-PSA) (4).

Debido a que actualmente muchos pacientes se consiguen diagnosticar en estadios iniciales de la enfermedad, cuando el tumor está todavía completamente localizado en la glándula,

## 1. Introducción

los pacientes se pueden beneficiar de un aumento en las posibilidades de curación.

Además, los avances en los tratamientos ofrecen la posibilidad del tratamiento del cáncer con nuevas técnicas que permiten focalizarse en la lesión y evitar tratamientos radicales. Estos tratamientos tienen desafortunadamente efectos secundarios derivados como la incontinencia urinaria y la impotencia sexual (5).

Con todo ello, la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en Europa ha experimentado un descenso a partir de los 90, sobre todo en aquellos países con más recursos, pudiendo atribuir ese descenso a las mejoras en los tratamientos y al empleo del PSA (3).

Respecto a los factores de riesgo, son tres los que se han identificado que determinan la posibilidad de desarrollar un caP: la edad avanzada (riesgo aumentado en pacientes mayores de 50 años), los sujetos de raza negra (afroamericanos) y la historia familiar (6).

### **1.1.2 Anatomía e histología**

#### **1.1.2.1 Anatomía zonal**

El concepto anatómico que tenemos en la actualidad fue introducido en 1953 por Gil Vernet en su tratado "Biología y patología de la próstata" donde describe la anatomía topográfica de la próstata. La próstata no se considera una glándula homogénea sino que se constituye de tres partes: la craneal, la caudal y la intermedia, en base a la localización de la apertura de sus ductus glandulares a la luz uretral (7).

Posteriormente, en el año 1968, McNeal, anatomopatólogo de la Universidad de Stanford, publica su primera descripción sobre la anatomía topográfica zonal, enumerando las zonas

## 1. Introducción

central y periférica, teniendo como referencia la uretra y los conductos eyaculadores (8). Gracias a sus diversos trabajos posteriores, McNeal aportó un nuevo enfoque de la anatomía de la próstata, siendo su distribución zonal la más actual y con un mayor significado clínico patológico.

La anatomía zonal descrita por McNeal (9) considera a la próstata compuesta por tres zonas glandulares: zona periférica (ZP), zona central (ZC) y zona de transición (ZT) y una no glandular constituida por estroma fibromuscular y conocida como la zona anterior (ZA). La uretra es el punto de referencia para la descripción de toda la anatomía topográfica zonal prostática al dividir la próstata en una porción posterior, principalmente glandular y otra anterior, principalmente fibromuscular.

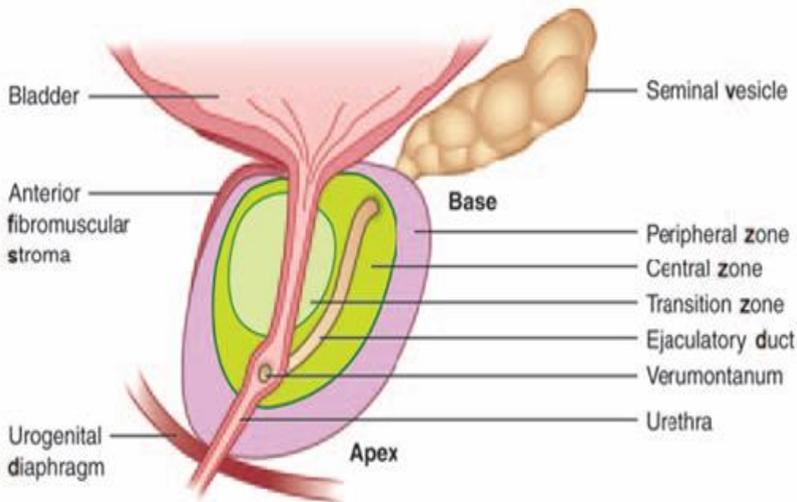


Figura 1. Ilustración de la anatomía zonal descrita por McNeal tomada de Verma et al (10).

## 1. Introducción

Anatomía zonal de la próstata:

- Zona periférica. Representa el 70% del volumen prostático. Constituye la porción postero-inferior de la próstata.
- Zona central. Representa el 20-25% del volumen prostático. Constituye la base de la próstata relacionándose con la uretra proximal. Contiene los conductos eyaculadores.
- Zona de transición. Representa entre un 5-10% del total del volumen prostático. Envuelve la uretra.
- Zona anterior, de constitución fibromuscular y sin estructuras glandulares. Cubre la superficie anterior y anterolateral de la próstata glandular.

Con el desarrollo de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) estos porcentajes varían, siendo la ZT la que alcanza el mayor componente del volumen prostático (11).

### **1.1.2.2 Histología: Distribución zonal de patologías prostáticas**

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

En relación con las zonas descritas por McNeal, el parénquima prostático presenta algunas singularidades histológicas. Las zonas de la próstata difieren tanto en su arquitectura glandular como en sus componentes epiteliales. El estroma es abundante y compacto en la ZT, más laxo en la ZP y reducido pero compacto en la ZC. La ZA está compuesta de músculo y tejido fibroconectivo que se continúa con las fibras del músculo detrusor en la cara anterior de la vejiga (12).

La contribución de los estudios de McNeal sobre la distribución anatómica y sobre la heterogeneidad histológica de

## 1. Introducción

la próstata, tiene una clara significación clínica, puesto que las enfermedades que se desarrollan son de diferente naturaleza según las distintas zonas descritas (9). En concreto, el caP se origina mayoritariamente en la ZP y la hiperplasia benigna de próstata en la ZT.

El caP tiene una predilección por la ZP, ya que aproximadamente entre un 70-75 % de las neoplasias malignas de próstata se originan en la ZP y sólo entre un 20-30% tienen su origen en la ZT (13). Las neoplasias malignas originadas en la ZC son infrecuentes (entre 5-10%) y son habitualmente secundarias a la invasión por contigüidad de otra neoplasia (14).

La HBP consiste en el incremento global y rápido del volumen debido a un aumento de las células del tejido fibromuscular y glandular, tanto a nivel periuretral como en la ZT de la anatomía zonal de McNeal (11). Primero se produce un aumento en el número de nódulos, inicialmente de naturaleza estromal y después glandular. A medida que progresa y van creciendo los nódulos, se desplaza el tejido prostático normal, quedando reducido a una fina lámina.

### **1.1.2.3 Histología: Sistema de gradación Gleason**

Desde el punto de vista de la histología, el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente, pues constituye más del 95% de todos los tumores prostáticos. Se origina en el componente glandular de la próstata, siendo su patrón más reconocible el acinar que presenta peculiaridades propias y una gradación particular. Entre los tipos histológicos poco frecuentes, señalar los carcinomas de células escamosas o transicionales, los sarcomas y los tumores neuroendocrinos (15).

El empleo del sistema de gradación anatomopatológico descrito por Donald Gleason en 1966 se ha extendido durante

## 1. Introducción

años, y principalmente desde su recomendación tras una conferencia de consenso respaldada por la OMS (16).

El sistema de gradación Gleason asigna una puntuación basada en criterios morfológicos de la arquitectura tisular que reflejan el grado de diferenciación glandular. La gradación se establece desde 1 (tumor bien diferenciado) a 5 (indiferenciado). Como consecuencia de la heterogeneidad interna en la arquitectura de estos tumores, el grado Gleason se obtiene de la suma de la puntuación de los dos patrones celulares de adenocarcinoma más representativos en la muestra tisular, el patrón predominante (patrón primario) y el segundo más prevalente (patrón secundario). Así, el resultado final oscila en un intervalo del 2 al 10 ( $Gleason1^{\circ}+Gleason2^{\circ}$ ).

En el año 2005 se realizó la primera revisión de consenso de la clasificación a través de la Sociedad Internacional de Patología Urogenital (ISUP; *International Society of Urological Pathology*). Entre las aportaciones de esta reunión cabe destacar la no recomendación del empleo del resultado 1 y 2 en la biopsia, por tanto, todas las biopsias pasan a ser como mínimo 3+3; la nueva definición del patrón 3; y la recomendación de incluir en el informe de biopsia cualquier patrón de mayor grado, aunque sea minoritario o suponga menos del 5 % del volumen tumoral total (17). Como consecuencia, los casos que en la actualidad se clasifican como Gleason 6 son menos agresivos que los considerados antes en este grupo, ajustándose más a la definición de carcinomas clínicamente insignificantes (18).

La valoración del grado según el sistema de Gleason es fundamental para clasificar a los pacientes en los distintos grupos de riesgo (19) que presentan un claro significado pronóstico. En base a esto, se ha publicado sobre el impacto del grado histológico en la supervivencia de los pacientes con caP. En este sentido, se acepta un riesgo de muerte a los 15 años por

## 1. Introducción

caP (mortalidad cáncer específica) muy alto en pacientes con tumores Gleason entre 7 y 10 (76-93%), intermedio en pacientes con tumores Gleason 6 (44%) y bajo en Gleason menor de 6 (8-14%) (20).

### **1.1.2.4 Histología: Volumen tumoral**

Se ha descrito además una importante relación del volumen tumoral con el valor pronóstico de la lesión, considerando que los tumores con un volumen superior a 0,5 cc presentan peor estadio, mayor grado Gleason, mayor positividad de márgenes quirúrgicos y mayor recidiva bioquímica (21).

### **1.1.2.5 Histología: Multifocalidad**

El carcinoma de próstata es una enfermedad multifocal en un alto porcentaje de casos cuando se analiza la pieza de prostatectomía radical (PTR). La incidencia en la bibliografía se estima entre un 57-91% de los casos (22) (23).

Como consecuencia de esta multifocalidad, ha surgido el concepto de lesión tumoral dominante (*Index lesion*), definida como la condicionante del volumen tumoral total de la próstata, del grado de Gleason tumoral, así como de su agresividad biológica. El resto de las lesiones se consideran secundarias o focos satélites, uni o bilaterales, que no representarían un riesgo vital para el paciente (24).

## 1. Introducción

### 1.1.3 Clasificación TNM del cáncer de próstata

La definición de la extensión tumoral según la 7ª edición del sistema TNM (*tumor-nodes-metastases*) del caP se detalla a continuación (25):

#### **T: Tumor primario**

- Tx: No se puede evaluar el tumor primario.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante imágenes.
  - T1a: Descubrimiento histológico incidental del tumor en  $\leq 5\%$  del tejido resecado.
  - T1b: Descubrimiento histológico incidental del tumor en  $>5\%$  del tejido resecado.
  - T1c: Tumor identificado por biopsia con aguja debido a elevación de PSA.
- T2: Tumor confinado a la próstata.
  - T2a: el tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos.
  - T2b: el tumor afecta más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
  - T2c: el tumor afecta ambos lóbulos.
- T3: Tumor que se extiende más allá de la cápsula protática.
  - T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
  - T3b: Invasión de vesículas seminales.
- T4: Invasión de estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales.

#### **N: Ganglios linfáticos regionales**

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

# 1. Introducción

## M: Metástasis a distancia

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

### 1.1.4 Grupos de riesgo en cáncer de próstata

Según los criterios establecidos por el estadio clínico (estadificación TNM), el grado Gleason y el PSA, se han diferenciado grupos de riesgo para estratificar a los pacientes, puesto que estas variables conllevan información predictiva de pronóstico. A continuación se detalla la clasificación en grupos de riesgo para recidiva bioquímica en el caP localizado y el localmente avanzado propuesta en la guía Europea de Urología 2016 (26). Esta guía se basa fundamentalmente en la clasificación D'Amico de los pacientes por grupos de riesgo para el caP (27).

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

Tabla 1. Clasificación D'Amico

## 1. Introducción

### Grupo de muy bajo riesgo

Epstein introdujo el criterio clínico para predecir la presencia de lo que denomino caP "insignificante". Según su definición, se define como tal el cáncer T1c, Gleason  $\leq 6$ , con enfermedad que afecta a menos de 3 cilindros con  $\leq 50$  % de afectación en cada cilindro y, finalmente, con dPSA  $< 0,15$  ng/ml/g (28). Esta definición se basa en datos que demuestran que estos pacientes tienen una probabilidad muy alta de caP "clínicamente insignificante". Aunque en las guías europeas aún no está incluido este subgrupo, la guía americana de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del caP de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sí que incluye la definición de muy bajo riesgo (29).

#### 1.1.5 Diagnóstico actual

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

Durante muchos años la detección del carcinoma prostático y su manejo terapéutico se ha basado fundamentalmente en estos tres parámetros descritos (30). No obstante, está bien establecido que estos parámetros presentan importantes limitaciones:

El **tacto rectal** es capaz de detectar tumores posteriores y laterales de la próstata, teóricamente cuando su diámetro es mayor de 0.2 cm, pero tiene claras dificultades en lesiones localizadas en zonas profundas y zona anterior. El tacto rectal tiene un bajo valor predictivo positivo (VPP) (31), además es operador dependiente y presenta una gran variación inter e intra examinador (32).

## 1. Introducción

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

Tradicionalmente el punto de corte para definir una prueba como positiva ha sido de 4 ng/ml (basado en los trabajos clásicos de Cooner y Catalona en 1990 y 1991). Se ha establecido este valor además como punto a partir del cual está indicada la biopsia, a pesar de la falta de evidencia de considerar como óptimo este punto (33). Es también muy relevante remarcar que un PSA sérico < 4,0 ng/ml no implica en absoluto ausencia de enfermedad. Se han publicado cifras de que hasta el 32% de los hombres con biopsias positivas tienen unos niveles de PSA inferiores a 4,0 ng/ml y que hasta un 79% de los hombres con niveles de PSA sérico superior a 4,1 ng/ml no tienen caP (34).

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

El empleo del PSA se ha acompañado de un sobrediagnóstico del caP, que se cifra en hasta un 53% (35), con un incremento en el diagnóstico de los tumores de próstata de bajo riesgo. Este sobrediagnóstico va acompañado de unos riesgos derivados de las complicaciones de las biopsias (infección o sangrado) (36) y a un posible sobretratamiento, con las consiguientes complicaciones asociadas ya comentadas tipo la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria (5).

Otro dato importante asociado al empleo del PSA es el incremento en el diagnóstico de tumores localizados, muchos

## 1. Introducción

de ellos pequeños, bien diferenciados y de bajo riesgo. La historia natural de este tipo de cáncer es muy larga y muchos de ellos nunca se manifestarán clínicamente, por lo que gran parte de estos tumores no deberían tratarse (37).

-La **biopsia de próstata (BP)** en pacientes en los que se sospecha la presencia de un carcinoma es esencial, no sólo desde el punto de vista del diagnóstico de confirmación sino también desde la perspectiva pronóstica al poner de manifiesto, entre otros, el grado de diferenciación tumoral (grado Gleason). Como se ha comentado, el grado de la clasificación de Gleason es el patrón de referencia de la anatomía patológica para medir la agresividad del caP. Se emplea como factor indicativo pronóstico de la enfermedad, a mayor grado Gleason indica mayor agresividad del tumor y una mayor probabilidad de recurrencia de la enfermedad (19) (38).

Actualmente, el modelo más extendido de BP es la biopsia sistemática endorrectal guiada por ecografía, con la obtención de al menos 12 cilindros (39). Sin embargo, se ha demostrado que mediante la BP se produce en ocasiones tanto una infraestadificación como una sobreestadificación del grado Gleason en comparación con el que se evidencia posteriormente en la pieza de prostatectomía radical (40) (41). Se ha cifrado esta discrepancia en el grado Gleason según la pieza de PTR en aproximadamente un 30%, lo que se traduce en no pocas ocasiones en toma de decisiones inadecuadas (42) (43).

A continuación resumimos las principales limitaciones de la BP transrectal:

- No diagnostica entre un 20-30% de los tumores clínicamente significativos (44), sobre todo aquellos situados en zonas de difícil acceso para la biopsia como el ápex o la ZA. Es relevante para analizar la relevancia de este hecho conocer que los tumores en ZA suponen

## 1. Introducción

un 25-33% de los caP en estudios realizados sobre piezas de PTR (13).

- Existe un riesgo sustancial de falsos negativos, entre el 39-52%, siendo necesario en muchas ocasiones volver a biopsiar al paciente, lo que supone mayor incomodidad para el paciente y un aumento de la morbilidad (44) (45).
- A menudo se diagnostica caP en pacientes con biopsia previa negativa y con persistencia de elevación del PSA (46).
- Se diagnostica un porcentaje importante de caP clínicamente no significativos, lo que conlleva a un sobretratamiento para los pacientes (47).

Existen otros esquemas para la BP, como la biopsia transperineal. El esquema de la BP transperineal ha demostrado que presenta un aumento en las tasas de detección del caP, un mejor muestreo y caracterización de la zona apical y anterior, y un menor número de falsos negativos respecto al esquema de BP sistemática transrectal con 12 cilindros. La realización de esta técnica bajo anestesia general o regional permite la obtención de un mayor número de cilindros. Sin embargo, su uso se encuentra limitado por la necesidad de un equipamiento específico, un mayor tiempo del procedimiento, una realización en condiciones estériles con anestesia general, ser más cara y requerir de una curva de aprendizaje más larga (48).

Hoy en día, la técnica más empleada sigue siendo la BP sistemática endorrectal guiada por ecografía con al menos 12 cilindros (39). Las ventajas de esta técnica son principalmente su menor tiempo de procedimiento, menor coste, empleo de anestesia local, utilización de equipamiento standard en la consulta habitual y un manejo más fácil de aprender.

## 1. Introducción

### 1.1.6 Nuevas estrategias de tratamiento en el cáncer de próstata

Aunque la historia natural del caP no es del todo conocida, se sabe que puede ser un tumor indolente, sin sintomatología asociada y que puede también permanecer indetectable a lo largo de toda la vida. Por otro lado, a menudo puede también manifestarse como un tumor preclínico que progresa lentamente durante décadas, pudiendo ser la fase preclínica en la que es potencialmente detectable muy larga. Sin embargo, cuando el caP se presenta en estadios sintomáticos es una enfermedad muy agresiva que suele terminar con la vida del paciente (37).

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

Entre los motivos para la elección de un tipo u otro se incluyen principalmente el estadio de la enfermedad, el grado Gleason, los niveles de PSA, la edad del paciente, su esperanza de vida estadística independientemente del caP, la existencia de comorbilidades y las preferencias particulares del paciente. No vamos a entrar en este trabajo en las indicaciones de cada uno de ellos por ser un tema extenso y controvertido.

Como se comentó previamente, con el empleo del PSA ha habido un incremento sustancial en el diagnóstico de caP localizado de bajo riesgo. Actualmente las posibilidades del tratamiento del caP localizado fluctúan desde la vigilancia activa al tratamiento radical. En los últimos años ha habido un interés creciente en limitar el sobretratamiento y los efectos

## 1. Introducción

secundarios de los tratamientos radicales fundamentalmente en los casos de bajo riesgo (5), introduciendo otras modalidades terapéuticas como la vigilancia activa y la terapia focal. Esta última basada en el principio de órgano preservación mediante la eliminación del mayor foco tumoral (*Index lesion*) (49).

### **1.1.7 Justificación de la necesidad de nuevas técnicas de imagen en cáncer de próstata**

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

A esta necesidad diagnóstica se añade el creciente interés en las novedosas estrategias terapéuticas para el caP localizado que también precisan de nuevas herramientas para optimizar el diagnóstico y caracterizar mejor el tumor, con el fin de establecer correctamente el mejor abordaje terapéutico. La estrategia de la vigilancia activa requiere de unos correctos criterios de inclusión para evitar la necesidad de tratamientos definitivos consecuencia de un infraestadiaje inicial (50). La terapia focal necesita de herramientas diagnósticas con una alta precisión, tanto en la localización como en la delimitación y caracterización de las lesiones, con la finalidad de poder determinar la lesión *Index* (49).

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

## 1. Introducción

secuencias convencionales potenciadas en T1 y T2, que ofrecen una buena resolución de contraste tisular ha permitido detectar el caP con precisión (51).

En las últimas décadas el papel de la RM en el caP ha evolucionado de forma considerable, especialmente con el desarrollo de bobinas de superficie, imágenes de alta resolución y técnicas dinámicas y funcionales. Estos desarrollos han permitido detectar y localizar el tumor con una mayor precisión diagnóstica, así como una mejor caracterización tisular y biológica (52).

La RM, y más concretamente la secuencia de difusión que desarrollaremos en la presente Tesis Doctoral, ofrece la posibilidad añadida de obtener ciertos biomarcadores de imagen para determinar propiedades biológicas relacionadas con el grado Gleason. De confirmarse esta relación, se lograría una mejor correlación con los datos de la prostatectomía radical y un mejor abordaje terapéutico, así como para seleccionar la lesión diana para dirigir la biopsia o un tratamiento focal (53) (54).

### **1.2 Pruebas de imagen en cáncer de próstata**

#### **1.2.1 Ecografía Transrectal (ETR)**

La ecografía transrectal (ETR) estándar en escala de grises presenta, como hemos visto, un bajo rendimiento diagnóstico. Cuando se observa, el caP se identifica generalmente como una zona hipoecoica en relación con la glándula periférica normal. No obstante, la apariencia ecográfica del caP presenta una gran variabilidad ya que sólo el 42% de los cánceres son hipoecoicos, el 49% isoecoicos y el 9% hiperecoicos (55).

## 1. Introducción

El valor predictivo positivo (VPP) de la ETR es variable, según se asocie o no a otros parámetros relacionados con la presencia de tumor. Por sí sola, una zona hipoecoica tiene un VPP del 30-40%, pero cuando se asocia a un valor de PSA elevado el VPP asciende hasta el 50% (56).

Son varias las innovaciones que se han realizado buscando aumentar el rendimiento diagnóstico de la técnica ecográfica, entre ellas la combinación con el Doppler color, el estudio dinámico tras la inyección de contraste de microburbujas y, más recientemente, la elastografía por ecografía (57).

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

### **1.2.2 Tomografía computarizada (TC)**

La tomografía computarizada (TC) no tiene rentabilidad diagnóstica por la baja discriminación de contraste tisular en la próstata y, por lo tanto, no está indicada en el estudio local de la próstata, fundamentalmente por esta limitada resolución de los tejidos blandos (58).

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

## 1. Introducción

### 1.2.3 Resonancia magnética (RM)

#### 1.2.3.1 Secuencias morfológicas convencionales. Secuencias potenciadas en T1 y en T2

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

La secuencia potenciada en T1 se realiza usualmente en el plano axial desde la bifurcación aórtica hasta la sínfisis del pubis. La próstata muestra una intensidad de señal intermedia uniforme que no permite discriminar la anatomía zonal (Figura 2a). Se emplea principalmente para valorar las adenopatías pelvianas, la pelvis ósea en búsqueda de metástasis y detectar los posibles cambios hemorrágicos tras la biopsia que puedan dificultar la interpretación del resto de secuencias de RM (10).

La secuencia potenciada en T2 se realiza usualmente en los tres planos del espacio, dada su mayor resolución de contraste tisular, englobando la próstata y las vesículas seminales. Permite diferenciar la anatomía zonal de la próstata: la ZP se ve homogéneamente hiperintensa y separada de la ZT, que se muestra heterogénea e hipointensa (Figura 2b). La ZC y la ZT no se diferencian. Se emplea principalmente para hacer una valoración inicial del tumor y para una estadificación loco-regional.

## 1. Introducción



Figura 2. Plano transversal de glándula prostática. a) Secuencia potenciada en T1, con intensidad de señal intermedia uniforme que no discrimina la anatomía zonal. b) Secuencia potenciada en T2 que discrimina la anatomía zonal en dos partes, la ZP homogéneamente hiperintensa y separada de la ZT que se observa heterogénea y más hipointensa.

### 1.2.3.1.1 Anatomía zonal en secuencia T2.

La RM, gracias a su resolución espacial y de contraste de los tejidos blandos, constituye la mejor técnica de imagen para la valoración de la anatomía prostática (15). Resulta crucial el conocimiento de la anatomía zonal para poder interpretar correctamente los estudios de RM. A continuación, describiremos las características en RM de cada una de las zonas, haciendo referencia a otras consideraciones anatómicas de interés en los estudios de RM próstata.

La ZP presenta una alta intensidad de señal (por su componente mayoritario de elementos ductales y acinares con líquido en su interior) (10). La hiperintensidad es superior o igual a la señal de la grasa periprostática.

## 1. Introducción

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

La ZT presenta hipointensidad de señal (por su contenido de estroma fibromuscular abundante y compacto con elementos glandulares dispersos) y no puede diferenciarse por apariencia de la ZC. Con el desarrollo de la HBP presenta un aspecto heterogéneo nodular debido a la combinación del componente fibroso normal de la próstata, que es hipointenso en T2, y los nódulos adenomatosos de la HBP, que son hiperintensos (59). La forma de presentación de la HBP es muy variable en la edad adulta en cuanto a su tamaño y a la heterogeneidad de señal, en ocasiones llega a alcanzar grandes dimensiones que comprime la ZP.

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

Debido a la intensidad de señal tan similar de la ZC y de la ZT en RM, se ha considerado que no se podían separar ambas zonas con nitidez y se han denominado conjuntamente como glándula central. No obstante, con el desarrollo de la HBP se observan diferencias de intensidad de señal en la ZT y puede diferenciarse habitualmente en los estudios de RM de la ZC. El empleo del término glándula central refiriéndose a la combinación de la ZC y la ZT es una aproximación pero no representa bien la anatomía zonal (60) (61).

### 1.2.3.1.2 Otras consideraciones anatómicas en la secuencia T2

La próstata tiene forma cónica con la base superior hacia la vejiga y el vértice inferior hacia delante. Se sitúa por debajo de la vejiga, por encima del suelo perineal, por delante del recto y por detrás de la sínfisis pubiana. Visualizada en el plano

## 1. Introducción

coronal, se subdivide en tres porciones, si trazamos dos líneas equidistantes imaginarias, conocidas como base (superior), parte media y ápex (inferior).

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

La cápsula prostática (CP) se ve como una fina línea hipointensa, de entre 0,5 a 2 mm de espesor, rodeando externamente a la ZP y que separa la próstata de la grasa adyacente. Aunque se identifica como cápsula, esta estructura en realidad representa un envoltorio que envuelve externamente a la próstata y que está constituido por una banda fibromuscular concéntrica que es inseparable del estroma prostático (62).

Se considera también que existe una pseudocápsula (PsCP) "cápsula quirúrgica" que se visualiza como una fina línea hipointensa en la intersección entre la ZP y la ZT y que se genera como consecuencia de la compresión del tejido prostático por la hiperplasia de la ZT (63).

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

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

## 1. Introducción

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

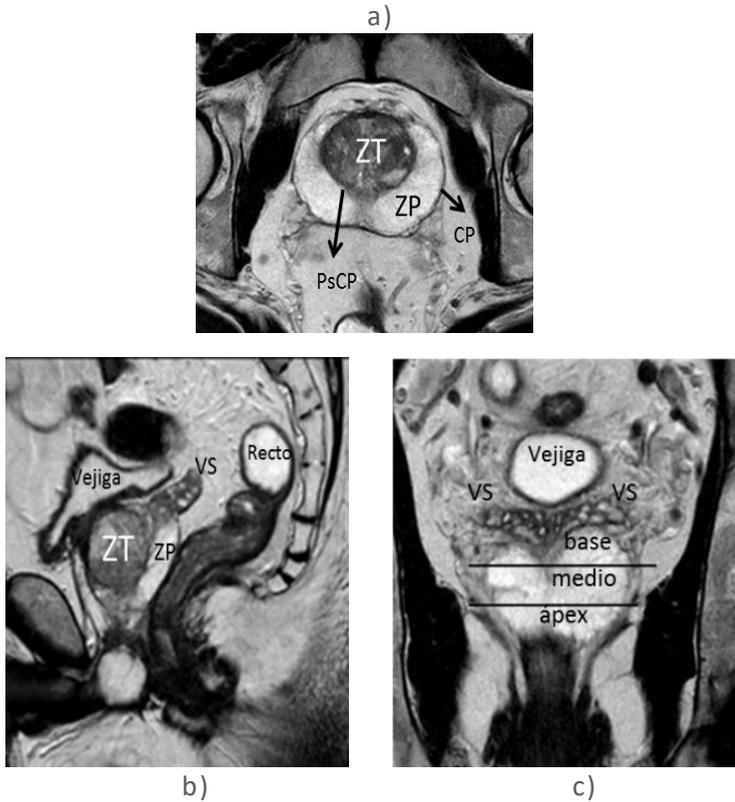
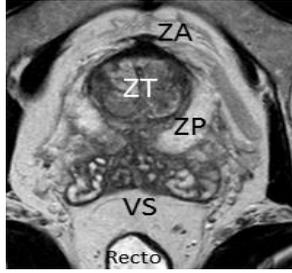
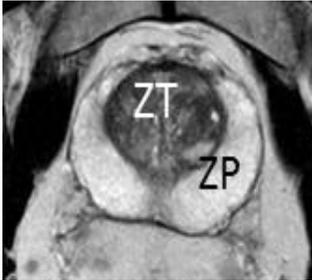


Figura 3. Secuencia T2 en los 3 planos del espacio. a) Transversal, b) Sagital y c) Coronal. En el plano coronal se trazan dos líneas imaginarias en negro que dividirían la próstata en tres porciones: base (superior), medio y ápex (inferior).

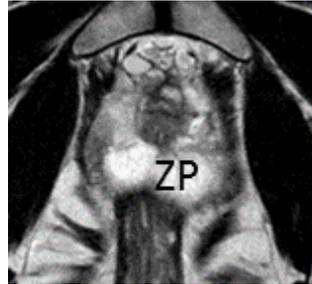
## 1. Introducción



a)

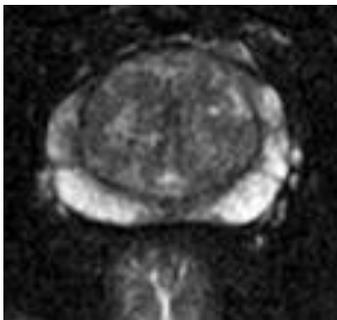


b)

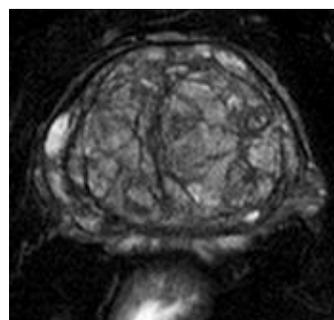


c)

Figura 4. Secuencia potenciada en T2 con imágenes en el plano transversal axial representando las tres porciones de la próstata: a) base (superior), b) media y c) ápex (inferior).



a)



b)

Figura 5. Plano transversal de glándula prostática obtenido con una secuencia FSE potenciada en T2 y con saturación grasa. a) ZT normal con señal hipointensa. b) ZT con el desarrollo HBP de aspecto heterogéneo nodular que comprime la ZP.

## 1. Introducción

### 1.2.3.1.3 Valoración inicial del cáncer de próstata en secuencia T2

En la ZP se identifica el tumor prostático como un área o nódulo hipointenso, indicando un tiempo de relajación T2 más corto para el tumor que para la glándula normal, en el seno de la ZP hiperintensa por su tiempo de relajación T2 más largo) (Figura 6.a). Sin embargo, estas imágenes tienen una relativamente baja precisión diagnóstica en los tumores malignos puesto que los hallazgos en RM pueden ser superponibles a otras entidades no neoplásicas como la prostatitis, fibrosis glandular, hemorragia posbiopsia y los cambios postratamiento (radioterapia y hormonoterapia) (64).

La utilidad de esta secuencia T2 para diagnosticar el caP no está exenta de errores dado que su sensibilidad y especificidad varían ampliamente en la literatura, con cifras que oscilan entre 69-90%, en función del criterio empleado en RM y de la experiencia del radiólogo (51).

En la ZT, la limitación de esta secuencia es mayor por la dificultad existente para delimitar con precisión y de forma prospectiva zonas hipointensas asociadas a cáncer del propio tejido normal o hiperplásico hipointenso. El CaP suele traducirse como nódulos hipointensos en T2, con márgenes peor definidos que los nódulos hiperplásicos, o bien como áreas hipointensas de morfología lenticular (65).

## 1. Introducción

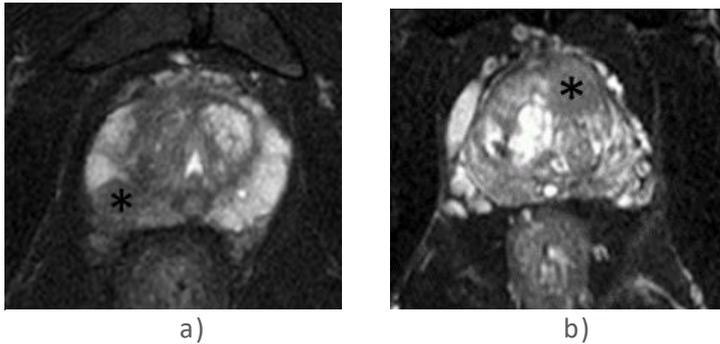


Figura 6. Imágenes en el plano transversal de la glándula prostática obtenidas con una secuencia potenciada en T2 con saturación grasa. a) Tumor (\*) en la ZP derecha, visualizado como un área hipointensa en el seno de la ZP hiperintensa. b) Tumor (\*) en ZT izquierda anterior, visualizado como un nódulo hipointenso de márgenes mal definidos.

### 1.2.3.2 Secuencias RM funcionales

Los tumores están constituidos por complejos modelos biológicos y presentan características intrínsecas fisiológicas, de composición molecular o celular, que no se pueden objetivar con las secuencias RM convencionales (66). El desarrollo reciente de las secuencias funcionales en RM ha permitido estudiar *in vivo* y de manera no invasiva procesos fisiológicos y características tumorales que aportan una información adicional a la anatómica más convencional. Esta nueva información se relaciona con la vascularización (perfusión), la difusión molecular del agua (difusión) y el metabolismo de los tumores (espectroscopia) (67) (68).

Estas secuencias son de gran utilidad en el diagnóstico, la estadificación y la caracterización de los tumores, así como en determinar el pronóstico y valorar la respuesta al tratamiento en pacientes oncológicos. Su empleo ha mejorado en los últimos años las tasas de detección del caP y ha aumentado principalmente la especificidad de la imagen (52).

## 1. Introducción

### 1.2.3.2.1 RM potenciada en Difusión (*Diffusion-Weighted Imaging, DWI*)

Permite valorar de forma no invasiva, *in vivo* y con una sensibilidad microscópica, la movilidad y la consiguiente difusión de los protones hidrógeno de las moléculas del agua. Refleja pues el movimiento microscópico aleatorio de las moléculas del agua, es decir, su movimiento Browniano. Este movimiento microscópico del agua tisular puede estar alterado por diversas causas, tanto benignas como malignas (69).

La RM potenciada en Difusión evalúa principalmente el movimiento de las moléculas libres de agua en el espacio microcapilar, intersticial y, en menor medida, en el intracelular. Dado que la señal dominante es la intersticial, aporta una información principalmente sobre la densidad celular, la tortuosidad del espacio extracelular y la integridad de las membranas celulares. Las diferencias de movimiento de las moléculas de agua en el interior de los tejidos, tanto a nivel extracelular como celular y en los vasos sanguíneos, genera el contraste de las imágenes obtenidas con RM potenciada en difusión (69).

En condiciones normales la glándula prostática presenta en anatomía patológica una extensa estructura ductal muy ramificada. Con el desarrollo del caP, se origina una proliferación de elementos celulares agrupados con los espacios intracelular e intersticial muy restringidos y, por tanto, con poco espacio para el almacenamiento y movimiento de líquido. Este es el mecanismo patológico por el que se observa una restricción a la difusión (movilidad) en el caP respecto a la del tejido normal. Además, podemos analizar en las imágenes de RM estas diferencias de forma tanto cualitativa como cuantitativa, como luego veremos (70) (71).

## 1. Introducción

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

En el presente trabajo de Tesis Doctoral se ha desarrollado esta secuencia de difusión en profundidad, así como sus principales modelos para un análisis cualitativo y cuantitativo, y sus aplicaciones clínicas en el caso específico del caP.

Una de las principales ventajas de las secuencias de RM potenciadas en difusión es su tiempo de adquisición razonablemente corto, de entre 1 y 5 minutos usualmente. Esta rapidez en la adquisición permite incluir la secuencia fácilmente en los protocolos RM habituales en los centros hospitalarios, sin un incremento significativo de los tiempos de exploración ni molestias adicionales para los pacientes. Es de destacar en este sentido que la técnica de difusión no precisa de la administración de ningún medio de contraste exógeno, por lo que se puede emplear en pacientes que se nieguen a que se les inyecte, que presenten insuficiencia renal o una alergia al contraste basado en gadolinio (69). Sus inconvenientes son la limitada resolución espacial y los posibles artefactos de susceptibilidad que pueden presentarse en caso de que exista hemorragia intraglandular posbiopsia.

## 1. Introducción

Hoy en día, esta secuencia de RM tiene un papel muy prometedor en el campo de la oncología urológica como método no invasivo e incruento empleado tanto para la detección, la localización y el estadiaje de la enfermedad, como para determinar su agresividad y valorar la respuesta al tratamiento (72) (73).

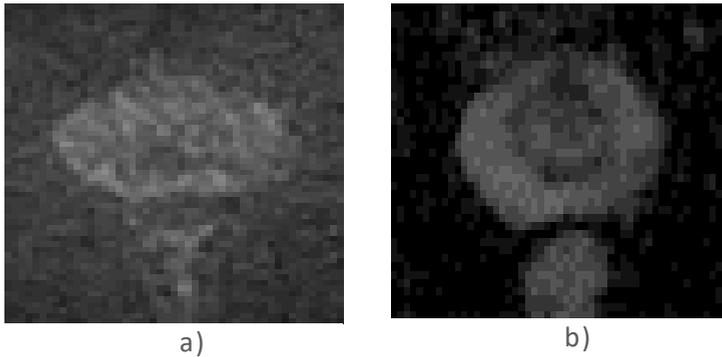


Figura 7. Imágenes de difusión en plano transversal centrado en glándula prostática. a) Imagen potenciada en difusión (DWI) y b) su mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC).

### 1.2.3.2.2 RM Dinámica con contraste (*Dynamic Contrast Enhanced, DCE-MRI*).

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

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

## 1. Introducción

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

El estudio dinámico con contraste permite la valoración de la vascularización de los tumores y, de forma indirecta, la evaluación vóxel-a-vóxel de su angiogénesis de manera incruenta y cuantificable de forma objetiva. De estas secuencias se pueden analizar cambios cualitativos y derivar parámetros tanto semicuantitativos como cuantitativos (74).

- Los parámetros cualitativos valoran el tipo de perfil de curva de intensidad de señal/tiempo. Se han clasificado en curvas tipo I cuando presentan una captación progresiva, de tipo II cuando tras un realce inicial se alcanza una meseta estable, y de tipo III si existe tras el realce inicial un lavado rápido. Para ello, tras introducir el contraste en la vena del antebrazo se estudia el comportamiento de la próstata en las series dinámicas para detectar la elevada angiogénesis de los tumores prostáticos. El caP presenta un patrón característico: son lesiones hipervasculares que realzan de manera precoz respecto al resto del parénquima y que lavan el contraste más rápido que la glándula normal (curva tipo III) (75).

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

## 1. Introducción

- Los parámetros cuantitativos más habituales utilizan modelos conocidos como farmacocinéticos que permiten cuantificar distintos parámetros relacionados con la angiogénesis. Entre los principales vectores subrogados tenemos a la permeabilidad y el flujo sanguíneo. Así,  $K_{trans}$  valora el paso de contraste a través del endotelio desde el compartimento vascular al intersticio,  $K_{ep}$  la vuelta del contraste extravasado al espacio vascular y  $V_e$  la fracción ocupada por el espacio extracelular del tumor (76). La representación gráfica de los datos se puede hacer mediante mapas paramétricos.

La RM dinámica tras la administración del medio de contraste ha demostrado que aumenta la especificidad de las secuencias potenciadas en T2 para la detección, localización y caracterización del caP, fundamentalmente en la ZP (77) (78). La dificultad para su empleo en la ZT se debe al solapamiento que puede existir en la captación entre el caP y el tejido no tumoral, debido principalmente a que la HBP también condiciona un aumento de la angiogénesis prostática (79).

Por otro lado, esta secuencia de perfusión tiene un papel clave en la detección de recidivas tras cirugía y en la valoración postratamiento con radioterapia y hormonoterapia (10).

## 1. Introducción

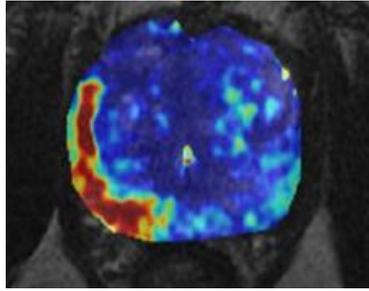


Figura 8. Secuencia dinámica tras la administración del contraste. Mapa paramétrico de  $K_{trans}$ .

### 1.2.3.2.3 RM Espectroscopia (RME).

La espectroscopia, o RME, proporciona una información metabólica sobre el tejido prostático, tanto a nivel de vóxel único como de imagen multivóxel, mostrando la concentración relativa de ciertos componentes químicos en los pequeños volúmenes de adquisición (80). Puede considerarse que esta herramienta no invasiva muestra los cambios metabólicos relevantes que pueden preceder a los cambios anatómicos en estos procesos neoplásicos (81).

La RME estudia marcadores prostáticos como la colina, la creatina y el citrato, principalmente. En el tejido prostático benigno, tanto normal como hiperplásico, los niveles de citrato están altos mientras que las cifras de colina y creatina están más bajas (82). En el caP, es muy común que se aprecie un aumento de la colina, ya que es un marcador del metabolismo de la membrana celular y a mayor recambio celular se produce más colina, y de forma concomitante una disminución del citrato, considerado como un producto normal del metabolismo prostático.

## 1. Introducción

Debido a la proximidad de los picos espectroscópicos de creatina y colina, el parámetro de elección en el estudio del caP es el cociente creatina+colina/citrato  $[CCo]/Ci$ ). Puede posteriormente establecerse una clasificación de los vóxeles en función del valor de este parámetro. Así en la ZP el criterio de sospecha habitual es considerar un cociente  $[CCo]/Ci > 0,7$ . Sin embargo, no hay un consenso establecido en el mejor cociente metabólico que determine la presencia de caP debido a la propia variabilidad entre pacientes y los equipos de RM (83).

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

Se ha observado que los niveles de colina+creatina en relación con el citrato guardan una relación con el grado de Gleason. Es por ello y por la base biológica de este cociente que se acepta que la elevación de la colina y la reducción de citrato es indicativo de agresividad tumoral (84). También se ha demostrado el papel de la RME en la valoración postratamiento (85).

La RME presenta varias limitaciones. Cabe destacar su complejidad técnica, su baja reproducibilidad, los tiempos de adquisición largos y la dificultad del posproceso y su interpretación. Además, es una secuencia muy sensible a los artefactos asociados a la hemorragia posbiopsia, la cual origina inhomogeneidades en el campo de estudio degradando la imagen espectroscópica.

## 1. Introducción

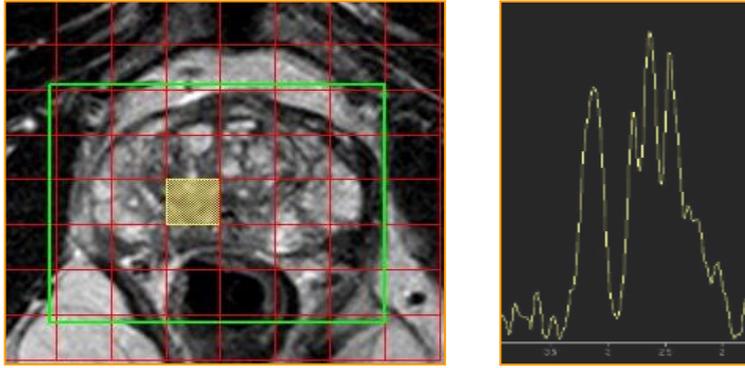


Figura 9. Imagen de espectroscopia con gráfico de los picos de concentración de metabolitos.

### 1.3 RM multiparamétrica (RMmp)

#### 1.3.1 Concepto

Aunque la RM ha sido siempre multiparamétrica, ya que se evalúan múltiples secuencias y potencias para definir la enfermedad, se conoce como RM multiparamétrica de próstata (RMmp) a la incorporación de las secuencias funcionales al estudio más convencional potenciado en T1 y T2. Esta aproximación, en absoluto específica de la próstata, surge aquí ante la necesidad clínica de realizar un abordaje que permita un estudio global con información simultánea sobre múltiples factores tumorales (angiogénesis, metabolismo, celularidad, etc.) (68).

La RMmp se considera como el análisis combinado de la secuencia morfológica T2 con una o varias de las secuencias funcionales (difusión, perfusión con contraste, espectroscopia), y se considera como la técnica RM de elección en el manejo del caP (86). Exactamente igual que en otras zonas anatómicas del organismo.

## 1. Introducción

A falta de un protocolo definitivo para su realización, las Guías de la Asociación Europea de Radiología Urológica (*European Society of Urological Radiology, ESUR*) recomiendan el uso combinado de la secuencia morfológica T2 y al menos dos de las secuencias funcionales (87).

Con la finalidad de estandarizar y minimizar los tiempos de estudio, se ha intentado evaluar la mejor combinación de información para detectar y gradar al caP. Sin embargo, no se ha demostrado cuál es la combinación más eficaz de secuencias funcionales para complementar a las imágenes potenciadas en T2, ni tampoco la mayor eficacia en combinar todas las secuencias funcionales. De todas formas, en la actualidad se considera imprescindible la inclusión de la RM potenciada en difusión en cualquier protocolo de estudio de próstata puesto que aumenta la eficacia en la detección y no supone un aumento del coste de la exploración, a diferencia de lo que ocurre con la espectroscopia y el medio de contraste (88).

### **1.3.2 Interpretación de la RM de próstata. Sistema PI-RADS V2**

#### **1.3.2.1 Concepto**

Como consecuencias de la variabilidad en los protocolos de adquisición y en la interpretación de la RM de próstata, surgió la necesidad de estandarizar la técnica y la lectura radiológica de los estudios obtenidos para determinar la sospecha de caP con recomendaciones respecto a la valoración del estudio y posterior realización del informe. La aproximación se hizo similar al sistema de puntuación ya establecido y estandarizado en el análisis del carcinoma de mama para comunicar los hallazgos de la mamografía, ecografía y RM (BI-RADS) (89).

En el año 2012, la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) desarrolló un sistema de estratificación de

## 1. Introducción

riesgo de las lesiones detectadas en RM de próstata conocido como *Prostate Imaging and Reporting and Data System* (PI-RADS), basado en la evidencia disponible en la literatura y en el consenso de expertos (87).

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

Tras varios estudios analizando las limitaciones observadas en la versión PI-RADS V1 a raíz de la experiencia clínica y la validación (90), surgió recientemente una actualización de la guía consensuada entre las Sociedades Radiológicas Americanas y Europeas, con la publicación de la versión revisada PI-RADS V2 en Enero 2016 (60).

Entre los objetivos de esta nueva guía cabe destacar:

- Establecer unos parámetros técnicos mínimos para la realización de la RMmp de próstata.
- Desarrollar categorías que establezcan niveles de sospecha o riesgo y que permitan así la selección de pacientes para biopsia prostática y para diferentes las estrategias de manejo (VA frente a tratamiento inmediato).
- Facilitar el uso de la imagen de RMmp para la biopsia prostática dirigida de las lesiones diana.
- Simplificar y estandarizar la terminología y contenido del informe radiológico.

## 1. Introducción

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

### 1.3.2.2 PI-RADS V2

#### 1.3.2.2.1 Valoración aislada de las secuencias

##### Secuencia T2

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

Las escalas son diferentes en función de la zona de la próstata en la que se encuentre la lesión sospechosa (ZP vs. ZT).

Tabla 2. Clasificación PI-RADS en T2 para zona periférica	
1	Señal hiperintensa homogénea (normal)
2	Leve hiposeñal lineal, en cuña o difusa
3	Señal heterogénea o no circunscrita, moderada hiposeñal redondeada
4	Foco o masa intraglandular bien delimitada, menor de 1,5 cm y de señal hipointensa homogénea
5	Igual a 4 pero con un tamaño igual o mayor de 1,5 cm o con extensión extraglandular

## 1. Introducción

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

### Secuencia de Difusión

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

Las escalas son diferentes en función de la zona de la próstata en la que se encuentre la lesión sospechosa (ZP vs ZT).

1	No anomalía (normal), en Difusión ni en el mapa de ADC
2	Difusión normal. ADC con hiposeñales leves, lineales, triangulares o geográficas
3	Difusión isointenso o algo hiperintenso. ADC con foco hipointenso (leve, moderado)
4	ADC con foco moderadamente hipointenso y muy hiperintenso en Difusión, <1,5 cm
5	Igual a 4 pero con un tamaño igual o mayor de 1,5 cm o con extensión extraglandular

## 1. Introducción

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

### Secuencia dinámica con contraste paramagnético (DCE)

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

### Secuencia de espectroscopia.

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

#### 1.3.2.2 Valoración conjunta de las secuencias

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

La "secuencia dominante" es aquella que ha demostrado tener una mayor precisión diagnóstica para cada zona de la

## 1. Introducción

próstata y por tanto tiene mayor peso para determinar la categoría final. La “secuencia complementaria” es aquella con una menor precisión diagnóstica para la misma zona de la próstata pero que juega un papel determinante cuando la “secuencia dominante” obtiene una puntuación indeterminada de 3.

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

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

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

Categoría final (Probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo)

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

- PI-RADS 1. Muy baja: muy poco probable la presencia de caP clínicamente significativo.
- PI-RADS 2. Baja: poco probable la presencia de caP clínicamente significativo.
- PI-RADS 3. Indeterminada: la presencia de caP clínicamente significativo.
- PI-RADS 4. Alta: probable la presencia de caP clínicamente significativo.
- PI-RADS 5. Muy alta: muy probable la presencia de caP clínicamente significativo.

## 1. Introducción

En PI-RADS V2 pueden informarse hasta cuatro hallazgos con una categoría 4 ó 5 y debe identificarse la lesión dominante intraprostática (*Index lesion*). La lesión *Index* es la que tiene la puntuación más alta de la categoría PI-RADS V2. Si dos o más lesiones presentan al mismo tiempo la categoría más alta, la lesión *Index* debe ser la que muestra extensión extraglandular. Si ninguna de las lesiones presenta extensión extraglandular, entonces debe considerarse lesión *Index* aquella de diámetro máximo mayor.

Para localizar los hallazgos descritos en el informe radiológico, PI-RADS V2 establece un sistema de segmentación anatómica de la glándula prostática (Figura 10) , adaptado de la reunión de consenso Europeo y las guías europeas de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital 2012 (*ESUR Prostate MRI Guidelines 2012*). La segmentación se basa en 39 regiones: 36 para la próstata, 2 para las vesículas seminales y 1 para el esfínter uretral externo.

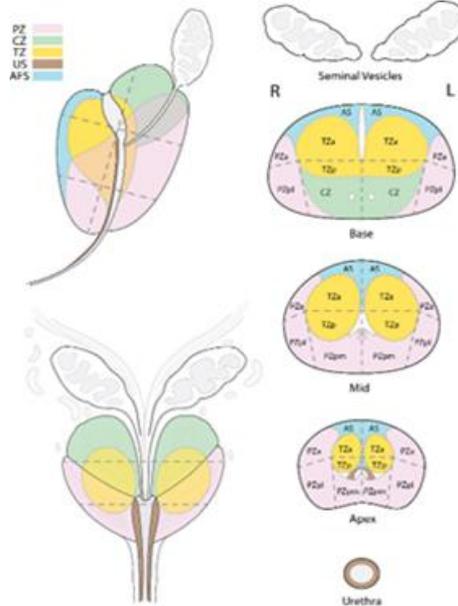


Figura 10. Segmentación anatómica según PI-RADS V2.

## 1. Introducción

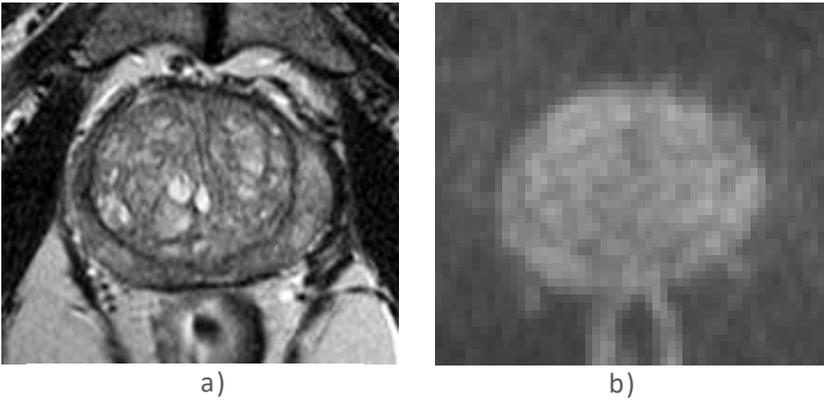


Figura 11. Caso PI-RADS V2. a) Imagen transversal T2, ZP heterogénea con áreas hipointensas PI-RADS  $\leq 3$ . b) Imagen transversal de Difusión, no se observan áreas de hiperintensidad ni en el correspondiente mapa ADC existían alteraciones, PI-RADS 1.

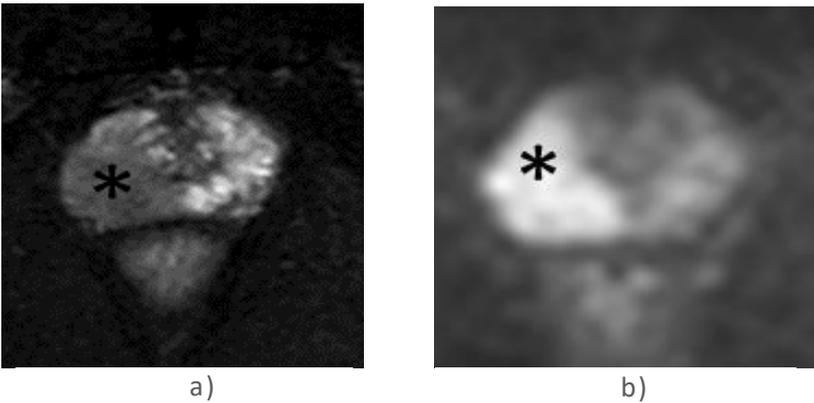


Figura 12. Caso PI-RADS V2. a) Imagen transversal T2, extensa área hipointensa en ZP derecha (\*) con signos de extensión extraglandular, PI-RADS 5. b) Imagen transversal en Difusión, extensa área con hiperintensidad en ZP derecha (\*) con signos de invasión extracapsular y en el respectivo mapa de ADC se observaba muy hipointenso, PI-RADS 5.

## 1. Introducción

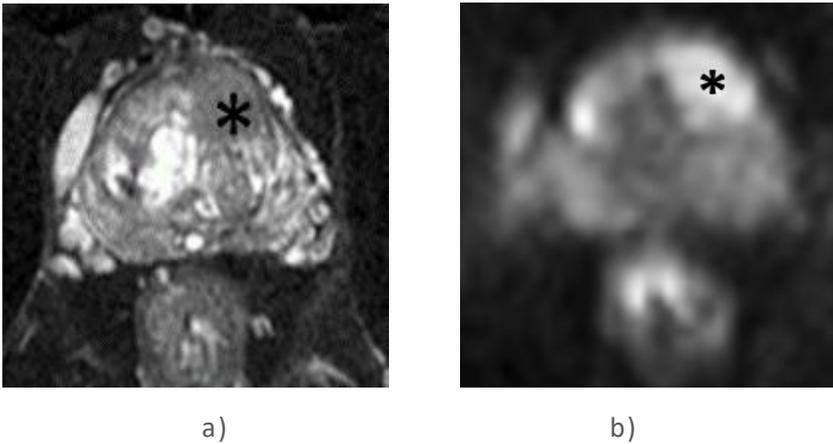


Figura 13. Caso PI-RADS V2. a) Imagen transversal T2 , área hipointensa en ZT izquierda mal delimitada menor de 1.5cm (\*), PI-RADS 4. b) Imagen transversal en Difusión, área con hiperintensidad en ZT izquierda (\*) y en respectivo mapa de ADC se observaba muy hipointenso, PI-RADS 4.

### 1.4 Imagen potenciada en difusión

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

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

La medida de este desplazamiento que realizan las moléculas se denomina coeficiente de difusión  $D$  y expresa el

## 1. Introducción

desplazamiento neto por unidad de tiempo ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) y el uso de la RM para demostrar este desplazamiento es lo que denominamos imagen de difusión (DWI: *Diffusion Weighted Imaging*).

La RM combinada con la utilización de gradientes bipolares es sensible a la difusión molecular, siendo la técnica que permite la visualización y el cálculo de la difusión molecular *in vivo* directamente a partir de los movimientos moleculares de traslación de las moléculas de agua (69) (91).

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

### 1.4.1 Adquisición de las imágenes potenciadas en difusión

#### 1.4.1.1 Secuencia Espín Eco (SE) de base

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

La secuencia comúnmente empleada es una secuencia SE ultrarrápida basadas en el relleno eco planar (EPI) del espacio k con adquisición de la imagen en paralelo. Consiste en un pulso inicial de excitación de radiofrecuencia (RF) de  $90^\circ$  y posteriormente se aplica un pulso de  $180^\circ$  (92).

## 1. Introducción

### 1.4.1.2 Gradientes de difusión

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

Los gradientes empleados son bipolares, puesto que en ellos la pérdida de señal en un vóxel será debida únicamente al movimiento de los núcleos de hidrógeno del agua libre. Dado que la presencia de un gradiente magnético sobre un vóxel origina de por sí una caída de señal al percibirse entre los extremos del vóxel campos magnéticos distintos, existirá un mayor desfase y en consecuencia una caída inherente de señal. Para poder obtener una señal que dependa únicamente de la movilidad de las moléculas y evitar la influencia del desfase del gradiente sobre los núcleos estáticos se recurre a los gradientes bipolares (93).

Para el cálculo de imágenes potenciadas en difusión se añade, tras el pulso de excitación de RF de  $90^\circ$  de la secuencia SE, dos pulsos adicionales de gradiente (gradientes de difusión) de un valor  $G$  dado. Un gradiente de desfase previo al pulso de RF de  $180^\circ$ , y un gradiente de refase simétrico tras el pulso de RF de  $180^\circ$ . Según esto, la imagen de difusión se basa en que, inmediatamente después de un pulso de excitación, las moléculas de un volumen se encuentran en la misma fase. Cuando a ese volumen le aplicamos el gradiente, las moléculas se desfazan en diferente grado dependiendo de donde se encuentran. Si a continuación se aplica otro gradiente opuesto

## 1. Introducción

de la misma magnitud, tan solo volverán a la fase aquellos protones que se encuentren en la misma posición (difusión restringida). Por el contrario, las moléculas que tienen mayor movilidad no recuperarán su fase completamente tras la aplicación del segundo gradiente (69) (67).

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

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

# 1. Introducción

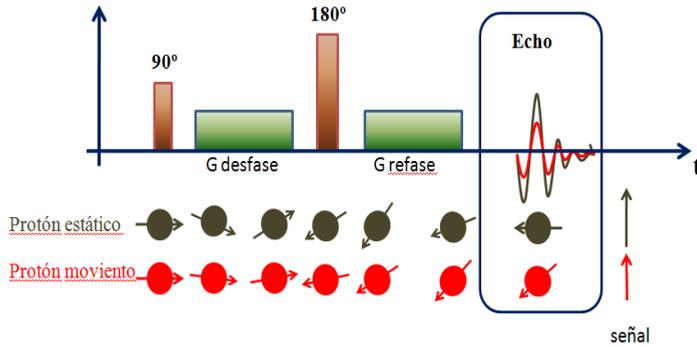


Figura 14. Secuencia de gradientes de difusión y señal resultante en DWI sobre el protón estático y el protón en movimiento.

## 1.4.1.3 Secuencia completa de pulsos en Difusión

A la secuencia completa de pulsos en la imagen en difusión se la conoce inicialmente como secuencia de STEJSKAL y TANNER (Figura 15). En ella, los dos pulsos de gradiente se colocan de forma simétrica alrededor del pulso de  $180^\circ$  de la secuencia de base SE, separados un intervalo de tiempo  $\Delta$ . La duración de los pulsos de gradiente es regulable por un valor denominado  $\delta$  (69).

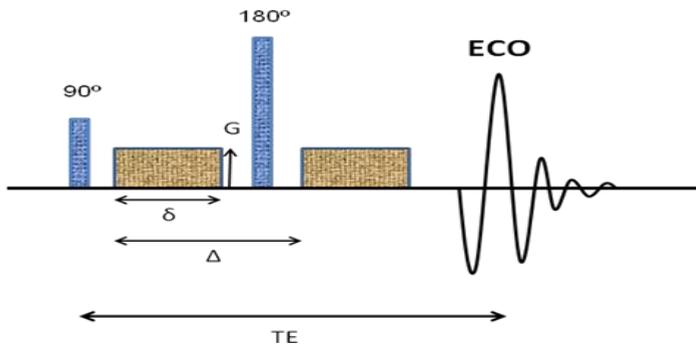


Figura 15. Diagrama de la secuencia de pulsos de Stejskal-Tanner para el cálculo de la difusión molecular por RM.

## 1. Introducción

La ecuación básica que permite relacionar la señal de la imagen potenciada en difusión (S) con una imagen inicialmente potenciada en T2 no sensibilizada a la difusión (S<sub>0</sub>) fue descrita por Stejskal y Tanner, por la expresión (94):

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

Donde:

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

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

### 1.4.1.4 Valor "b": factor de difusión

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

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

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

Donde:

- G es la amplitud del gradiente.
- $\gamma$  es la constante giromagnética del protón.
- $\delta$  es la duración del pulso de gradiente.

## 1. Introducción

- $\Delta$  el intervalo de aplicación entre los pulsos de gradiente.

Una vez definido este valor 'b' y obteniendo las dos señales, S y  $S_0$ , podemos calcular D.

En las secuencias de difusión se pondera la sensibilidad a los efectos de la difusión mediante la selección de un valor 'b' determinado. Este valor 'b' ( $\text{s}/\text{mm}^2$ ) puede ser manipulado en la adquisición y expresa el grado de potenciación en difusión de la secuencia y determina el comportamiento de la señal observada en Difusión. El contraste de la imagen final viene regulado por el valor b: cuanto mayor es su valor, mayor es la potenciación en difusión (95).

El valor b determina inversamente cuánta contribución T2 tiene la imagen obtenida. Es necesario disponer de una imagen basal ( $S_0$ ,  $b = 0 \text{ s}/\text{mm}^2$ ) ya que la intensidad del vóxel depende del movimiento molecular del agua y del contraste T2 (tiempo de relajación T2) del propio tejido.

El efecto de brillo por T2 (contaminación T2, "*T2 shine-through*") indica la contribución del tiempo T2 al brillo de la imagen de difusión y produce en las imágenes isotrópicas señales hiperintensas provocadas no por una restricción de la difusión, sino por una excesiva contribución del T2 del propio tejido. Si el valor de b es pequeño la sensibilidad a los movimientos de la difusión es mínima y el contraste en T2 domina. Este efecto es menor cuanto más alto resulta el valor b ( $> 1.000\text{-}1.500 \text{ s}/\text{mm}^2$ ) (72) (91).

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

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

## 1. Introducción

- Aumentando el intervalo entre los gradientes  $\Delta$ .

Las dos últimas aumentan también el TE y, por tanto, la potenciación en T2 ("*T2 shine-through*"), por lo que será preferible aumentar el valor b aumentando la amplitud del gradiente G. Conforme aumentamos el valor b se va produciendo la caída de señal de distintos tejidos, empezando por la sangre circulante y siguiendo consecutivamente con las áreas glandulares, las áreas necróticas y, por último, los tumores. Es decir con valores altos de sensibilidad a la difusión casi solo brillarán los tumores (95).

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

### 1.4.2 Difusión libre: Coeficiente de difusión (D)

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

$$S=S_0 e^{-b.D}$$

Donde:

- D es un parámetro llamado coeficiente de difusión característico de la sustancia y caracteriza la movilidad de las moléculas en el medio considerado. Expresa el desplazamiento neto por unidad de tiempo ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ).
- b es el llamado factor de difusión.
- $S_b$  se corresponde con la señal observada en una secuencia con un factor 'b' determinado.
- $S_0$  es la señal con un factor 'b' igual a 0, es decir, no sensibilizada a la difusión y con elevado componente T2.

## 1. Introducción

### 1.4.3 Difusión en tejidos biológicos: Coeficiente de difusión aparente (ADC)

La ecuación básica de la difusión libre anteriormente descrita toma como suposición el hecho de que el movimiento se debe únicamente a la variación térmicamente inducida implicada en la tendencia neta para desplazarse desde los sitios de mayor concentración a la de menor en un medio infinito. En los medios biológicos, el movimiento del agua libre está restringido por la presencia de barreras naturales como las membranas celulares o las organelas intracelulares, por tanto, no se tienen tales condiciones (69) (91). A esto hay que añadir que el coeficiente de difusión no es la única causa del movimiento molecular en los tejidos, ya que la microcirculación sanguínea en la red capilar también contribuye aumentando la difusión.

Por tanto, en los tejidos biológicos, la RM permite estimar la difusión molecular mediante el cálculo del coeficiente de difusión aparente (ADC). El ADC considera la difusión como el promedio del movimiento molecular en un único compartimento (96). No obstante, este parámetro no representa un único compartimento, puesto que sus valores están influenciados por escenarios muy diferentes. Las moléculas de agua pueden encontrarse en el espacio intersticial realizando movimientos relativamente lentos, pero también en el espacio vascular circulando a alta velocidad. Ambos escenarios pueden tener lugar simultáneamente dentro de un mismo vóxel (97).

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

## 1. Introducción

moléculas en el medio extravascular del movimiento asociado al flujo microvascular (98).

### 1.4.3.1 Ecuación monoexponencial (ADC)

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

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

Donde,

- ADC es el coeficiente de difusión aparente del tejido incluido en el vóxel. Los valores de ADC expresan la distancia promedio que recorren las moléculas de agua en el vóxel y se relaciona con la densidad celular, la permeabilidad e integridad de sus membranas y la tortuosidad del intersticio intercelular. El valor del ADC puede ser medido y usado como un parámetro cuantitativo.
- $b$  es el llamado factor de difusión.
- $S_b$  se corresponde con la señal observada en una secuencia con un factor ' $b$ ' determinado.
- $S_0$  es la señal con un factor ' $b$ ' igual a 0, es decir, no sensibilizada a la difusión.

### 1.4.3.2 Mapas ADC.

Los mapas ADC se obtienen por cálculo, pixel a pixel, de la pérdida de señal evidenciada mediante dos imágenes isotrópicas del ADC obtenidas con dos valores  $b$  diferentes. La imagen obtenida mediante la representación en cada pixel del valor calculado del ADC se denomina mapa de ADC. La ventaja es que no está enmascarado ni por los tiempos de relajación T1 ni T2, ni por la dirección del gradiente. El inconveniente del cálculo de estas imágenes es el coste de

## 1. Introducción

posproceso, aunque hoy en día la mayoría de equipos permiten este cálculo de forma automática.

La importancia del mapa ADC radica en su independencia de la señal inicial. A la hora de obtener las imágenes de Difusión existe un componente aportado por la señal de los tejidos con un tiempo de relajación T2 muy prolongado. Es decir, una lesión puede brillar en DWI porque exista una verdadera restricción de la misma y/o porque tenga una señal en T2 muy acentuada, fenómeno ya descrito como efecto de brillo T2 (*T2 shine-through*). Las lesiones con verdadera restricción de la difusión (alta celularidad) con alta señal en DWI aparecerán con baja señal en los mapas de ADC. Mientras que las áreas con tiempo de relajación T2 largo (edema) mostrarán alta señal tanto en DWI como en el mapa ADC. Por tanto, obtendremos los mapas ADC que deben analizarse conjuntamente con las imágenes DWI, evitando errores de interpretación derivados de analizar la DWI de forma aislada (72) (99).

El cálculo del mapa ADC se realiza de la siguiente manera (93):

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

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

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

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

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

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

## 1. Introducción

### 1.4.3.3 Ajuste de la curva Monoexponencial (ADC)

Como se comentó anteriormente, el cálculo de los valores del ADC requiere de al menos dos valores  $b$ . La dependencia de los valores  $b$  elegidos implica variaciones inherentes en el cálculo del ADC de cada vóxel. La manera más exacta de obtener el valor del ADC en un vóxel sería sobre la gráfica  $\ln S$  función  $b$ , obtenida mediante la adquisición de imágenes isotrópicas con varios valores  $b$ , puesto que se puede obtener más información sobre la caída real de la señal de difusión y será más exacta nuestra estimación (100).

La curva así obtenida (Figura 16) muestra los valores de  $\ln S$  para cada valor de  $b$ . La curva de caída de señal lineal es la que permite el cálculo del ADC. Podemos observar que para valores bajos de  $b$  ( $< 200 \text{ s/mm}^2$ ) la curva se va apartando de la forma monoexponencial adoptando un carácter biexponencial que puede explicarse por la influencia de la microcirculación, que veremos en el próximo apartado. Por lo que, si para el cálculo del ADC tomamos valores bajos de  $b$ , se tiende a sobreestimar este valor ADC.

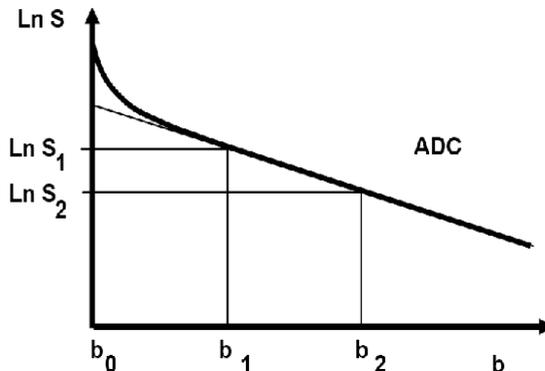


Figura 16. Ajuste de la curva según modelo monoexponencial.

## 1. Introducción

Figura 16. Ajuste de la curva según modelo monoexponencial (línea fina). Se muestra la gráfica  $\ln S$  función  $b$  que representa la caída exponencial de la señal de difusión al incrementar los valores de  $b$ . La curva de caída de señal lineal es la que permite el cálculo del ADC, tomada de Gili et al (93).

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

En 1988, Le Bihan, et al. (92) desarrolla la técnica de difusión por RM basada en la teoría del Movimiento Incoherente IntraVoxel (IVIM, *Intra-Voxel Incoherent Motion*). Esta técnica considera que el vóxel está formado por dos compartimentos, teniendo en cuenta los movimientos de traslación microscópicos tanto en el espacio intersticial como en la microvasculatura, de manera independiente. En los tejidos biológicos estos movimientos consisten en la difusión molecular del agua en el espacio intersticial y en la microcirculación de la sangre en la red capilar, también conocida como "perfusión". La microcirculación de la sangre en la red capilar puede contemplarse como un movimiento incoherente con respecto al compartimento intersticial a escala del vóxel. Este movimiento al azar que puede interpretarse como una pseudodifusión o difusión rápida ( $D^*$ ).

En efecto la red vascular capilar se comporta como un entramado de vasos orientados aleatoriamente en los que circulan moléculas de agua en cualquier dirección. Al aplicar los pulsos de gradiente existirá pues una caída de señal debido al desfase de los núcleos de hidrógeno de la red capilar. El objetivo de esta técnica consiste en estudiar por separado la caída de la señal debida a la difusión pura propiamente dicha, de la caída de la señal debida al agua libre que se mueve en la red de microcapilares del volumen estudiado (101).

## 1. Introducción

Teniendo en cuenta que los desplazamientos en la sangre son mucho mayores que los que ocurren en la difusión dentro del espacio intersticial, y que el factor con que el compartimento dependiendo de la microcirculación contribuye al volumen del vóxel es muy pequeño (por ejemplo, menos de un 5% en el cerebro), puede demostrarse que con tiempos de medida adecuadas el efecto de la microcirculación desaparecerá y la caída de señal será únicamente debida a los procesos de difusión extravascular. De este modo, el efecto de la contribución de la microcirculación a la atenuación de la señal tan sólo se manifiesta con valores  $b$  bajos. Pero a partir de ciertos valores  $b$ , debido a que  $D^*$  es mayor y que la fracción que corresponde a la microcirculación es pequeña, solo se manifiesta la difusión extravascular pura ( $D$ ) (92) (98).

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

### 1.4.4.1 Ecuación biexponencial

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

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

Donde,

- $S/S_0$  es la caída de señal medida en cada vóxel en la imagen de difusión
- $b$  es el factor de difusión. Representa el grado de potenciación en difusión.

## 1. Introducción

- $D$  es el coeficiente de difusión. Parámetro que representa la difusión pura.
- $D^*$  es el coeficiente de pseudo-difusión. Parámetro que representa la microcirculación dentro del vóxel.
- $f$  es la fracción de perfusión. Indica la influencia relativa de la primera componente rápida sobre el total de la señal, y por lo tanto, está relacionada con la perfusión o la microcirculación en los capilares del tejido a estudio.

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

Tras el ajuste matemático de la ecuación que rige el modelo, se pueden extraer dos coeficientes de difusión, uno relacionado con la difusión molecular en un entorno celular,  $D$ , otro relacionado con la perfusión tisular,  $D^*$ , y también una fracción del volumen vascular  $f$  (101) (92).

### 1.4.4.2 Ajuste de la curva Biexponencial (IVIM)

La representación gráfica de esta ecuación (Figura 17) muestra la primera parte de la curva con pendiente marcada, representando la componente rápida, y la segunda parte una representación lineal en relación con la componente de difusión lenta (101) (92). La curva obtenida muestra los valores de  $\ln S$  obtenidos con cada valor de  $b$ , observando la caída de la señal en el vóxel conforme aumenta el valor  $b$ .

# 1. Introducción

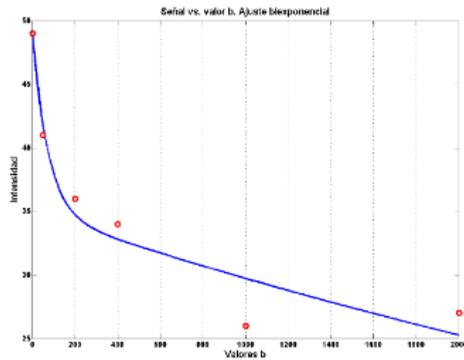


Figura 17. Ajuste de la curva biexponencial según modelo IVIM.

## 1.4.5 Consideraciones técnicas en el diseño de la Difusión

Para la adquisición de imágenes potenciadas en difusión en estudios de abdomen y pelvis se emplea habitualmente la secuencia SS SE EPI (*single-shot spin-echo echo planar imaging*; secuencia SE de disparo único eco planar) (102). Sus principales limitaciones son la baja relación señal a ruido (RSR) inherente a la propia secuencia, y el artefacto de susceptibilidad relacionado con la imagen eco planar por su relleno espacial del espacio k.

Con el fin de obtener unas imágenes de calidad diagnóstica, en el diseño de la secuencia se deben tenerse en cuenta una serie de consideraciones como el equipo de RM empleado, minimizar los posibles artefactos y una selección adecuada del valor b.

### 1.4.5.1 Equipo de RM

El empleo de equipos de RM de alto campo magnético, como los de 3 Teslas (3T), para la adquisición de estudios de difusión permite la obtención de imágenes con una mayor intensidad de señal frente a los equipos de menor intensidad de campo, como

## 1. Introducción

los de 1,5 Teslas (1,5T), fundamentalmente cuando se emplean valores  $b$  altos (103). Además, los equipos de 3T presentan la ventaja de generar una mayor relación señal a ruido, pero a expensas de un mayor artefacto de susceptibilidad magnética que condiciona cierta distorsión de la imagen (104). A pesar de este inconveniente, hoy en día disponemos de técnicas que permiten minimizar estos artefactos y obtener imágenes de muy buena calidad diagnóstica en estos equipos 3T para uso clínico.

### **1.4.5.2 Relación señal a ruido**

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

### **1.4.5.3 Artefacto de susceptibilidad magnética**

Las distorsiones de imagen inducidas por la susceptibilidad magnética derivada del empleo de secuencias rápidas basadas en la técnica eco planar (EPI) se pueden subsanar en parte con la utilización de técnicas de adquisición de imagen en paralelo (105). En estas técnicas se emplean bobinas constituidas por varios elementos de pequeño tamaño (bobinas multicanal) que adquieren datos simultáneamente, obviándose la adquisición de algunas líneas de fase, cuya información, sin embargo, se obtiene a partir de la información espacial proporcionada por la localización de los elementos de la bobina. Según se interpole esta información espacial, y según la empresa que manufactura, se dispone de diferentes técnicas de obtención de imagen en paralelo. Las más comunes en la práctica son la mSENSE y la GRAPPA (106).

## 1. Introducción

### 1.4.5.4 Artefactos de supresión grasa

Como consecuencia de los efectos del desplazamiento químico, la imagen eco planar debe realizarse con supresión de la señal de la grasa. Las técnicas convencionales de difusión están basadas en gran parte en secuencias inversión-recuperación (IR) como la STIR, con una supresión no selectiva de la señal grasa. El principal inconveniente de esa técnica es su baja relación señal a ruido (RSR), así como su elevado tiempo de adquisición. La pérdida en RSR se debe principalmente a que, además de la señal de la grasa, también se suprimen otros tejidos que presentan un tiempo de relajación más corto, disminuyendo así la contribución de la señal de estos tejidos a la imagen final. Existen otras técnicas de supresión que se han diseñado específicamente para eliminar la señal de la grasa de manera selectiva. Ejemplos de estas técnicas, también llamadas espectrales, son las conocidas como SPIR y SPAIR, actualmente implementadas en la mayoría de equipos de RM clínica. Estas modificaciones permiten adquirir las imágenes con una supresión grasa muy selectiva y con una elevada RSR, mejorando a su vez el contraste entre los tejidos en comparación con la técnica STIR. El principal inconveniente de estas técnicas es su mayor complejidad de configuración y ajuste (71).

### 1.4.5.5 Movimientos respiratorios

Los movimientos respiratorios constituyen un problema en las adquisiciones abdominales y pélvicas, pudiendo generar áreas con marcada pérdida de señal. Son varias las estrategias para mitigar estos artefactos, tales como el empleo de sincronismo respiratorio o la adquisición en apnea (*breath-hold*). En general, las adquisiciones para estudios de la pelvis no requieren ningún tipo de sincronismo respiratorio pues los artefactos respiratorios no suelen transmitirse a esta zona y su empleo supondría además un enlentecimiento no justificado en

## 1. Introducción

la adquisición. El empleo de la apnea del paciente supone una estrategia más rápida pero limitada, debido al escaso número de valores de  $b$  que se pueden obtener en unos tiempos tan reducidos. Por el contrario, cuando se emplea la respiración libre y se promedian las señales, a pesar de la necesidad de un mayor tiempo de adquisición, permite fácilmente la aplicación de múltiples valores  $b$  siendo la modalidad recomendada en PI-RADS V2 (60).

### 1.4.5.6 Selección del valor $b$

La selección del valor  $b$  adecuado en el diseño de la secuencia de Difusión tiene una influencia decisiva en las imágenes resultantes, puesto que constituye un descriptor de la potenciación en difusión, siendo esta potenciación mayor cuanto mayor es el valor  $b$  (95). Como consecuencia de la modificación en la señal, también los valores del ADC que se obtienen tienen una alta dependencia con los valores  $b$  seleccionados (107).

Como se ha comentado previamente, la potenciación en Difusión es mayor cuanto mayor es el valor  $b$ , pero a expensas de un TE más largo y, por tanto, de una menor RSR y una mayor distorsión de la imagen (108). Por tanto, el mejor valor de  $b$  para una determinada anatomía es el mayor posible donde se pueda obtener una calidad de imagen adecuada con una relación RSR aceptable.

En general, el término “valores  $b$  bajos” se refiere a unos valores inferiores a  $100 \text{ s/mm}^2$ , mientras que “valores  $b$  altos” se usa principalmente para valores  $b$  entre los  $500$  y  $1000 \text{ s/mm}^2$ .

Tradicionalmente, en la literatura para los estudios de Difusión, se han empleado valores  $b$  máximos de hasta  $1000 \text{ s/mm}^2$  con una adecuada RSR. Sin embargo, en ocasiones

## 1. Introducción

resulta necesario el empleo de valores  $b$  incluso más altos. El valor  $b$  más alto empleado dependerá del equipo y del órgano a estudio. Por ejemplo, en los estudios del riñón y de las glándulas adrenales la señal se pierde gradualmente hasta prácticamente ser inexistente ya para valores  $b$  de 1000 s/mm<sup>2</sup>. Sin embargo, otros órganos como la glándula prostática, los ovarios y el endometrio conservan su señal con valores  $b$  incluso más altos, probablemente debido a un mayor tiempo de relajación T2 de estos tejidos (99). En concreto, el estudio de la glándula prostática requiere de la utilización de valores  $b$  muy altos para optimizar la detección de lesiones neoplásicas, recomendándose adquirir un valor  $b$  al menos igual o superior a 1400 s/mm<sup>2</sup> para evitar el efecto de brillo T2 (60).

En el diseño de la secuencia, la combinación de valores  $b$  elegida depende del análisis cuantitativo que vayamos realizar en el posproceso posterior. Para el cálculo del ADC con un ajuste monoexponencial, aunque matemáticamente la curva queda suficientemente definida por dos puntos representados por una recta con esos dos valores  $b$ , existen dudas de la bondad del ajuste. Los valores del ADC basados solamente en dos valores  $b$  varían con respecto al ADC obtenido de una curva ajustada mediante múltiples valores  $b$ . Por tanto, aunque para el ajuste monoexponencial del ADC sólo se requieren dos valores, generalmente se recomienda el empleo de más valores  $b$  con el fin de obtener unos resultados más fiables y evitar el sesgo de selección de estos valores y su influencia en la señal de RM y en el ajuste de la curva de decaimiento de la señal (100). Para el cálculo de los parámetros derivados de IVIM con un ajuste biexponencial es necesario el empleo de múltiples valores  $b$ , incluyendo varios de ellos en el rango de los valores  $b$  bajos para ajustar adecuadamente la contribución de la perfusión (98).

A pesar de la importancia en la selección del valor  $b$ , no existe un consenso definido en cuanto al valor  $b$  óptimo en la

## 1. Introducción

adquisición de la Difusión para los estudios de la próstata. En un intento de estandarizar el empleo de los valores  $b$ , se han publicado recomendaciones al respecto (73) y más recientemente PI-RADS V2 incluye unas especificaciones técnicas mínimas para la optimización de la Difusión en la próstata que describimos a continuación (60):

- Para el cálculo del ADC monoexponencial: si sólo se pueden emplear 2 valores  $b$ , es preferible que el valor  $b$  bajo sea 50-100 s/mm<sup>2</sup> y el valor  $b$  alto sea 800-1000 s/mm<sup>2</sup>. De esta forma se evita la contribución de la perfusión a este valor. No obstante, si se pueden añadir valores  $b$  adicionales entre los dos valores  $b$  extremos de 100 y 1000 s/mm<sup>2</sup>, se obtendrá una mayor precisión en el cálculo. Se puede obtener información referente a la perfusión añadiendo valores  $b$  bajos.
- En el propio documento hacen referencia a la necesidad del empleo de valores  $b$  mucho más altos, superiores a 1400 s/mm<sup>2</sup>, puesto que aumentan la detección del cáncer de próstata. Estos valores se pueden adquirir en el estudio o inferir mediante un cálculo computacional a partir de los valores  $b$  inferiores adquiridos.

### **1.4.6 Análisis de la imagen difusión: Cualitativo y Cuantitativo**

#### **1.4.6.1 Análisis cualitativo**

El análisis de la imagen de forma cualitativa consiste en la evaluación visual de las imágenes adquiridas realizado en las estaciones de trabajo. Se trata por tanto de una valoración subjetiva que requiere, para ser óptima, de la experiencia del lector. Se evalúa de forma simultánea las imágenes de Difusión adquiridas con valores  $b$  altos (1000-1400 s/mm<sup>2</sup>) junto con su correspondiente mapa de ADC visualizado en escala de grises. La interpretación se ha de correlacionar necesariamente con los

## 1. Introducción

hallazgos observados en las secuencias morfológicas potenciadas en T1 y T2 con el fin de minimizar los errores en la interpretación (72).

### 1.4.6.2 Análisis cuantitativo (Biomarcadores de imagen)

Los avances en imagen digital han generado imágenes de alta calidad, las cuales contienen una gran cantidad de información en datos generados que no pueden evaluarse de forma directa. Hoy en día, las imágenes pueden tratarse como conjuntos de información que podemos estudiar y analizar con gran detalle mediante técnicas computacionales, con la finalidad de extraer una información cuantitativa de las imágenes médicas que, a priori, es difícil o imposible de detectar y medir visualmente en las imágenes originales (109).

En este sentido, surge el concepto de los biomarcadores de imagen. Estos pueden definirse como aquellas características extraídas de las imágenes médicas adquiridas de un sujeto, que pueden medirse de forma objetiva, y que se comportan como un indicador de un proceso biológico normal, una enfermedad o una actitud terapéutica (110).

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

- Variables numéricas que cuantifican los diferentes parámetros, extraídos de las imágenes médicas.
- Mapas paramétricos (imágenes paramétricas) que permiten analizar la distribución espacial del

## 1. Introducción

parámetro analizado en la muestra, observada mediante su representación visual. Estas imágenes generadas representan gráficamente los valores de cada uno de los parámetros que se calculan a partir del posproceso de las imágenes originales adquiridas.

### **1.5 Aplicaciones clínicas de la difusión**

#### **1.5.1 Primeras aplicaciones clínicas de la difusión: cerebro**

Desde el año 1985 las secuencias de Difusión se han aplicado en neurorradiología como una importante técnica de imagen (101).

En sus inicios se empleó fundamentalmente en la valoración del accidente vascular cerebral agudo, donde se observa una disminución de la difusión por la reducción de la movilidad de los protones del agua, intra y extracelular, como consecuencia del edema citotóxico (111). Así, la Difusión es capaz de detectar cambios sutiles y precoces en el cerebro dañado, resultando en un indicador sensible de la isquemia cerebral precoz, incluso antes que sea posible detectar alguna anomalía en las secuencias morfológicas convencionales. Posteriormente, su empleo se ha extendido a la valoración de otras patologías como la Esclerosis Múltiple, el Alzheimer y los tumores (112).

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

#### **1.5.2 Limitaciones y avances para el uso clínico de la difusión y del modelo IVIM en abdomen-pelvis**

La Difusión se extendió posteriormente a los estudios de otras partes del cuerpo. Las regiones con apenas artefacto de

## 1. Introducción

movimiento fueron las que se incorporaron a esta técnica, como el sistema musculoesquelético y la mama (113) (114).

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

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

La evolución tecnológica de la RM permitió utilizar equipos de campo magnético más intenso, como los de 3 Teslas, con los que se consigue un incremento significativo en la señal que emiten los tejidos del cuerpo humano. En estos equipos la secuencia de Difusión emplea técnicas de adquisición en paralelo y secuencias ultrarrápidas basadas en la técnica eco planar (EPI) de disparo único que consiguen una mejora en la resolución espacial, una mayor RSR, unos tiempos de exploración más cortos y una reducción de los artefactos causados por el movimiento y la susceptibilidad del aire intestinal. Todo esto garantizando una mejor calidad diagnóstica en las imágenes de Difusión y de los respectivos mapas de ADC (102).

A pesar de que el origen de la técnica de Difusión por RM basada en la teoría IVIM se remonta a 1988, su aplicación en los estudios abdomino-pélvicos estaba limitada debido a los artefactos de movimiento intestinal y a la mala RSR que se obtenía, así como a la necesidad de emplear TE largos para

## 1. Introducción

alcanzar valores de  $b$  altos. Con el empleo de secuencias ultrarrápidas basadas en la técnica eco planar (EPI) se permite alcanzar fuertes amplitudes de gradiente, disminuyendo al mínimo el TE necesario y haciendo posible su uso en los estudios de RM abdomino-pélvicos.

En la actualidad, la Difusión ha pasado a formar parte de los protocolos de rutina en los estudios de abdomen y pelvis, y sus aplicaciones clínicas han ido en aumento basándose en dos de sus principales ventajas, su potencial para aumentar la detección de lesiones (aumento de la sensibilidad) y la oportunidad de caracterizar las mismas (aumento de la especificidad tisular) (91).

Las publicaciones centradas en el estudio del caP mediante la Difusión han experimentado un crecimiento casi exponencial frente a las otras técnicas funcionales (Figura 18) (115). También, cada vez es mayor el empleo de la técnica IVIM en los estudios abdomino-pélvicos como consecuencia de un creciente interés en la extracción de la información sobre la perfusión a partir de los datos obtenidos de la difusión (Figura 19) (116)

# 1. Introducción

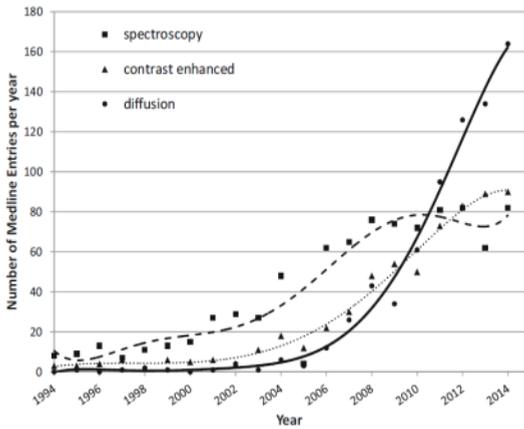


Figura 18. Gráfico del crecimiento exponencial de las publicaciones para el estudio del caP mediante Difusión tomado de Wibmer et al (115). El crecimiento de publicaciones de la Difusión se refleja en el número de entradas anuales en Medline según el criterio de búsqueda: 'caP+ Difusión ' (línea continua) frente a las otras técnicas funcionales ('caP + espectroscopia: línea discontinua y 'caP+ Perfusión': línea punteada).

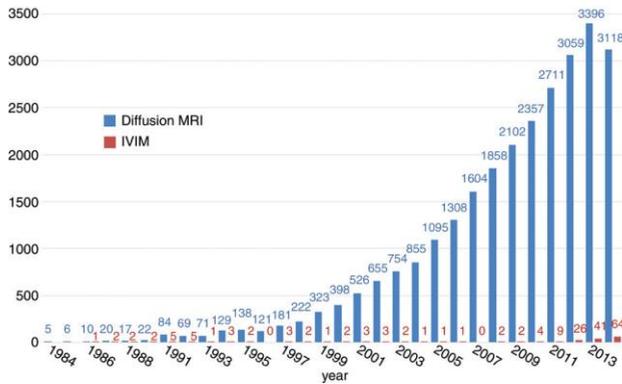


Figura 19. Gráfico del aumento progresivo de publicaciones empleando el modelo IVIM (rojo) y las publicaciones empleando la Difusión (azul) (116).

## 1. Introducción

### 1.5.3 La secuencia de difusión en la valoración tumoral

En los tumores, la proliferación celular y el aumento de la celularidad, junto con la disminución del espacio extracelular, crean un entorno en el que el movimiento del agua está más restringido respecto a su movimiento en el tejido normal. Esta restricción a la difusión la podemos analizar en las imágenes de Difusión tanto de forma cualitativa como cuantitativa (71).

#### 1.5.3.1 Valoración cualitativa

En el análisis cualitativo, la restricción de la difusión se traduce en un aumento de la señal de las lesiones tumorales en las imágenes potenciadas en Difusión, y lo inverso ocurre en los mapas de ADC donde se observa una baja señal. De esta forma se permite la discriminación tisular con el aumento consiguiente en la detección de los tumores (71). No obstante, este análisis resulta de una valoración subjetiva y requiere de la experiencia del lector para una evaluación precisa.

#### Valoración cualitativa en caP

Dentro de los estudios de Difusión en abdomen y pelvis, la próstata es el único órgano en el que ha surgido, por ahora, una iniciativa que pretende estandarizar la valoración cualitativa de los estudios de RMmp de próstata. PI-RADS V2 (*Prostate Imaging and Reporting and Data System*) establece un sistema de estratificación de riesgo de las lesiones detectadas en los estudios de RM de próstata (60).

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

## 1. Introducción

### 1.5.3.2 Valoración cuantitativa

#### 1.5.3.2.1 Valoración del parámetro de difusión convencional ADC

En lo que respecta al análisis cuantitativo mediante el ajuste monoexponencial y el cálculo de su coeficiente de difusión aparente (ADC) relacionado, se ha demostrado que existe una estrecha relación de los valores obtenidos del ADC con la densidad celular en los tejidos, siendo está una relación inversa (70). Dado que las lesiones tumorales suelen tener un aumento de la densidad celular, presentan valores calculados del ADC más bajos en comparación con las lesiones benignas (72). Es por ello que el ADC supone una herramienta clave en la detección de lesiones al permitir la discriminación entre lesiones malignas hipercelulares y benignas de menor densidad celular. Varios estudios han demostrado la capacidad de esta secuencia para diferenciar lesiones en el hígado, los riñones y en la pelvis femenina (117) (91) (99). Fujii y cols (118) también demostraron que las lesiones malignas como el carcinoma de endometrio y los sarcomas uterinos tenían unos valores del ADC significativamente menores que las lesiones benignas.

El ADC igualmente se ha empleado para la caracterización de las lesiones malignas en un intento de correlacionar este valor con la agresividad biológica del tumor. Esta relación se basa en que los distintos tipos de tumor dentro de un mismo órgano presentan diferente biología tumoral y agresividad clínica, así como un microentorno tumoral distinto que explicaría las diferencias en la difusión del agua (119). Así, por ejemplo, los carcinomas invasivos de mama presentan una mayor densidad celular que las lesiones *in situ* y una matriz extracelular que inhibe el movimiento del agua, traduciéndose en un valor medio del ADC menor para carcinomas invasivos frente a las lesiones *in situ* (120). La relación entre el ADC y agresividad biológica del tumor permite seleccionar los tumores que tienen un alto potencial maligno y así

## 1. Introducción

proporcionar para los pacientes una valiosa información pronóstica preoperatoria.

La capacidad de la secuencia de Difusión para demostrar los cambios microestructurales en una fase temprana la convierten en un método prometedor para la valoración de la respuesta a los tratamientos. Esta información biológica debe contrastarse frente a la clásica valoración de respuesta mediante la reducción de tamaño de los tumores (121). Muchos tratamientos conducen a una lisis celular, y como consecuencia se observa un aumento en la Difusión del agua dentro de los tumores. Así, varios estudios han demostrado aumentos en el valor del ADC ante una correcta respuesta al tratamiento y, además, evidenciables de manera temprana (122) (123).

Por tanto, hoy en día la RM Difusión mediante el empleo del ADC tiene un papel prometedor en el campo de la oncología como método no invasivo e incruento, empleado como biomarcador de imagen tanto para la detección, localización y el estadiaje de la enfermedad como para determinar la agresividad y valorar la respuesta al tratamiento (72) (73).

### **Valoración cuantitativa ADC en caP**

El cálculo del ADC ha mejorado de forma sustancial la detección del caP. En varios estudios se ha demostrado la alta sensibilidad y aún mayor especificidad de esta secuencia de Difusión para la detección y localización del caP (124) (125) (126). Los valores del ADC se han relacionado con un aumento de la densidad celular en el caP, observando valores de ADC bajos en las áreas tumorales (74) (127) (128). También se han publicado diferencias grupales estadísticamente significativas entre los valores bajos del ADC en el caP frente a los valores en el tejido sano (129) (130) (131) (132) (133).

## 1. Introducción

Asimismo, se ha descrito que los cambios arquitecturales son más pronunciados y la densidad celular aumenta a mayor grado de agresividad tumoral. Varias publicaciones han demostrado la existencia de una correlación grupal negativa significativa entre los valores del ADC y el grado Gleason obtenida tanto tras biopsia prostática o en la pieza de prostatectomía radical, relacionándose los tumores de mayor grado Gleason con valores de ADC más bajos (134) (53) (135) (136) (137) (138). Por todo ello, se ha propuesto el ADC como un prometedor biomarcador de imagen de agresividad tumoral.

A pesar de la relación establecida entre los valores del ADC y el caP, no hay un valor del ADC claro que distinga cáncer frente a no-cáncer. Algunos autores han considerado que unas cifras inferiores a  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  representan un umbral bastante significativo de proceso neoplásico prostático (130). Más recientemente, en la versión PI-RADS V2 (60) se considera que un valor umbral de 0,75-0,9  $\text{mm}^2/\text{s}$ , puede ayudar en la diferenciación entre tejido benigno y maligno de la próstata en la ZP, con aquellos valores del ADC por debajo de este umbral correlacionados con cánceres clínicamente significativos.

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

Las razones de estas discrepancias pueden ser multifactoriales, como los distintos parámetros utilizados en los estudios, el equipo de RM y el posproceso empleado, y los valores b seleccionados en el diseño de la secuencia (139) (140) (141). Otra de las razones que puede explicar estas diferencias es la contribución del componente de perfusión en el cálculo del ADC. El ADC monoexponencial habitual no permite diferenciar los componentes del movimiento de las partículas en el medio

## 1. Introducción

extravasular del flujo microvascular, por lo que se tiende a sobreestimar el valor del ADC al no poder extraer del modelo la contribución de la microcirculación a la difusión global (93).

### 1.5.3.2.2 Valoración de los parámetros de difusión avanzada con modelo IVIM: $D$ , $D^*$ y $f$

El análisis cuantitativo de las imágenes de Difusión mediante el ajuste biexponencial IVIM permite el cálculo de parámetros avanzados de difusión, tales como  $D$ ,  $D^*$  y  $f$ . Con este modelo se estudia por separado la caída de la señal debida a la difusión propiamente dicha, conocida como difusión pura, de la caída de la señal debida al movimiento del agua libre en la red de microcapilares del volumen estudiado. De este modo, se consigue obtener más información y una mejor caracterización tisular al considerar por separado, de forma independiente y a nivel del vóxel, los efectos de la difusión y la perfusión. Por lo tanto, se puede obtener el coeficiente de difusión verdadero de los tejidos, o valor  $D$ . Este valor  $D$  es inferior al ADC clásico ya que se encuentra libre de la influencia de la perfusión, lo cual ayudará a valorar realmente el grado de celularidad de un tejido (116).

El modelo IVIM fue descrito por Le Bihan inicialmente para los estudios de difusión en el cerebro (101). Tras analizar la caída de la señal empleando múltiples valores  $b$  se evidenció las limitaciones del modelo monoexponencial ADC para explicar la caída de la señal, siendo caracterizada mejor esta caída mediante el empleo del modelo biexponencial IVIM.

En entornos diferentes a la neurorradiología, son varias las publicaciones con resultados que apoyan la teoría IVIM cuando se analiza la secuencia de Difusión frente a los resultados obtenidos mediante el cálculo del ADC. En el hígado, y para la comparación entre sujetos con hígado sano y cirróticos, Luciani et al (142) demostraron que la restricción observada en el

## 1. Introducción

hígado cirrótico se puede relacionar no sólo con la restricción de la difusión pura sino también, y principalmente, con una reducción en la perfusión. En estudios del cáncer de páncreas, Lemke et al (143) demostraron que la fracción de perfusión era el mejor parámetro para diferenciar el cáncer del tejido pancreático normal, sin poder observar diferencias significativas en la difusión pura entre el tejido sano y el cáncer. Recientemente, en el estudio de la patología pancreática también se ha demostrado que los parámetros de perfusión, incluyendo la pseudoperfusión  $D^*$  y fracción de perfusión  $f$  derivados de IVIM, son los que más ayudan en la diferenciación de las enfermedades pancreáticas benignas y malignas (144).

La información adicional respecto a la caracterización tisular que se obtiene mediante el empleo del modelo IVIM resulta de un gran interés en el campo de la oncología. El empleo de nuevos biomarcadores de imagen, como el ADC,  $D$ ,  $D^*$  y  $f$ , se ha demostrado muy atractivo tanto para la detección tumoral como para su caracterización y en la valoración de la respuesta al tratamiento. No obstante, todavía son pocos los estudios realizados hasta la fecha con el modelo IVIM (143) (145) (146).

### **Valoración cuantitativa mediante IVIM en el caP**

Las primeras publicaciones donde se analizó la caída de la señal en Difusión, tanto para el tejido prostático normal como el tumoral, mediante el empleo de múltiples valores  $b$ , concluyeron que el análisis mediante el ajuste monoexponencial ADC resultaba insuficiente en la caracterización de la señal y los tejidos (147) (148).

En esta misma línea de superioridad para el modelo IVIM se encuentran otros estudios posteriores (149) (150). En ellos se ha demostrado que, al igual que lo observado con el valor medio del ADC, los valores obtenidos mediante el modelo biexponencial de  $D$  y  $f$  también eran más bajos en la zona

## 1. Introducción

tumoral que en el parénquima sano. La reducción significativa de los parámetros D y f en el caP en comparación con el tejido prostático sano sugiere que la disminución del ADC no sólo proviene de los cambios en la celularidad sino también de los efectos de la perfusión (149).

Sin embargo, existen controversias sobre la superioridad del modelo IVIM frente al ADC monoexponencial. Algunos investigadores (151) (152) han cuestionado si IVIM realmente contribuye con un valor añadido frente al ADC en el caP. En sus estudios concluyen que el valor D no aportó un valor añadido para discriminar entre tumor y tejido normal. Incluso, mediante un modelo de regresión logística combinando D y f, y a pesar de obtener una rentabilidad diagnóstica (AUC) significativamente mayor que empleando únicamente el parámetro D, la combinación no resultó significativamente mejor que empleando los valores del ADC de forma aislada (153).

Al igual que lo descrito para la determinación del ADC, varios estudios han demostrado la influencia de la elección de los valores b también para el cálculo de los parámetros derivados del modelo IVIM (154) (155). No obstante, y debido principalmente a que D está menos influenciado por la elección de estos valores b, el modelo IVIM es más apropiado que el ADC monoexponencial para su uso en estudios multiinstitucionales de Difusión de la próstata (153).

Los resultados publicados de la fracción de perfusión (f) para la determinación del caP son parcialmente contradictorios. Las publicaciones muestran mayoritariamente unas diferencias estadísticamente significativas, siendo el valor f inferior en el caP que en el tejido sano (150) (149). Esto implica que una disminución de la fracción vascular f desempeña un papel en las reducciones observadas del ADC en el caP, además de la disminución real de la difusión molecular. No obstante, para

## 1. Introducción

Pang et al,  $f$  fue mayor en el tejido tumoral frente al tejido sano Pang (154). Este resultado va más en la línea de lo observado en los parámetros de perfusión derivados de los estudios dinámicos tras la administración de un medio de contraste en RM, donde claramente se observa un aumento de la perfusión en el caP (76). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la denominada fracción de perfusión  $f$  no se corresponde exactamente con los parámetros de perfusión derivados de los estudios dinámicos tras la administración del contraste. La correlación de estos parámetros dependerá también del órgano a estudio y de la estructura de la lesión. También depende de los parámetros técnicos empleados en las secuencias, como el valor de TE y los valores  $b$  empleados (154).

A pesar de la consideración de que IVIM permite extraer información vascular, ya que en principio permite diferenciar un componente vascular del no vascular, debe tenerse en cuenta que no siempre extrae directamente información de la perfusión. Indistintamente, está bien establecido que con la obtención de los distintos parámetros de IVIM la RM ofrece una información adicional para una mejor caracterización de la difusión de los tejidos en la próstata (149).

También se ha intentado establecer la relación de los parámetros de IVIM para determinar la agresividad tumoral, con resultados contradictorios al respecto. En los primeros estudios no se observó una correlación significativa entre los parámetros de IVIM y el grado Gleason (150).

Sin embargo, en el último año se recogen varias publicaciones basadas en el modelo IVIM en las que sí que el modelo biexponencial permite discriminar entre tumores de bajo y alto grado (156) (157) (158). En ellas se demuestra que es el parámetro  $D$  el que mejor discrimina la agresividad tumoral, demostrando una superioridad frente al ADC monoexponencial (156) (157).

## 1. Introducción

Sin embargo, Barbieri et al (158) demostraron que un modelo de regresión logística añadiendo D al ADC no resulta superior en discriminar los grados de Gleason, resultando el ADC de forma aislada suficiente para discriminar la agresividad.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1 Hipótesis**

Existe una mayor capacidad diagnóstica para detectar y gradar el cáncer de próstata con RM mediante el modelo de Difusión IVIM (*intra-voxel incoherent motion*) frente al modelo monoexponencial de ADC establecido.

### **2.2 Objetivos**

#### **2.2.1 Objetivos principales**

- Adecuar el posproceso de imágenes de Difusión para adquirir los parámetros de ADC con ajuste monoexponencial y el modelo IVIM (*intra-voxel incoherent motion*) mediante el desarrollo de ajustes matemáticos biexponenciales en el cáncer de próstata.
- Identificar los biomarcadores de imagen extraídos a partir de esta secuencia de Difusión con múltiples valores  $b$  y empleando el modelo IVIM, en concreto  $D$ ,  $D^*$  y  $f$ , que permiten localizar el tumor y caracterizar la situación biológica del tejido prostático normal y neoplásico.
- Comparar los resultados obtenidos con ambas aproximaciones ADC e IVIM para localizar la lesión y tipificar su agresividad.

## 2. Hipótesis y Objetivos

### 2.2.2 Objetivos secundarios

- Valorar la capacidad de los diferentes estadísticos descriptivos para cada parámetro evaluado, incluyendo la media, mediana, desviación típica y percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$ .
- Valorar el empleo de cada biomarcador de imagen extraído por separado del modelo IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) frente a su combinación por análisis multivariante que permita establecer qué variables estiman de mejor forma la probabilidad de presencia de tumor y agresividad.
- Valorar la utilidad del empleo de la ratio, calculada como la normalización del parámetro del tumor con el valor del lado sano contralateral, en la determinación de la agresividad tumoral para cada una de las variables estudiadas, frente al valor absoluto empleado habitualmente.
- Validar la guía PI-RADS V2 con su análisis cualitativo para determinar la existencia de tumor clínicamente significativo.
- Evaluar la información adicional de los parámetros cuantitativos, tanto ADC como los derivados del modelo IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ), al empleo de la aproximación cualitativa según la versión PI-RADS V2.

### 3. MATERIAL Y MÉTODO



## **3. MATERIAL Y MÉTODO**

### **3.1 Sujetos a estudio**

Se revisó de manera retrospectiva una serie inicial de 147 pacientes varones remitidos para un estudio de RMmp de próstata durante un periodo de tiempo de 5 años, desde mayo de 2011 hasta junio de 2016. El motivo para la realización de la exploración de RM en todos los casos fue la sospecha clínica de cáncer de próstata ante una elevación del PSA (superior a 4 ng/ml) y/o un tacto rectal sospechoso.

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

Este trabajo de investigación cuenta con el informe favorable del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universidad de Valencia.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Pacientes con sospecha de caP con estudio de RMmp de próstata.
- Disponer de estudio histológico (biopsia y/o pieza de prostatectomía radical) en un periodo de tiempo no superior a 6 meses con respecto a la fecha de la RMmp.
- En caso de disponer de biopsia previa a la RMmp, haber transcurrido al menos 6 semanas desde su realización

### 3. Material y Método

con el fin de evitar posibles artefactos en RM por la hemorragia posbiopsia.

Se excluyeron un total de 51 pacientes. Los motivos de los motivos de exclusión fueron:

- 25 pacientes habían sido sometidos a tratamientos previos (cirugía, radioterapia, hormonoterapia o terapia focal).
- 8 pacientes presentaron imágenes de RM de calidad inadecuada para el diagnóstico, bien por artefactos de movimiento (2), artefactos en la adquisición (3), artefacto por prótesis de cadera (1) o extensa hemorragia posbiopsia (2).
- 18 pacientes sin confirmación histológica.

El grupo de estudio definitivo consta de 96 pacientes con edades comprendidas entre los 45 y los 85 años (media de edad de 62.9 años). La media del PSA de estos pacientes fue de 8.1 ng/ml.

#### **3.2 Adquisición de imagen**

##### Preparación del paciente

Antes de realizar el estudio, se solicitó al paciente acudir el día de la exploración en ayunas, de al menos 6 horas, y que orinara justo antes del acceso a la sala para conseguir que la vejiga no estuviese a máxima repleción, aumentando su comodidad y disminuyendo los posibles artefactos por movimiento.

Se realizó, 30 minutos antes de la prueba, un enema de limpieza para la ampolla rectal, a fin de evitar artefactos secundarios a heterogeneidad del campo magnético. En la misma sala de la exploración se administró una dosis de 20 mg

### 3. Material y Método

de butilbromuro de escopolamina intramuscular para minimizar el movimiento peristáltico.

#### Protocolo de estudio de Resonancia Magnética

Todas las adquisiciones se realizaron con un equipo de RM de 3 Teslas (Achieva, Philips Cuidados de la Salud, Holanda) utilizando una antena de superficie multicanal, de 32 canales, acoplados en fase. La región de adquisición se centró en la glándula prostática y las vesículas seminales. La intensidad máxima de gradientes fue de 80mT/m con una rampa (*slew rate*) de 200 mT/m/s.

Se realizó un protocolo de rutina para el estudio de la próstata que incluye en todos los casos:

Las secuencias convencionales T1 y T2:

- Secuencia transversal T1 eco de gradiente (GE).
- Secuencia T2 turbo espín eco (TSE) con supresión selectiva de la señal de grasa en los tres planos del espacio con respecto al eje de la glándula prostática.

Las secuencias funcionales de perfusión y difusión:

- Secuencia de Difusión en el plano transversal con respecto al eje de la glándula prostática.
- Secuencia dinámica tras la administración de un medio de contraste (perfusión) también en el plano transversal.

La secuencia de Difusión se configuró para obtener una elevada resolución espacial, con un tamaño de vóxel de 2 x 2 x 4 mm. Los parámetros de adquisición empleados fueron:

- Tiempo de repetición (TR) = 1064 ms,
- Tiempo de Eco (TE) = 72 ms,
- 6 valores b (0, 50, 200, 400, 1000, 2000 s/mm<sup>2</sup>),

### 3. Material y Método

- grosor de corte 4 mm,
- espacio entre cortes (slice gap) de 0 mm,
- campo de visión (FOV) de 300 mm,
- matriz de 256×256.

Estas imágenes de Difusión con el modelo IVIM se obtuvieron usando secuencias rápidas basadas en la técnica eco planar (EPI) de disparo único sin sincronización respiratoria y con adquisición de la imagen en paralelo (con un factor de imagen en paralelo de 3). Se aplicó un pulso de saturación selectiva de la señal de grasa basado en técnicas espectrales (SPAIR) e inversión rápida de la fase de los gradientes (*gradient reversal*).

El tiempo de duración de la secuencia fue de 5 minutos aproximadamente. La orientación y localización de estas imágenes se ordenó de manera idéntica a las imágenes transversales T2 del estudio convencional.

#### **3.3 Interpretación de la imagen**

Todas las imágenes de RMmp de los estudios se almacenaron en el sistema de archivo y transmisión de imágenes (PACS, *Picture Archiving and Communications System*) de Carestream (PACS versión 12). Los estudios se interpretaron en las estaciones de trabajo del servicio de Radiología.

La interpretación de los estudios de RMmp se realizó por un radiólogo con 7 años de experiencia y formación especializada en el área de radiología urológica. La interpretación de la RMmp se realizó retrospectivamente sin conocimiento de los datos clínicos ni de la ausencia o presencia de tumor. En los casos con resultado de anatomía patológica positiva para tumor se desconocía, por tanto, la existencia del mismo y su localización, así como las características de grado Gleason, número y porcentaje de cilindros afectos y/o volumen tumoral.

### 3. Material y Método

Se realizó un primer análisis cualitativo de las imágenes y posteriormente un posproceso de las imágenes de Difusión para el análisis cuantitativo, como se detallará posteriormente.

#### 3.3.1 Análisis cualitativo

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

A continuación, se valoraron de forma conjunta las secuencias T2 junto con las secuencias de DWI y su correspondiente mapa ADC. Para ello se empleó el sistema PI-RADS V2 que se detalló en el apartado Introducción (60). Siguiendo este sistema se puntuó las lesiones identificadas con una categoría final del 1 a 5, en función del grado de sospecha de caP clínicamente significativo, siendo 1 muy baja y 5 muy alta (60).

Con la finalidad de simplificar la localización de las lesiones se empleó el mapa de 16 regiones propuesto en las recomendaciones de la reunión de consenso Europeo sobre la RM de próstata en 2011 (100). La próstata se divide en tres niveles en el plano craneocaudal en la secuencia potenciada en T2, designados como base, medio y ápex. Cada uno de estos niveles se subdivide por una línea horizontal según su localización anterior y posterior. En los niveles medio y base la zona posterior se subdivide según su lateralidad. Quedan por tanto 6 regiones en localización anterior (a) y 10 regiones en localización posterior (p) (Figura 20). Para cada paciente se registró la localización de la lesión y el número de regiones afectadas por la lesión.

### 3. Material y Método

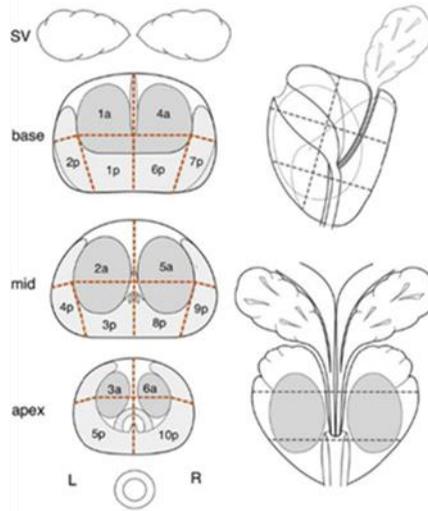


Figura 20. Mapa de 16 regiones propuesto en las recomendaciones de la reunión de consenso Europeo sobre la RM de próstata (100).

Según lo establecido en el documento PI-RADS V2 deben informarse hasta un máximo de 4 hallazgos con una categoría PI-RADS 4 o 5 localizándolos en el Mapa de regiones prostáticas, y debe identificarse la lesión dominante intraprostática (*Index*).

En nuestro caso, los estudios que presentaban un hallazgo PI-RADS 4 o 5, coexistían con uno, varios o ningún hallazgo PI-RADS menor o igual de 3. En estos casos el hallazgo PI-RADS 4 o 5 fue considerado como lesión dominante al no existir otro hallazgo de similar categoría, y se identificó en el mapa de regiones. No se notificaron ni registraron en el mapa de regiones los hallazgos PI-RADS menor o igual de 3. Estos estudios se consideraron RM positiva (RM+) para lesión dominante (*Index*), es decir, con alta o muy alta sospecha de caP clínicamente significativo.

### 3. Material y Método

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

#### 3.3.2 Análisis cuantitativo. Post-proceso y cálculo de biomarcadores de imagen

Cada caso analizado previamente de forma cualitativa en la estación de trabajo se evaluó a continuación en nuestra herramienta (*Prostate Checker*®, *QUIBIM SL*, Valencia, España). Para ello, se exportaron las imágenes de la secuencia T2 y de Difusión en formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) y se cargaron en la herramienta de análisis avanzado de la Difusión (*Prostate Checker*®) para el posproceso y cálculo de los parámetros de difusión convencional ADC ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) y de Difusión basada en IVIM D ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ),  $D^*$  ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) y  $f$  (%).

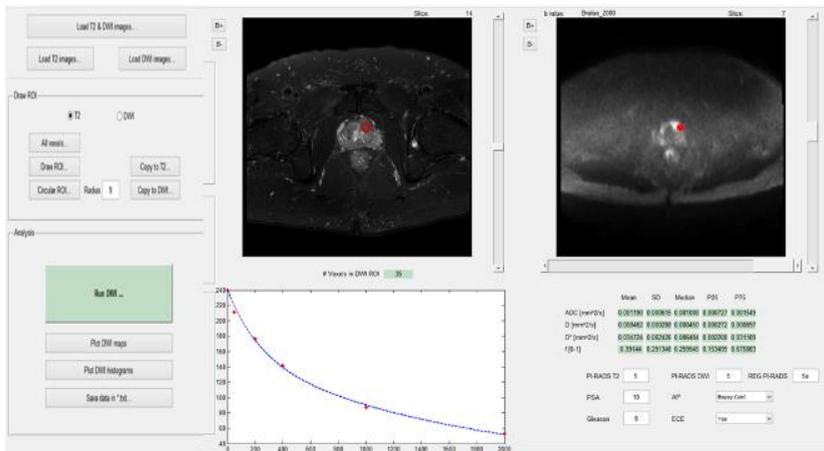


Figura 21. Captura de pantalla de la herramienta (*Prostate Checker*®, *QUIBIM SL*). Mediante la interfaz de usuario se

### 3. Material y Método

seleccionan las opciones deseadas según el análisis a realizar. Se visualizan conjuntamente en un plano transversal la secuencia T2 (izquierda) y DWI (derecha).

Esta herramienta permite trabajar con múltiples valores  $b$ , necesarios para poder aplicar el modelo IVIM y calcular por separado los efectos de la difusión y la perfusión en el vóxel. Además, la herramienta nos permite trabajar con altos valores de  $b$ , necesario para eliminar el efecto de brillo por T2 (contaminación T2 o “T2 shine through”). Para el ajuste monoexponencial y la obtención del mapa ADC se necesitan como mínimo 2 valores de  $b$ , aunque el cálculo utilizando nuestra herramienta se realiza mediante un ajuste a todos los valores  $b$  existentes para minimizar errores y así obtener un cálculo más preciso. Los valores de  $b$  que hemos empleado en el ajuste biexponencial son: 0, 50, 200, 400, 1000, 2000 s/mm<sup>2</sup>.

Mediante el empleo de esta herramienta para el posproceso de imagen ha sido posible la cuantificación de parámetros de difusión convencional con modelo monoexponencial (ADC) y la cuantificación de parámetros avanzados de difusión a partir del modelo biexponencial IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ). La herramienta permite la realización de los ajustes matemáticos del modelo monoexponencial y del modelo biexponencial según las ecuaciones que se muestran a continuación. También permite la extracción de los histogramas y sus principales descriptores (media, desviación típica, mediana y los percentil  $P_{25}$  y  $P_{75}$ ):

- El ajuste monoexponencial para la extracción del ADC se realiza de forma no lineal mediante mínimos cuadrados según la ecuación:

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

- El ajuste biexponencial para la extracción de los valores de  $D$ ,  $D^*$  y  $f$  se realiza de forma no lineal mediante mínimos cuadrados.

### 3. Material y Método

En primer lugar, teniendo en cuenta que  $D^*$  es significativamente mayor que  $D$ , la contribución de  $D^*$  a la señal puede dejarse de lado en valores de  $b$  altos (de más de 200  $\text{s}/\text{mm}^2$ ). Por tanto el valor de  $D$  inicial se obtuvo mediante valores de  $b$  altos ( $b \geq 200 \text{ s}/\text{mm}^2$ ) y un ajuste monoexponencial. Según la ecuación:

$$S = S_0 e^{-b.D}$$

En segundo lugar, con el valor  $D$  inicial determinado y la ecuación 2, los valores restantes ( $f$ ,  $D$  y  $D^*$ ) se pueden calcular ajustando a la ecuación:

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

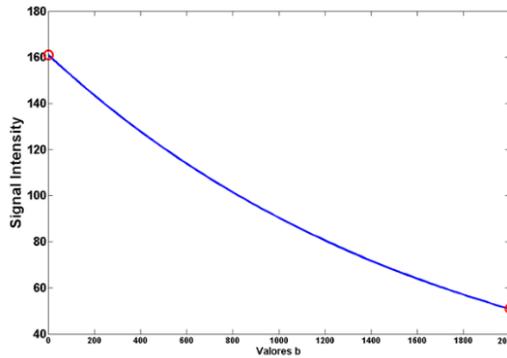


Figura 22. Ajuste de la curva Monoexponencial.

### 3. Material y Método

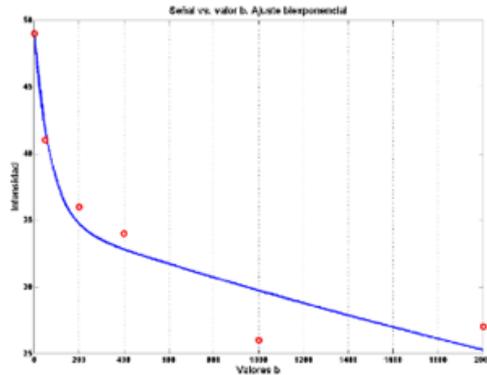


Figura 23. Ajuste de la curva Biexponencial.

El análisis de las imágenes por medio de los dos ajustes matemáticos descritos se puede realizar de dos formas: bien calculado sobre una región de interés (ROI) o bien en un cálculo píxel por píxel generando los mapas paramétricos.

#### 3.3.3 Análisis de la señal sobre una región de interés (ROI)

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

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

- Se definió lesión tumoral como aquella con una hiperseñal en secuencia de difusión con  $b$  alto (2000  $s/mm^2$ ) e hiposeñal en el mapa ADC, coincidiendo

### 3. Material y Método

además en localización con resultado de tumor en la anatomía patológica.

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

La ROI se posicionó en el interior de cada lesión sospechosa haciéndola del mayor tamaño posible pero tratando de evitar la contaminación del tejido normal adyacente. Por tanto, se evitaron las zonas del margen del tumor, la cápsula prostática y la uretra. La ROI elegida fue de forma circular, con un área de 6 a 154mm<sup>2</sup>. Siempre se excluyeron áreas de hemorragia en estas mediciones. En todas las lesiones sospechosas evaluadas, la ROI se obtuvo tres veces en el mismo sitio, y posteriormente se promediaron los valores para el análisis de los datos.

Como resumen, para el posicionamiento de la ROI de una forma más precisa se disponía por parte del observador del resultado, positivo o negativo, para tumor de la biopsia o de la pieza de prostatectomía radical, pero no del grado Gleason ni del número o porcentajes de cilindros positivos o del volumen tumoral. El motivo de realizarlo con esta sistemática se justifica en la aleatoriedad de posicionar una ROI en estudios analizados cualitativamente de forma visual, con resultados en ocasiones de RM negativa sin lesión dominante. Nuestro objetivo de adquirir datos cuantitativos que permitan discriminar áreas sospechosas no pueden basarse únicamente en las zonas analizadas cualitativamente de una manera exclusivamente visual. Además, tenemos que adquirir los datos cuantitativos asegurándonos de analizar también el lado sano sin tumor en la muestra.

### 3. Material y Método

- En los estudios con RM positiva (RM+) para lesión dominante (*Index*) por hallazgo PI-RADS 4 o 5, la ROI se posicionó en esa misma zona.
- En los estudios con RM negativa (RM-) para lesión dominante (*Index*) por hallazgo de uno o varios PI-RADS inferior o igual a 3 se revisó la anatomía patológica:

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

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

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

### 3. Material y Método

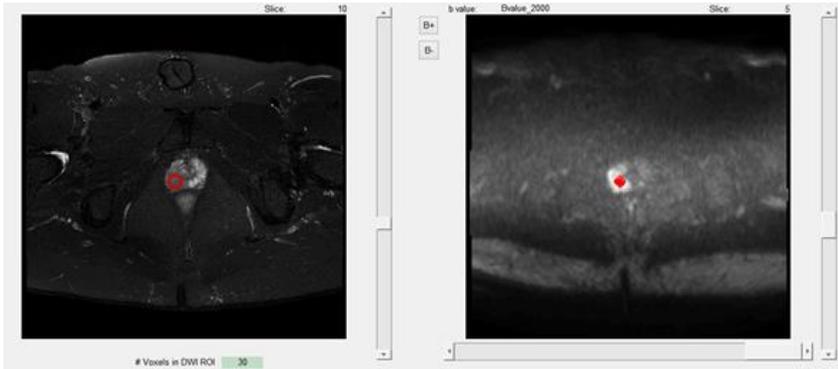


Figura 24. Ejemplo del posicionamiento de la ROI (círculo rojo). ROI en paciente con RM positiva (RM+) para lesión dominante (*Index*) en ZP derecha por hallazgo PI-RADS 5. La ROI se posicionó en esa misma zona.

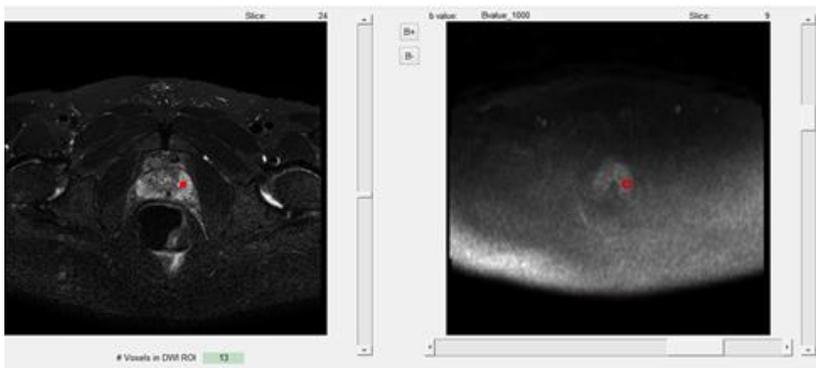


Figura 25. Ejemplo del posicionamiento de la ROI (círculo rojo). ROI en paciente con RM negativa (RM-) para lesión dominante (*Index*) en ZP heterogénea con varias zonas PI-RADS menor o igual 3. La revisión de la anatomía patológica fue positiva para caP. Se intentó abarcar la misma región del mapa de la próstata donde había confirmación histológica de tumor.

### 3. Material y Método

#### 3.3.4 Análisis de la señal mediante el cálculo pixel a pixel (mapas paramétricos)

El cálculo píxel a píxel tiene la ventaja de permitir una mejor separación de los componentes heterogéneos dentro de la anomalía y una mayor discriminación basándose en el análisis de histogramas.

Se seleccionó el total de la glándula prostática y el análisis de los datos lo realizamos pixel a pixel con los dos ajustes matemáticos diferentes, monoexponencial y biexponencial).

Todos los algoritmos implementados se llevaron a cabo en la herramienta informática descrita. Este programa permitió la extracción de mapas paramétricos representando a los marcadores obtenidos ( $D$ ,  $D^*$ ,  $f$  y  $ADC$ ). La imagen sintética obtenida representa una distribución espacial de la señal que viene dada por los valores específicos de la difusión. Estos mapas paramétricos obtenidos en escala de color se pueden superponer con las imágenes anatómicas con el fin de demostrar más claramente la localización espacial de los cambios. También nos permite la obtención de histogramas, los cuales servirán de ayuda en el análisis de los datos.

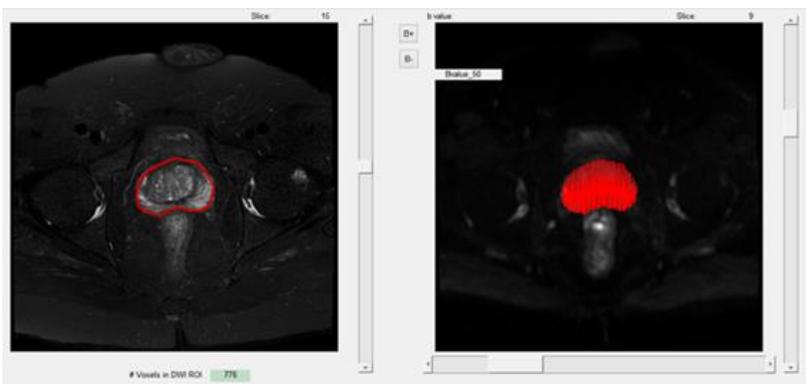


Figura 26. Selección de la glándula prostática contorneando sus bordes para la obtención de los mapas paramétricos.

### 3. Material y Método

A continuación, se muestran los mapas paramétricos en color obtenidos para los parámetros  $D$ ,  $f$  y  $D^*$  en un sujeto sin tumor (Figura 27) y en un paciente con caP (Figura 28). En la Figura 27 no se destacan áreas de restricción de la difusión. En la Figura 28 observamos en el mapa paramétrico de la difusión extravascular pura ( $D$ ) un área de restricción de la difusión afectando tanto a la porción periférica como a la central del lóbulo derecho de la glándula. Esta región de restricción se representa en rojo en comparación con el lado contralateral (en azul) que no restringe la difusión. La Figura 29 muestra las imágenes con una representación más anatómica, potenciadas en T2 (a), y la imagen potenciada en difusión (b) para el mismo paciente, donde observamos una hipointensidad de la señal en la ZT del lóbulo derecho con restricción de la difusión en relación con caP derecho.

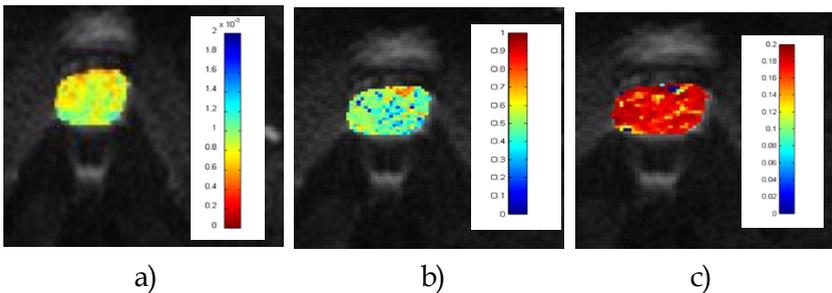


Figura 27. Mapas paramétricos en un sujeto sano. a) Mapa  $D$ , b) mapa  $f$  y c) Mapa  $D^*$ .

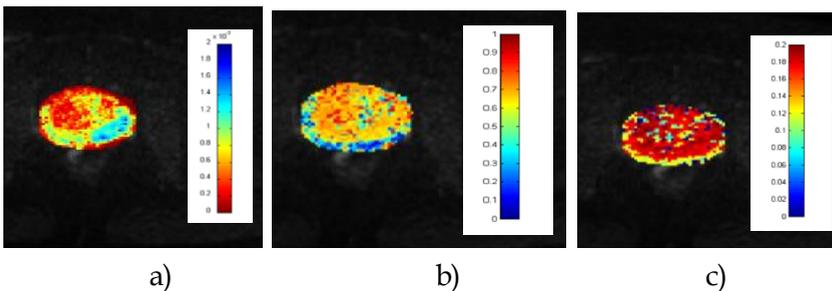


Figura 28. Mapas paramétricos en un paciente con caP. a) Mapa  $D$ , b) Mapa  $f$  y c) Mapa  $D^*$ .

### 3. Material y Método

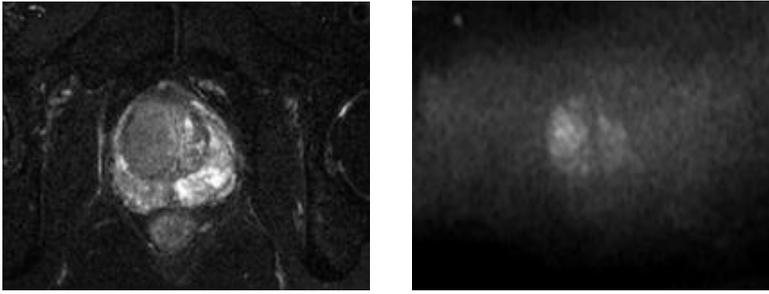


Figura 29. Imágenes anatómicas potenciadas en T2 a) y la imagen potenciada en difusión b) para el mismo paciente de la Figura 28 con tumor en ZT derecha.

#### 3.4 Estudio histológico

Todos los pacientes tenían confirmación histológica del estado de la próstata. El estudio histológico se obtuvo en 73 pacientes mediante biopsia prostática y en 23 mediante pieza de prostatectomía radical.

Con respecto a las biopsias, se realizaron de forma sistemática y con abordaje transrectal, obteniendo como mínimo entre 10 y 12 cilindros. En algunos pacientes que presentaban biopsias previas negativas (30 pacientes, 31,3%), se realizaron biopsias de saturación transperineales con un mayor número de cilindros.

Los resultados histológicos se informaron por especialistas en Anatomía Patológica en base a la ausencia o presencia de caP. En el caso de confirmación histológica de tumor, se notificó el grado Gleason acorde a la revisión de consenso de la clasificación Gleason en 2005 de la Sociedad Internacional de Patología Urogenital “2005 ISUP *modified Gleason System*” (17) . En los estudios confirmados por biopsia se registró además el número de cilindros positivos y el porcentaje de tumor positivo en el cilindro. En los estudios confirmados con prostatectomía radical se registró además el volumen tumoral de la lesión

### 3. Material y Método

dominante (*Index lesion*) y la existencia o no de invasión extraglandular.

Los resultados obtenidos de la anatomía patológica fueron 33 pacientes sin tumor y 63 pacientes con confirmación histológica de tumor. Según el grado Gleason: 6 (33 pacientes), 7 (29 pacientes, de los que 13 fueron 3+4 y 16 fueron 4+3), 8 (8 pacientes) y Gleason 9 (1 paciente). La localización de los tumores fue principalmente en la ZP (54), con sólo 9 casos en la ZT.

#### **3.5 Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo**

En este trabajo los pacientes con tumor (63) se clasificaron en función de la presencia o no de cáncer clínicamente significativo. Aunque no existe un acuerdo universal para la definición de caP clínicamente significativo. Según PI-RADS V2, el caP clínicamente significativo se define como el grado Gleason mayor o igual a 7 y / o volumen superior o igual a 0,5 cc, y/o extensión extraglandular (60).

Por tanto, se englobaron en el mismo grupo los pacientes con riesgo intermedio y riesgo alto, en total 38 pacientes considerados como caP clínicamente significativo.

El resto de pacientes con tumor (25) fueron considerados como caP clínicamente no significativo, de ellos 12 eran pacientes con riesgo bajo y 13 con riesgo muy bajo.

#### **3.6 Análisis Estadístico**

Para el análisis estadístico de esta Tesis Doctoral se han utilizado el programa estadístico SPSS 17 para Windows (*IBM Corp. Released. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY*), así como el programa estadístico R 3.0.2. (*R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical*

### 3. Material y Método

*computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*). Se ha considerado un nivel de significación  $p$ , por debajo de 0.05.

En primer lugar, se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las variables de interés en el estudio, utilizando para ello tanto herramientas gráficas como analíticas. Para las variables cuantitativas se han utilizado estimadores tanto de localización (medias como estimadores no robustos y medianas como estimadores robustos) como de dispersión (desviaciones típicas como estimadores no robustos y rangos intercuartílicos como estimadores robustos).

En el análisis de las variables de interés para cada una de las pruebas (ADC, D, D\*, f), todas ellas continuas, se han llevado a cabo pruebas de comparación de medias. Se han utilizado pruebas t de Student paramétricas de comparación de medias de dos muestras independientes en aquellos casos en que los supuestos de normalidad fueran asumibles y, en el caso de no normalidad de datos, las pruebas U de Mann-Whitney con cálculo de significación asintótica y exacta a dos colas con un grado de libertad. Para las comparaciones de características observadas en un mismo individuo se han utilizado pruebas t de Student de comparación de dos muestras emparejadas (cuando eran adecuadas las pruebas paramétricas) o su equivalente de la prueba W de Wilcoxon (cuando no podían asumirse las condiciones de aplicabilidad de la prueba paramétrica adecuada).

Para el análisis de la normalidad se han utilizado tanto pruebas gráficas (gráficos en papel probabilístico normal y diagramas de cajas) como numéricas (pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov). En todos los casos se han representado gráficamente las diferencias estadísticamente significativas.

### 3. Material y Método

La capacidad predictiva de distinguir entre varios tipos de paciente o entre las distintas zonas analizadas, para cada una de las pruebas ADC, D, D\* y f, se evaluó ajustando modelos de regresión logística univariantes. También para cada parámetro se evaluó el cambio en el AUC (*Area Under the Curve*) de la Curva ROC (*Receiver operating characteristic*, o curva de características operador-receptor) usando el test DeLong's y se calculó la sensibilidad y la especificidad del modelo atendiendo al Criterio de Youden.

Además, se construyó un modelo de regresión logística multivariante para las variables de D, D\* y f significativas y con mayor capacidad discriminatoria en el análisis univariante para un nivel de significación del 10%, utilizando en todos los casos una estrategia de selección de variables por pasos hacia atrás. Se evaluó su calibración mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, mientras que su discriminación se evaluó obteniendo el área bajo la curva ROC.

Para la realización de estos análisis estadísticos se han considerado cuatro escenarios clínicos:

- En primer lugar, se seleccionaron los pacientes con lesión visible en RM categoría PI-RADS 4 y 5 y con confirmación histológica de tumor con el objetivo de comparar los parámetros analizados intrapaciente, lado tumor frente al lado contralateral.
- En segundo lugar, se realizó una comparación de los parámetros analizados entre los pacientes con lesión en RM categoría PI-RADS 4 y 5 y con confirmación histológica de tumor frente a los pacientes sin tumor ni lesión sospechosa en RM (PI-RADS 1-3 y Gleason negativo)
- En tercer lugar, de los pacientes con lesión visible en RM categoría PI-RADS 4 y 5 y con confirmación histológica de tumor, se realizó una comparación de los parámetros

### 3. Material y Método

analizados entre los pacientes de este grupo según su agresividad tumoral (grado Gleason).

- Por último, se seleccionaron para el análisis estadístico todos los pacientes incluidos en la muestra de este estudio. Se realizó la comparación entre los valores obtenidos en las ROI para los pacientes con tumor clínicamente significativo según la guía PI-RADS V2, frente a aquellos pacientes sin criterios de tumor clínicamente significativo.

## 4. RESULTADOS



## 4. RESULTADOS

### 4.1 Comparación del lado tumor frente al lado contralateral sano en pacientes con lesión visible en RM (PI-RADS 4 y 5) con confirmación histológica

#### 4.1.1 Selección del grupo de pacientes y análisis descriptivo

Se seleccionaron los 45 pacientes con lesión visible en RM categoría PI-RADS 4 y 5 y con confirmación histológica de tumor.

La edad media fue de 64,6 estando todos los pacientes en edades comprendidas entre los 49 y 85 años. PSA medio de 9,3.

	N total	N válido	Media	Desv. estándar	Mediana	Máximo	Mínimo
Edad (años)	45	45	64,6	7,2	65	85	49
PSA (ng/ml)	45	45	9,3	7	7	36	4

Tabla 6 Análisis descriptivo de las variables edad y PSA del grupo de 45 pacientes

La confirmación histológica se obtuvo en 18 casos con pieza de prostatectomía radical y en 27 con biopsia prostática.

Total	45	( 100% )
<hr/>		
Gleason		
6	9	( 20,0% )
7	27	( 60,0% )
8	8	( 17,8% )
9	1	( 2,2% )

Tabla 7 Análisis descriptivo de grados Gleason en los 45 pacientes

## 4. Resultados

Las principales características que presentaron las lesiones o ROIs evaluadas en el estudio de RM respecto a su localización (algunas lesiones por su extensión englobaban más de una región PI-RADS) y categoría PI-RADS se detallan a continuación:

Total			Total		
Total	45	( 100% )	Total	45	( 100% )
Zona			Regiones PIRADS		
Periférica	36	( 80,0% )	1a	3	( 6,7% )
Transición	9	( 20,0% )	2a	2	( 4,4% )
PIRADS			3a	0	( 0,0% )
1	0	( 0,0% )	4a	0	( 0,0% )
2	0	( 0,0% )	5a	7	( 15,6% )
3	0	( 0,0% )	6a	2	( 4,4% )
4	20	( 44,4% )	1p	6	( 13,3% )
5	25	( 55,6% )	2p	5	( 11,1% )
Nº de regiones PIRADS			3p	10	( 22,2% )
1	21	( 46,7% )	4p	9	( 20,0% )
2	9	( 20,0% )	5p	10	( 22,2% )
3	4	( 8,9% )	6p	10	( 22,2% )
4	4	( 8,9% )	7p	10	( 22,2% )
5	4	( 8,9% )	8p	15	( 33,3% )
8	1	( 2,2% )	9p	14	( 31,1% )
9	1	( 2,2% )	10p	11	( 24,4% )
10	1	( 2,2% )			

Tabla 8. Análisis descriptivo de los datos obtenidos en RM de los 45 pacientes. PI-RADS (*Prostate Imaging and Reporting and Data System*)

## 4. Resultados

### 4.1.2 Estudio comparativo de los parámetros

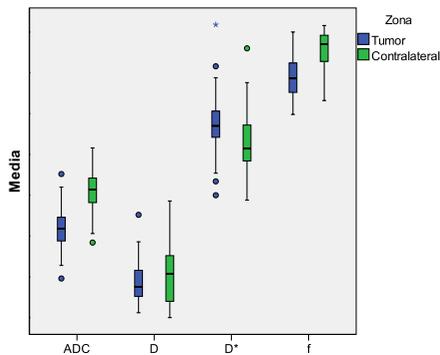
La comparación de los valores obtenidos para los distintos parámetros del lado con tumor frente al contralateral sano fue:

#### 4.1.2.1 Valor Medio

La media fue significativamente distinta para todos los parámetros analizados, excepto el parámetro D.

	Tumor	Contralateral	p
Total	45	45	-
ADC Media			
Media (DT)	0,98 (0,36)	1,88 (0,58)	<0,001
D Media			
Media (DT)	0,42 (0,21)	0,49 (0,30)	0,095
D* Media			
Media (DT)	17,14 (26,22)	8,31 (11,1)	0,032
f Media			
Media (DT)	41,07 (13,90)	64,73 (18,31)	<0,001

Tabla 9. Comparación entre ambos lados para el estadístico descriptivo media de los parámetros ADC, D y D\* ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), y f (%) del grupo de 45 pacientes



Gráfica 1. Diagrama de cajas comparativa entre grupos de la variable media de los parámetros

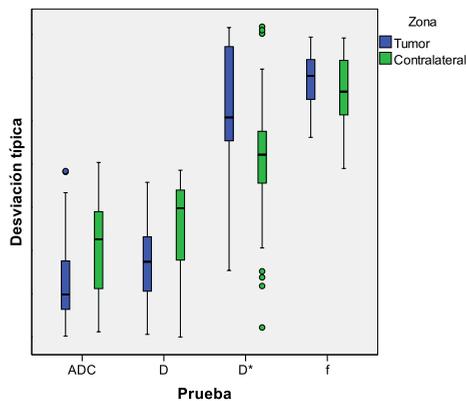
## 4. Resultados

### 4.1.2.2 Desviación típica

La desviación típica fue significativamente distinta para todos los parámetros analizados, excepto el parámetro f.

	Tumor	Contralateral	p
Total	45	45	-
ADC Desviación Típica			
Media (DT)	0,20 (0,16)	0,31 (0,26)	0,002
D Desviación Típica			
Media (DT)	0,21 (0,10)	0,34 (0,17)	<0,001
D* Desviación Típica			
Media (DT)	21,05 (22,48)	8,88 (18,11)	0,001
f Desviación Típica			
Media (DT)	20,22 (7,57)	18,06 (10,38)	0,304

Tabla 10. Comparación entre ambos lados para la desviación típica de los parámetros ADC, D y D\* ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), y f (%) del grupo de 45 pacientes



Gráfica 2. Diagrama de cajas comparativa entre grupos de la desviación típica de los parámetros

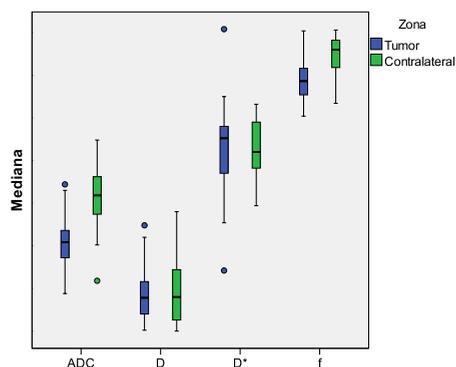
## 4. Resultados

### 4.1.2.3 Mediana

En ADC y f se observan diferencias significativas para el valor de la mediana.

	Tumor	Contralateral	P
Total	45	45	-
ADC Mediana			
Media (DT)	0,94 (0,35)	1,87 (0,57)	<0,001
D Mediana			
Media (DT)	0,42 (0,20)	0,47 (0,37)	0,347
D* Mediana			
Media (DT)	9,77 (29,39)	5,11 (4,32)	0,299
f Mediana			
Media (DT)	39,71 (17,99)	65,56 (27,73)	<0,001

Tabla 11. Comparación entre ambos lados para la mediana de los parámetros ADC, D y D\* ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), y f (%) del grupo de 45 pacientes



Gráfica 3. Diagrama de cajas comparativa entre grupos de la variable mediana de los parámetros

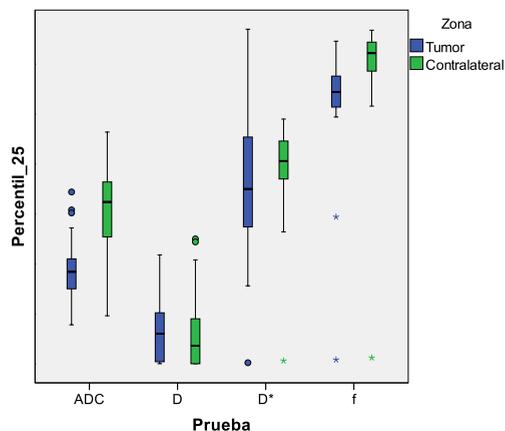
## 4. Resultados

### 4.1.2.4 Percentil P<sub>25</sub>

ADC y f ofrecían diferencias significativas entre ambos lados a nivel estadístico. No se observaron diferencias significativas en los parámetros D y D\*.

	Tumor	Contralateral	P
Total	45	45	-
ADC Percentil 25			
Media (DT)	0,83 (0,32)	1,66 (0,54)	<0,001
D Percentil 25			
Media (DT)	0,25 (0,22)	0,24 (0,31)	0,829
D* Percentil 25			
Media (DT)	5,82 (20,66)	2,74 (1,75)	0,326
f Percentil 25			
Media (DT)	25,37 (13,65)	53,47 (25,55)	<0,001

Tabla 12. Comparación entre ambos lados para el percentil P<sub>25</sub> de los parámetros ADC, D y D\* ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) , y f (%) del grupo de 45 pacientes



Gráfica 4. Diagrama de cajas comparativa entre grupos de la variable P<sub>25</sub> de los parámetros

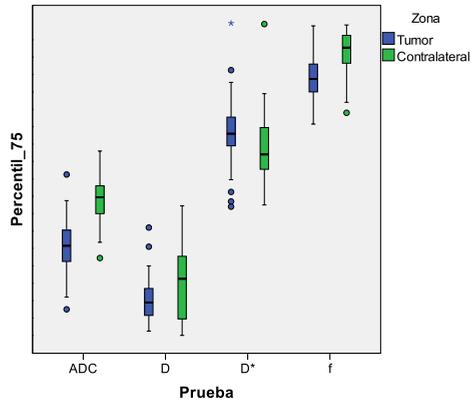
## 4. Resultados

### 4.1.2.5 Percentil P<sub>75</sub>

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos lados para los parámetros ADC, D y f. El parámetro D\* no mostró diferencias.

	Tumor	Contralateral	p
Total	45	45	-
ADC Percentil 75			
Media (DT)	1,11 (0,41)	2,11(0,66)	<0,001
D Percentil 75			
Media (DT)	0,57 (0,18)	0,72(0,18)	0,028
D* Percentil 75			
Media (DT)	20,03 (30,94)	13,01 (24,16)	0,215
f Percentil 75			
Media (DT)	56,22 (19,99)	77,65 (17,80)	<0,001

Tabla 13. Comparación entre ambos lados para el percentil P<sub>75</sub> de los parámetros ADC,D y D\* ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), y f (%) del grupo de 45 pacientes



Gráfica 5. Diagrama de cajas comparativa entre grupos de la variable P<sub>75</sub> de los parámetros

## 4. Resultados

### 4.1.3 Cálculo de las curvas ROC para cada parámetro

#### 4.1.3.1 Cálculo curvas ROC del ADC

En todas las medidas realizadas para el parámetro ADC (media, Desviación típica, Mediana, Percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$ ) se observó que existían diferencias estadísticamente significativas entre la medida en el lado del tumor y la medida contralateral.

Para el análisis del ADC comparando el lado tumor y el lado contralateral, las curvas ROC mostraron en general unos valores discriminativos excelentes (mayores de 0.8 para todas las mediadas excepto la desviación típica).

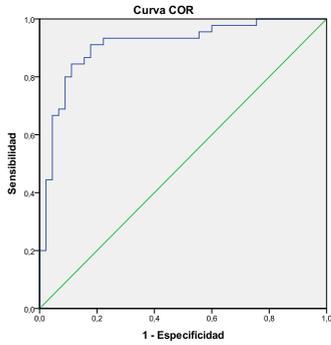
	Área bajo curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad
ADC Media	0,910	1,16	91,11%	82,22%
ADC Desv. típica	0,685	0,21	64,44%	75,56%
ADC Mediana	0,914	1,26	88,89%	88,89%
ADC Percentil 25	0,905	1,10	88,89%	88,89%
ADC Percentil 75	0,916	1,30	93,33%	77,78%

Tabla 14. Datos de la curva ROC realizada para las variables del ADC

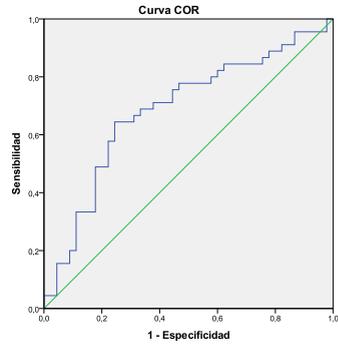
De todas las variables analizadas con el ajuste monoexponencial ADC, la que presentó una mayor capacidad discriminatoria fue el percentil  $P_{75}$ , con un AUC ROC de 0,916.

## 4. Resultados

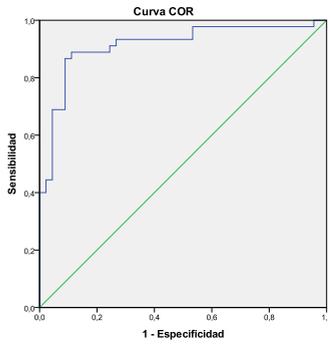
ADC Media



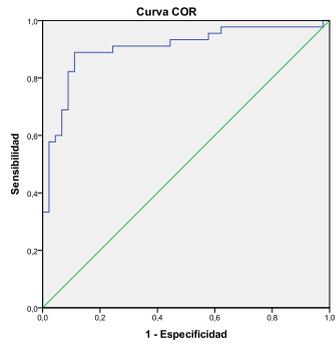
ADC Desviación típica



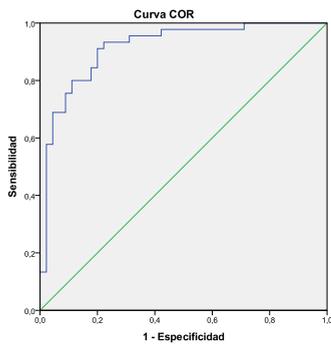
ADC Mediana



ADC Percentil 25



ADC Percentil 75



Gráficas 6. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro ADC

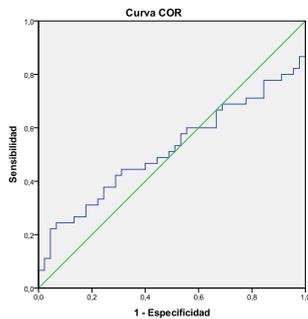
## 4. Resultados

### 4.1.3.2 Calculo curvas ROC de D

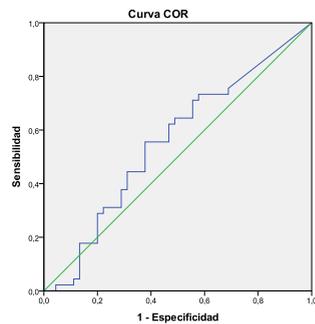
La capacidad discriminativa del parámetro D fue mucho menor para todas sus medidas, como puede observarse en las curvas ROC.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad
D Media	0,582	0,49	46,67%	77,78%
D Desviación típica	0,742	0,33	55,56%	86,67%
D Mediana	0,518	0,65	24,44%	93,33%
D Percentil 25	0,556	0,38	55,56%	62,22%
D Percentil 75	0,368	0,38	93,33%	22,22%

Tabla 15. Datos de la curva ROC realizada para las variables de D

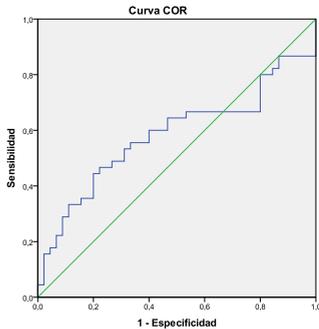


D Media

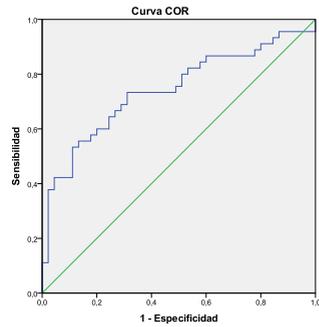


D Desviación típica

## 4. Resultados

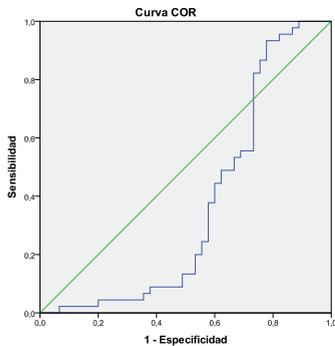


D Mediana



D Percentil 25

D Percentil 75



Gráficas 7. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro D

### 4.1.3.3 Calculo curvas ROC de D\*

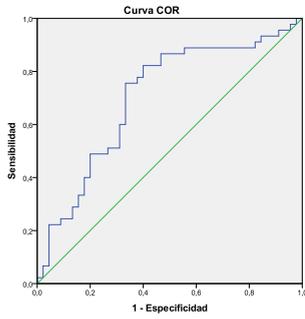
La media y la desviación típica obtuvieron un AUC superior a 0,7 y, por tanto, su capacidad discriminatoria es aceptable. El resto de variables obtuvieron unos valores inferiores.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad
D* Media	0,703	4,55	82,22%	60,00%
D* Desviación típica	0,753	4,29	84,44%	66,67%
D* Mediana	0,547	3,03	60,00%	62,22%
D* Percentil 25	0,601	1,95	77,78%	55,56%
D* Percentil 75	0,661	4,40	77,78%	57,78%

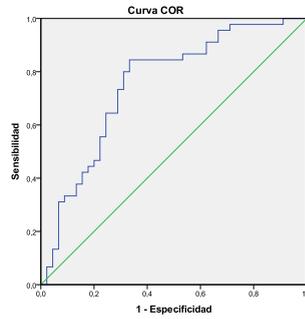
Tabla 16. Datos de la curva ROC realizada para las variables del D\*

## 4. Resultados

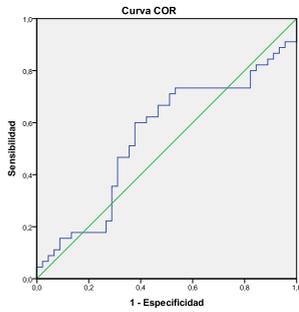
D\* Media



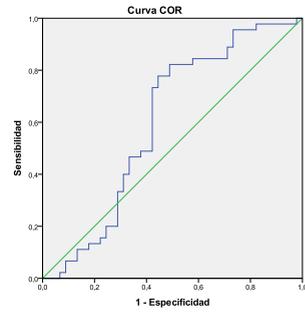
D\* Desviación típica



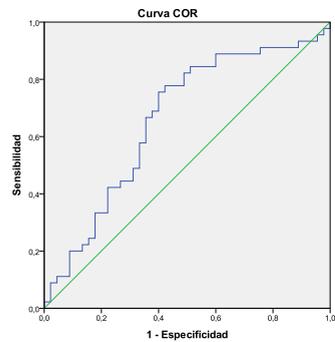
D\* Mediana



D\* Percentil 25



D\* Percentil 75



Gráficas 8. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro D\*

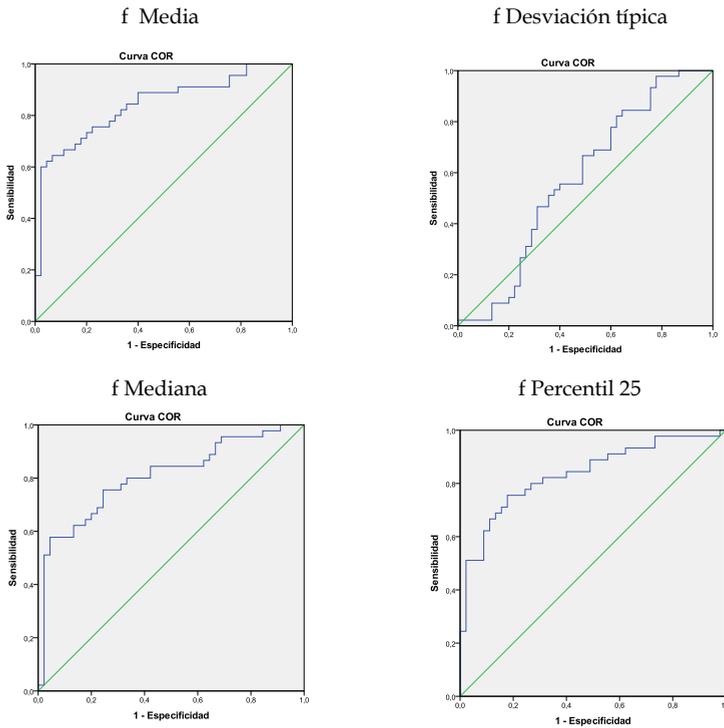
## 4. Resultados

### 4.1.3.4 Calculo curvas ROC de f

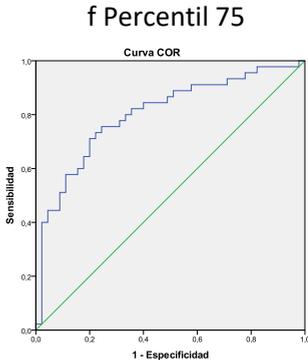
El parámetro  $f$ , presentó mejores valores de sensibilidad y especificidad que el resto de los parámetros del modelo biexponencial. Sin embargo, dichos valores fueron peores que los obtenidos con el modelo monoexponencial ADC.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad
f Media	0,840	59,91	64,44%	93,33%
f Desviación típica	0,696	12,33	84,44%	35,56%
f Mediana	0,805	67,20	57,78%	95,56%
f Percentil 25	0,836	35,10	75,56%	82,22%
f Percentil 75	0,802	70,94	75,56%	75,56%

Tabla 17. Datos de la curva ROC realizada para las variables de  $f$



## 4. Resultados



Gráficas 9. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro f

### 4.1.3.5 Comparativa de las curvas ROC de los parámetros

En conclusión para este análisis, los valores del modelo monoexponencial ADC en el cáncer fueron significativamente menores en comparación con la zona contralateral sana ( $p < 0,001$ ). El modelo biexponencial mostró también diferencias significativas entre el cáncer y el tejido de la zona contralateral para alguna de las medidas.

Las curvas ROC demostraron una alta sensibilidad y especificidad para todas las variables calculadas, obteniéndose la mayor AUC con las variables derivadas del modelo monoexponencial ADC.

### 4.1.4 Análisis Multivariado para comparar el modelo biexponencial (D, D\* y f) frente al monoexponencial (ADC)

#### 4.1.4.1 Modelo monoexponencial, ADC:

Para determinar qué variables del parámetro ADC permiten predecir la zona con tumor del paciente se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables consideradas para un nivel de significación del 10%. Se observó

#### 4. Resultados

que todas las variables tienen una alta capacidad discriminatoria entre las zonas.

ADC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Tumor	Contralateral	Modelo univariante		
			OR	IC(95%)	P
Total	45 (50%)	45 (50%)			
Media ADC			0,021	0,005	0,090 <0,001
Media (DT)	0,98 (0,36)	1,88 (0,58)			
Mediana (RI)	0,87 (0,76-1,10)	1,91 (01,46-2,13)			
Desviac. típica ADC			0,047	0,003	0,835 0,037
Media (DT)	0,20 (0,16)	0,31 (0,26)			
Mediana (RI)	0,15 (0,13-0,21)	0,25(0,16-0,34)			
Mediana ADC			0,023	0,005	0,094 <0,001
Media (DT)	0,94 (0,35)	1,87 (0,57)			
Mediana (RI)	0,85 (0,70-1,08)	1,92 (1,38-2,15)			
Percentil 25 ADC			0,018	0,004	0,084 <0,001
Media (DT)	0,83 (0,32)	1,66 (0,54)			
Mediana (RI)	0,79 (0,59-0,93)	1,76 (1,28-1,97)			
Percentil 75 ADC			0,026	0,006	0,105 <0,001
Media (DT)	1,11 (0,66)	2,11(0,66)			
Mediana (RI)	0,98 (0,84-1,24)	2,15 (1,65-2,41)			

Tabla 18. Modelo de Regresión Logística univariada para las variables del ADC

Del análisis de las curvas ROC de cada variable, se pudo observar que el percentil  $P_{75}$  era el que presentaba una mayor capacidad discriminatoria (AUC ROC de 0,92). No obstante, todas estas variables hacen referencia a la medida del ADC y, por lo tanto, pueden ser variables correlacionadas. Al analizar la correlación entre estas variables se observó que la variable percentil  $P_{75}$  está fuertemente relacionada con todas las demás variables y, por tanto, no debe plantearse un análisis de regresión múltiple con estas variables debido a la colinealidad existente.

## 4. Resultados

### Correlaciones

		ADC Media	ADC Deviación Típica	ADC Mediana	ADC Percentil 25	ADC Percentil 75
ADC Media	Correlac. Pearson	1	,408**	,992**	,964**	,981**
	Sig. (bilateral)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	90	90	90	90	90
ADC Deviación Típica	Correlac. Pearson	,408**	1	,326**	0	,573**
	Sig. (bilateral)	<0,001		0,002	0,127	<0,001
	N	90	90	90	90	90
ADC Mediana	Correlac. Pearson	,992**	,326**	1	,980**	,957**
	Sig. (bilateral)	<0,001	0,002		<0,001	<0,001
	N	90	90	90	90	90
ADC Percentil 25	Correlac. Pearson	,964**	0	,980**	1	,897**
	Sig. (bilateral)	<0,001	0,127	<0,001		<0,001
	N	90	90	90	90	90
ADC Percentil 75	Correlac. Pearson	,981**	,573**	,957**	,897**	1
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	N	90	90	90	90	90

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 19. Coeficiente de Correlación de Pearson entre variables de ADC

#### 4.1.4.2 Modelo biexponencial, D, D\* y f :

##### 4.1.4.2.1 Valor de D:

En el modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables consideradas para un nivel de significación del 10%, sólo se observó una capacidad discriminadora estadísticamente significativa en las variables desviación típica y percentil P<sub>75</sub>.

## 4. Resultados

D (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Tumor	Contralateral	Modelo univariante			
			OR	IC(95%)	p	
Total	45 (50%)	45 (50%)				
Media D			0,268	0,043	1,647	0,155
Media (DT)	0,42 (0,21)	0,49 (0,30)				
Mediana (RI)	0,38 (0,33-0,48)	0,47 (0,29-0,59)				
Desviación típica D			0,001	0,000	0,035	<0,001
Media (DT)	0,21 (0,10)	0,34 (0,17)				
Mediana (RI)	0,21 (0,15-0,25)	0,34 (0,21-0,44)				
Mediana D			0,550	0,132	2,284	0,410
Media (DT)	0,42 (0,20)	0,47 (0,37)				
Mediana (RI)	0,41 (0,27-0,52)	0,42 (0,23-0,61)				
Percentil 25 D			1,154	0,244	5,462	0,857
Media (DT)	0,25 (0,22)	0,24 (0,31)				
Mediana (RI)	0,24 (0,00-0,37)	0,13 (0,00-0,34)				
Percentil 75 D			0,197	0,043	0,913	0,038
Media (DT)	0,72 (0,18)	0,57 (0,18)				
Mediana (RI)	0,56 (0,46-0,66)	0,71 (0,42-0,90)				

Tabla 20. Modelo de Regresión Logística univariada para las variables de D

Además, el índice de correlación de Pearson entre las variables fue inferior a 0,8 y, por tanto, no se pudo asegurar la colinealidad de las variables. Es por ello que se pudieron utilizar las dos variables (D Desviación típica y D Percentil P<sub>75</sub>) para un análisis multivariado.

## 4. Resultados

Correlaciones

		D Desviación Típica	D Percentil 75
D Desviación Típica	Correlación de Pearson	1	0,614**
	Sig. (bilateral)		<0,001
	N	90	90
D Percentil 75	Correlación de Pearson	0,614**	1
	Sig. (bilateral)	<0,001	
	N	90	90

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 21. Coeficientes de Correlación de Pearson entre 2 variables de D

### 4.1.4.2.2 Valor de D\*:

Del análisis mediante regresión logística univariado de las variables de D\*, se pudo observar que tanto la media como la desviación típica, con un p-valor estadísticamente significativo para el OR, tienen una capacidad discriminatoria entre ambas zonas. Además, el índice de correlación de Pearson entre las variables fue inferior a 0,8 y, por tanto, no se puede asegurar la colinealidad de las variables. Es por ello que se pudieron utilizar las dos variables (D\* media y D\* desviación típica) para un análisis multivariado.

## 4. Resultados

D* (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Tumor	Contralateral	Modelo univariante			
			OR	IC(95%)	p	
Total	45 (50%)	45 (50%)				
Media D*			1,047	1,002	1,093	0,039
Media (DT)	17,14 (26,22)	8,31 (11,1)				
Mediana (RI)	10,47(5,92-15,74)	3,45(2,52-10,92)				
Desviación típica D*			1,033	1,007	1,060	0,012
Media (DT)	21,05 (22,48)	8,88 (18,11)				
Mediana (RI)	10,29(5,3-31,09)	2,43(0,51-6,95)				
Mediana D*			1,023	0,959	1,091	0,495
Media (DT)	9,77 (29,39)	5,11 (4,32)				
Mediana (RI)	3,49(2,22-6,63)	2,75(2,35-8,49)				
Percentil 25 D*			1,030	0,937	1,132	0,544
Media (DT)	5,82 (20,66)	2,74 (1,75)				
Mediana (RI)	1,86(1,42-2,64)	2,26(1,99-2,57)				
Percentil 75 D*			1,011	0,992	1,031	0,269
Media (DT)	0,72 (0,18)	13,01 (24,16)				
Mediana (RI)	11,62(5,32-21,39)	3,55(2,78-14,78)				

Tabla 22. Modelo de Regresión Logística univariada para las variables de D\*

### Correlaciones

		D* Media	D* Desviación típica
D* Media	Correlación de Pearson	1	0,680**
	Sig. (bilateral)		<0,001
	N	90	90
D* Desviación típica	Correlación de Pearson	0,680**	1
	Sig. (bilateral)	<0,001	
	N	90	90

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 23. Coeficientes de Correlación de Pearson entre 2 variables de D\*

## 4. Resultados

### 4.1.4.2.3 Valor de f:

Del análisis de regresión logística univariado de las variables de f se observó que, excepto la desviación típica, todas las variables presentan una capacidad discriminativa entre los grupos estadísticamente significativa.

f (%)	Tumor	Contralateral	Modelo univariante		
			OR	IC(95%)	p
Total	45 (50%)	45 (50%)			
Media f			0,919	0,887	0,952 <0,001
Media (DT)	41,07 (13,90)	64,73 (18,31)			
Mediana (RI)	40,6(31,36-49,08)	66,76(51,72-78,93)			
Desviación típica f			1,027	0,980	1,076 0,260
Media (DT)	20,22 (7,57)	18,06 (10,38)			
Mediana (RI)	20,6(15,04-25,15)	17,72(10,92-25,08)			
Mediana f			0,946	0,924	0,969 <0,001
Media (DT)	39,71 (17,99)	65,56 (27,73)			
Mediana (RI)	36,99(25,62-48,23)	75,62(49,74-84,94)			
Percentil 25 f			0,931	0,902	0,960 <0,001
Media (DT)	25,37 (13,65)	53,47 (25,55)			
Mediana (RI)	24,03(15,82-31,68)	53,2(35,2-72,81)			
Percentil 75 f			0,945	0,921	0,970 <0,001
Media (DT)	56,22 (19,99)	77,65 (17,80)			
Mediana (RI)	55,33(42,42-68,91)	84,86(72,98-90,15)			

Tabla 24. Modelo de Regresión Logística univariada para las variables de f

En el caso de f, tras analizar el área bajo la curva ROC, el descriptivo de la media es la variable con un mayor poder discriminatorio (AUC ROC de 0,84).

Al analizar el Índice de correlación de Pearson de la media de f con el resto de las variables de f se observó que este índice es superior a 0,8 y, por tanto, existe colinealidad entre las variables lo que no nos permitió realizar un análisis de regresión múltiple con varias variables de f.

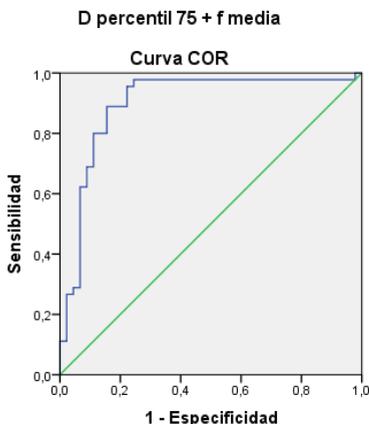
## 4. Resultados

### 4.1.4.2.4 Modelo Multivariado con las variables de IVIM

Si se construye un modelo multivariado con las variables del modelo biexponencial ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) se obtiene que el modelo que mejor discrimina es la combinación del percentil  $P_{75}$  de  $D$  y la media de  $f$ , con un AUC ROC de 0,9.

	Modelo univariante				Modelo multivariante		
	OR	IC(95%)		p	OR	IC(95%)	p
Desviación típica $D$	0,001	0,000	0,035	<0,001			0,994
Percentil 75 $D$	0,197	0,043	0,913	0,038	0,023	0,003	0,211
Media $D^*$	1,047	1,002	1,093	0,039			0,196
Desviación típica $D^*$	1,033	1,007	1,060	0,012			0,466
Media $f$	0,919	0,887	0,952	<0,001	0,902	0,868	0,939

Tabla 25. Resumen de los resultados de los modelos univariante y multivariante con las variables de los parámetros  $D$ ,  $D^*$  y  $f$  del modelo biexponencial



Gráfica10. Curva ROC de la combinación del percentil  $P_{75}$  de  $D$  y la media de  $f$

## 4. Resultados

### 4.2 Comparación de Grupo 1: tumor en pacientes con lesión visible en RM (PI-RADS 4 y 5) con confirmación histológica frente a Grupo 2: pacientes sin tumor (PI-RADS 1-3 y Gleason negativo)

#### 4.2.1 Selección del grupo de pacientes y análisis descriptivo

El descriptivo del grupo 1 se realizó en el apartado 4.1.1.

A continuación, se detalla el descriptivo para el grupo 2, pacientes sin tumor y sin lesión sospechosa en RM

Se seleccionaron los 31 pacientes sin tumor, es decir, PI-RADS 1-3 y Gleason negativo en la biopsia.

Los pacientes de este grupo tuvieron edades comprendidas entre los 48 y los 80 años, siendo la media de edad de 60 años.

EDAD ( años)						
N total	N válido	Media	Desviación estándar	Mediana	Máximo	Mínimo
31	31	60,23	6,53	60,00	80,00	48,00

Tabla 26. Análisis descriptivo de variable edad del grupo de 31 pacientes

Los pacientes presentaron un PSA medio de 7,96.

PSA (ng/ml)						
N total	N válido	Media	Desviación estándar	Mediana	Máximo	Mínimo
31	31	7,96	5,05	5,90	22,00	4,00

Tabla 27. Análisis descriptivo de variable PSA del grupo de 31 pacientes

Las principales características que presentaron las lesiones o ROIs evaluadas en el estudio de RM respecto a su localización (algunas lesiones por su extensión englobaban más de una región PI-RADS) y categoría PI-RADS se detallan a continuación:

## 4. Resultados

		Total				Total			
Total	96	(	100%	)	Total	96	(	100%	)
<b>PIRADS</b>				<b>Región PIRADS</b>					
1	22	(	71,00%	)	1a	0	(	0,00%	)
2	7	(	22,60%	)	2a	0	(	0,00%	)
3	2	(	6,50%	)	3a	0	(	0,00%	)
4	0	(	0,00%	)	4a	0	(	0,00%	)
5	0	(	0,00%	)	5a	0	(	0,00%	)
<b>Nº de regiones PIRADS</b>				6a					
1	30	(	96,80%	)	1p	3	(	9,70%	)
2	1	(	3,20%	)	2p	1	(	3,20%	)
<b>Zona</b>				3p					
Periférica	31	(	100,00%	)	4p	4	(	12,90%	)
Transición	0	(	0,00%	)	5p	4	(	12,90%	)
				6p					
				7p					
				8p					
				9p					
				10p					

Tabla 28. Análisis descriptivo de los datos obtenidos en RM de los 31 pacientes. PIRADS (*Prostate Imaging and Reporting and Data System*)

### 4.2.2 Estudio comparativo de los parámetros y curvas ROC

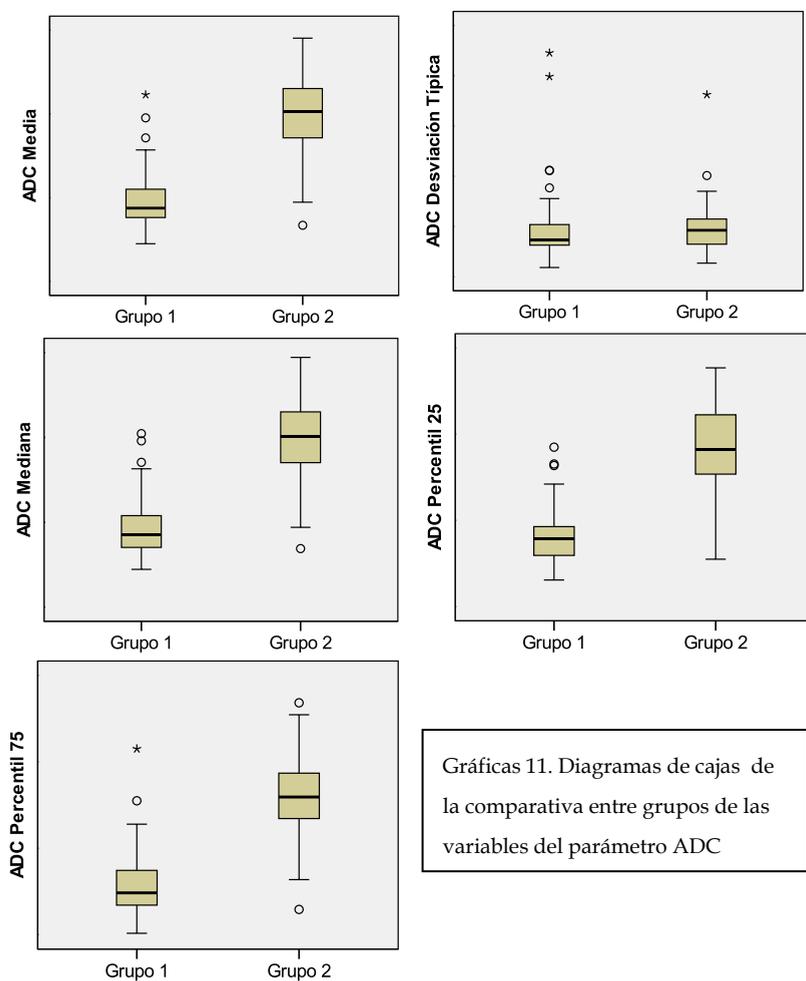
#### 4.2.2.1 Valor de ADC

Se utilizaron pruebas de comparación de medias para estudiar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las distintas variables del parámetro ADC entre los dos grupos de pacientes analizados. Se observó que, excepto para la desviación típica, se aprecian diferencias estadísticamente significativas en todas las variables estudiadas.

## 4. Resultados

Tumor	Grupo 1	Grupo 2	P
ADC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> )	Media (DT)	Media(DT)	
Media ADC	0,97 (0,36)	1,97 (0,53)	<0,001
Desviación Típica ADC	0,20 (0,16)	0,21 (0,13)	0,925
Mediana ADC	0,94 (0,35)	1,97 (0,54)	<0,001
Percentil 25 ADC	0,83 (0,32)	1,83 (0,54)	<0,001
Percentil 75ADC	1,11 (0,41)	2,11 (0,52)	<0,001

Tabla 29. Comparación entre grupos de los estadísticos del ADC



#### 4. Resultados

Se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de ADC considerados para un nivel de significación del 10% con la finalidad de determinar qué variables de la métrica ADC permiten discriminar entre los pacientes de ambos grupos.

Pudo observarse en este análisis que tanto la media, la mediana y los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$  son variables que permiten diferenciar entre pacientes de ambos grupos.

ADC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Grupo		Modelo univariante		
	Grupo 1	Grupo 2	OR	IC(95%)	p
Total	45 (59,2%)	31 (40,8%)			
Media ADC			57,625	11,099 299,175	<0,001
Media (DT)	0,97 (0,36)	1,97 (0,53)			
Mediana (RI)	0,87 (0,76-1,10)	2,03 (1,69-2,32)			
Desviación típica ADC			1,163	0,053 25,284	0,924
Media (DT)	0,20 (0,16)	0,21 (0,13)			
Mediana (RI)	0,15(0,13-0,18)	0,18 (0,13-0,24)			
Mediana ADC			60,269	11,471 316,660	<0,001
Media (DT)	0,94 (0,35)	1,97 (0,54)			
Mediana (RI)	0,85 (0,70-1,08)	2,01 (1,68-2,30)			
Percentil 25 ADC			67,015	12,259 366,331	<0,001
Media (DT)	0,83 (0,32)	1,83 (0,54)			
Mediana (RI)	0,79 (0,50-0,93)	1,82 (1,51-2,23)			
Percentil 75 ADC			47,411	9,562 235,075	<0,001
Media (DT)	1,11 (0,41)	2,11 (0,52)			
Mediana (RI)	0,98 (0,84-1,24)	2,09 (1,79-2,38)			

Tabla 30. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables del ADC

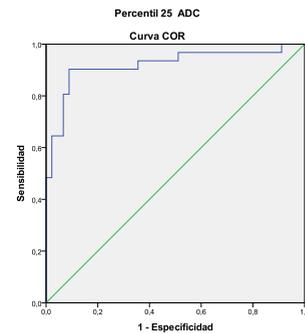
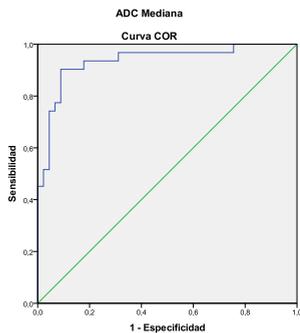
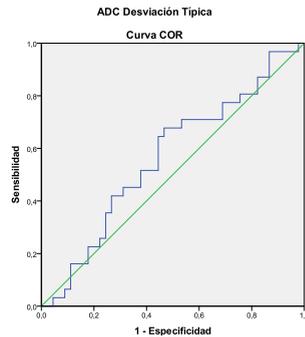
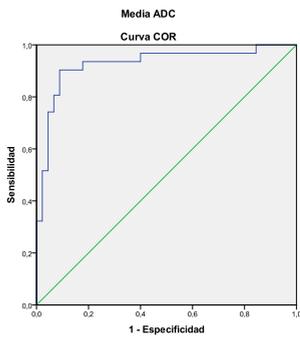
## 4. Resultados

### Calculo curvas ROC del ADC

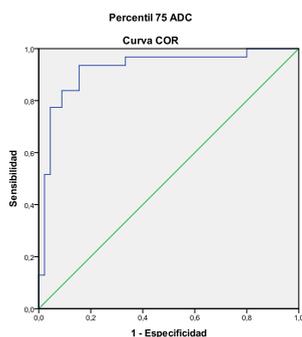
Para seleccionar la variable del modelo monoexponencial ADC que presenta un mayor poder discriminativo entre ambos grupos se empleó el área debajo de la curva (AUC) ROC de cada una de ellas.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo negativo
ADC					
Media	0,927	1,41	90,32%	91,11%	70,18%
Desviación típica	0,564	0,15	67,74%	53,33%	29,25%
Mediana	0,935	1,34	90,32%	91,11%	70,18%
Percentil 25	0,920	1,23	90,32%	91,11%	70,18%
Percentil 75	0,923	1,52	93,55%	84,44%	76,59%

Tabla 31. Datos de la curva ROC realizada para las variables del ADC



## 4. Resultados



Gráficas 12. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro ADC

Se observa que en el caso del modelo monoexponencial, tanto la media como la mediana y los otros dos percentiles estudiados presentan una capacidad discriminativa excepcional con valores para el área bajo la curva ROC superiores a 0,9. De ellas, la variable con mayor capacidad discriminativa entre grupos es la mediana.

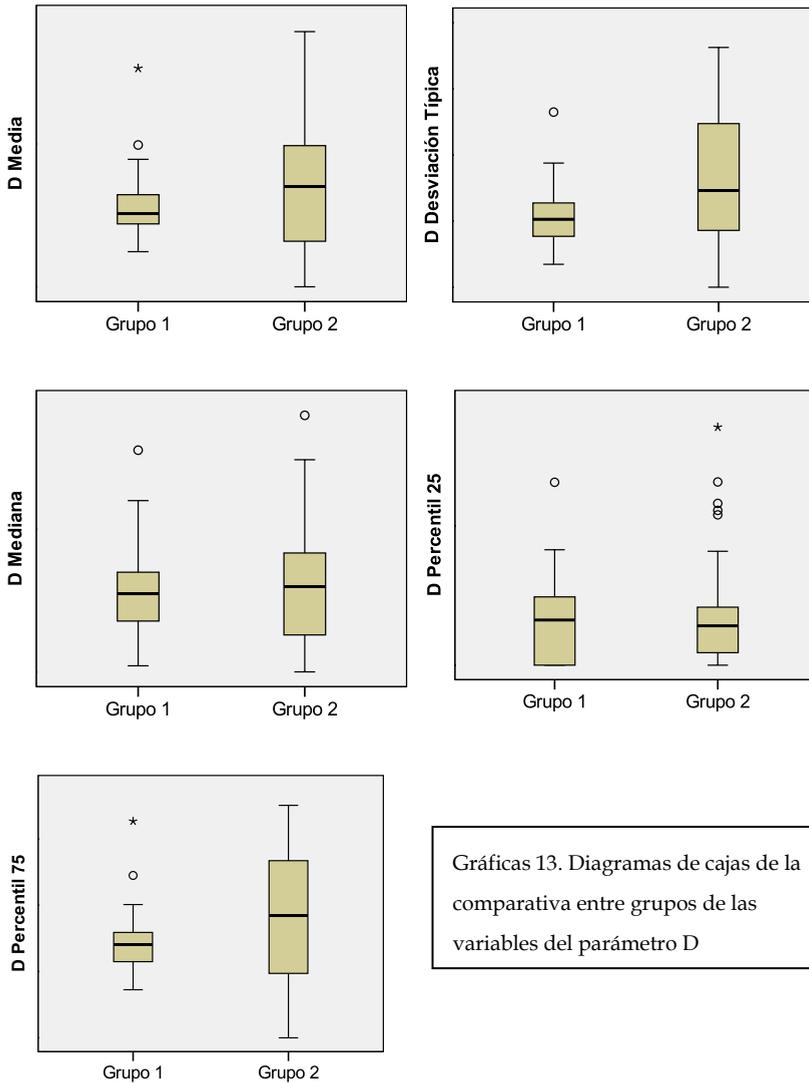
### 4.2.2.2 Valor de D

Repetiendo el proceso para comparar las medias de las distribuciones de cada una de las variables del parámetro D, se detectó que sólo se observan diferencias significativas entre las medias de la desviación típica de cada uno de los grupos.

D ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Grupo 1	Grupo 2	P
	Media (DT)	Media(DT)	
Media D	0,41 (0,17)	0,52 (0,32)	0,090
Desviación Típica D	0,21 (0,96)	0,33 (0,20)	0,006
Mediana D	0,42 (0,21)	0,46 (0,36)	0,548
Percentil 25 D	0,25 (0,22)	0,30 (0,33)	0,409
Percentil 75 D	0,57 (0,18)	0,73 (0,41)	0,050

Tabla 32. Comparación entre grupos de los estadísticos de D

## 4. Resultados



Gráficas 13. Diagramas de cajas de la comparativa entre grupos de las variables del parámetro D

Para identificar qué variables del parámetro D permiten diferenciar entre pacientes del grupo 1 y pacientes del grupo 2, se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de D consideradas para un nivel de significación del 10%.

## 4. Resultados

D ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Grupo		Modelo univariante			
	Grupo 1	Grupo 2	OR	IC(95%)	p	
Total	45 (59,2%)	31 (40,8%)				
Media D			6,332	0,879	45,622	0,067
Media (DT)	0,41 (0,17)	0,52 (0,32)				
Mediana (RI)	0,38 (0,33-0,48)	0,53 (0,23-0,76)				
Desviación típica D			171,681	4,862	6062,222	0,005
Media (DT)	0,21 (0,96)	0,33 (0,20)				
Mediana (RI)	0,21 (0,15-0,25)	0,29 (0,16-0,50)				
Mediana D			1,749	0,341	8,982	0,503
Media (DT)	0,42 (0,21)	0,46 (0,36)				
Mediana (RI)	0,41 (0,27-0,52)	0,45 (0,17-0,67)				
Percentil 25 D			2,051	0,377	11,161	0,406
Media (DT)	0,25 (0,22)	0,30 (0,33)				
Mediana (RI)	0,24 (0,00-0,37)	0,21 (0,05-0,32)				
Percentil 75 D			6,151	1,199	31,563	0,029
Media (DT)	0,57 (0,18)	0,73 (0,41)				
Mediana (RI)	0,56 (0,46-0,64)	0,74 (0,36-1,08)				

Tabla 33.  
Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de D

Puede observarse en este análisis que tanto la desviación típica como el percentil  $P_{75}$  son variables que permiten diferenciar entre ambos grupos de pacientes.

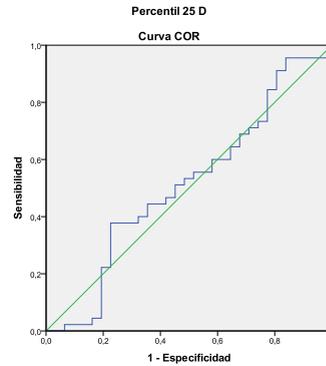
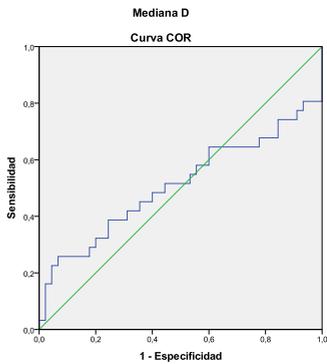
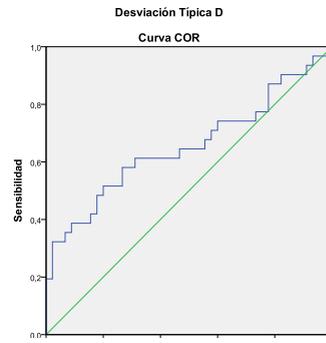
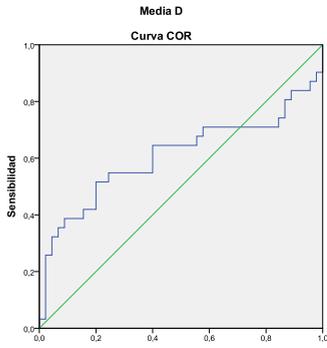
### Calculo curvas ROC de D

No obstante, se analizaron las curvas ROC para cada una de las variables de D con el fin de determinar qué variable ofrece una mayor capacidad discriminatoria.

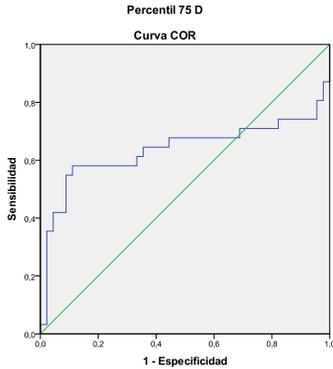
## 4. Resultados

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	VPN
Media	0,609	0,51	51,61%	80,00%	29,25%
Desviación típica	0,654	0,28	51,61%	80,00%	29,25%
Mediana	0,509	0,65	25,81%	93,33%	23,93%
Percentil 25	0,513	0,32	37,78%	77,42%	23,73%
Percentil 75	0,636	0,72	58,06%	88,89%	34,64%

Tabla 34. Datos de la curva ROC realizada para las variables de D



## 4. Resultados



Gráficas 14. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro D

Puede observarse que, aunque la variable desviación típica presenta un mayor poder predictivo, este se sitúa por debajo de lo aceptable en una prueba diagnóstica ya que su área bajo la curva ROC es inferior a 0,7.

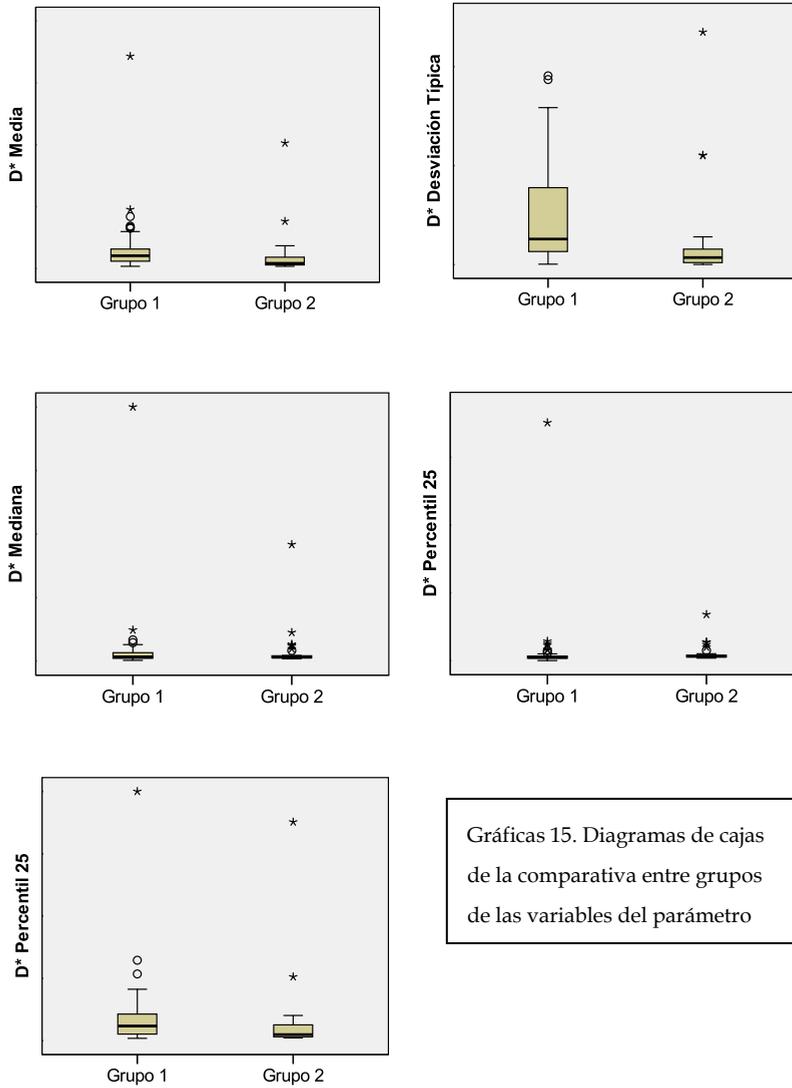
### 4.2.2.3 Valor de $D^*$

Al comparar las medias entre ambos grupos de las variables relativas a  $D^*$  se evidenció que sólo se observan diferencias significativas a nivel estadístico para la desviación típica.

$D^*$ ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Grupo 1	Grupo 2	P
	Media (DT)	Media(DT)	
Media $D^*$	17,15 (26,21)	10,02 (18,40)	0,196
Desviación Típica $D^*$	21,05 (22,48)	8,87 (19,00)	0,013
Mediana $D^*$	9,78 (29,39)	7,70 (16,26)	0,722
Percentil 25 $D^*$	5,82 (20,66)	4,26 (5,00)	0,682
Percentil 75 $D^*$	20,03 (30,94)	14,02 (31,43)	0,411

Tabla 35. Comparación entre grupos de los estadísticos de  $D^*$

## 4. Resultados



Gráficas 15. Diagramas de cajas de la comparativa entre grupos de las variables del parámetro

## 4. Resultados

Se realizó un ajuste de regresión logística univariado para cada una de las variables de D\* estudiadas para determinar si alguna de ellas presenta capacidad diferenciadora entre grupos.

D* x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	Grupo		Modelo univariante			
	Grupo 1	Grupo 2	OR	IC(95%)		p
Total	45 (59,2%)	31 (40,8%)				
Media D*			0,979	0,945	1,014	0,240
Media (DT)	17,15 (26,21)	10,02 (18,40)				
Mediana (RI)	10,47(5,92-15,75)	4,19 (2,86-9,31)				
Desviación típica D*			0,966	0,937	0,996	0,028
Media (DT)	21,05 (22,48)	8,87 (19,00)				
Mediana (RI)	10,29 (5,30-31,09)	2,91 (0,75-6,40)				
Mediana D*			0,996	0,976	1,017	0,722
Media (DT)	9,78 (29,39)	7,70 (16,26)				
Mediana (RI)	3,49 (2,22-6,63)	2,96 (2,59-4,47)				
Percentil 25 D*			0,993	0,960	1,027	0,687
Media (DT)	5,82 (20,66)	4,26 (5,00)				
Mediana (RI)	1,86 (1,42-2,64)	2,48 (2,11-3,38)				
Percentil 75 D*			0,992	0,974	1,011	0,427
Media (DT)	20,03 (30,94)	14,02 (31,43)				
Mediana (RI)	11,62 (5,32-21,39)	4,95 (2,83-12,81)				

Tabla 36. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de D\*

También en este caso se evidenció que sólo la desviación típica presenta una *Odds Ratio* estadísticamente significativo y, por tanto, puede emplearse para discriminar entre pacientes del grupo 1 y del grupo 2.

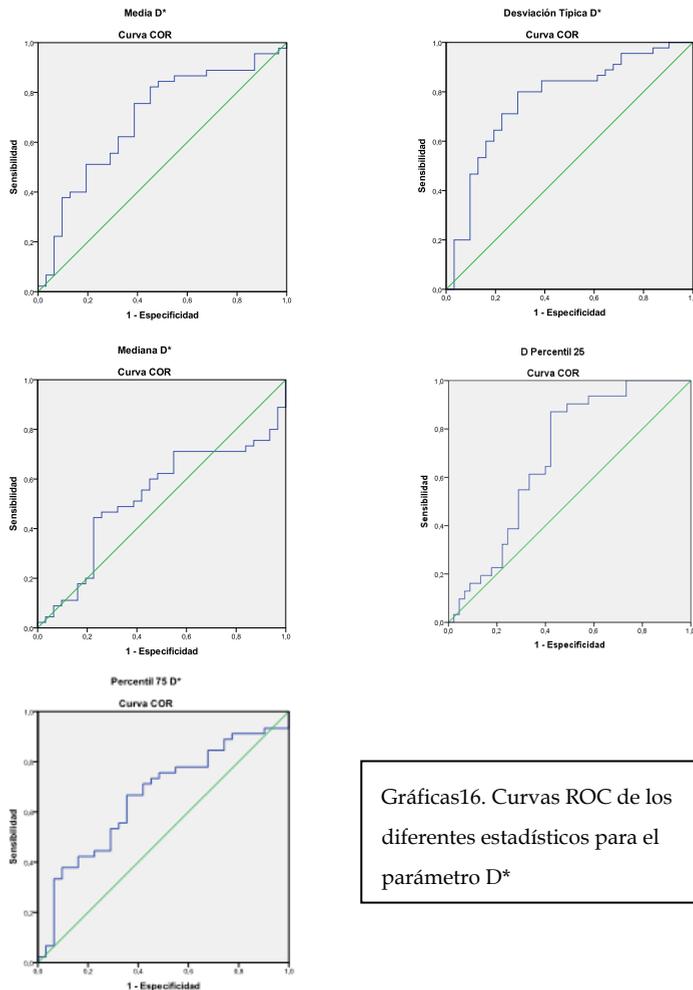
### Calculo curvas ROC de D\*

En el análisis de las curvas ROC para cada una de las variables del parámetro D\* se observó que sólo la desviación típica con área bajo dicha curva entre 0,7 y 0,79 presentaban una capacidad discriminatoria aceptable.

## 4. Resultados

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo negativo
Media	0,693	4,51	82,22%	54,84%	43,54%
Desviación típica	0,768	5,10	80,00%	70,97%	47,01%
Mediana	0,528	4,60	44,44%	77,42%	25,84%
Percentil 25	0,686	2,03	87,10%	57,78%	52,82%
Percentil 75	0,659	7,49	66,67%	64,52%	32,61%

Tabla 37. Datos de la curva ROC realizada para las variables de D\*



Gráficas16. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro D\*

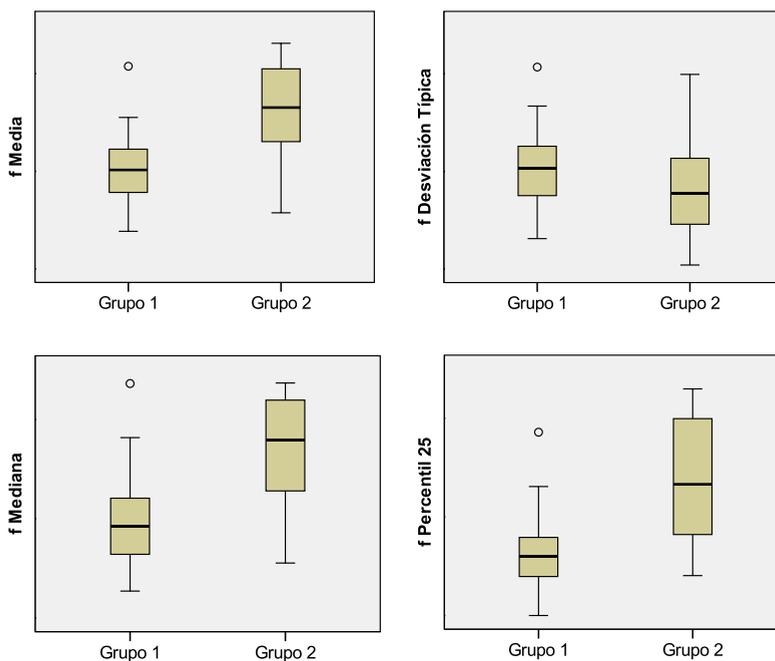
## 4. Resultados

### 4.2.2.4 Valor de f

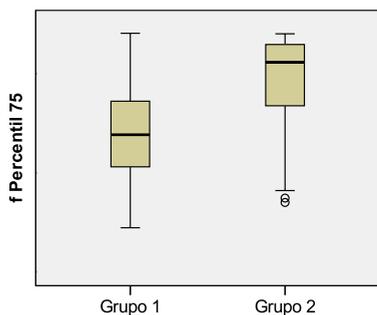
Se compararon las medias de las variables del parámetro f, y se observó que habían diferencias estadísticamente significativas para todas las variables de f entre ambos grupos

f (%)	Grupo 1 Media (DT)	Grupo 2 Media(DT)	p
Media f	41,07 (13,90)	63,34 (21,40)	<0,001
Desviación Típica f	20,22 (7,57)	15,90 (9,13)	0,028
Mediana f	39,72 (17,99)	67,54 (24,39)	<0,001
Percentil 25 f	25,37 (13,65)	54,59 (24,34)	<0,001
Percentil 75 f	56,22 (19,99)	74,67 (22,54)	<0,001

Tabla 38. Comparación entre grupos de los estadísticos de f



## 4. Resultados



Gráficas 17. Diagramas de cajas de la comparativa entre grupos de las variables del parámetro f

Para discernir qué variable del parámetro f tiene una mayor capacidad discriminadora entre ambos grupos se ajustó un modelo de regresión logística univariada para cada una de ellas.

f (%)	Grupo		Modelo univariante		
	Grupo 1	Grupo 2	OR	IC(95%)	P
Total	45 (59,2%)	31 (40,8%)			
Media f			1,073	1,038	1,109 <0,001
Media (DT)	41,07 (13,90)	63,34 (21,40)			
Mediana (RI)	40,60 (31,36-49,08)	66,12 (51,07-82,47)			
Desviación típica f			0,936	0,882	0,995 0,032
Media (DT)	20,22 (7,57)	15,90 (9,13)			
Mediana (RI)	20,60 (15,04-25,15)	15,49 (9,08-23,53)			
Mediana f			1,057	1,031	1,084 <0,001
Media (DT)	20,22 (7,57)	15,90 (9,13)			
Mediana (RI)	36,99 (25,62-48,23)	71,56 (50,71-82,23)			
Percentil 25 f			1,080	1,042	1,119 <0,001
Media (DT)	25,37 (13,65)	54,59 (24,34)			
Mediana (RI)	24,03 (15,82-31,68)	53,13 (31,05-80,08)			
Percentil 75 f			1,042	1,017	1,068 0,001
Media (DT)	56,22 (19,99)	74,67 (22,54)			
Mediana (RI)	55,33 (42,42-68,91)	84,53 (66,42-91,81)			

Tabla 39. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de f

## 4. Resultados

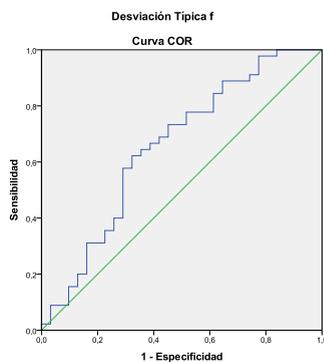
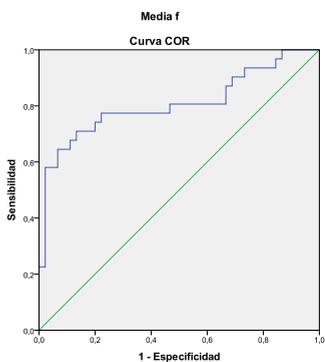
Puede observarse que todas las variables de  $f$  tienen *Odds Ratios* con  $p$ -valores inferiores a 0,05 y, por tanto, todas ellas nos permiten diferenciar entre pacientes de ambos grupos.

### Calculo curvas ROC de $f$

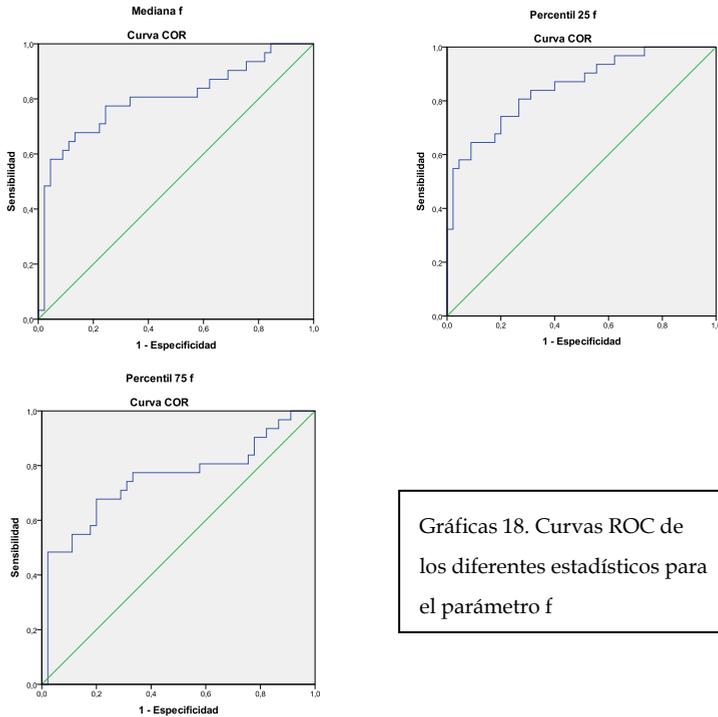
Con el fin de analizar cuál de todas las variables de  $f$  separa mejor a los pacientes de ambos grupos, se analizó la curva ROC de cada una de ellas.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	VPN
Media	0,807	60,02	64,52%	93,33%	39,67%
Desv. típica	0,655	18,60	62,22%	67,74%	30,95%
Mediana	0,802	62,49	67,74%	86,67%	40,18%
Percentil 25	0,851	42,07	64,52%	91,11%	39,10%
Percentil 75	0,750	75,99	67,74%	80,00%	38,27%

Tabla 40. Datos de la curva ROC realizada para las variables de  $f$



## 4. Resultados



Puede observarse que el percentil  $P_{75}$  presenta una capacidad discriminatoria aceptable (AUC entre 0,7 y 0,79), mientras que la capacidad discriminatoria de la media, la mediana y el percentil  $P_{25}$  es excelente (AUC entre 0,8 y 0,89). Sin embargo, en ningún caso se acercan a los valores obtenidos en el modelo monoexponencial ADC.

### 4.2.3 Análisis Multivariado para comparar el modelo biexponencial ( $D$ , $D^*$ y $f$ ) frente al monoexponencial (ADC) en la capacidad discriminatoria entre los dos grupos

#### 4.2.3.1 Valor de ADC

En el caso del parámetro ADC, del análisis de regresión univariante realizado anteriormente se pudo concluir que todas las variables excepto la desviación típica tienen un poder discriminatorio entre grupos estadísticamente significativo.

#### 4. Resultados

No obstante, al calcular los índices de correlación de Pearson entre las variables de ADC, se observó que todos ellos son superiores a 0,8 y por lo tanto se garantizaba la colinealidad entre las variables por lo que no puede hacerse un análisis multivariado con estas variables.

		<b>Correlaciones</b>			
		ADC Media	ADC Mediana	ADC Perc. 25	ADC Perc. 75
ADC Media	Correlac. de Pearson	1	,997**	,984**	,990**
	Sig. (bilateral)		<0,001	<0,001	<0,001
	N	76	76	76	76
ADC Mediana	Correlac. de Pearson	,997**	1	,990**	,981**
	Sig. (bilateral)	3,6772E-84		<0,001	<0,001
	N	76	76	76	76
ADC Percentil 25	Correlac. de Pearson	,984**	,990**	1	,950**
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001		<0,001
	N	76	76	76	76
ADC Percentil 75	Correlac. de Pearson	,990**	,981**	,950**	1
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001	<0,001	
	N	76	76	76	76

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 41. Coeficientes de Correlación de Pearson entre las 4 variables de ADC

Según el análisis de la Curva ROC, es la mediana (área bajo curva ROC =0,94) la que tuvo una mayor capacidad discriminatoria.

## 4. Resultados

### 4.2.3.2 Valor de D

En el análisis univariado del parámetro D se observó que tanto la desviación típica como el percentil  $P_{75}$  tienen poder discriminatorio estadísticamente significativo.

Aunque los índices de correlación de Pearson en este caso son estadísticamente significativos, no son demasiado elevados y por tanto no se puede garantizar la colinealidad de las variables.

Correlaciones

		D Desviación típica	D Percentil 75
D Desviación típica	Correlación de Pearson	1	,455**
	Sig. (bilateral)		<0,001
	N	76	76
D Percentil 75	Correlación de Pearson	,455**	1
	Sig. (bilateral)	<0,001	
	N	76	76

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 42. Coeficientes de Correlación de Pearson entre las 2 variables de D

### 4.2.3.3. Valor de D\*

En el caso del parámetro D\*, sólo la desviación típica tuvo un resultado significativo en el modelo univariado.

### 4.2.3.4 Valor de f

Para el parámetro f, todas las variables fueron significativas en el modelo univariado. Por ello, se estudiaron las correlaciones entre ellas para ver si se podía generar un modelo multivariado con ellas.

#### 4. Resultados

Con el análisis de la curva ROC, se observó que en este caso fue el percentil P<sub>25</sub> el que tuvo una mayor área bajo la curva ROC. Las correlaciones de Pearson del percentil P<sub>25</sub> son mayores que 0,8 en todos los casos excepto con la desviación típica y el percentil P<sub>75</sub>. De esta forma pudo incorporarse estas tres variables al análisis multivariado.

Correlaciones

	f Media	f Desviación Típica	f Mediana	f Percentil 25	f Percentil 75
f Media	1	-,013	,981**	,929**	,924**
Correlación de Pearson					
Sig. (bilateral)		,913	<0,001	<0,001	<0,001
N	76	76	76	76	76
f Desviación Típica	-,013	1	,015	-,322**	,319**
Correlación de Pearson					
Sig. (bilateral)	,913		,898	,005	,005
N	76	76	76	76	76
f Mediana	,981**	,015	1	,904**	,911**
Correlación de Pearson					
Sig. (bilateral)	<0,001	,898		<0,001	<0,001
N	76	76	76	76	76
f Percentil 25	,929**	-,322**	,904**	1	,734**
Correlación de Pearson					
Sig. (bilateral)	<0,001	,005	<0,001		<0,001
N	76	76	76	76	76
f Percentil 75	,924**	,319**	,911**	,734**	1
Correlación de Pearson					
Sig. (bilateral)	<0,001	,005	<0,001	<0,001	
N	76	76	76	76	76

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 43. Coeficientes de Correlación de Pearson entre las variables de f

## 4. Resultados

### 4.2.3.5 Modelo Multivariado con las variables de IVIM

Al introducir los descriptivos de D en el análisis multivariado se obtuvo que el modelo no es convergente, así que no se tuvieron en cuenta en el análisis multivariado.

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	OR	IC(95%)		p	OR	IC(95%)		p
Total								
Desviación típica D*	0,966	0,937	0,996	0,028				0,629
Desviación típica f	0,936	0,882	0,995	0,032				0,366
Percentil 25 f	1,080	1,042	1,119	<0,001	1,080	1,042	1,119	<0,001
Percentil 75 f	1,042	1,017	1,068	0,001				0,343

Tabla 44. Resumen de los resultados de los modelos univariante y multivariante con las variables de los parámetros D\* y f del modelo biexponencial

Así la mejor de las combinaciones posibles está formada únicamente por el percentil P<sub>25</sub> de f, cuya área bajo la curva ROC es inferior a la mejor del modelo monoexponencial ADC.

### **4.3 Determinación de la agresividad y valoración de la ratio**

#### **4.3.1 Selección del grupo de pacientes y análisis descriptivo**

Se seleccionan los 45 pacientes con lesión visible en RM categoría PI-RADS 4 y 5 y con confirmación histológica de tumor, con la finalidad de valorar la capacidad de la RM en determinar la agresividad del tumor (discriminar entre Gleason igual a 6, y Gleason igual o superior a 7).

El análisis descriptivo del grupo de 45 pacientes se detalló en el apartado 4.1.1

#### **4.3.2 Estudio comparativo de los parámetros y curvas ROC**

Se contrastaron las diferencias entre el valor para la ROI del tumor obtenido para los pacientes con Gleason igual a 6 y los Gleason igual o superior a 7. También la diferencia entre las medidas en el lado sano contralateral entre ambos grupos de pacientes. Por último, se compararon los ratios de ambos grupos (calculada como el valor obtenido de dividir el valor de la ROI en el lado tumor entre la ROI del lado sano contralateral para cada una de las variables estudiadas).

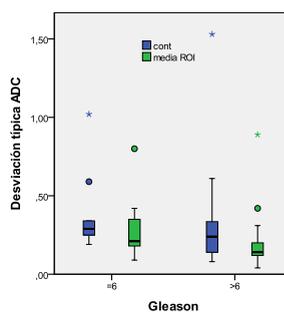
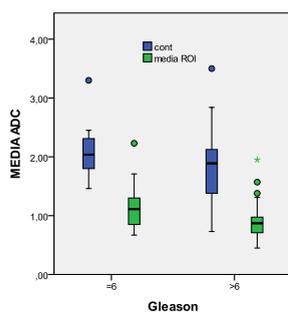
##### **4.3.2.1 Valor de ADC**

Para el parámetro ADC se observaron diferencias en la ROI tumoral entre ambos grupos de pacientes para la media, la mediana y el percentil  $P_{75}$ . Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos para los valores en el lado contralateral ni tampoco para los de la ratio.

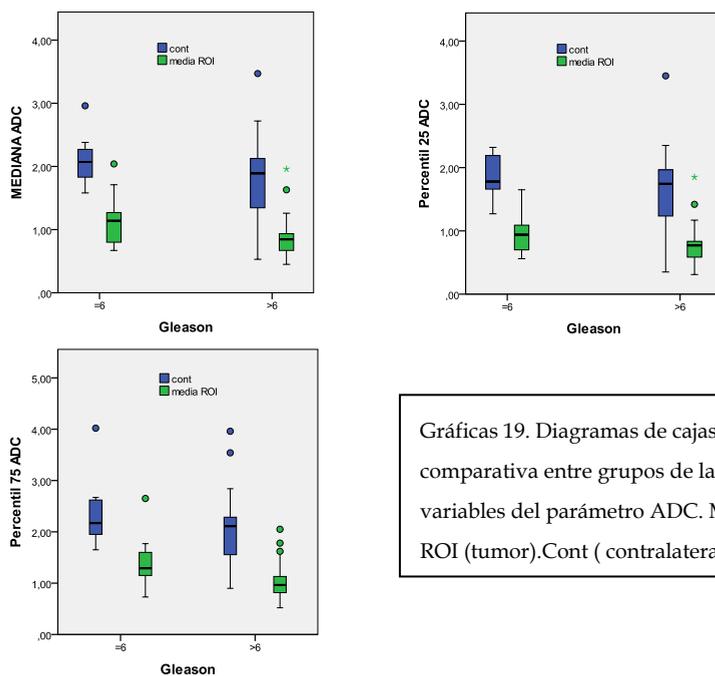
## 4. Resultados

	Gleason=6	Gleason>6	p
<b>ADC (<math>\times 10^{-3}</math> mm<sup>2</sup>/s)</b>			
<b>Media ADC</b>			
Contralateral	2,11 (0,54)	1,82 (0,57)	0,175
Tumor	1,22 (0,48)	0,91 (0,29)	0,016
Ratio (Tumor / Contralateral)	0,59 (0,21)	0,55 (0,26)	0,653
<b>Desviación Típica ADC</b>			
Contralateral	0,38 (0,26)	0,29 (0,25)	0,328
Tumor	0,29 (0,21)	0,18 (0,14)	0,058
Ratio (Tumor / Contralateral)	1,12 (1,03)	0,74 (0,35)	0,314
<b>Mediana ADC</b>			
Contralateral	2,09 (0,41)	1,80 (0,59)	0,182
Tumor	1,18 (0,45)	0,88 (0,29)	0,018
Ratio (Tumor / Contralateral)	0,57 (0,20)	0,55 (0,28)	0,793
<b>Percentil 25 ADC</b>			
Contralateral	1,83 (0,34)	1,61 (0,57)	0,262
Tumor	1,01 (0,40)	0,78 (0,28)	0,054
Ratio (Tumor / Contralateral)	0,55 (0,18)	0,56 (0,34)	0,901
<b>Percentil 75 ADC</b>			
Contralateral	2,39 (0,70)	2,03 (0,64)	0,151
Tumor	1,42 (0,55)	1,02 (0,33)	0,008
Ratio (Tumor / Contralateral)	0,63 (0,24)	0,54 (0,23)	0,351

Tabla 45. Comparación estadísticos de ADC entre grupos (tumor, contralateral y ratio)



## 4. Resultados



Gráficas 19. Diagramas de cajas de la comparativa entre grupos de las variables del parámetro ADC. Media ROI (tumor).Cont ( contralateral).

Se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de ADC considerados para un nivel de significación del 10% con la finalidad de determinar qué variables de la métrica ADC permiten discriminar entre los pacientes de ambos grupos.

ADC $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	Gleason		Modelo univariante			
	$\le 6$	$>=7$	OR	IC(95%)	p	
Total	9 (20%)	36 (80%)				
Media ADC Tumor			0,110	0,014	0,864	0,036
Media(DT)	1,23 (0,49)	0,91 (0,29)				
Mediana (RI)	1,11 (0,85-1,30)	0,87(0,71-0,98)				
Desviación típica ADC Tumor			0,031	0,001	1,873	0,097
Media (DT)	0,30 (0,22)	0,18 (0,14)				
Mediana (RI)	0,21 (0,18-0,35)	0,14 (0,12-0,20)				

## 4. Resultados

ADC $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s	Gleason		Modelo univariante			
	=6	>=7	OR	IC(95%)		p
Mediana ADC Tumor			0,109	0,014	0,854	0,035
Media (DT)	1,18 (0,45)	0,88 (0,29)				
Mediana (RI)	1,14 (0,80-1,27)	0,84 (0,67-0,93)				
Percentil 25 ADC Tumor			0,135	0,015	1,190	0,071
Media (DT)	1,01 (0,40)	0,78 (0,29)				
Mediana (RI)	0,94 (0,70-1,09)	0,76 (0,58-0,84)				
Percentil 75 ADC Tumor			0,111	0,016	0,762	0,025
Media (DT)	1,43 (0,56)	1,02 (0,33)				
Mediana (RI)	1,29 (1,15-1,60)	0,97 (0,82-1,13)				

Tabla 46. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables del ADC tumor

ADC $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s	Gleason		Modelo univariante			
	=6	>=7	OR	IC(95%)		p
Total	9 (20%)	36 (80%)				
Media ADC (Ratio)			0,524	0,033	8,250	0,646
Media (DT)	0,60 (0,22)	0,57 (0,27)				
Mediana (RI)	0,66 (0,47-0,70)	0,46 (0,37-0,64)				
Desviación típica ADC (Ratio)			0,358	0,103	1,250	0,107
Media (DT)	1,12 (1,03)	0,75 (0,36)				
Mediana (RI)	0,73 (0,44-1,69)	0,73 (0,48-0,93)				
Mediana ADC (Ratio)			0,691	0,047	10,180	0,787
Media (DT)	1,18 (0,45)	0,88 (0,29)				
Mediana (RI)	1,14 (0,80-1,27)	0,84 (0,67-0,93)				
Percentil 25 ADC (Ratio)			1,171	0,105	13,018	0,898
Media (DT)	0,55 (0,18)	0,57 (0,34)				
Mediana (RI)	0,63 (0,34-0,71)	0,46 (0,37-0,64)				
Percentil 75 ADC (Ratio)			0,249	0,014	4,517	0,347
Media (DT)	0,63 (0,25)	0,55 (0,24)				
Mediana (RI)	0,70 (0,59-10,71)	0,47 (0,39-0,65)				

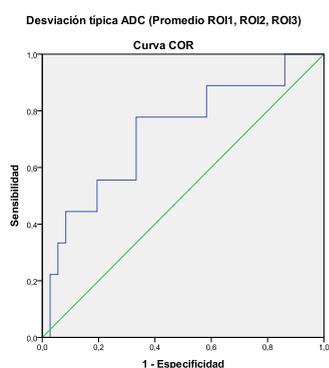
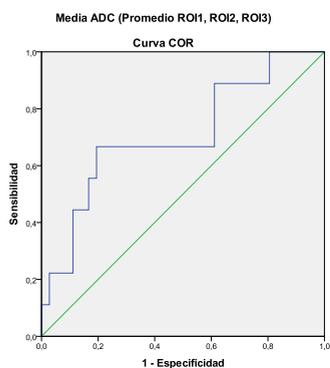
Tabla 47. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables del ADC Ratio

## 4. Resultados

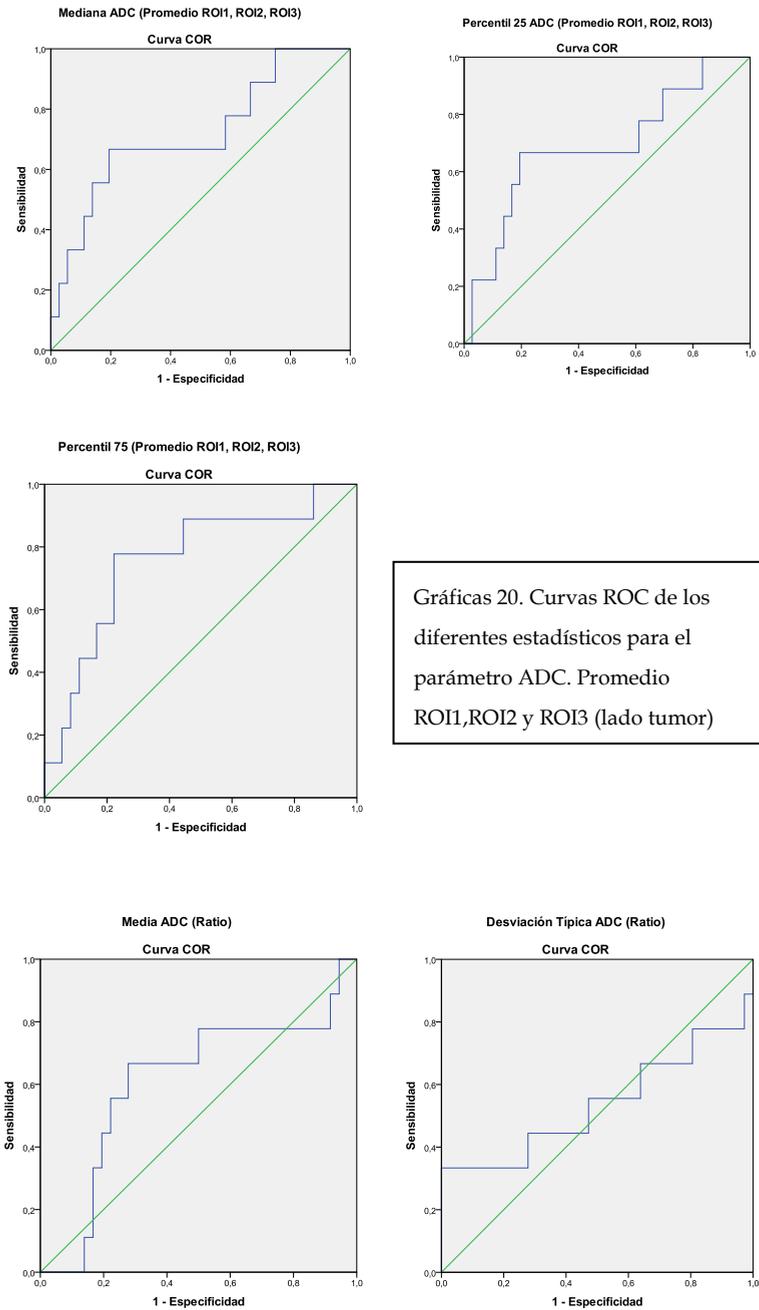
Pudo observarse en este análisis que tanto la media, como la mediana y el percentil P<sub>75</sub> de la ROI tumoral son variables que permiten diferenciar entre pacientes de ambos grupos.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor pred. negativo
<b>ADC Tumor</b>					
Media	0,707	1,03	66,67%	80,56%	37,66%
Desv. típica	0,722	0,18	77,78%	66,67%	42,86%
Mediana	0,719	1,03	66,67%	80,56%	37,66%
Percentil 25	0,688	0,88	66,67%	80,56%	37,66%
Percentil 75	0,759	1,14	77,78%	77,78%	46,67%
<b>ADC Ratio (Tumor / Contralateral)</b>					
Media	0,608	0,61	66,67%	72,22%	35,14%
Desv. típica	0,537	1,63	33,33%	100,00%	27,27%
Mediana	0,590	0,57	66,67%	69,44%	34,25%
Percentil 25	0,568	0,63	55,56%	75,00%	29,67%
Percentil 75	0,648	0,58	77,78%	72,22%	44,83%

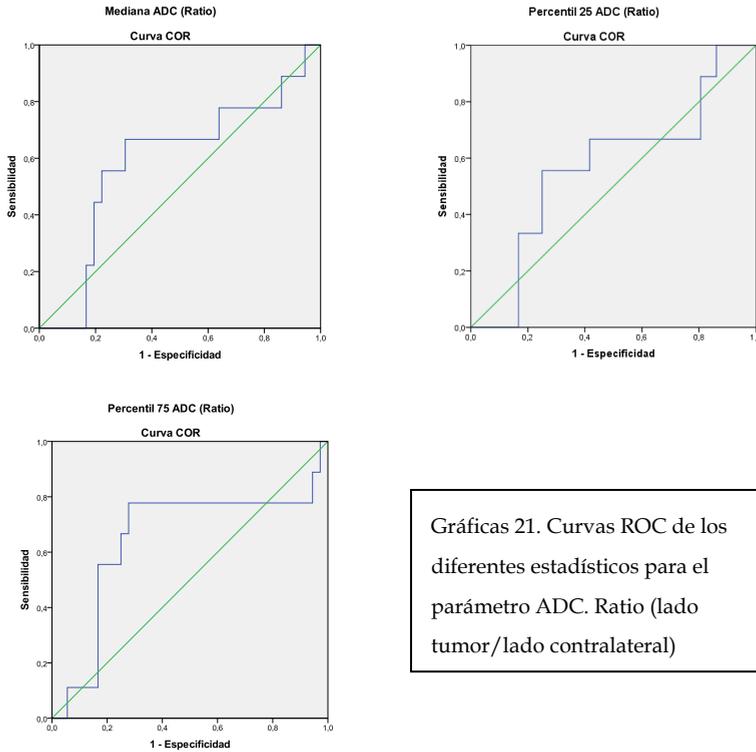
Tabla 48. Datos de la curva ROC realizada para las variables del ADC. Tumor y Ratio.



## 4. Resultados



## 4. Resultados



Gráficas 21. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro ADC. Ratio (lado tumor/lado contralateral)

Se observa que en el caso del modelo monoexponencial ADC, el Percentil  $P_{75}$ , es el que mejor discrimina entre pacientes con Gleason igual a 6 y los pacientes con Gleason igual o superior a 7, con un AUC de 0,76.

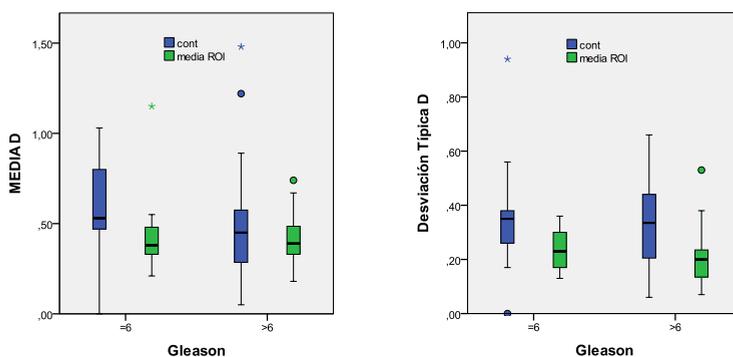
### 4.3.2.2 Valor de D

En el parámetro D no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables analizadas en la ROI tumoral y tampoco para los valores de la ROI del lado contralateral. La valoración de la ratio en el parámetro D no se pudo determinar porque en el lado contralateral se obtuvieron valores muy próximos al cero, obteniendo números demasiado grandes para evaluar al dividir por esa cifra.

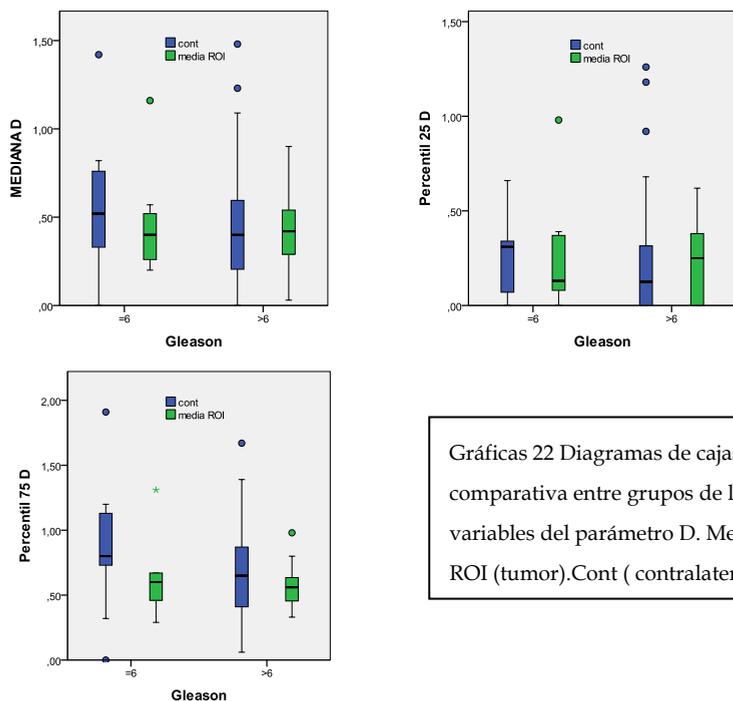
## 4. Resultados

D ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Gleason=6 Media (DT)	Gleason>6 Media (DT)	p
Total	9 (20%)	36 (80%)	-
Media D			
Contralateral	0,56 (0,32)	0,47 (0,29)	0,416
Tumor	0,45 (0,28)	0,40 (0,13)	0,485
Desviación Típica D			
Contralateral	0,37 (0,26)	0,32 (0,14)	0,509
Tumor	0,23 (0,07)	0,20 (0,09)	0,352
Mediana D			
Contralateral	0,56 (0,40)	0,44 (0,35)	0,395
Tumor	0,45 (0,29)	0,41 (0,18)	0,534
Percentil 25 D			
Contralateral	0,26 (0,24)	0,23 (0,32)	0,760
Tumor	0,25 (0,30)	0,24 (0,20)	0,930
Percentil 75 D			
Contralateral	0,85 (0,54)	0,68 (0,35)	0,237
Tumor	0,61 (0,28)	0,56 (0,14)	0,398

Tabla 29. Comparación entre grupos de los estadísticos de D para el tumor, el lado contralateral y la ratio



## 4. Resultados



Gráficas 22 Diagramas de cajas de la comparativa entre grupos de las variables del parámetro D. Media ROI (tumor).Cont ( contralateral).

Se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de D consideradas para un nivel de significación del 10% con la finalidad de determinar qué variables de D permiten discriminar entre los pacientes de ambos grupos y predecir el grado Gleason del paciente.

D	Gleason		Modelo univariante			
	$\leq 6$	$\geq 7$	OR	IC(95%)	p	
Total	9 (20%)	36 (80%)				
Media D Tumor			0,244	0,005	12,299	0,481
Media (DT)	0,45 (0,28)	0,40 (0,14)				
Mediana (RI)	0,38 (0,33-0,48)	0,39 (0,33-0,49)				
Desviación típica D Tumor			0,029	0,000	47,857	0,349
Media (DT)	0,24 (0,77)	0,21 (0,10)				
Mediana (RI)	0,23 (0,17-0,30)	0,20 (0,14-0,23)				

## 4. Resultados

D x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	Gleason		Modelo univariante			
	=6	>=7	OR	IC(95%)	p	
Total	9 (20%)	36 (80%)				
Mediana D Tumor			0,335	0,011	9,887	0,527
Media (DT)	0,46 (0,40)	0,41 (0,19)				
Mediana (RI)	0,40 (0,26-0,52)	0,42 (0,28-0,54)				
Percentil 25 D Tumor			0,860	0,032	23,043	0,928
Media (DT)	0,25 (0,31)	0,25 (0,20)				
Mediana (RI)	0,13 (0,08-0,37)	0,25 (0-0,38)				
Percentil 75 D Tumor			0,192	0,004	8,838	0,399
Media (DT)	0,62 (0,29)	0,56 (0,14)				
Mediana (RI)	0,60 (0,46-0,67)	0,56 (0,46-0,63)				

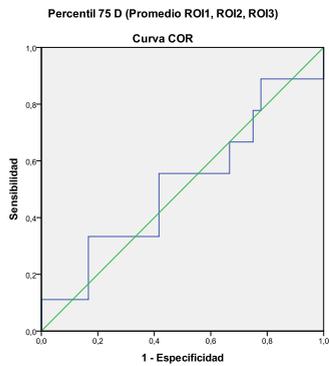
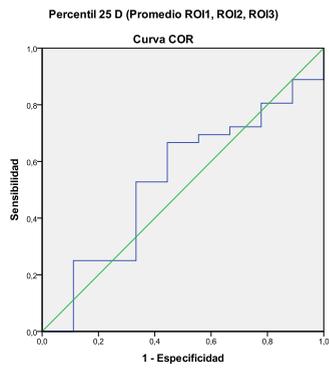
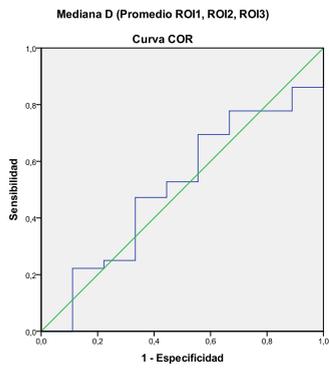
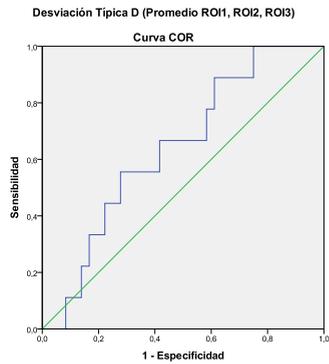
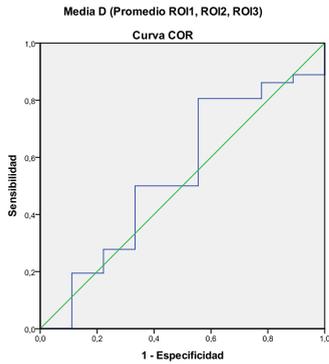
Tabla 30. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de D tumor

Se observa que ninguna de las variables estudiadas del modelo D, presenta una *Odds Ratio* significativa, y por tanto, no nos permiten determinar el grado Gleason del paciente.

D x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor pred. negativo
D Tumor					
Media	0,537	0,33	80,56%	44,44%	36,36%
Desviación típica	0,639	0,17	88,89%	38,89%	46,67%
Mediana	0,509	0,34	69,44%	44,44%	26,67%
Percentil 25	0,534	0,14	66,67%	55,56%	29,41%
Percentil 75	0,515	0,66	33,33%	83,33%	23,81%

Tabla 31. Datos de la curva ROC realizada para las variables de D en el tumor

## 4. Resultados



Gráficas 23. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro D. Promedio ROI1, ROI2 y ROI3 (lado tumor)

## 4. Resultados

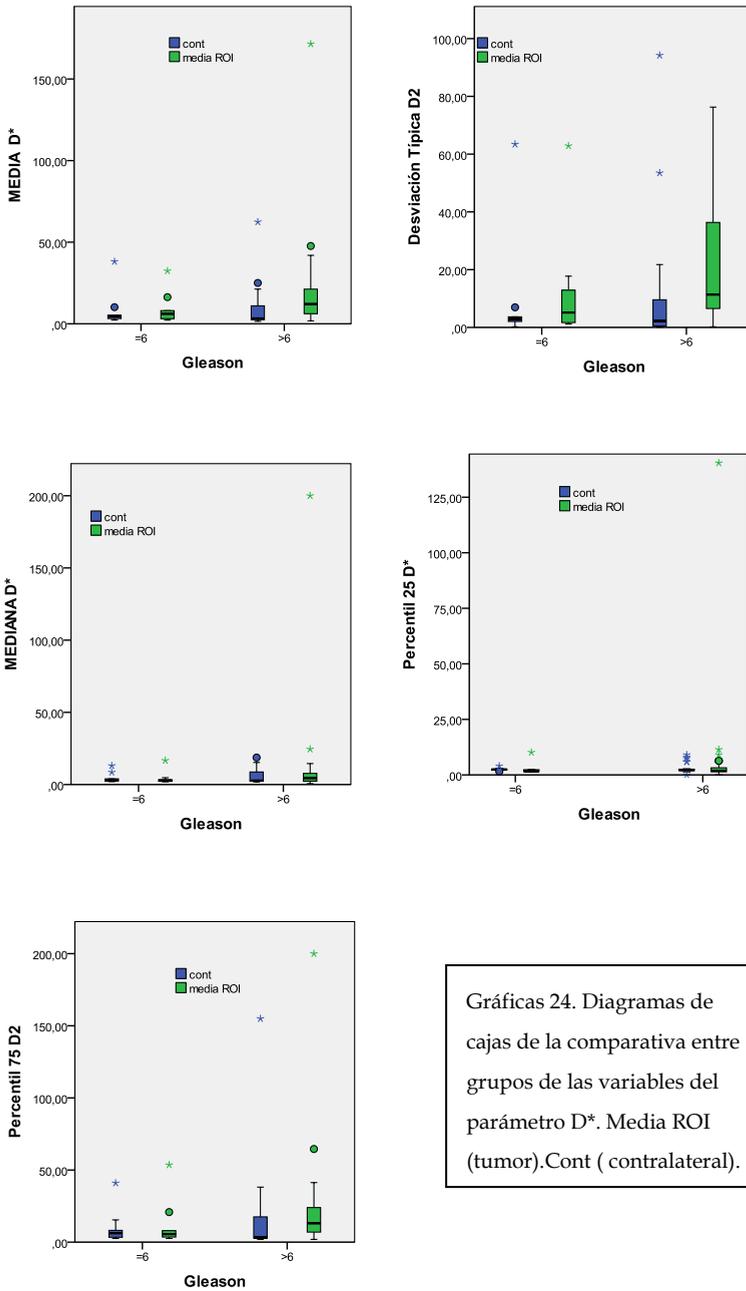
### 4.3.2.3 Valor de D\*

En el parámetro D\* no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables analizadas en la ROI tumoral, la ROI del lado contralateral ni en la Ratio.

D* (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Gleason=6	Gleason>6	p
	Media (DT)	Media (DT)	
Total	9 (20%)	36 (80%)	-
Media D*			
Contralateral	8,25 (11,4)	8,32 (11,1)	0,986
Tumor	9,22 (9,71)	19,1 (28,6)	0,316
Ratio	2,86 (4,39)	3,70 (4,73)	0,631
Desviación Típica D*			
Contralateral	9,50 (20,3)	8,72 (17,8)	0,910
Tumor	12,6 (19,6)	23,1 (22,9)	0,215
Ratio	29,2 (73,6)	3,46 (3,11)	0,976
Mediana D*			
Contralateral	4,56 (3,74)	5,24 (4,49)	0,676
Tumor	4,41 (4,67)	11,1 (32,7)	0,546
Ratio	1,47 (1,70)	3,08 (8,65)	0,584
Percentil 25 D*			
Contralateral	2,53 (0,67)	2,79 (1,93)	0,700
Tumor	2,81 (2,77)	6,57 (23,0)	0,631
Ratio	1,18 (1,16)	178, (1055)	0,619
Percentil 75 D*			
Contralateral	10,1 (12,2)	13,7 (26,3)	0,694
Tumor	11,8 (16,6)	22,0 (33,4)	0,382
Ratio	3,39 (6,74)	3,39 (3,85)	0,998

Tabla 32. Comparación entre grupos de los estadísticos de D\* para el tumor, el lado contralateral y la ratio

## 4. Resultados



Gráficas 24. Diagramas de cajas de la comparativa entre grupos de las variables del parámetro D\*. Media ROI (tumor).Cont ( contralateral).

## 4. Resultados

Se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de D\* consideradas para un nivel de significación del 10% con la finalidad de determinar qué variables del parámetro D\* nos permiten predecir el grado Gleason del paciente.

D* x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	Gleason		Modelo univariante			
	=6	>=7	OR	IC(95%)	p	
Total	9 (20%)	36 (80%)				
Media D* Tumor			1,058	0,967	1,158	0,220
Media (DT)	9,22 (9,72)	19,13 (28,67)				
Mediana (RI)	6,17 (3,13-8,07)	12,05 (6,18-21,24)				
Desviación típica D* Tumor			1,028	0,982	1,076	0,230
Media (DT)	12,68 (19,64)	23,14 (22,91)				
Mediana (RI)	5,16 (1,66-12,89)	11,39 (6,53-36,34)				
Mediana D* Tumor			1,075	0,884	1,308	0,468
Media (DT)	4,41 (4,67)	11,12 (32,73)				
Mediana (RI)	2,82 (2,19-3,29)	4,53 (2,33-7,74)				
Percentil 25 D* Tumor			1,024	0,900	1,164	0,723
Media (DT)	2,82 (2,78)	6,57 (23,07)				
Mediana (RI)	1,70 (1,64-2,34)	1,89 (1,40-3,21)				
Percentil 75 D* Tumor			1,032	0,967	1,101	0,339
Media (DT)	11,86 (16,63)	22,07 (33,44)				
Mediana (RI)	5,60 (3,52-7,96)	13,15 (6,95-23,95)				

Tabla 33. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de D\* tumor

Puede observarse en la próxima tabla (tabla 34) que ninguna de las variables observadas del parámetro D\* permite predecir el grado Gleason del paciente.

## 4. Resultados

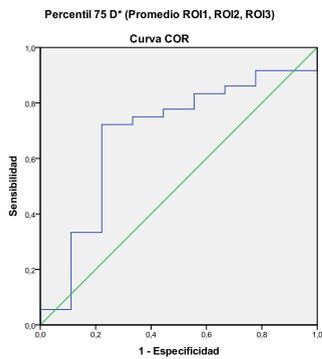
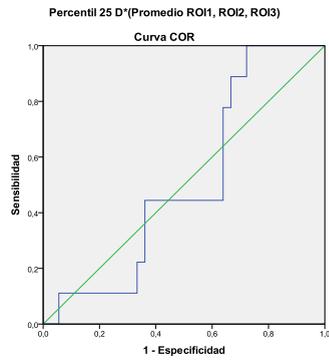
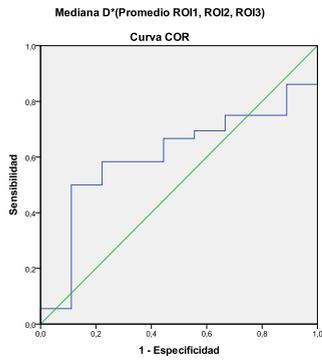
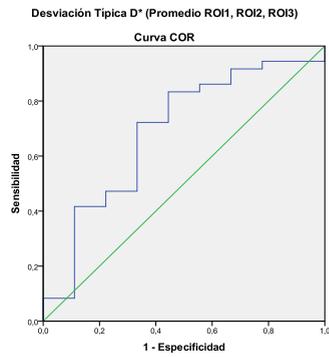
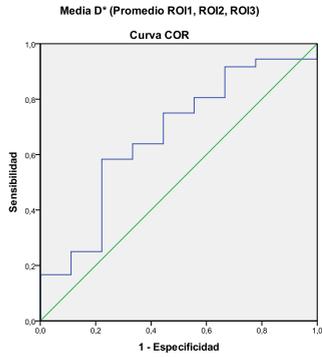
D*	Gleason		Modelo univariante				
	$\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	=6	>=7	OR	IC(95%)	p	
Total	9 (20%)	36 (80%)					
Media D* (Ratio)				1,050	0,863	1,277	0,627
Media (DT)	2,86 (4,40)	3,71 (1,91)					
Mediana (RI)	1,51 (0,70-2,45)	1,91 (1,06-4,29)					
Desviación típica D* (Ratio)				1,000	0,989	1,011	0,976
Media (DT)	29,24 (73,64)	30,02 (69,45)					
Mediana (RI)	1,85 (0,59-5,32)	4,70 (1,17-18,64)					
Mediana D* (Ratio)				1,071	0,795	1,444	0,651
Media (DT)	1,48 (1,70)	3,09 (8,66)					
Mediana (RI)	0,88 (0,56-1,69)	1,02 (0,81-2,04)					
Percentil 25 D*(Ratio)				1,001	0,996	1,005	0,787
Media (DT)	1,18 (1,16)	178,93 (1055,83)					
Mediana (RI)	0,77 (0,64-1,00)	0,87 (0,54-1,39)					
Percentil 75 D* (Ratio)				1,000	0,848	1,180	0,998
Media (DT)	3,39 (6,74)	3,39 (6,85)					
Mediana (RI)	1,09 (0,36-2,54)	1,95 (1,00-4,15)					

Tabla 34. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de D\* Ratio

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor predic. negativo
<b>D* Tumor</b>					
Media	0,667	9,27	58,33%	77,78%	31,82%
Desviación	0,688	5,23	83,33%	55,56%	45,45%
Mediana	0,605	4,73	50,00%	88,89%	30,77%
Percentil 25	0,509	1,41	100,00%	27,78%	100,00%
Percentil 75	0,685	7,96	72,22%	77,78%	41,18%
<b>D* Ratio</b>					
Media	0,630	0,80	91,67%	44,44%	57,14%
Desviación	0,617	2,71	63,89%	66,67%	31,58%
Mediana	0,568	0,89	69,44%	55,56%	31,25%
Percentil 25	0,537	0,84	55,56%	66,67%	27,27%
Percentil 75	0,654	0,59	91,67%	44,44%	57,14%

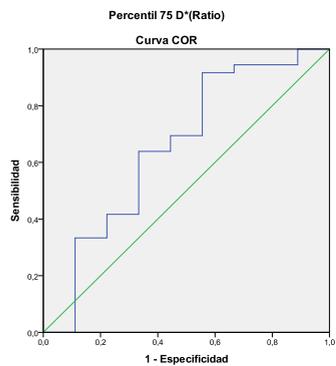
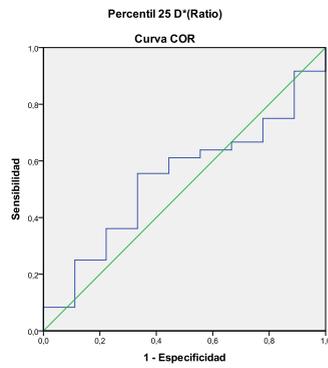
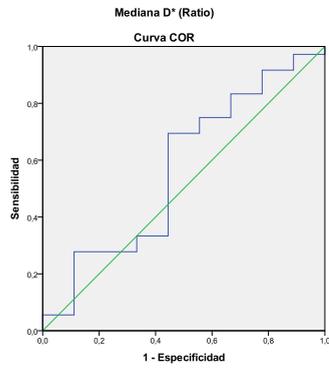
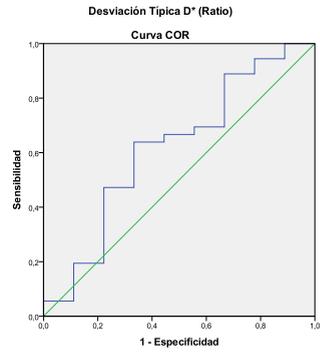
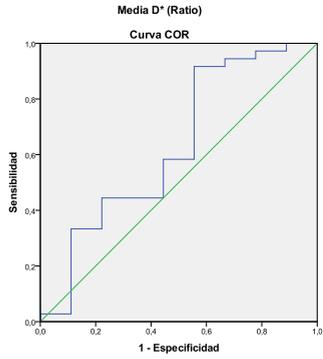
Tabla 35. Datos de la curva ROC realizada para las variables de D\*. Tumor y Ratio

## 4. Resultados



Gráficas 25. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro ADC. Promedio ROI1,ROI2 y ROI3 (lado tumor)

## 4. Resultados



Gráficas 26. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro D\*. Ratio (lado tumor/lado contralateral)

## 4. Resultados

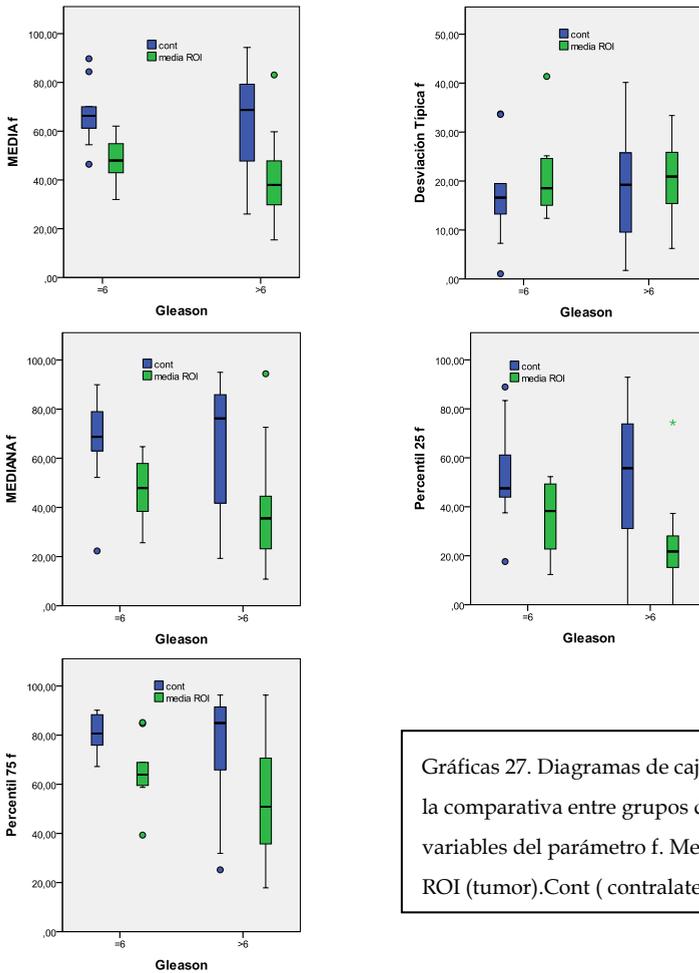
### 4.3.2.4 Valor de f

Se observaron diferencias en la ROI tumoral entre ambos grupos de pacientes para la media y el percentil P<sub>25</sub>. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas para los valores en el lado contralateral ni tampoco para los de la ratio.

f (%)	Gleason=6 Media (DT)	Glason>6 Media (DT)	Media P
Total	9 (20%)	36 (80%)	-
Media f			
Contralateral	66,9 (13,4)	64,1 (19,4)	0,690
Tumor	49,2 (9,62)	39,0 (14,1)	0,048
Ratio (Tumor / Contralateral)	0,76 (0,21)	0,65 (0,26)	0,253
Desviación Típica f			
Contralateral	17,6 (10,7)	18,1 (10,4)	0,894
Tumor	20,6 (8,94)	20,0 (7,32)	0,836
Ratio (Tumor / Contralateral)	5,42 (12,7)	3,46 (3,11)	0,442
Mediana f			
Contralateral	4,56 (3,74)	5,24 (4,49)	0,676
Tumor	47,9 (13,1)	37,6 (18,5)	0,126
Ratio (Tumor / Contralateral)	0,84 (0,54)	0,62 (0,29)	0,104
Percentil 25 f			
Contralateral	53,2 (22,2)	53,5 (25,3)	0,973
Tumor	34,6 (14,5)	23,0 (12,5)	0,021
Ratio (Tumor / Contralateral)	0,83 (0,61)	6,56 (36,2)	0,641
Percentil 75 f			
Contralateral	80,4 (7,84)	76,9 (19,5)	0,605
Tumor	65,8 (13,9)	53,8 (20,6)	0,106
Ratio (Tumor / Contralateral)	0,81 (0,16)	0,74 (0,31)	0,494

Tabla 36. Comparación entre grupos de los estadísticos de f para el tumor, el lado contralateral y la ratio

## 4. Resultados



Se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de f consideradas para un nivel de significación del 10% con la finalidad de determinar qué variables del parámetro f nos permiten predecir el grado Gleason del paciente.

## 4. Resultados

f (%)	Gleason		Modelo univariante			
	=6	>=7	OR	IC(95%)	p	
Total	9 (20%)	36 (80%)				
Media f Tumor			0,946	0,891	1,003	0,064
Media (DT)	49,23 (9,62)	39,03 (14,15)				
Mediana (RI)	47,99 (42,96-54,88)	38,00 (29,81-47,84)				
Desviación típica f Tumor			0,990	0,898	1,090	0,832
Media (DT)	20,69 (8,94)	20,10 (7,33)				
Mediana (RI)	18,51 (15,04-24,60)	20,92 (15,41-25,86)				
Mediana f Tumor			0,970	0,931	1,010	0,135
Media (DT)	47,96 (13,19)	37,66 (18,58)				
Mediana (RI)	47,85 (38,39-57,89)	35,53 (23,17-44,55)				
Percentil 25 f Tumor			0,941	0,888	0,998	0,041
Media (DT)	34,66 (14,56)	23,04 (12,57)				
Mediana (RI)	38,22 (22,75-49,30)	21,74 (15,23-28,10)				
Percentil 75 f Tumor			0,968	0,929	1,008	0,113
Media (DT)	65,88 (13,92)	53,81 (20,69)				
Mediana (RI)	63,93 (59,53-68,91)	50,85 (35,73-70,63)				

Tabla 37. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de f tumor

f (%)	Gleason		Modelo univariante			
	=6	>=7	OR	IC(95%)	p	
Total	9 (20%)	36 (80%)				
Media f (Ratio)			0,185	0,010	3,294	0,250
Media (DT)	0,76 (0,21)	0,65 (0,26)				
Mediana (RI)	0,64 (0,64-0,98)	0,62 (0,45-0,85)				
Desviación típica f (Ratio)			0,928	0,822	1,047	0,224
Media (DT)	5,43 (12,79)	1,97 (2,33)				
Mediana (RI)	0,99 (0,76-1,86)	1,13 (0,73-2,25)				
Mediana f (Ratio)			0,221	0,031	1,562	0,130
Media (DT)	0,85 (0,55)	0,63 (0,39)				
Mediana (RI)	0,66 (0,53-1,03)	0,51 (0,40-0,88)				
Percentil 25 f (Ratio)			1,015	0,929	1,108	0,745
Media (DT)	0,83 (0,62)	6,57 (36,27)				
Mediana (RI)	0,59 (0,48-1,10)	0,37 (0,29-0,84)				

## 4. Resultados

f (%)	Gleason		Modelo univariante			
	=6	>=7	OR	IC(95%)	p	
Total	9 (20%)	36 (80%)				
Percentil 75 f (Ratio)			0,407	0,032	5,097	0,486
Media (DT)	0,82 (0,16)	0,74 (0,32)				
Mediana (RI)	0,84 (0,73-0,94)	0,76 (0,50-0,99)				

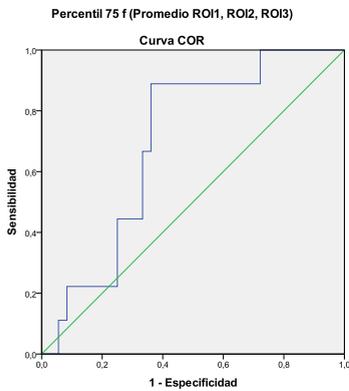
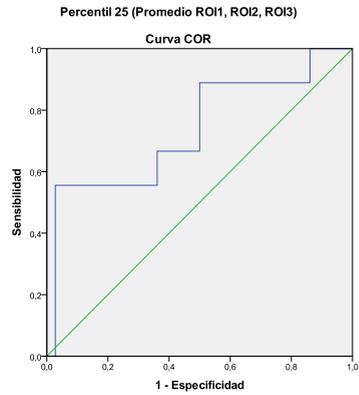
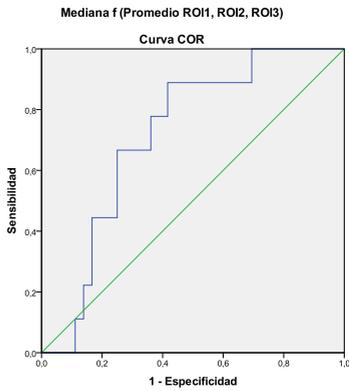
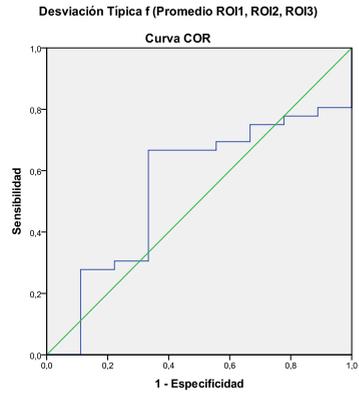
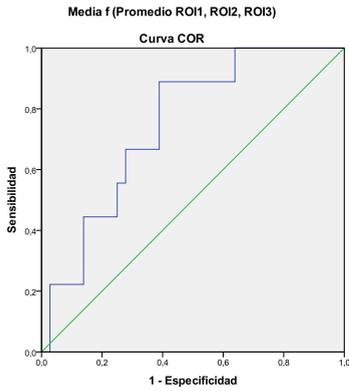
Tabla 38. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de f Ratio

Se observa que sólo el percentil  $P_{25}$  de f permite predecir el grado Gleason.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor predic. negativo
f (%)					
Media	0,747	41,50	88,89%	61,11%	57,89%
Desv. típica	0,549	18,68	66,67%	66,67%	33,33%
Mediana	0,716	36,94	88,89%	58,33%	56,76%
Percentil 25	0,738	37,75	55,56%	97,22%	35,35%
Percentil 75	0,694	58,68	88,89%	63,89%	58,97%
f Ratio					
Media	0,654	0,51	100,00%	41,67%	100,00%
Desv. típica	0,500	0,76	77,78%	33,33%	27,27%
Mediana	0,630	0,52	77,78%	52,78%	37,25%
Percentil 25	0,664	0,41	88,89%	55,56%	55,56%
Percentil 75	0,583	0,65	88,89%	47,22%	51,52%

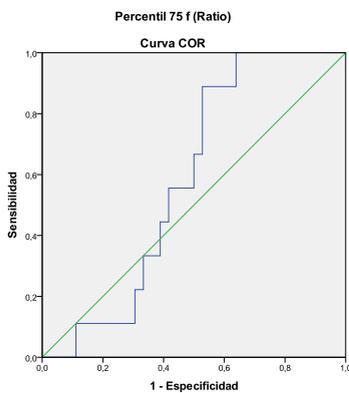
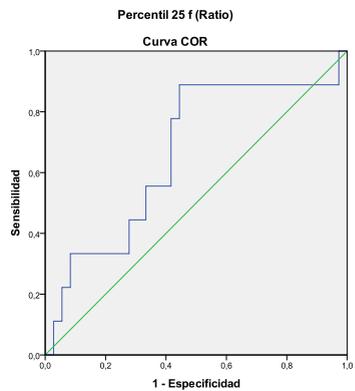
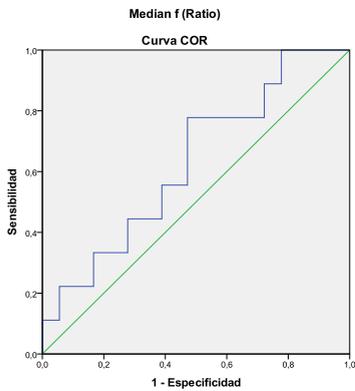
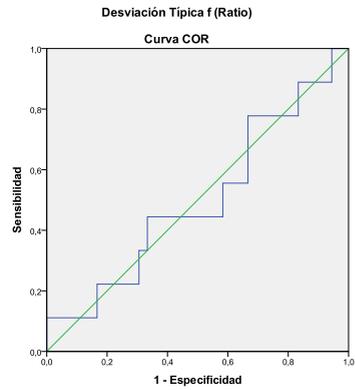
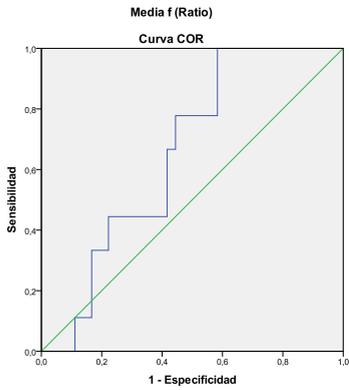
Tabla 39. Datos de la curva ROC realizada para las variables de f. Tumor y Ratio

## 4. Resultados



Gráficas 28. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro  $f$ . Promedio ROI1, ROI2 y ROI3 (lado

## 4. Resultados



Gráficas 29. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro f. Ratio (lado tumor/lado contralateral)

## 4. Resultados

### 4.4 Capacidad de la RMmp de determinar la existencia de cáncer de próstata clínicamente significativo

#### 4.4.1 Selección del grupo de pacientes y análisis descriptivo

Se seleccionaron para ello el total de 96 pacientes incluidos en la muestra del estudio definitivo, a los que se les realizó un estudio de RMmp de próstata por sospecha clínica de caP ante una elevación del PSA (superior a 4.0ng/ml) y/o tacto rectal sospechoso.

Se realizó la comparación entre los valores obtenidos en las ROI para los pacientes con tumor clínicamente significativo según la guía PI-RADS V2, frente a aquellos pacientes sin criterios de tumor clínicamente significativo. En PI-RADS V2, se define el tumor clínicamente significativo en la histología como el Gleason mayor o igual a 7 y / o volumen superior o igual a 0,5 cc, y/o extensión extraglandular (60)

Los pacientes presentaron edades comprendidas entre los 45 y los 85 años, siendo la media de edad de 63 años.

EDAD ( años)						
N total	N válido	Media	Desviación estándar	Mediana	Máximo	Mínimo
96	96	62,86	7,42	63,00	85,00	45,00

Tabla 40. Análisis descriptivo de la variable edad del grupos de 96 pacientes

Los pacientes presentaron un PSA medio de 8,11.

PSA (ng/ml)						
N total	N válido	Media	Desviación estándar	Mediana	Máximo	Mínimo
96	96	8,11	5,83	6,00	36,00	4,00

Tabla 41. Análisis descriptivo de la variable PSA del grupos de 96 pacientes

#### 4. Resultados

Las principales características que presentaron las lesiones o ROIs evaluadas en el estudio de RM respecto a su localización (algunas lesiones por su extensión englobaban más de una región PI-RADS) y categoría PI-RADS se detallan a continuación:

Total		Total	
Total	96 ( 100% )	Total	96 ( 100% )
PIRADS		Zona	
1	25 ( 26,0% )	Periférica	87 ( 90,6% )
2	20 ( 20,8% )	Transición	9 ( 9,4% )
3	4 ( 4,2% )		
4	22 ( 22,9% )	Región PIRADS	
5	25 ( 26,0% )	1a	3 ( 3,1% )
Número de regiones PIRADS		2a	2 ( 2,1% )
1	64 ( 66,7% )	3a	0 ( 0,0% )
2	16 ( 16,7% )	4a	0 ( 0,0% )
3	5 ( 5,2% )	5a	7 ( 7,3% )
4	4 ( 4,2% )	6a	2 ( 2,1% )
5	4 ( 4,2% )	1p	11 ( 11,5% )
8	1 ( 1,0% )	2p	6 ( 6,3% )
9	1 ( 1,0% )	3p	23 ( 24,0% )
10	1 ( 1,0% )	4p	15 ( 15,6% )
		5p	16 ( 16,7% )
		6p	12 ( 12,5% )
		7p	11 ( 11,5% )
		8p	23 ( 24,0% )
		9p	26 ( 27,1% )
		10p	17 ( 17,7% )

Tabla 42. Análisis descriptivo de los datos obtenidos en RM de los 96 pacientes. PI-RADS (*Prostate Imaging and Reporting and Data System*)

## 4. Resultados

Los datos de la anatomía patológica de estos mismos pacientes fueron los que se describen a continuación:

	Total	
Total	96	( 100% )
GLEASON		
<6	33	( 34,4% )
6	25	( 26,0% )
7	29	( 30,2% )
8	8	( 8,3% )
9	1	( 1,0% )

Tabla 43. Análisis descriptivo de grados Gleason en los 96 pacientes

La confirmación histológica se obtuvo en 23 casos con pieza de prostatectomía radical y en 73 con biopsia prostática. De los casos confirmados con prostatectomía, 10 de ellos presentaban invasión extraglandular con Gleason igual o mayor a 7. Las lesiones en pieza de prostatectomía con volumen superior a 0.5 cc también presentaban un Gleason igual o mayor a 7.

Por tanto, en nuestro grupo de 96 pacientes coincidió que los pacientes con tumor clínicamente no significativo presentaban un grado Gleason menor o igual a 6. Los pacientes con tumor clínicamente significativo presentaban un grado Gleason igual o mayor de 7.

Ca P clínicamente significativo	N 96
No ( en nuestro grupo Gleason ≤6)	58 ( 60,4% )
Sí ( en nuestro grupo Gleason ≥7)	38 ( 39,5% )

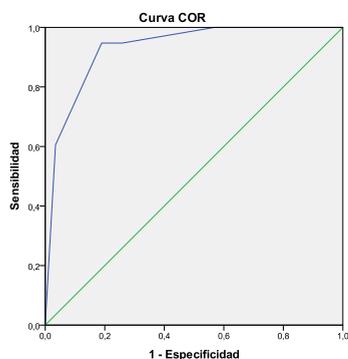
Tabla 44. Clasificación de los 96 pacientes según la presencia de tumor clínicamente significativo basada en la definición según la guía PI-RADS V2

## 4. Resultados

### 4.4.2 Validación PI-RADS en la detección y exclusión de tumor clínicamente significativo

Se analizó la probabilidad de que un paciente con un resultado en la RM de categoría PI-RADS menor de 4 tenga un tumor no clínicamente significativo, y el resultado fue de 95,92%.

Además el área bajo la curva ROC en el caso de la variable PI-RADS fue de 0,929 lo que significa que el PI-RADS es una variable excelente para discriminar pacientes con valores de Gleason mayores de 6.



Gráfica 30. Curva ROC para la variable PI-RADS

Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
PI-RADS	0,929	>=4	94,74%	81,03%	76,60%	95,92%

Tabla 45. Resumen de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva con sus valores de corte para la categoría PI-RADS

## 4. Resultados

### 4.4.3 Evaluación de los parámetros ADC y del modelo IVIM (D, D\* y f) en determinar la existencia de tumor clínicamente significativo

Vamos a determinar qué variables cuantitativas de las recogidas en la RM nos permiten predecir la presencia de un tumor clínicamente significativo.

#### 4.4.3.1 Estudio comparativo de los parámetros

##### 4.4.3.1.1 Valor de ADC

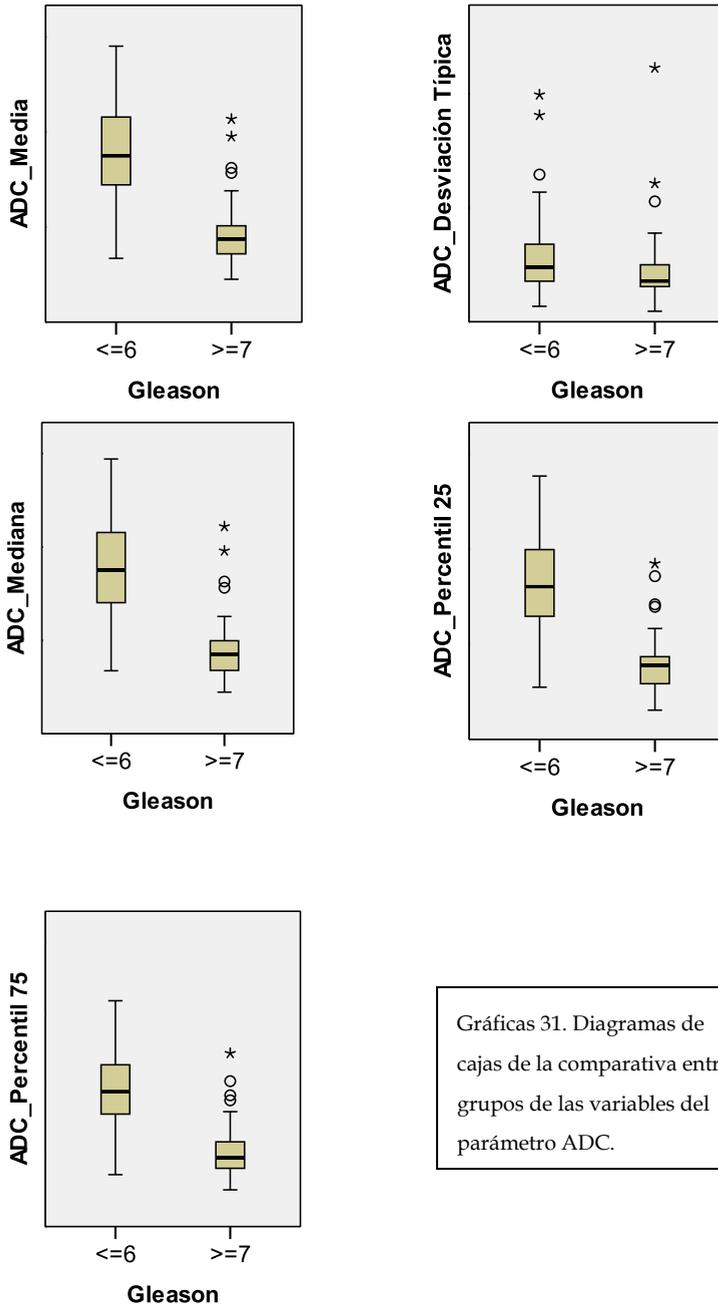
Contrastamos las diferencias medidas en los ROI entre los dos grupos de pacientes para el biomarcador de ADC.

Se observaron diferencias significativas entre los valores medidos en la ROI para la media, la mediana y los percentiles P<sub>25</sub> y P<sub>75</sub> del ADC.

ADC (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Gleason≤6	Gleason>=7	P
	Media (DT)	Media(DT)	
Media ADC	1,77 (0,54)	0,96 (0,36)	<0,001
Desviación Típica ADC	0,23 (0,14)	0,19 (0,15)	0,259
Mediana ADC	1,76 (0,55)	0,93 (0,38)	<0,001
Percentil 25 ADC	1,61 (0,54)	0,82 (0,33)	<0,001
Percentil 75ADC	1,92 (0,54)	1,09 (0,42)	<0,001

Tabla 46. Comparación entre grupos de los estadísticos de ADC

## 4. Resultados



Gráficas 31. Diagramas de cajas de la comparativa entre grupos de las variables del parámetro ADC.

#### 4. Resultados

Para determinar qué variables del parámetro ADC permiten predecir el valor Gleason del paciente, se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de ADC consideradas para un nivel de significación del 10%. Se observó que tanto la media, la mediana como los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$  son variables que permiten distinguir a pacientes con Gleason igual o superior a 7.

ADC $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s	Gleason		Modelo univariante			
	$\leq 6$	$\geq 7$	OR	IC(95%)		p
Total	58 (60,4%)	38 (39,6%)				
Media ADC			0,025	0,006	0,105	<0,001
Media (DT)	1,77 (0,54)	0,96 (0,36)				
Mediana (RI)	1,75 (1,44-2,16)	0,87(0,72-1,01)				
Desviación típica ADC			0,157	0,006	4,085	0,266
Media (DT)	0,23 (0,14)	0,19 (0,15)				
Mediana (RI)	0,19 (0,14-0,27)	0,14 (0,14-0,20)				
Mediana ADC			0,026	0,006	0,109	<0,001
Media (DT)	1,76 (0,55)	0,93 (0,38)				
Mediana (RI)	1,75 (1,40-2,16)	0,85 (0,68-1,00)				
Percentil 25 ADC			0,023	0,005	0,099	<0,001
Media (DT)	1,61 (0,54)	0,82 (0,33)				
Mediana (RI)	1,60 (1,30-2,00)	0,77 (0,59-0,87)				
Percentil 75 ADC			0,032	0,009	0,119	<0,001
Media (DT)	1,92 (0,54)	1,09 (0,42)				
Mediana (RI)	1,90 (1,59-2,28)	0,96 (0,82-1,19)				

Tabla 47. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables del ADC

No obstante, todas estas variables hacen referencia a la medida del ADC y por tanto pueden ser variables correlacionadas. Se analizó la correlación entre dichas variables.

## 4. Resultados

### Correlaciones

		ADC Media	ADC Mediana	ADC Percentil 25	ADC Percentil 75
ADC Media	Correlación de Pearson	1	,997**	,983**	,989**
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000
	N	96	96	96	96
ADC Mediana	Correlación de Pearson	,997**	1	,988**	,980**
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000
	N	96	96	96	96
ADC Percentil 25	Correlación de Pearson	,983**	,988**	1	,947**
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000
	N	96	96	96	96
ADC Percentil 75	Correlación de Pearson	,989**	,980**	,947**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	
	N	96	96	96	96

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 48. Coeficientes de Correlación de Pearson entre las 4 variables de ADC

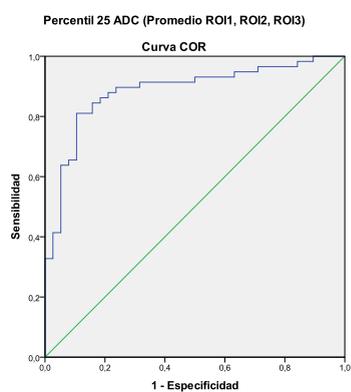
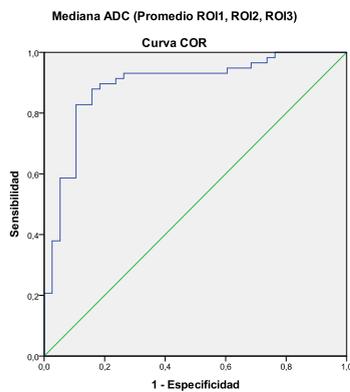
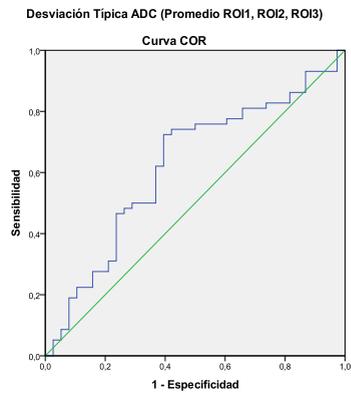
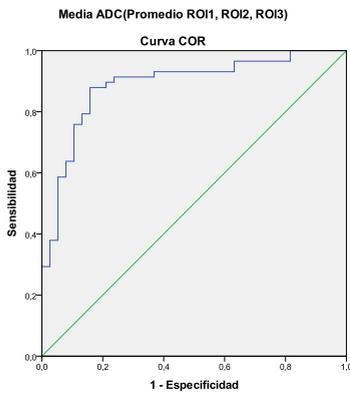
Se observó que existe una fuerte correlación entre todas las variables del ADC y, por tanto, no debe plantearse un análisis de regresión múltiple con estas variables debido a la colinealidad existente.

Para seleccionar la variable que tiene mayor poder explicativo de las relativas al ADC, se analizó AUC ROC de cada una de ellas. Así, se obtuvo la variable con mayor capacidad discriminatoria entre pacientes Gleason menor o igual a 6 y Gleason igual o superior a 7).

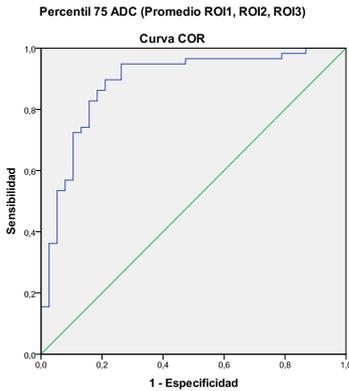
## 4. Resultados

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor pred. negativo
ADC					
Media	0,888	1,17	87,93%	84,21%	63,56%
Desv. típica	0,621	0,16	72,41%	60,53%	35,42%
Mediana	0,891	1,26	82,76%	89,47%	56,47%
Percentil 25	0,885	1,17	81,03%	89,47%	54,12%
Percentil 75	0,887	1,27	89,66%	78,95%	65,61%

Tabla 49. Datos de la curva ROC realizada para las variables de ADC



## 4. Resultados



Gráficas 32. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro ADC. Promedio ROI1,ROI2 y ROI3 (región a estudio)

Se observa que en el caso del parámetro ADC, la mediana es la medida que mejor discrimina entre tumores clínicamente significativos y no significativos y esta variable deja por debajo de la curva ROC un área de 0,89, y por tanto, presenta una discriminación excelente entre pacientes.

### 4.4.3.1.2 Valor de D

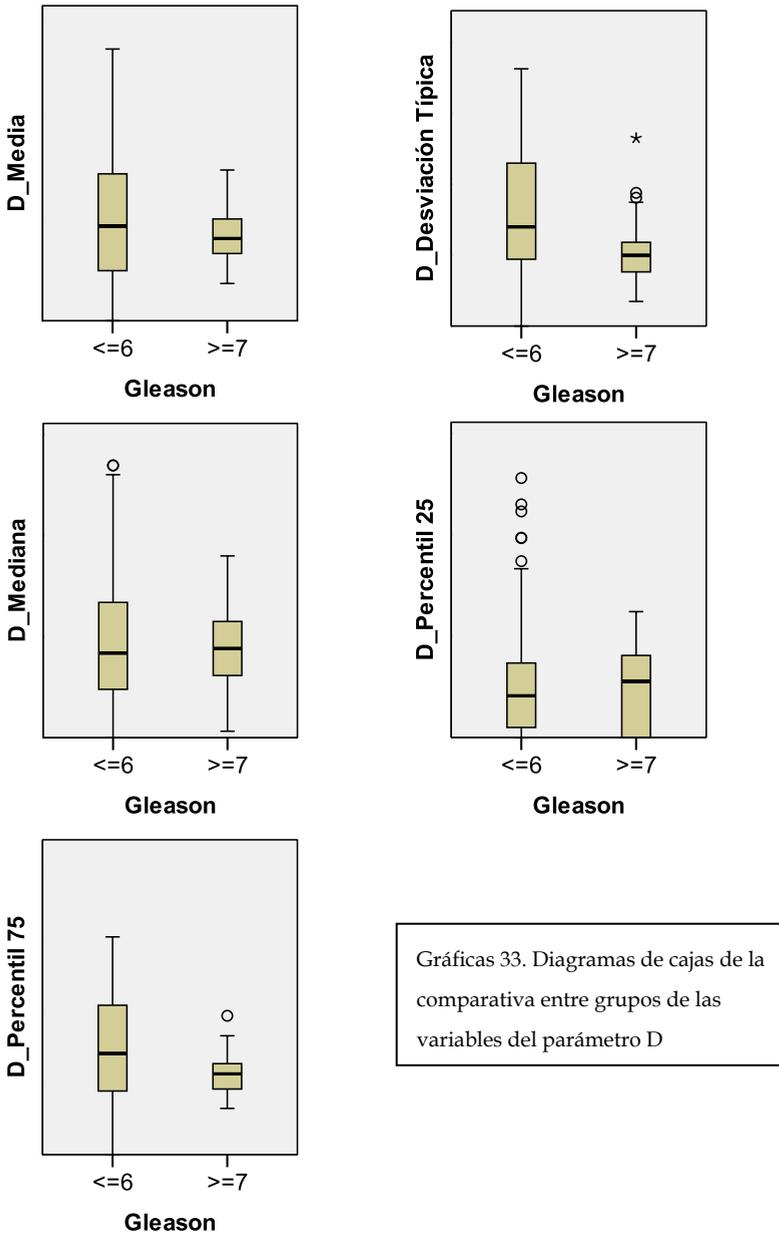
Se contrastaron las diferencias medidas en las ROI entre los dos grupos de pacientes para el parámetro D.

Sólo se apreciaron diferencias significativas para la media, la desviación típica y el percentil P<sub>75</sub>.

D (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Gleason≤6	Glason>=7	p
	Media (DT)	Media(DT)	
Media D	0,53 (0,32)	0,42 (0,14)	0,024
Desviación Típica D	0,32 (0,18)	0,21 (0,10)	<0,001
Mediana D	0,49 (0,37)	0,42 (0,19)	0,244
Percentil 25 D	0,30 (0,33)	0,26 (0,20)	0,436
Percentil 75 D	0,74 (0,40)	0,57 (0,15)	0,005

Tabla 50. Comparación entre grupos de los estadísticos de D

## 4. Resultados



Gráficas 33. Diagramas de cajas de la comparativa entre grupos de las variables del parámetro D

Para determinar qué variables del parámetro D permiten discriminar entre pacientes con tumor clínicamente significativo

## 4. Resultados

se ajustó un modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de D consideradas para un nivel de significación del 10%. Se puede observar que en este caso la desviación típica y el percentil P<sub>75</sub> con p-valores inferiores a 0,05 son variables que nos permiten distinguir los pacientes con Gleason igual o superior a 7.

D (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Gleason		Modelo univariante			
	<=6	>=7	OR	IC(95%)	p	
Total	58 (60,4%)	38 (39,6%)				
Media D			0,180	0,031	1,041	0,056
Media (DT)	0,53 (0,32)	0,42 (0,14)				
Mediana (RI)	0,47 (0,25-0,73)	0,41 (0,33-0,50)				
Desviación típica D			0,003	0,000	0,105	0,002
Media (DT)	0,32 (0,18)	0,21 (0,10)				
Mediana (RI)	0,28 (0,19-0,46)	0,20 (0,15-0,24)				
Mediana D			0,481	0,120	1,922	0,300
Media (DT)	0,49 (0,37)	0,42 (0,19)				
Mediana (RI)	0,42 (0,24-0,67)	0,44 (0,31-0,58)				
Percentil 25 D			0,584	0,132	2,577	0,477
Media (DT)	0,30 (0,33)	0,26 (0,20)				
Mediana (RI)	0,21 (0,05-0,37)	0,28 (0-0,40)				
Percentil 75 D			0,182	0,043	0,763	0,020
Media (DT)	0,74 (0,40)	0,57 (0,15)				
Mediana (RI)	0,71 (0,45-1,05)	0,57 (0,46-0,64)				

Tabla 51. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de D

Se observa también en este caso correlación entre las variables significativas del parámetro D, sin embargo, el índice de correlación de Pearson entre las variables es inferior a 0,800 y por tanto no se puede asegurar la colinealidad de las variables

## 4. Resultados

y se pueden utilizar las dos variables para un análisis multivariado.

Correlaciones

		D Desviación Típica	D Percentil 75
D Desviación Típica	Correlación de Pearson	1	,470**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	96	96
D Percentil 75	Correlación de Pearson	,470**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	96	96

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

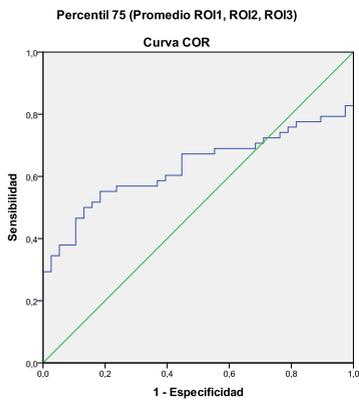
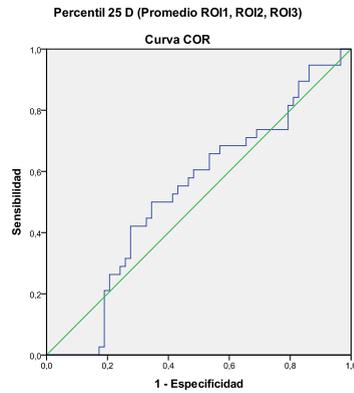
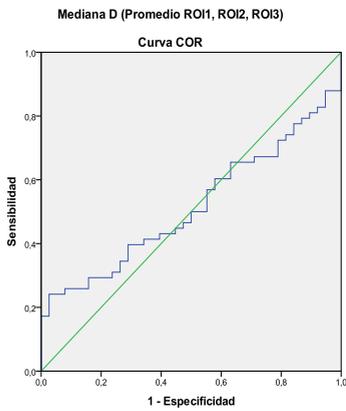
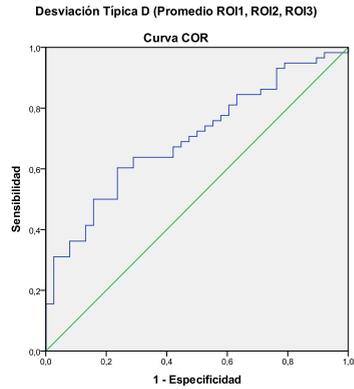
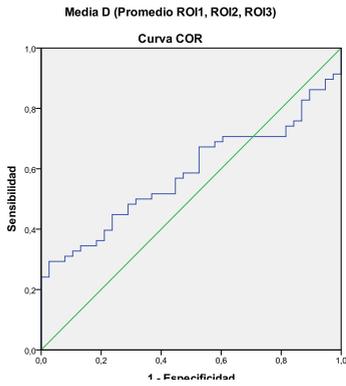
Tabla 52. Coeficientes de Correlación de Pearson entre las 2 variables de D

Se analizó también la capacidad discriminativa de cada una de las variables del parámetro D por separado.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo negativo
D					
Media	0,583	0,67	29,31%	97,37%	25,61%
Desv. típica	0,700	0,24	60,34%	76,32%	32,48%
Mediana	0,515	0,69	24,14%	97,37%	24,29%
Percentil 25	0,531	0,30	50,00%	65,52%	24,68%
Percentil 75	0,630	0,72	50,00%	86,84%	30,28%

Tabla 53. Datos de la curva ROC realizada para las variables de D

## 4. Resultados



Gráficas 34. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro D.  
Promedio ROI1, ROI2 y ROI3  
(región a estudio)

## 4. Resultados

En este caso es la desviación típica de D la que presenta un área bajo la curva ROC mayor y por tanto la que discrimina entre ambos grupos de pacientes.

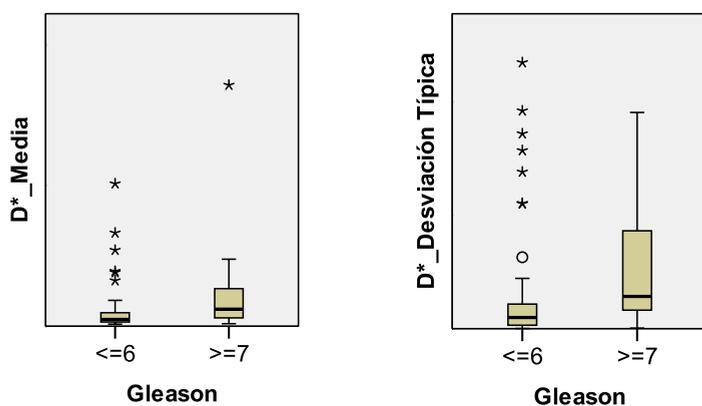
### 4.4.3.1.3 Valor de D\*

Se contrastaron las diferencias medidas en las ROI entre los dos grupos de pacientes para el parámetro D\*.

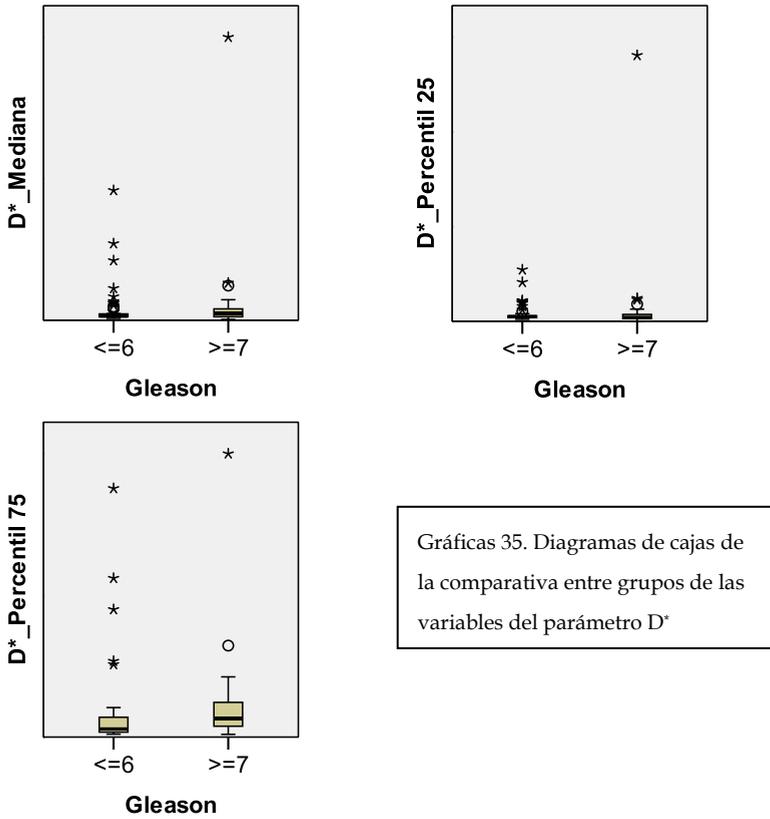
Se observó que sólo la desviación típica de D\* presentó diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

D* ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Gleason $\leq$ 6	Gleason $\geq$ 7	P
	Media (DT)	Media(DT)	
Media D*	11,10 (17,40)	19,00 (28,01)	0,091
Desviación Típica D*	11,67 (20,82)	22,52 (11,38)	0,018
Mediana D*	7,57 (14,44)	11,37 (31,95)	0,431
Percentil 25 D*	3,94 (4,56)	6,64 (22,58)	0,375
Percentil 75 D*	15,24 (29,07)	22,24 (32,78)	0,276

Tabla 54. Comparación entre grupos de los estadísticos de D\*



## 4. Resultados



En el modelo de regresión logística univariante para cada una de las variables de D\* consideradas para un nivel de significación del 10% sólo se observa una capacidad discriminadora estadísticamente significativa en la variable desviación típica.

## 4. Resultados

D* x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	Gleason		Modelo univariante			
	<=6	>=7	OR	IC(95%)		p
Total	58 (60,4%)	38 (39,6%)				
Media D*			1,018	0,994	1,043	0,133
Media (DT)	11,10 (17,40)	19,00 (28,01)				
Mediana (RI)	4,84 (2,99-9,61)	12,05 (5,94-26,74)				
Desviación típica D*			1,023	1,003	1,043	0,024
Media (DT)	11,67 (20,82)	22,52 (11,38)				
Mediana (RI)	3,95 (1,21-8,67)	11,38 (6,53-34,53)				
Mediana D*			1,007	0,988	1,027	0,452
Media (DT)	7,57 (14,44)	11,37 (31,95)				
Mediana (RI)	2,96 (2,59-4,50)	4,82 (2,52-8,05)				
Percentil 25 D*			1,014	0,979	1,050	0,431
Media (DT)	3,94 (4,56)	6,64 (22,58)				
Mediana (RI)	2,42 (2,03-2,91)	1,92 (1,40-3,64)				
Percentil 75 D*			1,008	0,994	1,022	0,293
Media (DT)	15,24 (29,07)	22,24 (32,78)				

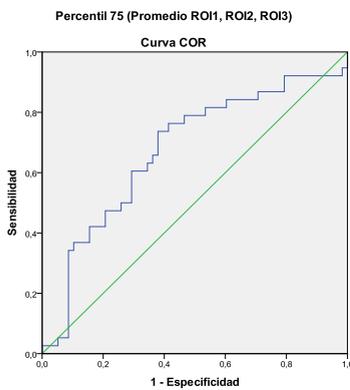
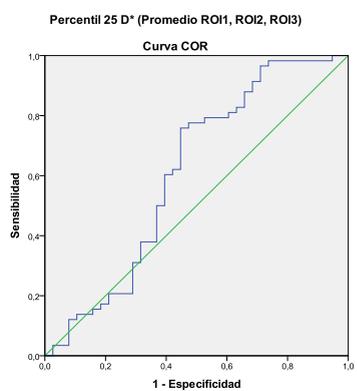
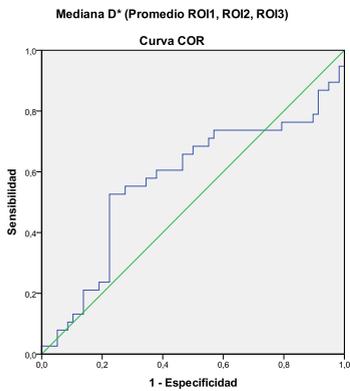
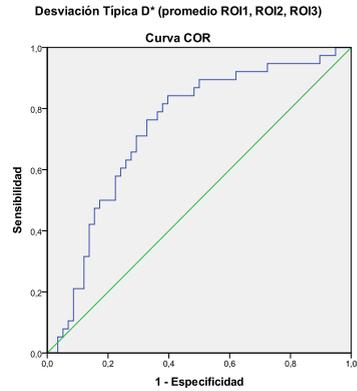
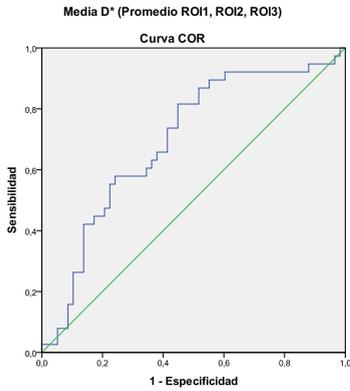
Tabla 55. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de D\*

Esto se corrobora con que la única de las variables de D\* con área bajo la curva ROC mayor que 0,7 y por tanto con capacidad discriminadora aceptable es la desviación típica.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor predict. negativo
D* Promedio ROI1, ROI2, ROI3					
Media	0,695	5,64	81,58%	55,17%	42,82%
Desv. típica	0,735	5,10	84,21%	60,34%	48,86%
Mediana	0,572	4,73	52,63%	77,59%	29,05%
Percentil 25	0,609	2,03	75,86%	55,26%	36,40%
Percentil 75	0,674	7,96	73,68%	62,07%	37,09%

Tabla 56. Datos de la curva ROC realizada para las variables de D\*

## 4. Resultados



Gráficas 36. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro D\*.  
Promedio ROI1, ROI2 y ROI3  
(región a estudio)

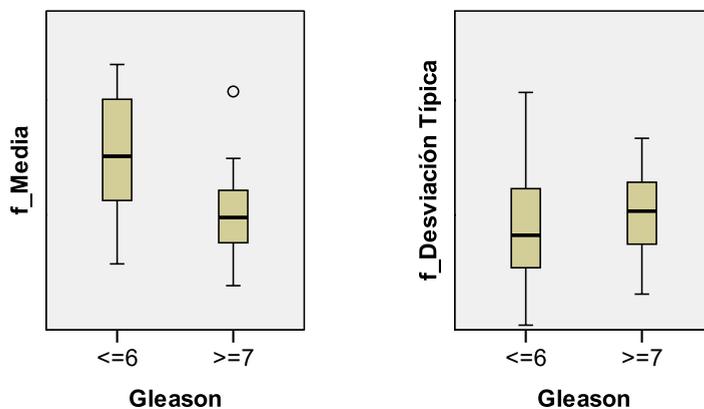
## 4. Resultados

### 4.4.3.1.4 Valor de f

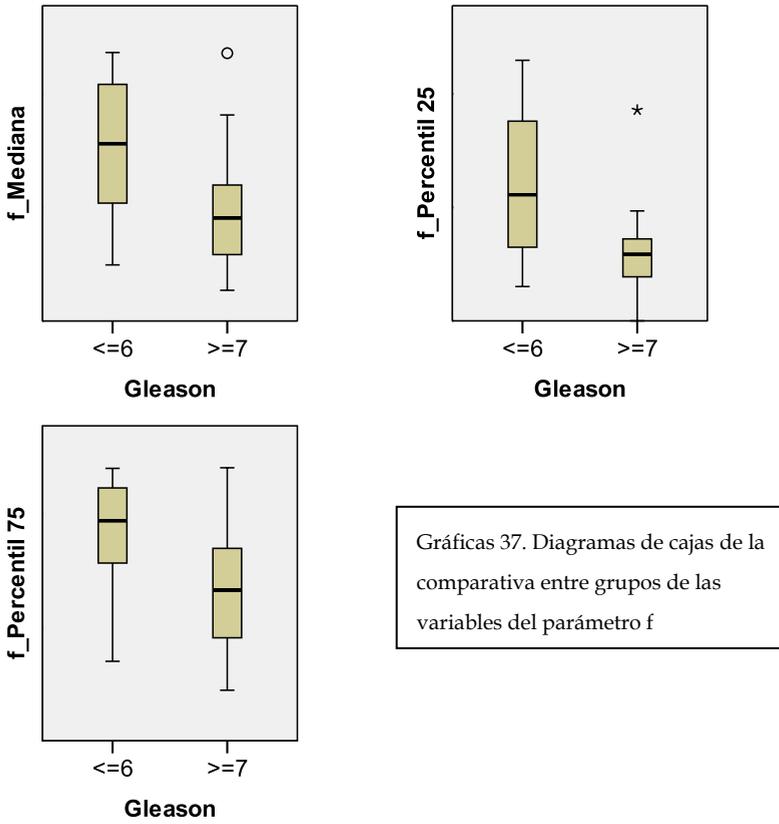
Análogamente se analizaron las diferencias entre los distintos grupos mediante pruebas de igualdad de medias y se obtuvo que se observan diferencias significativas entre los dos grupos para la media, la mediana y ambos percentiles estudiados.

f (%)	Gleason<=6 Media (DT)	Gleason>=7 Media(DT)	P
Media f	59,37 (19,54)	39,50 (13,91)	<0,001
Desviación Típica f	18,31 (9,85)	19,81 (7,24)	0,422
Mediana f	60,98 (23,17)	38,13 (18,18)	<0,001
Percentil 25 f	47,51 (23,52)	23,86 (12,71)	<0,001
Percentil 75 f	72,23 (20,34)	53,99 (20,14)	<0,001

Tabla 57. Comparación entre grupos de los estadísticos de f



## 4. Resultados



En este caso el modelo de regresión logística univariado, muestra que media, mediana y ambos percentiles son variables con capacidad discriminadora entre los grupos de pacientes.

## 4. Resultados

f (%)	Gleason		Modelo univariante			
	<=6	>=7	OR	IC(95%)	p	
Total	58 (60,4%)	38 (39,6%)				
Media f			0,936	0,908	0,965	<0,001
Media (DT)	59,37 (19,54)	39,50 (13,91)				
Mediana (RI)	60,46 (45,10-80,35)	39,12 (30,36-48,63)				
Desviación típica f			1,019	0,973	1,068	0,418
Media (DT)	18,31 (9,85)	19,81 (7,24)				
Mediana (RI)	16,50 (10,83-24,60)	20,70 (14,93-25,72)				
Mediana f			0,952	0,929	0,974	<0,001
Media (DT)	60,98 (23,17)	38,13 (18,18)				
Mediana (RI)	62,49 (41,55-83,41)	36,33 (23,40-47,92)				
Percentil 25 f			0,928	0,895	0,962	<0,001
Media (DT)	47,51 (23,52)	23,86 (12,71)				
Mediana (RI)	44,49 (25,97-70,42)	23,45 (15,54-28,91)				
Percentil 75 f			0,960	0,939	0,980	<0,001
Media (DT)	72,23 (20,34)	53,99 (20,14)				
Mediana (RI)	77,64 (62,70-89,21)	53,13 (36,33-67,89)				

Tabla 58. Modelo de Regresión Logística univariada de las variables de f

Se observó una fuerte correlación entre las variables relativas al parámetro f, lo que demuestra colinealidad entre ellas y por tanto se tuvo que elegir la de mayor capacidad discriminadora para el posterior análisis de regresión logística multivariado.

## 4. Resultados

### Correlaciones

		f Media	f Mediana	f Percentil 25	f Percentil 75
f Media	Correlación de Pearson	1	,979**	,927**	,919**
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000
	N	96	96	96	96
f Mediana	Correlación de Pearson	,979**	1	,897**	,906**
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000
	N	96	96	96	96
f Percentil 25	Correlación de Pearson	,927**	,897**	1	,719**
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000
	N	96	96	96	96
f Percentil 75	Correlación de Pearson	,919**	,906**	,719**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	
	N	96	96	96	96

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

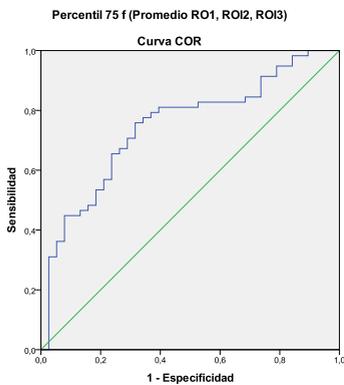
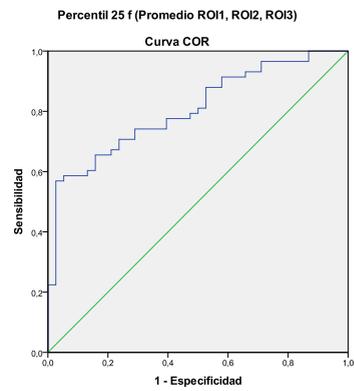
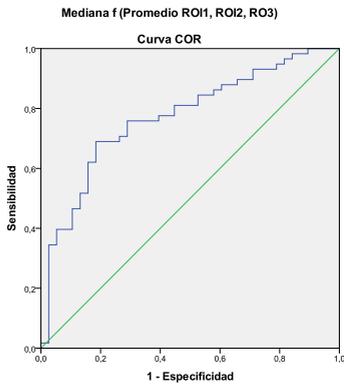
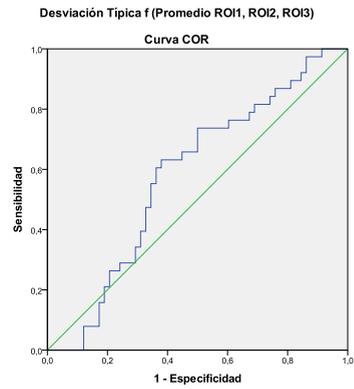
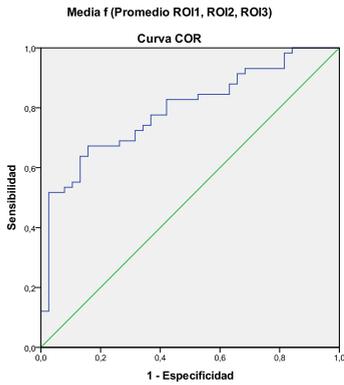
Tabla 59. Coeficientes de Correlación de Pearson entre las 4 variables de f

Podemos observar que en este caso la variable que deja por debajo de la curva ROC un área mayor es el percentil P<sub>25</sub>.

	Área bajo la curva	Valor Umbral	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo negativo
f					
Media	0,792	50,86	67,24%	84,21%	39,12%
Desv. Típica	0,580	18,68	63,16%	62,07%	29,64%
Mediana	0,772	48,76	68,97%	81,58%	39,66%
Percentil 25	0,805	39,75	56,90%	97,37%	36,09%
Percentil 75	0,747	61,68	75,86%	68,42%	41,47%

Tabla 60. Datos de la curva ROC realizada para las variables de f

## 4. Resultados



Gráficas 38. Curvas ROC de los diferentes estadísticos para el parámetro  $f$ . Promedio ROI1, ROI2 y ROI3 (región a estudio)

## 4. Resultados

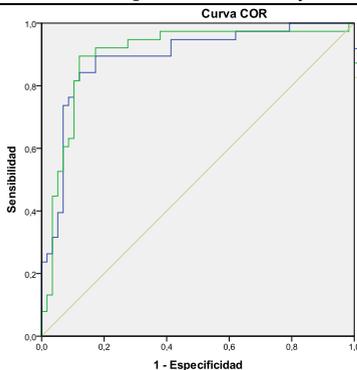
### 4.4.3.2 Análisis Multivariado para comparar el modelo biexponencial (D, D\* y f) frente al monoexponencial (ADC)

Se construyó un modelo multivariado con las variables del modelo biexponencial (D, D\* y f), y se obtuvo que la combinación de los percentiles P<sub>75</sub> del parámetro D y el percentil P<sub>25</sub> del parámetro f deja un AUC de 0,900, lo que convierte a este modelo biexponencial mejor que el modelo monoexponencial ADC.

Recordemos que para el modelo monoexponencial ADC, de todas las variables analizadas la que presentó una mayor capacidad discriminadora fue la mediana de ADC, con un área bajo la curva ROC de 0,891.

	Modelo univariante			Modelo multivariante				
	OR	IC(95%)	p	OR	IC(95%)	p		
D Desviación Típica	0,003	0,000	0,105	0,002		0,646		
D Percentil 75	0,182	0,043	0,763	0,020	0,010	0,102	<0,001	
D* Desviación Típica	1,023	1,003	1,043	0,024		0,106		
f Percentil 25	0,928	0,895	0,962	<0,001	0,904	0,868	0,943	<0,001

Tabla 61. Resumen de los resultados de los modelos univariante y multivariante con las variables de los parámetros D,D\* y f del modelo biexponencial



Gráfica 39. Curva ROC de la mediana ADC (azul) y curva ROC de la combinación P<sub>75</sub> de D y P<sub>25</sub> de f (verde)

Variable(s) de resultado de prueba	Área
Mediana ADC	,891
Percentil 75 D + Percentil 25 f	,900

## 4. Resultados

### 4.4.4 Evaluación de la valoración conjunta de PI-RADS V2 con los parámetros cuantitativos en determinar la existencia de tumor clínicamente significativo

#### 4.4.4.1 Análisis Multivariado con el parámetro ADC y PI-RADS

Se planteó un análisis multivalente con los valores de ADC y el PI-RADS, y se observó que el mejor modelo para discriminar tumor clínicamente significativo fue el compuesto únicamente por el PI-RADS.

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	OR	IC(95%)		p	OR	IC(95%)		p
PI-RADS	5,604	2,863	10,971	<0,001	5,604	2,863	10,971	<0,001
ADC Mediana	0,026	0,006	0,109	<0,001				0,057

Tabla 62. Resumen de los resultados de los modelos univariante y multivariante con las variables PI-RADS y ADC

Además el área bajo la curva ROC, del PI-RADS fue de 0,929 superior a la obtenida con la mediana de ADC.

#### 4.4.4.2 Análisis Multivariado con los parámetros de IVIM (D, D\* y f) y PI-RADS

Se planteó un análisis multivariado con las variables de D, D\* y f y el PI-RADS, se observó que el modelo que mejor discrimina el tumor clínicamente significativo fue el formado únicamente por el PI-RADS y también su área bajo la curva ROC fue mayor (0.929) que la formada por la combinación del percentil P<sub>75</sub> de D y el percentil P<sub>25</sub> de f.

## 4. Resultados

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	OR	IC(95%)		p	OR	IC(95%)		p
PIRADS	5,604	2,863	10,971	<0,001	5,604	2,863	10,971	<0,001
D Desviación Típica	0,003	0,000	0,105	0,002				0,172
D Percentil 75	0,182	0,043	0,763	0,020				0,178
D2 Desviación Típica	1,023	1,003	1,043	0,024				0,971
f Percentil 25	0,928	0,895	0,962	<0,001				0,108

Tabla 63. Resumen de los resultados de los modelos univariante y multivariante con las variables PI-RADS y las del modelo biexponencial D,D\* y f



## 5. DISCUSIÓN



## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1 Aportación de la difusión en el estudio de la próstata**

La secuencia de Difusión ha demostrado su valor añadido en la detección y caracterización del caP (126) (130). Un metaanálisis reciente concluye que esta secuencia discrimina el caP de la ZP normal con una exactitud diagnóstica moderadamente alta, con una sensibilidad y especificidad de 0.62 y 0.90 respectivamente (Intervalo de confianza del 95%) y con un área bajo la curva (AUC) entre 0,88-0,89 (159).

La alta eficacia diagnóstica de esta secuencia ha supuesto su aplicación rutinaria en la práctica clínica y un creciente interés científico hacia posibles implicaciones clínicas de los parámetros calculados a partir de ella.

### **5.2 Aportación de la difusión en la discriminación del cáncer de próstata del tejido sano**

#### **5.2.1 Aportación del ajuste monoexponencial mediante el cálculo del parámetro cuantitativo ADC**

La valoración cuantitativa de la secuencia de Difusión mediante el cálculo del ADC ha mejorado de forma sustancial la detección del caP, fundamentalmente por su alta sensibilidad y aún mayor especificidad para la detección y localización adecuada del caP (124) (125) (126). Además, los valores del ADC se han relacionado con un aumento de la densidad celular en el caP, observándose unos valores más bajos del ADC en las áreas tumorales (74) (127) (128).

### 5.2.1.1 Valoración del ADC en caP frente a tejido sano

Se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores del ADC en el caP frente a los valores en el tejido sano, comparando tanto intrapacientes, el tumor con su lado sano contralateral, como interpacientes, con tumor frente a pacientes sanos (129) (130) (131) (132) (133) (139) (160).

Sato et al demostraron en un grupo de 29 pacientes empleando 3 valores b (0,300 y 600 s/mm<sup>2</sup>) diferencias estadísticamente significativas en el valor medio del ADC de aquellas ROIs localizadas en el tumor frente a las ROIs localizadas en el lado sano contralateral, con valores de  $1.11 \pm 0.41 \times 10^{-3}$  y de  $1.68 \pm 0.40 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ( $P < 0.01$ ), respectivamente (130). Asimismo, Tamada et al emplearon 2 valores b (0 y 800 s/mm<sup>2</sup>) publicaron valores medios del ADC de  $1.02 \pm 0.25 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s en las regiones con tumor de 90 pacientes, significativamente inferiores al valor del ADC de las regiones normales en 125 voluntarios sanos de  $1.80 \pm 0.27 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ( $P < 0.01$ ) (134). En ambos estudios, los pacientes que se incluyeron con caP presentaban lesión sospechosa en el estudio de RM.

Estos hallazgos publicados por Sato y Tamada son comparables a los obtenidos en esta Tesis cuando se evaluó el grupo de pacientes con lesión sospechosa en RM (PI-RADS 4 y 5) y con confirmación histológica de tumor (45 pacientes). Se realizó una comparación intrapaciente de los valores del ADC del tumor con su lado sano contralateral y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, con valor medio del ADC menor en el lado tumor que en el lado sano contralateral. El valor medio del ADC medido en la ROI tumoral fue de  $0.98 \pm 0.36 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s frente al valor medio del ADC en la ROI contralateral de  $1.88 \pm 0.58 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.

## 5. Discusión

Al mismo tiempo, se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se realizó la comparación entre las ROI de las áreas tumorales en este grupo de pacientes frente a las ROI del grupo de pacientes sin tumor. Los resultados del valor medio del ADC en la ROI tumoral fueron de  $0.97 \pm 0.36 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, significativamente menores que los valores de los pacientes sin tumor, donde el valor medio del ADC fue de  $1.97 \pm 0.53 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.

A pesar de la relación establecida entre los valores del ADC y el caP, no hay un valor del ADC único y bien definido que distinga cáncer frente a no-cáncer. Algunos autores han considerado que unas cifras inferiores a  $1,2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s representan un umbral bastante significativo de proceso neoplásico prostático (130). Más recientemente, en PI-RADS V2 (60) se considera que un valor umbral de  $0,75-0,9 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, puede ayudar en la diferenciación entre tejido benigno y maligno de la próstata en la ZP, con aquellos valores del ADC por debajo de este umbral correlacionados con cánceres clínicamente significativos. Este valor umbral se puede tener en consideración siempre que el estudio se haya realizado cumpliendo las especificaciones técnicas mínimas para la optimización de la Difusión en la próstata de la versión PI-RADS V2, que consisten para el cálculo del ADC monoexponencial en emplear al menos 2 valores b, siendo preferible que el valor b bajo sea 50-100 s/mm<sup>2</sup> y el valor b alto sea 800-1000 s/mm<sup>2</sup>. No obstante, si se pueden añadir valores b adicionales entre los dos valores b extremos de 100 y 1000 s/mm<sup>2</sup>, se obtendrá una mayor precisión en el cálculo (60).

### **5.2.1.2 Discrepancias y solapamiento de los valores del ADC**

Existen discrepancias publicadas respecto a los valores absolutos del ADC de la glándula prostática normal y de los focos tumorales, incluso con solapamiento de sus valores (139)

## 5. Discusión

(140). Los motivos de esta variabilidad se exponen a continuación:

### 5.2.1.2.1 Variabilidad dependiente del valor b seleccionado.

Como se comentó previamente la selección del valor b en el diseño de la secuencia tiene una influencia decisiva en las imágenes resultantes. Esta influencia en la señal es la responsable de que los valores del ADC extraídos de ellas y considerados sospechosos de caP tengan una alta dependencia con los valores b empleados (161).

Todavía no hay un consenso universal, aunque si unas aproximaciones muy similares, en cuanto a la elección óptima del número y la combinación de valores b que resulta más apropiada para detectar el caP en los estudios de Difusión de próstata (107). En la literatura se encuentran diferentes combinaciones de valores b, como por ejemplo 0 y 500 s/mm<sup>2</sup> o 0 y 1000 s/mm<sup>2</sup> (139) (140), e incluso estudios con valores b mucho más altos, de 2000 s/mm<sup>2</sup> (162). En la presente Tesis Doctoral, el cálculo del ADC se realizó mediante un ajuste de todos los valores b adquiridos en la secuencia (0, 50, 200, 400, 1000, 2000 s/mm<sup>2</sup>) para minimizar los errores durante el encaje del decaimiento y así obtener un cálculo más preciso.

Algunos autores han demostrado esta dependencia del cálculo del ADC con respecto a los valores b al comprobar que con diferentes combinaciones de valores b existen discrepancias entre los valores del ADC obtenidos y entre los empleados para discriminar tumor de la ZP normal. Así, Mazheri et al realizaron en el mismo grupo de pacientes un estudio de RM con dos combinaciones diferentes de valores b (0-400 s/mm<sup>2</sup> y 0-700 s/mm<sup>2</sup>), concluyendo que la media de los valores del ADC obtenida con la combinación b 0-400 s/mm<sup>2</sup> era significativamente más alta que la obtenida con la combinación 0-700 s/mm<sup>2</sup> (153).

## 5. Discusión

También se han puesto de manifiesto diferencias en los valores absolutos del ADC publicados para la glándula prostática sana. De este modo, Kozlowski et al (163) publicaron cifras del ADC para la ZP normal de  $1.99 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  empleando valores b 0 and 600 s/mm<sup>2</sup>, mientras que Gürses et al (164) publicaron cifras del ADC para la ZP normal de  $1.61 \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  empleando valores b de 0 y 700 s/mm<sup>2</sup>. Los valores del ADC para los sujetos normales varían en la literatura, situándose en el rango de  $1.25\text{--}1.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  para la ZP normal (134). En esta Tesis Doctoral se han obtenido resultados próximos a estos rangos de valores. Así, el valor medio del ADC en el lado sano contralateral de los pacientes con tumor fue de  $1.88 \pm 0.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  y el valor de la ZP en pacientes sin tumor fue de  $1.97 \pm 0.53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

### 5.2.1.2.2 Variabilidad por otros motivos distintos del valor b.

Otros motivos relacionados con la adquisición que influyen en la señal son el empleo de diferentes equipos de RM y diferentes empresas, los distintos parámetros de la secuencia, las diferentes bobinas empleadas y el distinto control de la respiración (libre con promediado de la señal, apnea o mediante sincronismo respiratorio) (165).

La colocación y el tamaño de la ROI también son factores importantes que pueden influir en los valores del ADC. Por ello, algunas guías han publicado ciertas recomendaciones al respecto como el empleo de una ROI del mayor tamaño posible pero tratando de evitar la contaminación del tejido normal adyacente (73).

También se han observado variaciones como consecuencia de la edad del paciente, así, se ha descrito que los valores del ADC aumentan con la edad (166). Esto probablemente secundario a los cambios tisulares no-tumorales existentes como la atrofia glandular y la fibrosis, que condicionan la

## 5. Discusión

existencia de diferencias en la difusión de las moléculas de agua dentro de la próstata.

Otra de las razones que puede explicar las diferencias publicadas en los valores del ADC es la contribución del componente de perfusión en el cálculo del ADC estándar. Así, el ADC monoexponencial habitual no permite diferenciar los componentes del movimiento de las partículas en el medio extravascular del flujo microvascular, por lo que se tiende a sobreestimar el valor del ADC al no poder extraer del modelo la contribución de la microcirculación a la difusión global (93).

### **5.2.1.3 Empleo de diferentes estadísticos para las mediciones del ADC (media, mediana, desviación típica y los percentiles 25 y 75).**

Para poder establecer el ADC como un biomarcador robusto, es de crucial importancia la estandarización de las medidas cuantitativas del ADC y su ajuste a la desviación inducida por el tumor. Aunque se han hecho esfuerzos para estandarizar la adquisición y la interpretación de la secuencia de Difusión, el estadístico óptimo de la medida del ADC para la evaluación cuantitativa de los focos tumorales aún no se ha determinado y aceptado unánimemente.

En la literatura se han publicado mayoritariamente los valores medios como descriptivos del ADC en una ROI (136). Son menos las publicaciones que han empleado las mediciones del ADC mediante estadísticos descriptivos como la mediana o los percentiles 10 ( $P_{10}$ ) y 25 ( $P_{25}$ ). En algunos estudios recientes, se ha propuesto comparar los distintos estadísticos en el mismo grupo de pacientes para determinar cuál de ellos tiene una mayor rentabilidad diagnóstica. En este sentido, Peng et al (167) observaron que el percentil  $P_{10}$  del ADC tenía mayor sensibilidad y especificidad que el valor medio del ADC para diferenciar entre tejido benigno y maligno de la próstata dado

## 5. Discusión

que es la restricción el factor biológico responsable de esta métrica.

En esta Tesis se evaluó la utilidad del empleo de los distintos estadísticos de los valores del ADC en el mismo grupo de pacientes para determinar la idoneidad de cada uno de ellos. Se emplearon: la media, la desviación típica, la mediana y los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$ . La elección en el empleo de los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$  está basada en que la herramienta empleada en este trabajo proporciona los mismos puntos relevantes que los diagramas de bigotes, es decir, mediana y los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$ , y se escogieron con ese criterio. En ese momento, todavía no existían suficientes evidencias como para incluir sistemáticamente el  $P_{10}$ , que en varios estudios posteriores ha demostrado su utilidad e incluso superioridad frente a las mediciones de tendencia central más comúnmente usadas (167).

En la presente Tesis cuando se evaluó el grupo de pacientes con lesión visible en RM categoría PI-RADS 4 y 5 y con confirmación histológica de tumor para determinar los estadísticos del parámetro ADC que permitían discriminar el lado del tumor respecto al lado contralateral sano, se observó que todos los estadísticos descriptivos (media, desviación típica, mediana, y los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$ ) presentaron diferencias estadísticamente significativas, la mayoría de ellos con unos valores discriminativos excelentes. El estadístico con una mayor rentabilidad diagnóstica para el tejido tumoral fue el percentil  $P_{75}$ , puesto que presentó la mayor AUC (0,916).

Cuando se comparó este grupo de pacientes con el grupo de pacientes sanos, se observó que, excepto para la desviación típica, existían diferencias estadísticamente significativas en todos los estadísticos estudiados con unos valores discriminativos excelentes. El estadístico con mayor capacidad discriminatoria entre grupos fue la mediana con un AUC 0,93.

## 5. Discusión

Por tanto, en esta Tesis se observó que para la valoración del parámetro ADC tanto las mediciones de tendencia central como el empleo de los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$  fueron útiles para discriminar el tejido tumoral. Estos resultados indican que en la valoración del ajuste monoexponencial mediante el ADC debería considerarse la obtención de ambos percentiles. No obstante, la determinación de la mejor métrica del ADC está aún por definir con precisión.

### **5.2.2 Aportación del ajuste biexponencial mediante el cálculo de los parámetros cuantitativos derivados de IVIM: D, D\* y f**

De acuerdo con el modelo IVIM descrito inicialmente por Le Bihan, se pueden separar las componentes del decaimiento rápido y lento de la difusión, asociadas a la microvascularización y al volumen y composición del espacio intersticial, respectivamente, mediante el ajuste matemático biexponencial. De esta manera se obtienen varios parámetros adicionales para la caracterización tisular. Estas métricas están basadas en las propiedades de la difusión del agua y se representan por dos coeficientes de difusión, uno relacionado con la difusión molecular en un entorno celular (D) y otro relacionado con la perfusión tisular (D\*). También se extrae la fracción del volumen vascular (f) (101) (92).

Inicialmente, fue al analizar la caída de la señal en los estudios de difusión del cerebro donde se observó la superioridad del empleo del modelo biexponencial IVIM frente al monoexponencial ADC (101). Asimismo, las primeras publicaciones que analizaron la caída de la señal en Difusión, tanto para el tejido prostático normal como el caP mediante el empleo de múltiples valores b, concluyeron que el análisis mediante el modelo monoexponencial ADC resultaba insuficiente en la caracterización de la señal (147) (148). En estos trabajos se analizó un escaso número de pacientes con más de 10 valores b y un valor máximo de b de 3000-3500 s/mm<sup>2</sup>.

## 5. Discusión

### 5.2.2.1 Valoración de IVIM en caP frente a tejido sano

Mediante el empleo del modelo biexponencial IVIM para diferenciar el caP frente al tejido sano, Döpfert et al (149) evaluaron 13 pacientes con presencia de una lesión vista en estudio de RM (adquisición de la Difusión con 4 valores b: 0, 50, 500 and 800 s/mm<sup>2</sup>) y confirmación histológica del tumor mediante prostatectomía radical. Tras seleccionar una ROI en el tumor y otra en el lado sano demostraron que, al igual que lo observado con el valor medio del ADC, los valores medios obtenidos de D y f también eran más bajos en el caP que en el lado sano. Los valores obtenidos para el ADC (mm<sup>2</sup>/s), el coeficiente de difusión molecular (D, mm<sup>2</sup>/s) y la fracción de perfusión (f, %) fueron significativamente inferiores (P < 0.005) en el caP ( $1.01 \pm 0.22 \times 10^{-3}$ ,  $0.84 \pm 0.19 \times 10^{-3}$  y  $14.27 \pm 7.10\%$  para ADC, D y f) frente al tejido sano ( $1.49 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ ,  $1.21 \pm 0.22 \times 10^{-3}$  y  $21.25 \pm 8.32\%$ , para ADC, D y f). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el coeficiente de pseudoperfusión (D\*).

Los resultados obtenidos en esta Tesis coinciden con Döpfert et al (149) en que los valores medios obtenidos de D y f también son más bajos en el caP ( $0.42 \pm 0.21 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s y  $41.07 \pm 13.90\%$ , respectivamente) frente al lado sano ( $0.49 \pm 0.30 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s y  $64.73 \pm 18.31\%$ ) para el grupo de 45 pacientes con lesión en RM y confirmación histológica de tumor. Esto mismo ocurrió al comparar los valores de D y f de la zona tumoral del grupo de pacientes con tumor y lesión en RM ( $0.41 \pm 0.17 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s y  $41.07 \pm 13.90\%$ , para D y f respectivamente) frente a aquellos sin confirmación de tumor ( $0.52 \pm 0.32 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s y  $63.34 \pm 21.40\%$ , para D y f respectivamente). Al igual que en el estudio de Döpfert et al., estas diferencias para el valor medio de f fueron estadísticamente significativas, aunque los valores medios de D no mostraron diferencias estadísticas. Al contrario que en el estudio de Döpfert, en esta Tesis sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el valor medio

## 5. Discusión

del coeficiente de pseudoperfusión ( $D^*$ ), superior en el caP frente al lado contralateral.

En la misma línea que lo evidenciado por Döpfert et al (149), otros autores han demostrado que los valores del ADC,  $D$  y  $f$  son inferiores en el caP frente al tejido sano cuando se revisan los estudios de pacientes con lesión en RM (150). La reducción significativa de los parámetros  $D$  y  $f$  en el caP en comparación con el tejido prostático sano sugiere que la conocida disminución del ADC proviene no sólo de los cambios en la celularidad sino también de los efectos de perfusión. El valor del ADC en el caP es significativamente mayor que el correspondiente coeficiente de difusión tisular  $D$ , por estar sobrestimado su valor al incluir en él el componente de perfusión. Así, los valores publicados por Döpfert et al (149) fueron de  $1.01 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  y  $0,84 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  para el ADC y  $D$ , respectivamente. Lo mismo se observó en el presente trabajo con un valor medio en el caP del ADC de  $0,98 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , superior al valor medio de  $D$   $0,41 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

### **5.2.2.2 Empleo de diferentes estadísticos para las mediciones de los parámetros de IVIM (media, mediana, desviación típica y los percentiles 25 y 75).**

La evaluación de la media de los parámetros de IVIM cuando se comparó el lado tumoral de los pacientes con lesión en RM y confirmación histológica de tumor frente a su lado contralateral mostró diferencias estadísticamente significativas tanto para el parámetro  $f$  (menor en el caP) como para el parámetro  $D^*$  (mayor en el caP). Sin embargo, los valores medios del parámetro  $D$  no mostraron diferencias estadísticas.

En la evaluación de la media de los parámetros de IVIM cuando se comparó la ROI tumoral de los pacientes con lesión en RM y confirmación histológica de tumor frente a la ROI del tejido sano en los pacientes sin tumor, se mostraron diferencias

## 5. Discusión

significativas únicamente para el parámetro  $f$  (los parámetros  $D$  y  $D^*$  no presentaron diferencias significativas).

En esta Tesis, además de la evaluación del valor medio de los parámetros derivados de IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ), se evaluó la utilidad del empleo de distintos estadísticos (mediana, desviación típica y los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$ ) en el mismo grupo de pacientes. Para el parámetro  $f$ , además de la media, todos los estadísticos analizados fueron estadísticamente inferiores en el caP, siendo el percentil  $P_{25}$  el que presentó mayor rentabilidad diagnóstica para el tejido tumoral. En el caso de los parámetros  $D$  y  $D^*$ , el empleo de los distintos estadísticos permitió demostrar diferencias significativas entre el tejido tumoral y el tejido sano que la valoración de la media no logró demostrar.

En el presente trabajo se ha observado que la extracción de estadísticos representativos de la distribución de valores de los biomarcadores de imagen, como la mediana, la desviación típica y los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$  permiten ser más sensibles a qué valores se encuentran más alterados en presencia de tumor. En concreto, en nuestro caso el percentil  $P_{75}$  de  $D$ , el percentil  $P_{25}$  de  $f$  y la desviación típica de  $D^*$  se han mostrado más sensibles a la diferenciación entre tejido aparentemente normal y tejido tumoral. Se puede concluir, por tanto, que el empleo de diferentes estadísticos descriptivos de dispersión es imprescindible para optimizar la rentabilidad diagnóstica en la detección tumoral, y por tanto, la necesidad de emplear distintos estadísticos de los parámetros extraídos de IVIM. En nuestro conocimiento, hasta el momento no hay publicado en la literatura ningún artículo con el empleo de diferentes estadísticos para los parámetros de IVIM.

### 5.2.2.3 Valor b en el cálculo del ajuste biexponencial (IVIM)

El cálculo de los parámetros IVIM requiere de múltiples valores b, varios de ellos en el rango de valores bajos sensibles a la perfusión y el resto como valores medios y altos para el ajuste de la difusión pura. En nuestro estudio se eligió la combinación de 6 valores b: 0, 50, 200, 400, 1000, 2000 s/mm<sup>2</sup>, con tres de ellos en el rango de valores b más sensibles a la perfusión (0, 50, 200 s/mm<sup>2</sup>).

Nuestra selección del valor b alto de 2000 s/mm<sup>2</sup> se justifica en el estudio de la próstata, puesto que se ha demostrado que estos valores aumentan la detección de las lesiones tumorales frente al tejido sano (162). Tamada et al (162) evaluaron 50 pacientes con caP a los que se les realizó un estudio de RM en un equipo 3T con una adquisición de 3 valores b (0, 1000 y 2000 s/mm<sup>2</sup>) y observaron que la discriminación de las lesiones era mayor cuando se empleaban los valores b de 0 y 2000 s/mm<sup>2</sup> en comparación con los valores b de 0 y 1000 s/mm<sup>2</sup>.

Si consideramos las especificaciones técnicas de PI-RADS V2 en los estudios de RM de próstata se recomienda el empleo de valores b altos superiores a 1400 s/mm<sup>2</sup>, ya que mejoran la detección de las lesiones malignas. Concretamente, el empleo de valores b altos permite mejorar la visibilidad de los cánceres clínicamente significativos que estén localizados bien adyacentes o con invasión del estroma fibromuscular anterior, a nivel subcapsular y aquellos situados en el ápex y la base (60).

Al igual que lo descrito para la determinación del ADC, varios estudios han demostrado la influencia de la elección de los valores b también en el cálculo de los parámetros derivados del modelo IVIM. Pang et al (154) analizaron en 33 pacientes con RM próstata la señal de difusión adquirida con cuatro combinaciones diferentes de valores b: grupo 1 (0,188,375),

## 5. Discusión

grupo 2 (0,375,563), grupo 3 (0,188,375,563) y grupo 4 (0,563,750) s/mm<sup>2</sup>). Estos autores evaluaron la influencia de la elección de los valores b en las determinaciones de D y f, resultando ambos parámetros marcadamente influenciados por estas decisiones. Aunque D fue significativamente menor en el caP en comparación con el tejido normal, independientemente de las combinaciones de distintos valores b empleados, se observó que los valores absolutos de D en el caP eran notablemente menores ( $0,88 \pm 0,35$  frente a  $1,04 \pm 0,32 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) cuando se emplearon los valores b más altos (Grupo 4) en comparación el empleo de los valores b más bajos (Grupo 1). En el próximo apartado, se comentará la influencia de la elección de los valores b en el cálculo del parámetro f demostrada en el estudio de Pang.

Mazzoni et al (155) analizaron 57 pacientes con tres combinaciones de valores b diferentes: grupo A (0-2300), grupo B (0-1800) y grupo C (0-800 s/mm<sup>2</sup>) con la finalidad de determinar la dependencia en los valores b elegidos en los dos modelos de análisis de señal de la Difusión en el tejido prostático sano y en el caP. Observaron diferencias estadísticamente significativas para todos los parámetros ADC, D, D\* y f entre los grupos A y B frente al grupo C, demostrando una dependencia significativa de los valores b elegidos para todos los parámetros de la difusión. Es de destacar que la rentabilidad de estos parámetros disminuye al disminuir el valor b máximo.

Por tanto, varios estudios han demostrado la influencia de la elección de los valores b no sólo en la determinación del ADC sino también en la de los parámetros derivados de IVIM. No obstante, y debido principalmente a que D está menos influenciado por la elección de estos valores b, el modelo IVIM parece más apropiado que el ADC para su uso en estudios multiinstitucionales de Difusión de la próstata (153).

### 5.2.2.4 Parámetro $f$ de fracción de perfusión de IVIM en el caP

Los resultados publicados de la fracción de perfusión  $f$  para discriminar el caP son contradictorios en la bibliografía. Aunque algunos autores no han demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas (157) (153), mayoritariamente las publicaciones muestran que existen diferencias estadísticamente significativas, siendo  $f$  inferior en el caP frente al tejido sano (150) (149). Esto mismo se ha observado en esta Tesis, donde los diferentes estadísticos descriptivos de  $f$  se observaron significativamente inferiores en el caP frente a al tejido sano. Esto implica que la disminución de la fracción de perfusión desempeña un papel en las reducciones observadas del ADC en el caP, además de la disminución real de la difusión molecular. De este modo, la obtención de los distintos parámetros de IVIM ofrece una información adicional para la caracterización de los tejidos en la próstata.

Tan sólo en una publicación se recoge que el valor de  $f$  fuera mayor en el caP frente al tejido sano (154). Pang et al analizaron en su trabajo la señal de difusión en estudios de RM de próstata adquiridos con cuatro combinaciones diferentes de valores  $b$ : grupo 1 (0, 188, 375), grupo 2 (0, 375, 563), grupo 3 (0, 188, 375, 563) y grupo 4 (0, 563, 750 s/mm<sup>2</sup>) y observaron que el valor de  $f$  fue mayor en el caP frente al tejido sano siempre que se trabajaba con valores  $b$  por debajo de 750 s/mm<sup>2</sup>. Sin embargo, cuando se empleó la combinación con el valor alto de  $b$  750 s/mm<sup>2</sup> (grupo 4), el valor de la  $f$  en el caP se volvió inferior que el del tejido normal. Esto último coincide con lo observado en las publicaciones anteriores, con valores máximos de  $b$  de 800 s/mm<sup>2</sup> por Döpfert et al (149) y de 1000 s/mm<sup>2</sup> por Shinmoto et al (150), y por tanto, valores máximos de  $b$  próximos a los 750 s/mm<sup>2</sup> de la combinación 4 empleada por Pang.

## 5. Discusión

Con respecto al significado biológico de la fracción vascular, hay que observar que el hecho de que el valor  $f$  sea inferior en el caP con respecto al tejido sano puede contradecirse con lo observado en los estudios dinámicos obtenidos tras la administración de contraste en RM, donde se ha observado en el caP un aumento de su perfusión (76). Henkelman et al (168) atribuyen estas diferencias a que los parámetros de IVIM, y más en concreto la fracción vascular  $f$ , no miden los mismos parámetros que la perfusión clásica. En la bibliografía no está establecida claramente la relación entre los parámetros de perfusión medidos con IVIM y los parámetros derivados de los estudios de perfusión obtenidos de una adquisición dinámica tras la administración de un medio de contraste en RM (169) (168). Es factible que estas aproximaciones observen fenómenos distintos, aunque relacionados y complementarios, de la neoangiogénesis.

En lugar de considerar a la fracción vascular  $f$  como un parámetro de perfusión, sería más adecuado denominarla fracción de volumen del flujo capilar (170), pues indica el volumen de agua en el componente intravascular capilar en relación con el volumen de agua total en el vóxel. Debe considerarse además que la  $f$  no es específica de la perfusión solamente, sino que también puede ser sensible a otros fenómenos del flujo, tales como la secreción glandular y el flujo de líquido en el interior de los conductos glandulares prostáticos (150).

Por tanto, debe tenerse en cuenta que esta fracción  $f$  no se corresponde exactamente con los parámetros de perfusión derivados de los estudios dinámicos tras la administración de contraste. La correlación de estos parámetros dependerá además del órgano a estudio o de la estructura de la lesión. Por ejemplo, en órganos como la mama se ha demostrado una buena correlación de estos parámetros en la detección de lesiones (171), aunque en los tumores de partes blandas se han

## 5. Discusión

observado discrepancias en los resultados obtenidos mediante ambos parámetros (172).

La correlación de estos valores dependerá también de los parámetros técnicos empleados en la secuencia de RM, tales como los relacionados con la potenciación (TE y valores b). Pang et al (154) observaron que la mayor aproximación de f a la perfusión determinada por los parámetros derivados de los estudios dinámicos con contraste intravenoso se obtenía cuando para la adquisición de los parámetros IVIM no se empleaba el valor b alto de 750 s/mm<sup>2</sup>. Se obtuvo un valor medio de f más alto en el caP que en el lado sano, al igual que lo observado en los parámetros de la perfusión tras la administración del contraste. Por tanto, con esta aproximación se podrían estudiar pacientes sin la necesidad de administrar contraste intravenoso. Esto puede ser de especial importancia en casos de alergia al gadolinio o en la insuficiencia renal grave.

A pesar de que IVIM permite extraer una información vascular de los tejidos, ya que en principio permite diferenciar un componente vascular del no vascular, debe tenerse en cuenta que no siempre extrae directamente información de la perfusión, considerada principalmente como el flujo neto de sangre en un tejido. Indistintamente, está bien establecido que la RM ofrece, con la obtención de los distintos parámetros de IVIM, una información adicional para una mejor caracterización de la difusión de los tejidos en la próstata (149).

### **5.2.2.5 Aportación de IVIM en otras entidades distintas del cáncer de próstata.**

Los parámetros de IVIM han demostrado también su utilidad como herramienta para detectar otras entidades de la glándula prostática distintas del cáncer, tales como la hipertrofia benigna prostática (HBP) y la prostatitis.

## 5. Discusión

Liu et al (173) determinaron el papel del modelo IVIM en la diferenciación del caP en la ZT y su rentabilidad frente al modelo monoexponencial ADC. El ADC es usualmente inferior en el caP con respecto a la ZT normal y la HBP. No obstante, debe tenerse en cuenta que la HBP está constituida por una hiperplasia estromal y glandular, ambas con distinta histología y por tanto también distinta restricción a la difusión, haciendo que los valores del ADC en el caso de la HBP de predominio estromal se solapen con el caP (173). En este sentido, Liu et al (173) demostraron que los parámetros obtenidos con IVIM permiten una mejor discriminación entre la HBP estromal frente al caP con respecto al ADC. También encontraron que los parámetros de IVIM permiten distinguir las áreas de prostatitis frente a la ZP normal y al caP, superando a los resultados publicados con el empleo del ADC donde se demostraron diferencias estadísticamente significativas en el valor medio del ADC entre prostatitis y el caP pero con un solapamiento en los valores del ADC (174).

En esta Tesis, con un número bajo de caP localizado en la ZT, no se ha analizado por separado este subgrupo de pacientes. Tampoco se ha determinado el comportamiento de la Difusión en los distintos subtipos histológicos de HBP en la ZT o en áreas de prostatitis de la ZP.

### **5.3 Comparativa de IVIM frente a ADC para discriminar el cáncer de próstata del tejido sano**

Como se comentó anteriormente, las primeras publicaciones que analizaron la caída de la señal en Difusión, tanto para el tejido prostático normal como el caP mediante IVIM con el empleo de múltiples valores  $b$ , concluyeron que el análisis mediante el modelo monoexponencial ADC resultaba insuficiente en la caracterización de la señal(147) (148), coinciden en señalar que la caída de la señal se explica mejor con el modelo biexponencial IVIM frente al modelo

## 5. Discusión

monoexponencial ADC. En estos trabajos se analizó un escaso número de pacientes con más de 10 valores  $b$  y un valor máximo de  $b$  de 3000-3500 s/mm<sup>2</sup>. En esta línea, Shinmoto et al (150) estudiaron 26 pacientes con caP con lesión RM empleando 10 valores  $b$  (0, 10, 20, 30, 50, 80, 100, 200, 400 y 1000 s/mm<sup>2</sup>) y observaron que el modelo biexponencial explicaba mejor la caída de la señal en el caP en el 81% de los casos.

Sin embargo, en esta Tesis empleando 6 valores  $b$ : 0, 50, 200, 400, 1000, 2000 s/mm<sup>2</sup> no se ha demostrado superioridad del modelo IVIM frente al ADC en la discriminación del tejido tumoral frente al sano.

En la comparación del grupo de pacientes con lesión en RM y confirmación histológica de tumor las curvas ROC del ADC demostraron una alta sensibilidad y especificidad en la discriminación del tejido tumoral. De todas las variables analizadas del parámetro ADC, la que presentó una mayor capacidad discriminatoria entre el lado tumoral y el lado sano fue el percentil  $P_{75}$ , con un AUC de 0,92. La mayor AUC se obtuvo con las variables derivadas del modelo monoexponencial ADC frente a la valoración aislada de los parámetros del modelo biexponencial IVIM. En el análisis estadístico del modelo multivariado con los parámetros de IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ), se obtuvo que la combinación que presentó una mayor capacidad discriminatoria fue la combinación del percentil  $P_{75}$  de  $D$  y la media de  $f$ , con un AUC de 0,9. Aunque la combinación de los parámetros de IVIM fue superior a la valoración aislada de los mismos, no demostró superioridad frente al modelo monoexponencial ADC.

Tampoco en la comparación del grupo de pacientes con tumor frente al grupo de pacientes sin tumor mostró superioridad el modelo biexponencial IVIM frente al monoexponencial ADC. Para el parámetro ADC, tanto la media como la mediana y los otros dos percentiles estudiados

## 5. Discusión

presentaron una capacidad discriminativa excepcional con valores del AUC superiores a 0,9. De ellas, la variable con mayor capacidad discriminatoria entre grupos fue la mediana con un AUC de 0,94. Ningún parámetro aislado del modelo IVIM mostró superioridad frente al ADC. En el análisis estadístico del modelo multivariado con los parámetros de IVIM (D, D\* y f), se obtuvo que el percentil P<sub>25</sub> de f empleado de forma aislada es el que presentó una mayor capacidad discriminatoria con un AUC de 0,85, que es inferior a la del ADC.

Existen controversias sobre la superioridad de IVIM frente al ADC y, al igual que en nuestro estudio, algunos investigadores (151) han cuestionado si IVIM realmente contribuye con un valor añadido frente al que se obtiene con el ADC para alcanzar un diagnóstico preciso del caP. Kuru et al (151) implementaron el modelo IVIM y el ADC en 50 pacientes (27 pacientes con caP y 23 sin cáncer) estudiados con RM y una secuencia de Difusión con 7 valores b (0, 50, 100, 150, 200, 250 y 800 s/mm<sup>2</sup>), obteniendo AUC para diferenciar el caP y los tejidos normales superiores a 0,90 para D y ADC, pero no f o D\*. Estos autores concluyen que D no aporta un valor añadido para discriminar entre caP y áreas normales.

Mazheri et al (153) empleando tan sólo tres valores b (0, 400, and 700 s/mm<sup>2</sup>) para el cálculo de IVIM, concluyeron que D se comporta de manera similar al ADC para diferenciar el caP del tejido prostático benigno. Los valores de ADC y de D, pero no de f o D\*, resultaron significativamente inferiores en el caP frente al tejido sano. Se realizó un modelo de regresión logística combinando D y f, resultando el AUC en la diferenciación de caP para esta combinación significativamente mayor que empleando el parámetro D aislado. Este AUC no fue significativamente mayor que el AUC de los valores del ADC, al igual que lo observado en nuestro estudio.

## 5. Discusión

Quentin et al (152) estudiaron un grupo pequeño de pacientes empleando 11 valores b (0, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700 and 800 s/mm<sup>2</sup>). Estos autores concluyeron que el esfuerzo adicional de usar modelos más complejos no es necesario para discriminar el caP del tejido normal, siendo suficiente el empleo del ADC.

### **5.4 Aportación de la difusión en la determinación de la agresividad tumoral**

#### **5.4.1 Aportación del ADC en determinar la agresividad**

A mayor grado de agresividad tumoral del caP, los cambios en la arquitectura son más pronunciados y la densidad celular aumenta. Varias publicaciones han demostrado la existencia de una correlación significativa entre los valores del ADC y el grado Gleason. Esta correlación se ha obtenido tanto tras biopsia prostática como en las piezas de prostatectomía radical, siempre indicando que a mayor agresividad tumoral expresada como un mayor grado Gleason, hay una disminución de los valores del ADC (134) (53) (135) (136) (137) (138). En este sentido, la cuantificación de las imágenes de difusión mediante la obtención del ADC se presenta como un prometedor biomarcador de agresividad tumoral (175).

En un estudio para relacionar la agresividad tumoral mediante el ADC con el grado Gleason posquirúrgico, Verma et al (135) emplearon los valores b de 0 y 600 s/mm<sup>2</sup> e incluyeron 110 pacientes. En su análisis de la histología se identificaron un total de 197 tumores, siendo 83 (42%) de ellos de grado de Gleason menor o igual a 6, 101 (51%) con grado Gleason igual a 7, y 13 (7%) con grado Gleason igual o superior a 8. Los valores del ADC (media±desviación estándar) fueron de  $1.08 \pm 0.02 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s para los grado Gleason menor o igual a 6,  $1.02 \pm 0.02 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s para los grado Gleason igual a 7 ( $p < 0.05$ ) y de  $0.9 \pm 0.08 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s para los grado Gleason igual o superior a 8 ( $p <$

## 5. Discusión

0.01). Se demostró pues una correlación negativa entre el grado Gleason y la agresividad tumoral para los tumores localizados en la ZP, aunque no fue posible establecer esta relación para los de la ZT.

En un estudio retrospectivo en RM de 3T y mediante el empleo de 4 valores b (0, 50, 500 y 800 s/mm<sup>2</sup>), Hambrock et al (175) clasificaron a 51 pacientes según el grado Gleason obtenido mediante pieza de prostatectomía radical en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto. Demostraron una correlación negativa entre el valor medio del ADC y el grado Gleason de los tumores en la ZP, siendo las diferencias entre los tres grupos estadísticamente significativas (p <0,001). De forma general, cada paso al nivel superior en los grupos de riesgo, se tradujo en una disminución en el valor medio del ADC de 0,18±0,02 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s. Los valores medios del ADC obtenidos para los tumores de bajo, intermedio y de alto grado fueron de 1,30±0,30 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, 1,07±0,30 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s y 0,94± 0,30 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, respectivamente. El AUC fue de 0,90, por lo que mostró una excelente capacidad discriminatoria entre los distintos grados Gleason.

En esta Tesis se evaluó la capacidad de la RM para determinar la agresividad del tumor dentro del grupo de pacientes con lesión visible en RM y con confirmación histológica de tumor (45 pacientes), diferenciándose entre los pacientes con tumores Gleason igual a 6 y los pacientes con tumores de Gleason igual o superior a 7.

De los resultados obtenidos, el valor medio del ADC fue menor en los casos de tumores de mayor agresividad al igual que lo publicado por otros autores (136) (137). Para los pacientes con Gleason igual a 6 el valor medio del ADC fue de 1.22 ± 48x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s. Esta cifra fue menor para los tumores más agresivos con Gleason igual o superior a 7 con un valor medio del ADC de 0.91 ± 0.29 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s.

## 5. Discusión

### **5.4.1.1 Empleo de diferentes estadísticos para las mediciones del ADC (media, mediana, desviación típica y los percentiles $P_{25}$ y $P_{75}$ ).**

Algunos autores han empleado otros estadísticos descriptivos al considerar que la propia naturaleza heterogénea del caP supone ciertas limitaciones para algunas de las clásicas mediciones de tendencia central más comúnmente usadas, como son la media o la mediana (176). La existencia de una gran proporción de tejido prostático glandular normal intercalado con el tejido tumoral (176) puede influir en el valor medio y la mediana del ADC en mayor medida que en los percentiles  $P_{10}$  y  $P_{25}$ . Como consecuencia, los valores medio y la mediana pueden estar incrementados erróneamente y, por tanto, son los percentiles  $P_{10}$  y  $P_{25}$  los que mejor representarían la agresividad del tumor (177). Basándose en que los percentiles bajos del ADC reflejan mejor las partes más agresivas de los tumores, varios estudios han demostrado que los valores del ADC de los percentiles  $P_{10}$  y  $P_{25}$  son buenos predictores de la agresividad tumoral, superando al valor medio y a la mediana del ADC (177) (156).

En esta Tesis se evaluó la utilidad del empleo de los distintos estadísticos de los valores del ADC para determinar la idoneidad de cada uno de ellos en el mismo grupo de pacientes para la valoración de la agresividad tumoral. Se emplearon: la media, la desviación típica, la mediana y los percentiles  $P_{25}$  y  $P_{75}$ . A diferencia de los descrito en las publicaciones anteriores, se observó que tanto la media, como la mediana y el percentil  $P_{75}$  del ADC permiten discriminar con diferencias estadísticamente significativas la agresividad tumoral. El percentil  $P_{75}$  fue el que presentó un mayor poder discriminatorio con un AUC de 0,76. En este trabajo se ha observado que la extracción de estadísticos representativos de la distribución de valores de los biomarcadores de imagen permite ser más sensible a qué valores se encuentran más

## 5. Discusión

alterados en presencia de tumor. En concreto, en nuestro caso el percentil  $P_{75}$  de ADC se ha mostrado más sensible a la diferenciación entre agresividad tumoral, esto podría explicarse por ser más sensible a la componente edematosa o quística de las lesiones que variaría entre las lesiones con diferente grado Gleason. Por otro lado, el percentil  $P_{10}$  y  $P_{25}$  propuesto por otros autores sería más sensible al componente celular de las lesiones. Por tanto, la mejor métrica del ADC para determinar la agresividad tumoral está aún por definir con precisión y debe valorarse en próximos estudios.

### **5.4.1.2 Solapamiento de los valores de ADC entre distintos grados Gleason y otras entidades benignas de la próstata**

A pesar de haber demostrado una relación del ADC con la agresividad del tumor, hay que reconocer que existe un solapamiento de sus valores entre otras distintas entidades (prostatitis, HBP) y entre los distintos grados Gleason, que dificultan la posibilidad de emplear valores de corte con una alta rentabilidad diagnóstica, como por ejemplo para tumores de bajo y alto grado. En un estudio sobre 60 pacientes, a pesar de comprobar una correlación significativa del valor ADC con el grado Gleason y observar diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados Gleason, se comprobó la existencia de un solapamiento considerable de los valores del ADC entre los diferentes grados Gleason (137). En el caso de la valoración de la prostatitis, es de relevancia el estudio sobre 88 pacientes donde se obtuvieron los valores del ADC para las zonas confirmadas de prostatitis y de cáncer de bajo y alto grado. A pesar de que los valores del ADC medidos en las zonas con prostatitis fueron significativamente más altos en comparación con las zonas con caP ( $P < 0,001$ ), se observó una superposición entre los valores del ADC del caP con los de la prostatitis crónica (174). También se ha descrito superposición en los valores del ADC entre el caP situado en la ZT con los valores de la hiperplasia nodular estromal (141).

## 5. Discusión

En esta Tesis no se ha evaluado por separado el poder discriminatorio para determinar la agresividad en los tumores de la ZT debido al escaso número de pacientes (9) y que la mayoría de ellos fueron Gleason igual o superior a 7 (8). En este sentido, los tumores de ambas zonas se analizaron conjuntamente para determinar la capacidad de determinar la agresividad de forma similar a como lo han realizado otros autores (137). De esta forma se comprobó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos Gleason. En la bibliografía, cuando se han evaluado ambas zonas por separado justificando el análisis en su distinta composición tisular, se ha demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas para los tumores localizados en la ZP, pero no para los tumores de la ZT (134) (135). Otros autores han analizado exclusivamente tumores en la ZP como Hambrock et al (175), confirmando la existencia de diferencias estadísticamente significativas.

### **5.4.2 Aportación del modelo IVIM en determinar la agresividad**

Shinmoto et al (150) realizaron los primeros estudios para valorar la capacidad de los parámetros IVIM en determinar la agresividad tumoral empleando el valor  $b$  alto de  $1000 \text{ s/mm}^2$  y no observaron una correlación significativa entre los parámetros de IVIM y el grado Gleason. Del mismo modo, cuando se realizan diferentes combinaciones de valores  $b$  para el cálculo de parámetros IVIM, Pang et al (154) observaron que al emplear el valor  $b$  más alto de  $750 \text{ s/mm}^2$  los parámetros IVIM no fueron capaces de diferenciar la agresividad tumoral. Por el contrario, evidenciaron que el parámetro  $D$  fue capaz de discriminar entre tumores de bajo y alto grado cuando se emplearon valores  $b$  más bajos. Según estas consideraciones se podría decir que la capacidad para discriminar la agresividad con IVIM vendría condicionada por el valor  $b$  más alto empleado.

## 5. Discusión

Sin embargo, en algunas publicaciones más recientes basadas en el modelo IVIM que emplean un valor  $b$  más alto de 900 o incluso de 3000 s/mm<sup>2</sup> sí que se puede discriminar entre tumores de bajo y alto grado (156) (157) (158). En dos publicaciones se demuestra que es el parámetro  $D$  el que mejor discrimina la agresividad, incluso demostrando su superioridad frente al modelo monoexponencial del ADC (156) (157).

Zhang et al (156) en 46 pacientes confirmados con pieza de prostatectomía radical, analizaron la RM con el empleo de 6 valores  $b$  (0, 50, 150, 300, 600 y 900 s/mm<sup>2</sup>). En su estudio, ni  $D^*$  ni  $f$  alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de agresividad baja/alta, lo que parece indicar que la pseudoperfusión contribuiría poco en determinar la agresividad del tumor. De este artículo cabe destacar que sus resultados están confirmados en todos los casos con la pieza de prostatectomía radical, y que el empleo del histograma de toda la lesión permite determinar mejor la heterogeneidad de la agresividad tumoral frente al empleo de una ROI que está condicionada por la variabilidad en la colocación de la misma.

Por otro lado, Valerio et al (157) estudian 53 pacientes confirmados con biopsia prostática y demuestran la existencia de diferencias estadísticamente significativas para  $D$ ,  $D^*$  y ADC, siendo  $D$  la mejor en discriminar los grados Gleason. En este caso, el valor discriminatorio de la  $D^*$  puede deberse al empleo de un mayor número de valores  $b$  en el rango de la pseudoperfusión (0, 10, 20, 30, 40, 50, 80, 100, 200 s/mm<sup>2</sup>), a diferencia de lo empleado por otros autores (156). Sin embargo, no se encontraron diferencias para la fracción vascular  $f$  a pesar del empleo de este mayor número de valores  $b$  en el rango de la pseudoperfusión.

Los resultados del presente trabajo de Tesis Doctoral en el que se emplearon tan sólo tres valores  $b$  en el rango de la pseudoperfusión (0, 50, y 200 s/mm<sup>2</sup>) contrastan con lo

## 5. Discusión

observado por Valerio et al (157), puesto que, la fracción vascular  $f$ , en concreto el percentil  $P_{25}$  de  $f$ , permitió predecir el grado Gleason en el grupo de pacientes con lesión en RM y confirmación histológica de tumor. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el valor de  $D^*$ . Las discrepancias en estos resultados pueden ser debidas a los distintos valores de  $b$  empleados en el rango de la perfusión y que un mayor número de valores  $b$  en este rango presente mayor influencia sobre el coeficiente de pseudoperfusión que sobre la fracción vascular  $f$ .

A diferencia de los resultados publicados por otros autores (157) (156), el parámetro  $D$  no mostró una correlación significativa con el grado Gleason. Estas diferencias pueden explicarse por un posible sesgo de reclutamiento, ya que nuestro número de pacientes con Gleason igual a 6 (9) es bajo frente a los pacientes con caP con Gleason igual o superior a 7 (36). A esto hay que añadir que, de nuestro grupo de pacientes, la mayoría se confirmó con biopsia prostática, con las limitaciones ya descritas de la misma para determinar el grado Gleason con exactitud.

En resumen, de los diferentes estadísticos descriptivos de todos los parámetros del modelo biexponencial IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ), tan sólo el percentil  $P_{25}$  de  $f$  permitió predecir el grado Gleason en el grupo de pacientes con lesión categoría PI-RADS 4 y 5 y confirmación histológica de tumor. Una vez más, se demuestra la importancia del empleo de diferentes estadísticos descriptivos de dispersión para optimizar la rentabilidad diagnóstica de estos parámetros.

Sin embargo, la discriminación del grado Gleason mediante el percentil  $P_{25}$  de  $f$  no mostró superioridad frente al resultado obtenido con el modelo monoexponencial ADC. Por tanto, se discrepó con los resultados publicados comentados anteriormente en los trabajos de Valerio y Zhang, en los que se demostró superioridad de modelo biexponencial IVIM frente al

## 5. Discusión

modelo monoexponencial del ADC para determinar la agresividad tumoral.

Una vez más, se observan discrepancias en el papel aportado por el modelo IVIM en el estudio de la próstata. En este sentido, Barbieri et al (158) han publicado recientemente sobre un grupo de 84 pacientes (26 con Gleason 6 y 63 con Gleason  $\geq 7$ ) que un modelo de regresión logística añadiendo D al ADC no resultaba mejor para discriminar los grados de Gleason, resultando el valor de ADC suficiente para discriminar la agresividad.

### 5.4.3 Utilidad de los valores normalizados (Ratio) en determinar la agresividad

#### 5.4.3.1 Ratio del ADC

Habitualmente, la medida más empleada en los estudios de Difusión en la determinación de la agresividad tumoral ha sido la del valor del ADC *per se*, sujeto a variaciones espurias en sus valores debidas, entre otros motivos, a factores técnicos pero también a factores biológicos del propio paciente y diferentes de la presencia de cáncer, como la atrofia glandular y la fibrosis consecuencia de la edad (166).

Con la finalidad de mejorar la estandarización de los valores del ADC, algunos autores han propuesto el empleo del valor normalizado del ADC (ratio del ADC) que se obtiene dividiendo el valor del ADC de la ROI del tumor por el valor del ADC de una ROI del mismo tamaño en el tejido prostático aparentemente sano del propio paciente (178).

El ADC normalizado se validó en un estudio como posible indicador de agresividad. Lebovici et al (179) observaron que el valor del ADC normalizado fue menor en los tumores de alto grado frente a los cánceres de bajo grado. Además, el empleo

## 5. Discusión

del ADC normalizado mostró una superioridad para la detección de los tumores de alto grado frente al empleo de los valores sin normalizar. Sin embargo, existen varias publicaciones con discrepancias al respecto del empleo de los valores del ADC relativizados (179) (180). En un estudio con 165 pacientes se evaluaron ambos parámetros para determinar su valor en la estimación del grado Gleason, la conclusión fue que tanto el ADC estándar como el valor del ADC normalizado se correlacionaron significativamente con el grado Gleason, siendo ambos buenos predictores para la determinación del caP de alto grado. Sin embargo, no se encontró ningún beneficio adicional del empleo del ADC normalizado sobre el ADC absoluto (180).

Por tanto, la normalización del ADC presenta resultados variables en la escasa literatura disponible y todavía no ha demostrado ninguna clara superioridad en su rentabilidad clínica. A esto hay que añadir, conforme a lo observado en el presente trabajo, que los valores del ADC normalizados no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con tumor de alto y de bajo grado, por lo que al contrario de los valores del ADC estándares, no fueron útiles para diferenciar a los pacientes con tumor de alto y de bajo grado. Entre las diferencias existentes en la literatura encontramos el tejido de referencia empleado para la normalización del ADC. En este sentido, algunos autores eligieron la zona contralateral aparentemente sana de forma dependiente a la localización de la lesión mientras que otros autores seleccionaron la ZP sana independientemente de donde se localizase la lesión (178) (179) (180). En nuestro caso, elegimos para la normalización en todos los tumores la ZP sana contralateral, con independencia de que el tumor se localizase en ZP o en ZT, al considerar que, aunque los valores de la difusión en la ZP muestran variabilidad, no se ven influenciados por los cambios interindividuales, de marcada heterogeneidad, de tipo hiperplásicos de la ZT (134).

### 5.4.3.2 Ratio de los parámetros de IVIM

En la presente Tesis ninguno de los parámetros derivados de IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) normalizados presentó diferencias estadísticamente significativas para diferenciar a los pacientes con tumor de alto y de bajo grado. Por tanto el modelo IVIM, no permitió diferenciar la agresividad de tumor ni con los valores normalizados de sus parámetros ni con los estándares como se comentó previamente. En nuestro conocimiento, hasta el momento no hay publicado en la literatura ningún artículo con el empleo de los parámetros de IVIM normalizados.

## 5.5 Capacidad de la RM en determinar la existencia de caP clínicamente significativo

PI-RADS V2 no está diseñada para todos los cánceres, sino para el caP clínicamente significativo que puede requerir de la realización de más exámenes o de una biopsia dirigida.

La detección del caP clínicamente significativo mediante RM varía de forma considerable en las diferentes publicaciones. En una revisión sistemática de la literatura, Futterer et al (181) demostraron que el valor predictivo negativo (VPN) y el valor predictivo positivo (VPP) para la detección de caP clínicamente significativo osciló entre 63% y 98% y entre 34% y 68%, respectivamente. Además, se demostró que la tasa de detección variaba considerablemente en función de la definición de caP clínicamente significativo que empleó cada publicación.

Actualmente, no existe una definición universalmente aceptada de caP clínicamente significativo, ya sea en biopsia prostática o en la pieza de prostatectomía radical. El caP clínicamente significativo, en PI-RADS V2, se define en la histología como el grado Gleason mayor o igual a 7 y / o volumen superior o igual a 0,5 cc, y/o extensión extraglandular (60). Esta descripción es imprescindible para estandarizar los

## 5. Discusión

informes de la RMmp y su correlación con la anatomía patológica, y ha sido, por tanto, la empleada en el presente trabajo.

El valor diagnóstico y pronóstico de cada secuencia en la RM multiparamétrica incorporando las secuencias de difusión varía en función de la localización de la lesión en la ZP o en la ZT (182) (183). De hecho, la Difusión ha demostrado ser el único parámetro aislado con mejor comportamiento en la ZP (182). De esta forma, no es de extrañar que en PI-RADS V2 esta secuencia tenga su mayor peso en la valoración de lesiones en la ZP, considerándose como la “secuencia dominante”. En la ZT juega su papel como “secuencia complementaria”.

### 5.5.1 Validación de PI-RADS V2

La versión de PI-RADS V1 ha sido validada en términos de exactitud diagnóstica por varios grupos, con unos valores prometedores en cuanto a la precisión diagnóstica en el caP clínicamente significativo. En un meta-análisis de 14 estudios con 1785 pacientes, publicado por Hamoen et al (90), mostró en conjunto una alta sensibilidad y especificidad de 0,78 (IC del 95%, 0,70-0,84) y 0,79 (IC 95%, 0,68-0,86), respectivamente. Varias publicaciones han demostrado la utilidad clínica de esta versión en la localización del caP (90), en la clasificación por grupos de riesgo (184) y en la mejora del rendimiento de la biopsia dirigida (185). No obstante, la concordancia entre observadores sólo ha sido de moderada a buena (186) (185).

Hay pocas publicaciones sobre la nueva versión PI-RADS V2. Un estudio reciente evaluó de forma retrospectiva un total de 150 pacientes a los que se les realizó una RMmp previa a prostatectomía radical para validar esta versión. El estudio recoge que se identificaron correctamente el 95% de los focos de CaP con volumen igual o superior a 0,5 ml, pero se reconocen limitaciones en la valoración de tumores con un grado Gleason

## 5. Discusión

igual o superior a 7 pero con un volumen menor o igual a 0,5 ml (187).

Más recientemente, en un estudio retrospectivo en un total de 425 pacientes a los que se les realizó una RM evaluada por dos lectores previa a prostatectomía radical, Park et al (188) investigaron varios parámetros preoperatorios capaces de predecir la presencia de caP clínicamente significativo. En el análisis multivariado, la versión PI-RADS V2 resultó el único parámetro preoperatorio estadísticamente significativo capaz de predecir la presencia de caP clínicamente significativo. La rentabilidad diagnóstica para esta predicción fue óptima, con un AUC de 0,81 para el lector 1 y 0.79 para el lector 2. Con un umbral de PI-RADS V2 igual o superior a 4 (tumor clínicamente significativo), la sensibilidad y la especificidad fue de 77.0% y 73.8% para el lector 1 y de 77.3% y 71.4% para el lector 2, respectivamente. Se observó una excelente concordancia entre los dos lectores para los PI-RADS igual o superior a 4.

En esta Tesis, la validación de la clasificación PI-RADS V2 en el total de 96 pacientes incluidos en la muestra del estudio definitivo, ha ofrecido unos resultados excelentes para la predicción de caP clínicamente significativo, con un AUC de 0,93. Empleando un umbral de PI-RADS igual o superior a 4 para tumor clínicamente significativo, la sensibilidad fue del 94,7% y la especificidad del 81,0%. Además, se obtuvo un alto valor predictivo negativo (VPN) del 95,9% para la presencia de un caP clínicamente significativo.

Aún con estos datos esperanzadores para la RM y su valoración mediante PI-RADS V2, debe tenerse presente que el tumor clínicamente significativo puede resultar invisible al estudio de RM. Así, en una serie consecutiva de 1042 hombres sometidos a biopsia prostática con independencia de los hallazgos de la RM mostró que la incidencia de caP

## 5. Discusión

clínicamente significativo en hombres sin lesiones sospechosas en RM fue del 12% (189).

Es importante resaltar que la mayoría de los caP no visibles en RM son tumores de bajo grado con Gleason de 6. Algunos autores como Koh et al (72) justifican esta observación puesto que parte de los caP con Gleason 6 presentan una baja celularidad. Así, por ejemplo, los adenocarcinomas bien diferenciados presentan una restricción menor a la difusión del agua y, por tanto, pueden no ser visibles en la secuencia de Difusión de RM. También se ha observado que un número considerable de focos tumorales de bajo grado con un Gleason de 6 no eran visibles en las imágenes de difusión ni en las potenciadas en T2, por lo que el rendimiento diagnóstico de la RM para detectar el caP debe ser distinto y varía claramente dependiendo del grado Gleason de la lesión, de la misma forma que varía el valor del ADC (190). La RM ha demostrado que puede alcanzar una mayor sensibilidad comparada con la biopsia prostática sistemática dirigida por ecografía para la detección de los CaP de riesgo intermedio o alto, mientras que tiene una sensibilidad más baja para los tumores de bajo grado (191).

Lo observado en el presente trabajo coincide con estas últimas publicaciones. La valoración PI-RADS V2 sobre el total de 96 pacientes incluidos en la muestra del estudio definitivo dejó sin diagnosticar 18 casos (19% del total). Mayoritariamente (88,8%), estos caP no visibles en RM fueron Gleason 6, e incluso cumplían muchos de ellos los criterios clínicos de caP de muy bajo riesgo. Un 11% de los tumores no visibles en RM fueron caP clínicamente significativo, cifra similar a la de otros autores (189).

### **5.5.2 Valoración de los parámetros ADC y del modelo IVIM para determinar la existencia de tumor clínicamente significativo**

En esta Tesis, se realizó también una valoración integral de los parámetros cuantitativos del ADC y de IVIM en el total de los 96 pacientes incluidos en la muestra del estudio definitivo, con y sin lesión visible en RM. La finalidad de esta valoración consiste en determinar la capacidad de los parámetros cuantitativos de la RMmp para discriminar el caP clínicamente significativo según la definición PI-RADS V2.

Para el parámetro ADC, todos los estadísticos descriptivo (a excepción de la desviación típica) presentaron de forma aislada una alta capacidad discriminativa para determinar la existencia de tumor clínicamente significativo. La mediana del ADC, con un AUC de 0,89, presentó la mayor capacidad discriminatoria.

Los parámetros del modelo IVIM valorados de forma aislada presentaron una menor capacidad diagnóstica que el modelo monoexponencial ADC. En este caso la variable que dejó por debajo de la curva ROC un área mayor fue el percentil  $P_{25}$ , con un AUC de 0,8.

### **5.5.3 Comparativa de IVIM frente a ADC en determinar la existencia de tumor clínicamente significativo**

En el resultado del análisis estadístico del modelo multivariado con las variables  $D$ ,  $D^*$  y  $f$  del modelo IVIM se obtuvo que la combinación de los percentiles  $P_{75}$  del parámetro  $D$  y el  $P_{25}$  del parámetro  $f$  obtiene un AUC de 0,9, lo que convierte al modelo biexponencial IVIM en una mayor rentabilidad diagnóstica que el modelo monoexponencial ADC.

## 5. Discusión

Por tanto, IVIM ha demostrado una clara superioridad frente al ADC para discriminar el caP clínicamente significativo sobre el total de pacientes con o sin lesión visible en RM. Este escenario clínico de pacientes es en realidad el que más se asemeja a lo que nos encontramos en la práctica clínica habitual.

### **5.5.4 Información adicional de los parámetros cuantitativos al PI-RADS V2 en determinar la existencia de tumor clínicamente significativo**

En la práctica diaria, aunque la guía PI-RADS V2 pretende ser una herramienta para facilitar la interpretación de la RM de próstata para detectar lesiones tumorales, sigue presentando el problema de la necesidad de experiencia por parte de los radiólogos y la variabilidad subjetiva a la hora de interpretar alguno de sus parámetros de lectura cualitativa. Hasta la fecha, no se incluye la valoración de ninguno de los parámetros cuantitativos en esta herramienta. No obstante, desde el Comité Directivo de PI-RADS V2 se apoya firmemente el continuo desarrollo de prometedoras metodologías de RM para la evaluación del caP utilizando las herramientas de investigación avanzadas y no incluidas todavía en PI-RADS V2. Entre ellas, tenemos las imágenes con tensor de Difusión (DTI), la difusión basada en *kurtosis* (DKI) y el modelo bicompartimental de análisis de la señal de Difusión conocido como IVIM (*Intravoxel incoherent Motion*), visto en este trabajo. Es de consideración muy extendida en la comunidad científica y las sociedades relacionadas que estas técnicas deberán tenerse en cuenta para su incorporación en futuras versiones de PI-RADS en cuanto estén disponibles más datos relevantes sobre ellas y su rentabilidad en la detección y la valoración pronóstica de estas lesiones (60).

En esta línea, en esta Tesis se evaluó el valor adicional al empleo de la categoría PI-RADS V2 de los parámetros cuantitativos, tanto del parámetro ADC como de los parámetros

derivados del modelo IVIM (D, D\* y f). En los resultados del presente trabajo no se obtuvo un mejor rendimiento discriminativo para seleccionar al caP clínicamente significativo frente al empleo aislado de la categoría PI-RADS V2. Se observó que el modelo que mejor discrimina el tumor clínicamente significativo fue el formado únicamente por la puntuación PI-RADS, su área bajo la curva ROC fue la mayor (0,93). Esto mismo se ha observado recientemente por Lin et al (192) al evaluar retrospectivamente los estudios de RM de próstata en 47 pacientes. Estos autores concluyen que la rentabilidad diagnóstica para determinar la presencia de caP clínicamente significativo no se ve incrementada de forma significativa al añadir a la categoría PI-RADS las mediciones objetivas de las medidas del ADC (media, mediana, percentiles P<sub>10</sub>-P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub> y las ratios).

### 5.6 Líneas Futuras

#### Otros escenarios clínicos en Urología

El empleo de los distintos biomarcadores de imagen extraídos a partir de la secuencia de Difusión basada en IVIM (D, D\* y f) en el estudio de la glándula prostática, puede extrapolarse a otros escenarios clínicos de la urología donde sea necesario mejorar en las tasas de detección y en la determinación de agresividad. Todo ello con el objeto, en el primer caso de optimizar las herramientas de diagnóstico (la biopsia) y en el segundo aportar información pronóstica para la toma de decisiones terapéuticas.

Entre los escenarios clínicos que se podrían beneficiar de una herramienta de imagen más precisa, se encuentra la realización de biopsias dirigidas a la lesión sospechosa mediante la RM, importante avance puesto que a fecha de hoy es el único órgano donde se continúa biopsiando el órgano y no la lesión. La correcta determinación de la agresividad permitiría mejorar la

## 5. Discusión

selección de pacientes candidatos a vigilancia activa y su seguimiento para predecir una progresión que conlleve a la realización de un tratamiento de rescate. Otro ámbito que se podría beneficiar sería el abordaje cada vez más establecido de la Terapia Focal, tanto en la identificación de la lesión *Index* a tratar, así como en la valoración de la respuesta al tratamiento.

En estos escenarios, la valoración de la secuencia de Difusión mediante el criterio PI-RADS V2, de carácter únicamente cualitativo no resulta suficiente. Y por tanto, todas estas aplicaciones clínicas se pueden beneficiar del empleo de los biomarcadores cuantitativos de imagen estudiados en el presente trabajo. En este sentido, el biomarcador ADC ya ha demostrado su validez con resultados esperanzadores, pero falta todavía determinar el papel que pueden desarrollar los biomarcadores vistos en este trabajo ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) basados en el modelo IVIM ya que proporcionan una información adicional para una mejor caracterización de la difusión de los tejidos en la próstata.

### **Avances metodológicos**

Existen otras técnicas y modelos de análisis de la caída de señal de la difusión distintos al modelo monoexponencial y biexponencial como el tensor de difusión y la Kurtosis, que están basados en la asunción de tejidos muy anisotrópicos y organizados. También existe la posibilidad de aplicar otras aproximaciones no guiadas por un modelo como son las aproximaciones estadísticas multivariantes al análisis de la señal mediante las técnicas de resolución multivariante de curvas (MCR). Actualmente estas metodologías están en investigación para su aplicación clínica en la próstata pero no han sido motivo de análisis ni estudio en el presente trabajo.

Toda la información calculada en la presente Tesis corresponde a los parámetros de difusión, pero es de extrema

## 5. Discusión

valía el poder combinar espacialmente esta información con los datos de perfusión, como los resultantes del análisis farmacocinético de la próstata. Esto permite, por ejemplo, la generación de mapas nosológicos de probable malignidad en las regiones prostáticas, buscando aquellas zonas con una alta permeabilidad capilar (del modelo farmacocinético) donde coexista una alta celularidad. Esta aplicación es especialmente relevante para valorar respuesta al tratamiento y detectar posibles recidivas.



## 6. CONCLUSIONES



## 6. CONCLUSIONES

- La implementación del modelo IVIM (*intra-voxel incoherent motion*) mediante el desarrollo de ajustes matemáticos biexponenciales por técnicas de procesamiento de imagen supone una herramienta diagnóstica útil en el cáncer de próstata.
- La obtención de los distintos biomarcadores de imagen extraídos a partir de esta secuencia de Difusión basada en IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) ofrecen una información adicional que permite diferenciar la situación biológica del tejido prostático normal frente al neoplásico, al encontrarse diferencias significativas entre los valores obtenidos en estos tejidos.
- La valoración cuantitativa de la secuencia de Difusión mediante el cálculo del ADC es útil en la detección del caP, observándose diferencias estadísticamente significativas entre los valores del ADC en el cáncer de próstata frente a los valores en el tejido sano.
- Para determinar la agresividad tumoral del cáncer de próstata según su grado Gleason a partir de los biomarcadores de imagen de Difusión obtenidos del modelo IVIM, sólo el parámetro  $f$  presenta diferencias significativas. Las métricas  $D$  y  $D^*$  no permiten, pues, esta aproximación.
- La valoración cuantitativa de la secuencia de Difusión mediante el cálculo del ADC es útil para gradar la agresividad tumoral, existiendo una correlación significativa entre los valores del ADC y el grado Gleason.
- La rentabilidad diagnóstica del modelo IVIM no muestra superioridad frente al cálculo de ADC monoexponencial para discriminar el cáncer de próstata del tejido sano ni en la determinación de la agresividad tumoral.

## 6. Conclusiones

- El empleo de diferentes estadísticos descriptivos de dispersión es imprescindible para optimizar la rentabilidad diagnóstica global, tanto en la detección como en la caracterización, en ADC e IVIM.
- La integración de los biomarcadores de imagen extraídos a partir del modelo IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) mediante un análisis multivariante mejora los resultados del empleo aislado de los mismos para la localización del cáncer.
- Los valores normalizados por su ratio de los parámetros de ADC e IVIM no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tumores de alto y de bajo grado. Frente a los valores de los parámetros estándares, los normalizados no son útiles para determinar la agresividad tumoral.
- La validación de la versión PI-RADS V2 ha ofrecido unos resultados excelentes para la predicción de cáncer de próstata clínicamente significativo, con un alto valor predictivo negativo para su exclusión.
- Los parámetros cuantitativos de ADC y de IVIM se relacionan con la clasificación PI-RADS de cáncer clínicamente significativo. La obtención de un modelo explicativo multivariado con los parámetros IVIM presenta una clara superioridad frente al ADC para interpretar este tumor clínicamente significativo.
- La consideración a la clasificación PI-RADS V2 de los parámetros cuantitativos de ADC e IVIM ( $D$ ,  $D^*$  y  $f$ ) no mejora su rendimiento diagnóstico para determinar la presencia de un cáncer clínicamente significativo.

## 6. BIBLIOGRAFIA



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *European urology*. 2014;65(1):124-37.
2. Larranaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sanchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 3:iii83-9.
3. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European journal of cancer*. 2010;46(17):3040-52.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*. 2013;49(6):1374-403.
5. Johansson E, Steineck G, Holmberg L, Johansson JE, Nyberg T, Ruutu M, et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(9):891-9.
6. Lopez-Abente G, Mispireta S, Pollan M. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC cancer*. 2014;14:874.
7. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *British journal of urology*. 1996;78(2):161-8.
8. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology*. 1968;49(3):347-57.
9. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35-49.

## 7. Bibliografía

10. Verma S, Rajesh A. A clinically relevant approach to imaging prostate cancer: review. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(3 Suppl):S1-10 Quiz S1-4.
11. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Investigative urology*. 1978;15(4):340-5.
12. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(8):619-33.
13. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(12):897-906.
14. Mai KT, Belanger EC, Al-Maghrabi HM, Robertson S, Wang D, Margnean C. Primary prostatic central zone adenocarcinoma. *Pathology, research and practice*. 2008;204(4):251-8.
15. Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiologic clinics of North America*. 2000;38(1):15-30.
16. Murphy GP, Busch C, Abrahamsson PA, Epstein JI, McNeal JE, Miller GJ, et al. Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1994;162:7-42; discussion 115-27.
17. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
18. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes? *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(9):1346-52.

## 7. Bibliografía

19. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology*. 1974;111(1):58-64.
20. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):975-80.
21. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, et al. Should pathologists routinely report prostate tumour volume? The prognostic value of tumour volume in prostate cancer. *European urology*. 2010;57(5):821-9.
22. Ruijter ET, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Ruiter DJ. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *The Journal of pathology*. 1996;180(3):295-9.
23. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2002;60(2):264-9.
24. Karavitikis M, Winkler M, Abel P, Livni N, Beckley I, Ahmed HU. Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2011;14(1):46-52.
25. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 2010;116(22):5336-9.
26. N. Mottet (Chair) JB, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, A. Henry, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel, Guidelines Associates: R.C.N. van den Bergh TvdB, N.J. van Casteren, W. Everaerts, L. Marconi, P. Moldovan. Prostate Cancer [WEB]. <https://uroweb.org/guideline/prostate->

## 7. Bibliografía

cancer/: UROWEB; 2016 [updated 2016; cited 2016 30/12/2016]. 2016:[

27. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schnall M, Tomaszewski J, Schultz D, et al. A multivariable analysis of clinical factors predicting for pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;30(2):293-302.

28. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *The Journal of urology*. 2011;186(3):790-7.

29. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2016;14(1):19-30.

30. Borque A, Rubio-Briones J, Esteban LM, Sanz G, Dominguez-Escrig J, Ramirez-Backhaus M, et al. Implementing the use of nomograms by choosing threshold points in predictive models: 2012 updated Partin Tables vs a European predictive nomogram for organ-confined disease in prostate cancer. *BJU international*. 2014;113(6):878-86.

31. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. *The Prostate Cancer Education Council. Urology*. 1996;47(6):863-9.

32. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45(1):70-4.

33. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *The Journal of urology*. 1994;152(6 Pt 1):2037-42.

## 7. Bibliografía

34. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *The Urologic clinics of North America*. 1997;24(2):299-306.
35. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(12):868-78.
36. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *European urology*. 2013;64(6):876-92.
37. Estebanez J, Teyrouz A, Gutierrez MA, Linazasoro I, Belloso J, Cano C, et al. Natural history of prostate cancer. *Archivos espanoles de urologia*. 2014;67(5):383-7.
38. Epstein JI. What's new in prostate cancer disease assessment in 2006? *Current opinion in urology*. 2006;16(3):146-51.
39. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12.
40. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*. 2008;72(1):177-82.
41. Kvale R, Moller B, Wahlqvist R, Fossa SD, Berner A, Busch C, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU international*. 2009;103(12):1647-54.
42. Koksai IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *European urology*. 2000;37(6):670-4.

## 7. Bibliografía

43. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *The Journal of urology*. 1997;157(2):559-62.
44. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *The Journal of urology*. 1994;151(6):1571-4.
45. Futterer JJ, Verma S, Hambrock T, Yakar D, Barentsz JO. High-risk prostate cancer: value of multi-modality 3T MRI-guided biopsies after previous negative biopsies. *Abdominal imaging*. 2012;37(5):892-6.
46. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *The Journal of urology*. 2001;166(5):1679-83.
47. Jones JS. Editorial comment. Repeat prostate biopsy and the incremental risk of clinically insignificant prostate cancer. *Urology*. 2011;77(3):552.
48. Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate--is this the future? *Nature reviews Urology*. 2013;10(12):690-702.
49. Sanchez-Salas R, Linares Espinos E. [Monografico Terapia Focal en Cancer de Prostata]. *Archivos espanoles de urologia*. 2016;69(6):257-9.
50. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(1):126-31.
51. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, et al. Combined T2-weighted and diffusion-

## 7. Bibliografía

weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(2):323-8.

52. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *European urology*. 2009;55(4):801-14.

53. deSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clinical radiology*. 2008;63(7):774-82.

54. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LC, Gasparetto EL. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *European radiology*. 2012;22(2):468-75.

55. Spajic B, Eupic H, Tomas D, Stimac G, Kruslin B, Kraus O. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. *Urology*. 2007;70(4):734-7.

56. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001;220(3):757-64.

57. Westendarp M, Postema A, de la Rosette JJ, Wijkstra H, Laguna MP. [Advances in ultrasound techniques for the diagnosis and staging of prostate cancer. Elastography, Doppler ultrasound, ultrasound contrast media, ultrasound quantification media and MRI fusion]. *Archivos espanoles de urologia*. 2015;68(3):307-15.

58. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology*. 1992;40(4):346-50.

59. Janus C, Lippert M. Benign prostatic hyperplasia: appearance on magnetic resonance imaging. *Urology*. 1992;40(6):539-41.

## 7. Bibliografía

60. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology*. 2016;69(1):16-40.
61. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology*. 2012;262(3):894-902.
62. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1989;13(1):21-7.
63. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New horizons in prostate cancer imaging. *European journal of radiology*. 2009;70(2):212-26.
64. Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS, Prostate Cancer Imaging Working G. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(6):1455-70.
65. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*. 2006;239(3):784-92.
66. Alonzi R, Hoskin P. Functional imaging in clinical oncology: magnetic resonance imaging- and computerised tomography-based techniques. *Clinical oncology*. 2006;18(7):555-70.
67. Garcia Figueiras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martin C. [Functional imaging of tumors. Part 1]. *Radiologia*. 2010;52(2):115-25.
68. Garcia Figueiras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martin C. [Functional imaging of tumors. Part 2]. *Radiologia*. 2010;52(3):208-20.

## 7. Bibliografía

69. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;159(3):591-9.
70. Matsumoto Y, Kuroda M, Matsuya R, Kato H, Shibuya K, Oita M, et al. In vitro experimental study of the relationship between the apparent diffusion coefficient and changes in cellularity and cell morphology. *Oncology reports*. 2009;22(3):641-8.
71. Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;6(4):211-24.
72. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.
73. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11(2):102-25.
74. Somford DM, Futterer JJ, Hambroek T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2008;16(4):685-95, ix.
75. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *European journal of radiology*. 2007;63(3):335-50.
76. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(4):849.
77. Girouin N, Mege-Lechevallier F, Tonina Senes A, Bissery A, Rabilloud M, Marechal JM, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced

## 7. Bibliografía

MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable? *European radiology*. 2007;17(6):1498-509.

78. Sanz-Requena R, Marti-Bonmati L, Perez-Martinez R, Garcia-Marti G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *European journal of radiology*. 2016;85(11):2119-26.

79. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003;229(1):248-54.

80. Martinez-Bisbal MC, Martinez-Granados B, Catala-Gregori AI, Sanchez J, Celda B, Marti-Bonmati L. [Quadrature coils for magnetic resonance spectroscopy in the detection of prostate cancer: single voxel acquisition does not improve the diagnostic accuracy of multivoxel images]. *Radiologia*. 2011;53(1):47-55.

81. Celda B, Monleon D, Martinez-Bisbal MC, Esteve V, Martinez-Granados B, Pinero E, et al. MRS as endogenous molecular imaging for brain and prostate tumors: FP6 project "eTUMOR". *Advances in experimental medicine and biology*. 2006;587:285-302.

82. Vilanova JC, Barcelo J. Prostate cancer detection: magnetic resonance (MR) spectroscopic imaging. *Abdominal imaging*. 2007;32(2):253-61.

83. Verma S, Rajesh A, Futterer JJ, Turkbey B, Scheenen TW, Pang Y, et al. Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(6):1414-26.

84. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *European journal of radiology*. 2011;77(2):340-5.

## 7. Bibliografía

85. Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 2):S69-75; discussion S-6.
86. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261(1):46-66.
87. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
88. de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;202(2):343-51.
89. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. *European journal of radiology*. 2007;61(2):192-4.
90. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology*. 2015;67(6):1112-21.
91. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(6):1797-810.
92. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168(2):497-505.
93. Gili J. Técnicas especiales en IRM. In: Gili J, editor. *Introducción biofísica a la resonancia magnética aplicada a la clínica*. II. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2007. p. 141-6.

## 7. Bibliografía

94. Szafer A, Zhong J, Anderson AW, Gore JC. Diffusion-weighted imaging in tissues: theoretical models. *NMR in biomedicine*. 1995;8(7-8):289-96.
95. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European journal of radiology*. 2003;45(3):169-84.
96. Milne ML, Conradi MS. Multi-exponential signal decay from diffusion in a single compartment. *Journal of magnetic resonance*. 2009;197(1):87-90.
97. Yoshikawa T, Ohno Y, Kawamitsu H, Ku Y, Seo Y, Zamora CA, et al. Abdominal apparent diffusion coefficient measurements: effect of diffusion-weighted image quality and usefulness of anisotropic images. *Magnetic resonance imaging*. 2008;26(10):1415-20.
98. Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology*. 2008;249(3):748-52.
99. Saremi F, Knoll AN, Bendavid OJ, Schultze-Haakh H, Narula N, Sarlati F. Characterization of genitourinary lesions with diffusion-weighted imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(5):1295-317.
100. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *European urology*. 2011;59(4):477-94.
101. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7.
102. Yamashita Y, Tang Y, Takahashi M. Ultrafast MR imaging of the abdomen: echo planar imaging and diffusion-weighted imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1998;8(2):367-74.

## 7. Bibliografía

103. Akisik FM, Sandrasegaran K, Aisen AM, Lin C, Lall C. Abdominal MR imaging at 3.0 T. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2007;27(5):1433-44; discussion 62-4.
104. Murtz P, Krautmacher C, Traber F, Gieseke J, Schild HH, Willinek WA. Diffusion-weighted whole-body MR imaging with background body signal suppression: a feasibility study at 3.0 Tesla. *European radiology.* 2007;17(12):3031-7.
105. Skare S, Newbould RD, Clayton DB, Albers GW, Nagle S, Bammer R. Clinical multishot DW-EPI through parallel imaging with considerations of susceptibility, motion, and noise. *Magnetic resonance in medicine.* 2007;57(5):881-90.
106. Ardekani S, Selva L, Sayre J, Sinha U. Quantitative metrics for evaluating parallel acquisition techniques in diffusion tensor imaging at 3 Tesla. *Investigative radiology.* 2006;41(11):806-14.
107. Thormer G, Otto J, Reiss-Zimmermann M, Seiwerts M, Moche M, Garnov N, et al. Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. *European radiology.* 2012;22(8):1820-8.
108. Kitajima K, Kaji Y, Kuroda K, Sugimura K. High b-value diffusion-weighted imaging in normal and malignant peripheral zone tissue of the prostate: effect of signal-to-noise ratio. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 2008;7(2):93-9.
109. Marti Bonmati L, Alberich-Bayarri A, Garcia-Marti G, Sanz Requena R, Perez Castillo C, Carot Sierra JM, et al. [Imaging biomarkers, quantitative imaging, and bioengineering]. *Radiologia.* 2012;54(3):269-78.
110. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2001;69(3):89-95.

## 7. Bibliografía

111. Pierpaoli C, Righini A, Linfante I, Tao-Cheng JH, Alger JR, Di Chiro G. Histopathologic correlates of abnormal water diffusion in cerebral ischemia: diffusion-weighted MR imaging and light and electron microscopic study. *Radiology*. 1993;189(2):439-48.
112. Mukherjee P. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in acute stroke. *Neuroimaging clinics of North America*. 2005;15(3):655-65, xii.
113. Thoeny HC, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *European radiology*. 2007;17(6):1385-93.
114. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology*. 2009;253(2):341-51.
115. Wibmer AG, Sala E, Hricak H, Vargas HA. The expanding landscape of diffusion-weighted MRI in prostate cancer. *Abdominal radiology*. 2016;41(5):854-61.
116. Iima M, Le Bihan D. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future. *Radiology*. 2016;278(1):13-32.
117. Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA, Bruegel M, Rummeny EJ, Gaa J. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdominal imaging*. 2012;37(1):74-82.
118. Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, Sato S, Kanasaki Y, Nakanishi J, et al. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. *European radiology*. 2008;18(2):384-9.
119. Marini C, Iaconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the

## 7. Bibliografía

differential diagnosis of breast lesion. *European radiology*. 2007;17(10):2646-55.

120. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, et al. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clinical radiology*. 2010;65(12):1005-12.

121. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.

122. Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;32(1):2-16.

123. Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(26):4104-9.

124. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(1):63-75; discussion -7.

125. Miao H, Fukatsu H, Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *European journal of radiology*. 2007;61(2):297-302.

126. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY. Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3T using a phased-array coil: preliminary results. *Investigative radiology*. 2007;42(12):842-7.

127. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Investigative radiology*. 2009;44(9):572-6.

## 7. Bibliografía

128. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU international*. 2009;103(7):883-8.
129. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2004;20(4):654-61.
130. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005;21(3):258-62.
131. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2002;16(2):196-200.
132. desouza NM, Reinsberg SA, Scurr ED, Brewster JM, Payne GS. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *The British journal of radiology*. 2007;80(950):90-5.
133. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;25(1):146-52.
134. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;28(3):720-6.
135. Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical

## 7. Bibliografía

prostatectomy. AJR American journal of roentgenology. 2011;196(2):374-81.

136. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? Radiology. 2011;258(2):488-95.

137. Itou Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H. Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2011;33(1):167-72.

138. Woodfield CA, Tung GA, Grand DJ, Pezzullo JA, Machan JT, Renzulli JF, 2nd. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(4):W316-22.

139. Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0T. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2006;23(2):130-4.

140. Ren J, Huan Y, Wang H, Zhao H, Ge Y, Chang Y, et al. Diffusion-weighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. Abdominal imaging. 2008;33(6):724-8.

141. Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, et al. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology. 2010;257(3):715-23.

142. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. Radiology. 2008;249(3):891-9.

143. Lemke A, Laun FB, Klauss M, Re TJ, Simon D, Delorme S, et al. Differentiation of pancreas carcinoma from healthy pancreatic tissue using multiple b-values: comparison of apparent diffusion coefficient

## 7. Bibliografía

and intravoxel incoherent motion derived parameters. Investigative radiology. 2009;44(12):769-75.

144. Kim B, Lee SS, Sung YS, Cheong H, Byun JH, Kim HJ, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of the pancreas: Characterization of benign and malignant pancreatic pathologies. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2016.

145. Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Mizoguchi M, Yoshimoto K, et al. Differentiation of high-grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging. Neuro-oncology. 2016;18(1):132-41.

146. Nougaret S, Vargas HA, Lakhman Y, Sudre R, Do RK, Bibeau F, et al. Intravoxel Incoherent Motion-derived Histogram Metrics for Assessment of Response after Combined Chemotherapy and Radiation Therapy in Rectal Cancer: Initial Experience and Comparison between Single-Section and Volumetric Analyses. Radiology. 2016;280(2):446-54.

147. Mulkern RV, Barnes AS, Haker SJ, Hung YP, Rybicki FJ, Maier SE, et al. Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range. Magnetic resonance imaging. 2006;24(5):563-8.

148. Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A, Higuchi N, Okuda S, Kuribayashi S, et al. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. Magnetic resonance imaging. 2009;27(3):355-9.

149. Dopfert J, Lemke A, Weidner A, Schad LR. Investigation of prostate cancer using diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging. Magnetic resonance imaging. 2011;29(8):1053-8.

150. Shinmoto H, Tamura C, Soga S, Shiomi E, Yoshihara N, Kaji T, et al. An intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging study of prostate cancer. AJR American journal of roentgenology. 2012;199(4):W496-500.

151. Kuru TH, Roethke MC, Stieltjes B, Maier-Hein K, Schlemmer HP, Hadaschik BA, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) diffusion

## 7. Bibliografía

imaging in prostate cancer - what does it add? *Journal of computer assisted tomography*. 2014;38(4):558-64.

152. Quentin M, Blondin D, Klasen J, Lanzman RS, Miese FR, Arsov C, et al. Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging. *Magnetic resonance imaging*. 2012;30(10):1468-74.

153. Mazaheri Y, Vargas HA, Akin O, Goldman DA, Hricak H. Reducing the influence of b-value selection on diffusion-weighted imaging of the prostate: evaluation of a revised monoexponential model within a clinical setting. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;35(3):660-8.

154. Pang Y, Turkbey B, Bernardo M, Kruecker J, Kadoury S, Merino MJ, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging for prostate cancer: an evaluation of perfusion fraction and diffusion coefficient derived from different b-value combinations. *Magnetic resonance in medicine*. 2013;69(2):553-62.

155. Mazzoni LN, Lucarini S, Chiti S, Busoni S, Gori C, Menchi I. Diffusion-weighted signal models in healthy and cancerous peripheral prostate tissues: comparison of outcomes obtained at different b-values. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2014;39(3):512-8.

156. Zhang YD, Wang Q, Wu CJ, Wang XN, Zhang J, Liu H, et al. The histogram analysis of diffusion-weighted intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging for differentiating the gleason grade of prostate cancer. *European radiology*. 2015;25(4):994-1004.

157. Valerio M, Zini C, Fierro D, Giura F, Colarieti A, Giuliani A, et al. 3T multiparametric MRI of the prostate: Does intravoxel incoherent motion diffusion imaging have a role in the detection and stratification of prostate cancer in the peripheral zone? *European journal of radiology*. 2016;85(4):790-4.

158. Barbieri S, Bronnimann M, Boxler S, Vermathen P, Thoeny HC. Differentiation of prostate cancer lesions with high and with low Gleason score by diffusion-weighted MRI. *European radiology*. 2016.

## 7. Bibliografía

159. Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *European radiology*. 2014;24(8):1929-41.
160. Xu J, Humphrey PA, Kibel AS, Snyder AZ, Narra VR, Ackerman JJ, et al. Magnetic resonance diffusion characteristics of histologically defined prostate cancer in humans. *Magnetic resonance in medicine*. 2009;61(4):842-50.
161. Kumar V, Jagannathan NR, Kumar R, Thulkar S, Gupta SD, Dwivedi SN, et al. Apparent diffusion coefficient of the prostate in men prior to biopsy: determination of a cut-off value to predict malignancy of the peripheral zone. *NMR in biomedicine*. 2007;20(5):505-11.
162. Tamada T, Kanomata N, Sone T, Jo Y, Miyaji Y, Higashi H, et al. High b value (2,000 s/mm<sup>2</sup>) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm<sup>2</sup> for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. *PLoS one*. 2014;9(5):e96619.
163. Kozlowski P, Chang SD, Goldenberg SL. Diffusion-weighted MRI in prostate cancer -- comparison between single-shot fast spin echo and echo planar imaging sequences. *Magnetic resonance imaging*. 2008;26(1):72-6.
164. Gurses B, Kabakci N, Kovanlikaya A, Firat Z, Bayram A, Ulug AM, et al. Diffusion tensor imaging of the normal prostate at 3 Tesla. *European radiology*. 2008;18(4):716-21.
165. Kwee TC, Takahara T, Koh DM, Nieuwstein RA, Luijten PR. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;28(5):1141-8.
166. Tamada T, Sone T, Toshimitsu S, Imai S, Jo Y, Yoshida K, et al. Age-related and zonal anatomical changes of apparent diffusion coefficient values in normal human prostatic tissues. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;27(3):552-6.

## 7. Bibliografía

167. Peng Y, Jiang Y, Yang C, Brown JB, Antic T, Sethi I, et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score--a computer-aided diagnosis development study. *Radiology*. 2013;267(3):787-96.
168. Henkelman RM. Does IVIM measure classical perfusion? *Magnetic resonance in medicine*. 1990;16(3):470-5.
169. Le Bihan D, Turner R. The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magnetic resonance in medicine*. 1992;27(1):171-8.
170. Bisdas S. Are we ready to image the incoherent molecular motion in our minds? *Neuroradiology*. 2013;55(5):537-40.
171. Liu C, Wang K, Chan Q, Liu Z, Zhang J, He H, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging for breast lesions: comparison and correlation with pharmacokinetic evaluation from dynamic contrast-enhanced MR imaging. *European radiology*. 2016;26(11):3888-98.
172. Marzi S, Stefanetti L, Sperati F, Anelli V. Relationship between diffusion parameters derived from intravoxel incoherent motion MRI and perfusion measured by dynamic contrast-enhanced MRI of soft tissue tumors. *NMR in biomedicine*. 2016;29(1):6-14.
173. Liu X, Zhou L, Peng W, Wang C, Wang H. Differentiation of central gland prostate cancer from benign prostatic hyperplasia using monoexponential and biexponential diffusion-weighted imaging. *Magnetic resonance imaging*. 2013;31(8):1318-24.
174. Nagel KN, Schouten MG, Hambrock T, Litjens GJ, Hoeks CM, ten Haken B, et al. Differentiation of prostatitis and prostate cancer by using diffusion-weighted MR imaging and MR-guided biopsy at 3 T. *Radiology*. 2013;267(1):164-72.
175. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology*. 2011;259(2):453-61.

## 7. Bibliografía

176. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Sun L, Yaffe MJ, Trachtenberg J, et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2--sparse versus dense cancers. *Radiology*. 2008;249(3):900-8.
177. Donati OF, Mazaheri Y, Afaq A, Vargas HA, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Prostate cancer aggressiveness: assessment with whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient. *Radiology*. 2014;271(1):143-52.
178. Barrett T, Priest AN, Lawrence EM, Goldman DA, Warren AY, Gnanapragasam VJ, et al. Ratio of Tumor to Normal Prostate Tissue Apparent Diffusion Coefficient as a Method for Quantifying DWI of the Prostate. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;205(6):W585-93.
179. Lebovici A, Sfrangeu SA, Feier D, Caraianni C, Lucan C, Suciuc M, et al. Evaluation of the normal-to-diseased apparent diffusion coefficient ratio as an indicator of prostate cancer aggressiveness. *BMC medical imaging*. 2014;14:15.
180. Woo S, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Preoperative Evaluation of Prostate Cancer Aggressiveness: Using ADC and ADC Ratio in Determining Gleason Score. *AJR American journal of roentgenology*. 2016;207(1):114-20.
181. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *European urology*. 2015;68(6):1045-53.
182. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate cancer detection with multiparametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;30(2):327-34.

## 7. Bibliografía

183. Hoeks CM, Hambroek T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, et al. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*. 2013;266(1):207-17.
184. Hoeks CM, Somford DM, van Oort IM, Vergunst H, Oddens JR, Smits GA, et al. Value of 3-T multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance-guided biopsy for early risk restratification in active surveillance of low-risk prostate cancer: a prospective multicenter cohort study. *Investigative radiology*. 2014;49(3):165-72.
185. Roethke MC, Kuru TH, Schultze S, Tichy D, Kopp-Schneider A, Fenchel M, et al. Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. *European radiology*. 2014;24(2):344-52.
186. Schimmoller L, Quentin M, Arsov C, Lanzman RS, Hiester A, Rabenalt R, et al. Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard. *European radiology*. 2013;23(11):3185-90.
187. Vargas HA, Hotker AM, Goldman DA, Moskowitz CS, Gondo T, Matsumoto K, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *European radiology*. 2016;26(6):1606-12.
188. Park SY, Jung DC, Oh YT, Cho NH, Choi YD, Rha KH, et al. Prostate Cancer: PI-RADS Version 2 Helps Preoperatively Predict Clinically Significant Cancers. *Radiology*. 2016;280(1):108-16.
189. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 2016;122(6):884-92.
190. Doo KW, Sung DJ, Park BJ, Kim MJ, Cho SB, Oh YW, et al. Detectability of low and intermediate or high risk prostate cancer

## 7. Bibliografía

with combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI. *European radiology*. 2012;22(8):1812-9.

191. Rosenkrantz AB, Taneja SS. Prostate MRI can reduce overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Academic radiology*. 2015;22(8):1000-6.

192. Lin WC, Westphalen AC, Silva GE, Chodraui Filho S, Reis RB, Muglia VF. Comparison of PI-RADS 2, ADC histogram-derived parameters, and their combination for the diagnosis of peripheral zone prostate cancer. *Abdominal radiology*. 2016;41(11):2209-17.