

Consenso SAU-SAR: biopsia prostática y resonancia magnética multiparamétrica (RMMP) en la detección del cáncer de próstata, estadificación regional, vigilancia activa, terapias focales y recurrencia local

SAU-SAR consensus: prostate biopsy and multiparametric magnetic resonance imaging (MMRI) in the detection of prostate cancer, regional staging, active surveillance, focal therapies and local recurrence

Marcelo Borghi¹, Fernando Losada López², Esteban Staneloni³, Pablo Contreras⁴, Jorge A. Ocantos⁵

¹Centro de Urología CDU, Buenos Aires

²Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires

³Jefe del Servicio de Urología del Sanatorio Güemes, Servicio de Urología del Hospital de Clínicas Jose de San Martín, Buenos Aires.

⁴Servicio de Urología, Hospital Alemán, Buenos Aires.

⁵Jefe de Sección Radiología y Uroimágenes del Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires.

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) prostática ha tenido un extenso desarrollo, convirtiéndose en una herramienta destacable para el diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas en cáncer de próstata (PCa). Dicho desarrollo motivó un cambio de tendencia en el uso y la técnica de la biopsia prostática. Después de décadas de infrautilización, las biopsias transperineales resurgieron como una alternativa que brinda la posibilidad de mejorar la toma de muestras antero apicales. Dichas biopsias guiada por RMmp (cognitiva o por fusión) han demostrado resultados prometedores aumentando la detección del PCa clínicamente significativo.

Algunas indicaciones para el uso de la mpMRI prostática ya se encuentran avaladas por guías clínicas o extensas revisiones sistemáticas, tales como la biopsia negativa con sospecha persistente de PCa, la estadificación local del PCa conocido (posible

extensión extra prostática), así como la valoración inicial de pacientes candidatos a vigilancia activa, previamente seleccionados por biopsia y PSA.

Otras indicaciones se encuentran cada vez más respaldadas por la evidencia científica, aunque no están totalmente establecidas, como la sospecha de PCa sin biopsia previa, la planificación de terapias focales y la detección de recurrencia local.

El principal objetivo de este consenso es realizar una revisión actualizada de la biopsia prostática en sus distintas modalidades y escenarios, así como presentar una visión multidisciplinaria y actualizada de los aspectos técnicos, indicaciones y consideraciones para la interpretación de la mpMRI prostática.

II. CLASIFICACIÓN DE PI-RADS (RMmp)

La Resonancia de Próstata se ha convertido en un método cada vez más requerido debido a la evolución del método y el desarrollo del score de PI-

RADS. La RMmp es un estudio de alta resolución dirigido que consiste en la combinación de hallazgos en secuencias T2, Difusión (DWI) y contraste dinámico (DCE), resultando en una herramienta precisa para la detección de “Cáncer de Próstata Clínicamente Significativo”. El concepto de enfermedad clínicamente significativa utilizado por la Clasificación de PI-RADS se corresponde con: histología Gleason ≥ 7 (incluido 3 + 4), volumen $> 0,5$ cc, o extensión extra prostática (EEP).

La clasificación de PI-RADS fue desarrollada para mejorar la detección y estratificar del riesgo de enfermedad clínicamente significativa en pacientes con sospecha de cáncer de próstata. Su desarrollo permitió:

- Establecer los parámetros técnicos mínimos y aceptables para realizar RMmp de próstata.
- Simplificar y estandarizar la terminología y el contenido de los informes de radiología.
- Desarrollar categorías que resuman el nivel de sospecha.

- Reducir la variabilidad en la interpretación de las imágenes.
- Mejorar la comunicación interdisciplinaria con los médicos remitentes.
- Aportar información necesaria para realizar biopsias dirigidas.
- Habilitar la recolección de datos y el monitoreo de resultados.

La Clasificación de PI-RADS utiliza un score de 5 puntos (ANEXO - Tabla 1) que define la probabilidad de cáncer clínicamente significativo para cada lesión identificada, en base a la combinación de hallazgos en las secuencias T2W, Difusión (DWI) y Contraste Dinámico (DCE) de la RMmp. Recientemente, el “American College of Radiology” (ACR) y la “European Society of Urogenital Radiology” (ESUR) han publicado una actualización del PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), conformando la versión 2,1.¹

Tabla 1.

PI-RADS™ v2.1 Assessment Categories

PIRADS 1 – Very low (clinically significant cancer is highly unlikely to be present)

PIRADS 2 – Low (clinically significant cancer is unlikely to be present)

PIRADS 3 – Intermediate (the presence of clinically significant cancer is equivocal)

PIRADS 4 – High (clinically significant cancer is likely to be present)

PIRADS 5 – Very high (clinically significant cancer is highly likely to be present)

A. Consideraciones Clínicas (RMmp)

1. Preparación del paciente

En la actualidad no hay consenso con respecto a la preparación del paciente. Se puede contemplar realizar un enema en las horas previas y evacuar el recto antes del examen, ya que la presencia de gas en el recto puede ocasionar distorsión de la señal en la secuencia de DWI, generalmente afectando la zona periférica. También se puede considerar el uso de agentes antiespasmódicos (ej: butilbromuro de escopolamina) para reducir artificios ocasionados por movimientos intestinales, y la abstención sexual tres días previos para lograr máxima distensión de las vesículas seminales. Sin embargo, no

hay evidencia que haya establecido un beneficio significativo².

2. Información del paciente (datos clínicos relevantes)

Al momento de realizar e interpretar la RMmp el radiólogo debería contar con la siguiente información:

- Evolución y último valor de antígeno prostático específico (PSA).
- En caso de Biopsia previa, fecha, resultado y localización de hallazgo positivo cuando corresponda.
- Considerar otros antecedentes relevantes (tacto rectal, hormonoterapia, radioterapia, prostatitis previa, cirugías pelvianas, etc.)

3. Tiempo apropiado de la RMmp post biopsia prostática

Luego de una biopsia prostática es común encontrar sectores de hemorragia (señal hiperintensa en T1W) que pueden confundir la interpretación de la RMmp en el resto de las secuencias. En dichos casos se puede considerar posponer el examen 6 semanas esperando resolución o reducción de la hemorragia y los cambios inflamatorios ocasionados^{3 4}.

B. Consideraciones Técnicas

1. Campo magnético

Es importante tener en consideración el campo magnético del resonador, ya que no se recomienda realizar RMmp de próstata en resonadores abiertos o de bajo campo magnético (<1,5T). Solo los resonadores con campos magnéticos de 1,5T y 3,0T han sido validados clínicamente^{5 6}.

Si bien los equipos de 3,0T son de preferencia, en nuestro medio son escasos. Los equipos de 1,5T brindan mayor accesibilidad y proporcionan exámenes diagnósticos confiables siempre que los parámetros de adquisición están optimizados adecua-

damente para cumplir con los requisitos técnicos mínimos de calidad (Tabla 2)¹.

2. Utilidad de la bobina endorrectal (BER)

Cuando se integran la bobina endorrectal (BER) con la bobina de superficie aumenta la relación señal-ruido, y por ende la resolución temporo-espacial. Esto puede ser particularmente valioso para las secuencias de DWI y DCE. Sin embargo, generalmente aumentan el costo y los tiempos del examen, deforman la glándula e inducen artefactos en las imágenes. Además, son especialmente incómodas para los pacientes, aumentando su reticencia a someterse al examen. En la actualidad se obtienen resultados satisfactorios sin bobina endorrectal en los resonadores de alto campo magnético (1,5T y 3,0T) previamente mencionados. Teniendo en cuenta esto, se recomienda optimizar los protocolos de imágenes para obtener la mejor calidad de imagen posible y prescindir de dicha bobina^{5 6 7}.

Sin embargo, la bobina endorrectal puede tener un rol en pacientes con prótesis de cadera (metálica) que ocasionan distorsión del campo magnético del resonador limitando la calidad diagnóstica del estudio realizado solo con bobinas de superficie.

Tabla 2.

REQUERIMIENTOS TÉCNICOS MÍNIMOS			
T1	T2 High Resolution	DWI High Resolution	DCE High Resolution
<ul style="list-style-type: none"> Spin Echo / GRE with / without fat supresion) Axial plane – long coverage (whole pelvis including aortic bifurcation) 	<ul style="list-style-type: none"> 2D RARE/ FSE o turbo-spin-echo (TSE) Slice thickness: 3mm, no gap. FOV: generally 12-20 cm to encompass the entire prostate gland and seminal vesicles In plane dimension: ≤0.7mm (phase) x ≤0.4mm (frequency) At least two planes are required (axial plane is mandatory) Axial imaging planes should be the same as those used for DWI and DCE 3D axial acquisitions may be used as an adjunct to 2D acquisitions (Optional) 	<ul style="list-style-type: none"> Free-breathing spin echo EPI sequence combined with spectral fat saturation is recommended. TE: ≤90 msec; TR: ≥3000 msec Slice thickness: ≤4mm, no gap. Imaging planes should match or be similar to those used for T2W and DCE FOV: 16-22 cm In plane dimension: ≤2.5mm phase and frequency At least two b values (0-100 and 800-1000 sec/mm²) Also a high b-value (≥1,400 sec/mm²) image set is mandatory and preferably should be obtained from a separate acquisition or calculated from the low and intermediate b-value images. Additional b-values between 100 and 1000 may provide more accurate ADC calculations and estimations of calculated high b-value images (>1400 sec/mm²). 	<ul style="list-style-type: none"> While both 2D or 3D T1W gradient echo (GRE) sequences have been described in the literature, 3D T1W GRE is generally available using modern systems and is preferred. Fat suppression and/or subtractions is recommended. TR/TE: <100msec/ <5msec Slice thickness: 3mm, no gap. Imaging planes should be the same as those used for DWI and DCE FOV: encompass the entire prostate gland and seminal vesicles In plane dimension: ≤2mm X ≤2mm Temporal resolution: ≤15sec Total observation rate: >2min Dose: 0.1mmol/kg standard GBCA or equivalent high relativity GBCA Injection rate: 2-3cc/sec starting with continuous image data acquisition (should be the same for all exams)

3. Espectroscopia

En 2015 el Comité de PI-RADS excluyó la espectroscopia del score de PI-RADS ya que prolonga los tiempos de estudio, complejiza su interpretación y la información que brinda no supera a la obtenida en las restantes secuencias de la RMmp¹.

C. Generalidades del Método

1. Secuencia T1W y T2W

Todas las RMmp de próstata deben contar con secuencias T1W y T2W. La secuencia T1W se utiliza para determinar la presencia de sangre en la próstata y vesículas seminales, y para delinear el contorno glandular. Las imágenes T1W también pueden ser útiles para la detección de adenopatías y metástasis óseas regionales, especialmente después de la administración de contraste endovenoso (gadolinio). La secuencia T2W se utiliza para discernir la anatomía prostática, evaluar lesiones sospechosas, definir extensión extra prostática (EPE), invasión de vesículas seminales y sospecha de compromiso ganglionar¹.

En la secuencia T2W, los cánceres clínicamente significativos de la zona periférica (ZP) suelen aparecer como lesiones focales hipointensas, redondas o mal definidas. Sin embargo, este aspecto no es específico, pudiendo observarse en diversas afecciones (prostatitis, hemorragia, atrofia glandular, hiperplasia benigna, cicatrices post biopsia y cambios terapéuticos (ablación, etc.).

En la zona transicional (ZT) las lesiones clínicamente significativas incluyen lesiones mal delimitadas, homogéneas y moderadamente hipointensas (apariencia de “carbón borrado” o “huella dactilar borrosa”), de forma lenticular o en algunos casos con márgenes espiculados. Ocasionalmente demuestran invasión del del estroma fibromuscular anterior o del esfínter uretral. Mientras más características encontremos, mayor será la probabilidad de cáncer clínicamente significativo¹.

Los cánceres de ZT pueden ser difíciles de identificar ya que dicha zona a menudo demuestra señal heterogénea a expensas hiperplasia prostática benigna manifestada por cantidades variables y mezcladas de tejido glandular (hiperintenso en T2W) y estromal (hipointenso en T2W).

2. Difusión (DWI)

La secuencia de difusión (DWI) refleja el movimiento aleatorio de las moléculas de agua extracelular y es un componente clave de la RMmp de próstata. Su evaluación debe incluir imágenes con alto “valor b” (≥ 1400) y el correspondiente mapa de ADC. La restricción a la difusión de las moléculas de agua se caracteriza por hiperintensidad en alto “valor de b” e hipointensidad en ADC, hallazgo generalmente vinculado con sectores de alta celularidad (neoplásica o inflamatoria)⁸.

La mayoría de los cánceres clínicamente significativos demuestran restricción a la difusión en comparación con los tejidos normales y, por lo tanto, se muestran hipointensos en los mapas de ADC. Sin embargo, los nódulos de hiperplasia prostática benigna (HPB) y los focos de prostatitis también pueden hacerlo, existiendo una superposición considerable entre ellos y los cánceres de bajo y alto grado⁹. Aunque los valores cuantitativos de ADC pueden variar de acuerdo al resonador, pueden ayudar en la diferenciación entre tejidos benignos y malignos de próstata, utilizando un umbral de ADC de 750-900 $\mu\text{m}^2 / \text{seg}$. Los valores de ADC por debajo de dicho umbral se correlacionan con la mayoría de cánceres clínicamente significativo¹.

3. Contraste Endovenoso Dinámico (CED)

El método más accesible y ampliamente disponible para analizar el comportamiento del CED es la evaluación visual directa. El CED se considera positivo cuando hay un realce focal precoz o contemporánea con los tejidos prostáticos normales, que se corresponda con un hallazgo sospechoso en las restantes secuencias (T2W y/o DWI).

Siempre que contemos con secuencias T2W y DWI de calidad diagnóstica, el CED tendrá un papel menor en el score de PI-RADS. En el score actual el DCE solo contribuye cuando encontramos una lesión PI-RADS 3 en la ZP. En dicha situación el CED positivo aumenta la probabilidad de que el hallazgo se corresponda con un cáncer clínicamente significativo, incrementando su categoría a PI-RADS 4¹.

Siempre hay que tener en cuenta que los nódulos típicos de HPB frecuentemente realzan temprano, pero usualmente exhiben una morfología característica en T2W (nódulo completamente encapsulado con forma redonda y señal heterogénea).

Por otro lado, la ausencia de realce temprano dentro de una lesión generalmente agrega poca información, y el realce difuso sin correlato focal en con las restantes secuencias puede ocurrir en el contexto de prostatitis.

4. Consideraciones de la RMmp:

- Al menos una secuencia debe usar un campo de visión (FOV) amplio, que permita la evaluación de los ganglios linfáticos pelvianos desde la bifurcación aórtica.
- Siempre tener en cuenta la Secuencia Dominante que define el Score de PIRADS en cada zona prostática. La secuencia DWI es la dominante para la ZP, y la secuencia T2W es la dominante para la ZT. (ANEXO – Tabla 3, 4 y 5).
- Identificar la ubicación zonal de cada lesión es vital para seleccionar la secuencia dominante adecuada. Las áreas problemáticas para definir la localización apropiada son: la interfaz entre la Zona Central (ZC) y periférica ZP de

la base glandular, así como la región glandular anterior a nivel de la interfaz entre la ZP y la ZT con el estroma fibromuscular anterior.

- Actualmente, la capacidad de la RMmp para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo en la ZT es menor que en la ZP.
- En la ZT los nódulos homogéneos / heterogéneos, que son redondos / ovalados, bien circunscritos y completamente encapsulados se consideran HPB (PI-RADS 1). A menudo, demuestran restricción a la difusión y/o realce positivo post contraste EV. Sin embargo, debido a que la probabilidad de contener cáncer clínicamente significativo es muy baja no es necesario reportarlos.
- Las anomalías de la señal que sean bilaterales y simétricas a menudo se deben a cambios benignos o se corresponden con anatomía normal.
- Si alguna de las secuencias (T2W, DWI, DCE) es técnicamente inadecuada o no se realizó, se debería repetir o al menos registrar dicha limi-

Tabla 3.

DWI SCORE (PI-RADS v2.1)

PI-RADS 1	No abnormality (i.e., normal) on ADC and high b-value DWI
PI-RADS 2	Linear/wedge shaped hypointense on ADC and/or linear/wedge shaped hyperintense on high b-value DWI
PI-RADS 3	Focal (discrete and different from the background) hypointense on ADC and/or focal hyperintense on high b-value DWI; may be markedly hypointense on ADC or markedly hyperintense on high b-value DWI, but not both.
PI-RADS 4	Focal markedly hypointense on ADC and markedly hyperintense on high b-value DWI; <1.5cm in greatest dimension
PI-RADS 5	Same as 4 but ≥1.5cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behavior

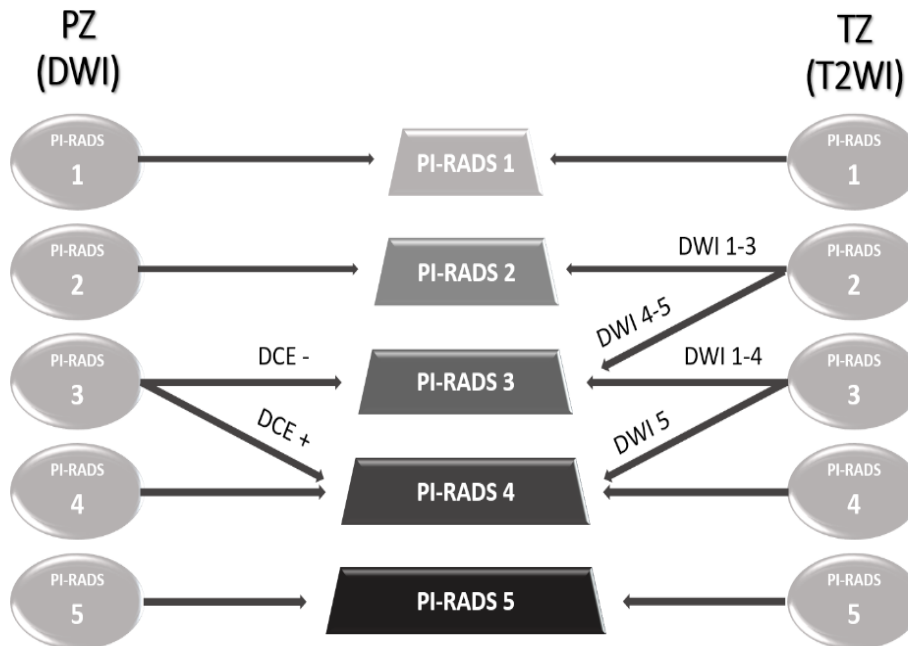
Tabla 4.

T2WI SCORE (PI-RADS v2.1)

PI-RADS 1	Normal appearing TZ (rare) or a round, completely encapsulated nodule. ("typical nodule")
PI-RADS 2	A mostly encapsulated nodule OR a homogeneous circumscribed nodule without encapsulation. ("atypical nodule") OR a homogeneous mildly hypointense area between nodules
PI-RADS 3	Heterogeneous signal intensity with obscured margins Includes others that do not qualify as 2, 4, or 5
PI-RADS 4	Lenticular or non-circumscribed, homogeneous, moderately hypointense, and <1.5 cm in greatest dimension
PI-RADS 5	Same as 4, but ≥1.5cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behavior

Tabla 5.

PI-RADS v2.1 (Overall Score)



tación en el informe y asignar la categoría de evaluación PI-RADS "X" para ese componente.

- Aunque el Score de PI-RADS es definido por la secuencia zonal dominante, los hallazgos focales en una secuencia deben correlacionarse siempre que se pueda con las restantes secuencias.
- Algunos nódulos de HPB no están claramente encapsulados, y pueden mostrar restricción a la DWI resultando indistinguible de enfermedad clínicamente significativa. Actualmente esta es una limitación conocida de la RMmp

III. Pre diagnóstico de cáncer de próstata (detección y estadificación locorregional)

A. Sin Biopsia previa

1. Biopsia Prostática Transrectal

La biopsia prostática transrectal es el método estándar en la detección temprana del cáncer de próstata. Se indica una biopsia cuando el valor de PSA es elevado (para su grupo etario y/o antecedentes) y/o presenta un tacto rectal sospechoso. No se recomienda una biopsia a partir de un solo valor elevado de PSA, el mismo debe persistir elevado durante un par de semanas^{10 11}. No se deben utilizar antibióticos con intención de disminuir el PSA¹².

Previo a la biopsia se debe realizar profilaxis antibiótica por vía oral o endovenosa, tales como las quinolonas¹³. No se recomienda antibiótico terapia prolongada.

Aunque resulta una práctica habitual, no se ha demostrado utilidad de la limpieza rectal en la prevención de infecciones post procedimiento si se realiza profilaxis antibiótica previa.

Dicho procedimiento debe contemplar 12 tomas que incluyan biopsias de zonas periféricas laterales y de áreas sospechosas por tacto o imágenes^{14, 15}. Las biopsias deben ser rotuladas por separado. Se debe realizar anestesia local previo al procedimiento¹⁶.

Las complicaciones de las biopsias transrectales rondan entre el 0,1 y el 45%, siendo el sangrado y las infecciones las más comunes. El sangrado es entre 1,3 y 45%, siendo en su gran mayoría de escaso valor clínico. La necesidad de intervención por sangrado rectal es inusual¹⁷.

La profilaxis antibiótica, habitualmente con quinolonas, es la regla. Sin embargo, el incremento de la resistencia a ésta, sugiere el cambio de la misma (o bien pasar a las biopsias perineales), dependiendo de cada comunidad. El rango de infecciones es entre 0.1 y 7%, mientras que las sepsis son entre 0.3 y 3.1%. Otras complicaciones de significado clínico son raras¹⁸.

Considerar que el uso de aspirina en bajas dosis no es una contraindicación del procedimiento¹⁹.

Las biopsias por saturación en pacientes sin biopsia previa, no han demostrado un aumento estadísticamente significativo en el índice de detección del cáncer de próstata en comparación con las biopsias de 10 a 12 tomas²⁰.

2. Biopsia transperineal de próstata

A comienzos del siglo XX, los tumores eran clínicamente tan evidentes que solo eran necesarias escasas muestras para llegar al diagnóstico.

La biopsia transperineal de próstata fue la primera aproximación para obtener histología de la zona que se palpaba como sospechosa en el examen dígito rectal, inicialmente por vía abierta y luego por punción.

No hubo grandes avances tecnológicos hasta la década del '80, con el advenimiento de la ecografía transrectal, que permitió visualización de la glándula prostática convirtiendo a la biopsia transrectal con guía ecográfica en el procedimiento standard.

Además, las biopsias transrectales incorporaban la ventaja de poder ser realizadas con anestesia local y rápidamente se impusieron a la biopsia transperineal, que fue cayendo lentamente en desuso.

Recientemente, los avances de resonancia magnética multiparamétrica y la publicación del estudio PROMIS²¹ volvieron a poner a la biopsia transperineal en el centro de la escena ya que su uso complementario pudo demostrar mejor sensibilidad que la biopsia transrectal standard.

Sin embargo, las recomendaciones de las guías clínicas carecen de un alto nivel de recomendación ya que se basan en estudios con criterios no estandarizados, específicamente en relación a:

- ¿Dónde tomar las muestras?
- ¿Cuántas muestras tomar?

Entonces los resultados de los ensayos no son comparables y las revisiones sistemáticas existentes no arrojan demasiada luz.

Existe amplia evidencia sobre la disminución en la incidencia de complicaciones infecciosas post procedimiento cuando se utiliza la vía transperineal. La carencia de preparación rectal y la utilización solo de profilaxis antibiótica pre procedimiento son otras de las ventajas de esta vía de abordaje que deben ser tenidas en cuenta en mundo azotado por la multirresistencia bacteriana.

En una reciente comunicación de Rastinehad y col.²² se comparó de manera prospectiva dos grupos de pacientes sometidos a biopsia prostática por fusión con software por vía transrectal y transperineal. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de complicaciones infecciosas, pero no hubo diferencias en la tasa de detección de cáncer en ambos grupos.

En teoría, al utilizar la vía transperineal, la posibilidad de que la aguja de punción ingrese paralela al eje mayor de la zona periférica permite que toda la longitud del cilindro que se obtiene corresponda a la zona donde asientan la mayoría de los tumores malignos. Esta afirmación debe ser validada con estudios prospectivos.

3. Biopsia Prostática y RMmp

La RMmp tiene capacidad de localizar lesiones, estratificarlas, seleccionar pacientes candidatos a biopsia, estimar el volumen tumoral y el estadio.

RMmp en pacientes “naive” / sin biopsia.

Se han efectuado varios trabajos randomizados para definir el impacto de la RMmp como triage para biopsia dirigida VS sistemática (x 12).

Aunque los resultados son heterogéneos, recientes metaanálisis muestran beneficios de la RMmp pre biopsia, tanto en la detección de CaP CS como en la detección global de CaP (0.36 (0,23-0,53) vs 0,25 (0,18-0,33), $p < 0,01$). Los trabajos de Baco²³, Bello²⁴ y Rouvire²⁵ no muestran diferencias, mientras que los de Kasivisvanathan²⁶, Panebianco²⁷, Park²⁸, Porphiglia²⁹, Sciarra³⁰, Elkhoury³¹, son favorables a la utilización de RMmp en dicho escenario.

Asimismo, no reportaron diferencias destacables entre ambos métodos en el diagnóstico de CaP NS: 0,10 (0,04-0,19) y 0,10 (0,05-0,17) para la biopsia di-

rigida por RMmp y la sistemática respectivamente, si bien hay mayor heterogeneidad.

El Score de PI-RADS puede ser utilizado para decidir qué y cuándo biopsiar. El Score 4 y 5 (alta sospecha de enfermedad CS) tiene una fuerte recomendación de biopsia prostática²⁴ mientras que ante el Score 3 (indeterminado) se puede usar el PSAD $> 0,15$ como umbral para indicar la biopsia³².

Recomendaciones de las diferentes Asociaciones médicas:

- **EAU (2019):** Considera evidencia 1a para la realización de una RMmp pre biopsia y 2a a la combinación de biopsia target + sistemática.
- **AUA (2017):** Considera que, aunque la evidencia es insuficiente, se puede realizar una RMmp pre biopsia y sugiere posterior biopsia dirigida + sistemática.
- **NICE (2019):** recomienda el uso de la RMmp en pacientes candidatos a tratamiento radical de CaP

B. Con Biopsia previa Negativa

La repetición de una biopsia prostática se debe indicar ante:

- PSA persistentemente elevado o en ascenso;
- Tacto rectal sospechoso^{33 34};
- Biopsia inicial con lesiones premalignas: ASAP^{35 36}, PIN de alto grado multicéntrico³⁷;
- Biopsia inicial con Carcinoma Intraductal³⁸.

Considerar biopsia por saturación (>20) luego de una o dos biopsias sistemáticas negativas con sospecha persistente de CaP^{39, 40}.

RMmp previa a la re biopsia.

Existe consenso general sobre el uso de la RMmp luego de una biopsia negativa, ante la sospecha clínica persistente de CaP, para favorecer la detección y dirigir la re biopsia. Tanto la AUA, EAU, como NICE recomiendan su uso.

La re biopsia debe realizarse ante un Score de PI-RADS 4 o 5, debido a que el rédito diagnóstico de CaP CS supera el 80%. Ante un Score de PI-RADS 3, la evidencia avalando la re biopsia es de menor peso, debido a un bajo rédito diagnóstico de CaP CS (5-15 %). Como ya mencionamos previamente el PSAD puede tener un rol en este escenario.

Ante un Score de PI-RADS 1 o 2, no se aconseja la re biopsia de rutina, ya que careceríamos de lesión sospechosa. Sin embargo, si el criterio clínico lo indica (alta sospecha), es aceptable la realización de una re biopsia sistemática.

Ante una biopsia o re biopsia negativa de una lesión previamente clasificada como PI-RADS 5 por RMmp, se aconseja repetir la biopsia dirigida debido a elevada probabilidad de CaP CS.

El seguimiento de pacientes con biopsias negativas debe realizarse clínicamente con PSA y tacto rectal (TR). Ante sospecha clínica nueva o persistente, considerar repetir la RMmp y eventualmente la biopsia prostática.

Recomendaciones de diferentes Asociaciones Médicas:

- **EAU (2019):** Considera evidencia 1a la realización de RMmp previa a la re biopsia prostática, y evidencia 2a para la indicación de re biopsia en PI-RADS ≥ 3 , o biopsia sistemática ante la ausencia de imagen sospechosa pero clara sospecha clínica.
- **AUA (2017):** Considera que la evidencia recopilada avala la realización de una RMmp previa a una biopsia prostática, independiente de la cantidad de biopsias previas negativas.
- **NICE (2019):** Considera evidencia 1a la indicación de RMmp previa re biopsia.

C. Estadificación Locorregional

En caso de encontrar enfermedad clínicamente significativa, la RMmp es útil para diferenciar enfermedad confinada a la glándula ($\leq T2$) de extensión extra prostática ($\geq T3$). Las características más utilizadas para evaluar extensión extra prostática (EEP) incluyen invasión macroscópica de los haces neurovasculares, contorno prostático abultado y asimétrico, margen capsular irregular o espiculado, así como la obliteración del ángulo recto prostático.

Debido a las implicancias pronósticas y en la estrategia terapéutica, se debe inspeccionar cuidadosamente el ápice y la base prostática para descartar compromiso del esfínter uretral externo, del haz neurovascular o de las vesículas seminales.

El siguiente nivel de análisis es el de los ganglios linfáticos regionales. La detección de ganglios linfá-

ticos sospechosos se basa en variaciones de tamaño, morfología y señal. La restricción a la difusión también puede colaborar. Sin embargo, no todos los ganglios linfáticos comprometidos demuestran alteraciones. Los grupos nodales que deben evaluarse incluyen: femoral común, obturador, ilíaco externo, ilíaco interno, ilíaco común, pararrectal y presacro hasta la bifurcación aórtica. Las metástasis óseas regionales ocasionalmente pueden ser detectadas, siendo mejor visualizadas en la secuencia T1W¹.

IV. Post diagnóstico con cáncer de próstata:

A. Vigilancia Activa (VA)

La vigilancia activa (VA) ofrece una estrategia de manejo conservador para pacientes con enfermedad de bajo riesgo. El monitoreo de progresión generalmente se realiza mediante una combinación de PSA, tacto rectal digital (TR) y biopsia sistemática transrectal guiada por ultrasonido (TRUS)⁴¹.

En los pacientes que apliquen para VA se recomienda una biopsia confirmatoria a realizarse durante el primer año⁴². No está definido el tipo de biopsia ni su periodicidad.

En general, la progresión es el desencadenante para un tratamiento definitivo (prostatectomía radical o radioterapia). En este escenario se considera progresión ante una reclasificación de grado, o un aumento en el volumen de PCa (generalmente manifestado como aumento en el número de muestras de biopsia positivas o del porcentaje de las muestras positivas)⁴¹.

La RMmp ha demostrado diversos roles en el contexto de VA. El primero es identificar enfermedad CS que no se detectó en la biopsia sistemática, replanteando la elegibilidad del paciente para monitoreo, teniendo en cuenta que alrededor de 36% de los pacientes prostatectomizados reclasifican el Gleason con respecto a la biopsia previa⁴². En una revisión publicada por Schoots en 2015, la mpMRI basal en programas de VA detectó cáncer clínicamente significativo en 30-50% de los pacientes. Otro rol potencial de la RMmp es el monitoreo prostático durante vigilancia activa.

Además, la RMmp podría resultar costo-efectiva al disminuir la necesidad de re biopsias, como sugiere un estudio publicado por Siddiqui en 2015, quien refiere una tasa de reducción de biopsias estimada entre 27-68% en pacientes monitoreados en VA⁴³.

Durante el monitoreo, los cambios globales en tamaño y Score de PI-RADS suelen ser poco significativos. Solo alrededor de 34 % de los pacientes demuestran progresión imagenológica, en su mayoría dentro de los 2 años de vigilancia⁴⁴.

1. Recomendaciones PRECISE

En año 2016 se desarrollaron las recomendaciones PRECISE (ESO Task Force) para facilitar la recolección de datos de pacientes en VA y evaluar la historia natural de los hallazgos reportados en RMmp. Si dichas recomendaciones se utilizaran de manera extendida, los datos derivados facilitarían la determinación de umbrales radiológicamente significativas y permitirían un refinamiento de las recomendaciones actuales⁴⁵.

A continuación, se detallan algunas de las recomendaciones más relevantes:

a) Biopsia de ingreso a Vigilancia Activa.

Registrar el Gleason inicial. Sin embargo, hay

incertidumbre sobre como registrar las biopsias previas (longitud, proporción y número máximo de muestras comprometidas), ya que la cantidad o proporción de muestras positivas se vería fuertemente influenciada por la estrategia utilizada para realizar las biopsias (estándar o dirigida).

b) RMmp basal y en el seguimiento

Se debe informar el volumen prostático, el PSAD y el Score de PI-RADS para determinar grado de sospecha de enfermedad CS. Sin embargo, no todos los pacientes presentarán una lesión visible por resonancia. También debemos informar el tamaño basal y evolutivo de las lesiones descritas.

Además, proponen incluir un Score de “probabilidad de progresión radiológica” (ANEXO - Tabla 6) a partir de los hallazgos en RMmp basal. Sin embargo, todavía no existe consenso ni datos sólidos para definir el umbral de “cambio significativo” en tamaño o visibilidad.

Tabla 6.

Assessment of likelihood of radiologic progression on magnetic resonance imaging in men on active surveillance

Likert	Assessment of likelihood of radiologic progression	Example
1	Resolution of previous features suspicious on MRI	Previously enhancing area no longer enhances
2	Reduction in volume and/or conspicuity of previous features suspicious on MRI	Reduction in size of previously seen lesion that remains suspicious for clinically significant disease
3	Stable MRI appearance: no new focal/diffuse lesions	Either no suspicious features or all lesions stable in size and appearance
4	Significant increase in size and/or conspicuity of features suspicious for prostate cancer	Lesion becomes visible on diffusion-weighted imaging; significant increase in size of previously seen lesion
5	Definitive radiologic stage progression	Appearance of extracapsular extension, seminal vesicle involvement, lymph node involvement, or bone metastasis

MRI = magnetic resonance imaging.

Moore CM, et al.; The PRECISE Recommendations—A Report of a European School of Oncology Task Force. Eur Urol (2016)

c) RMmp y re-biopsias

No existe consenso sobre si re-biopsiar aquellos pacientes que manifiesten cambios en las imágenes. Los pacientes y el médico pueden optar por realizar un tratamiento ante sospecha de progresión, sin necesidad de otra biopsia.

- Realizar Re-biopsia dirigida cuando exista discordancia entre resultados de la RMmp inicial y de la biopsia de ingreso.
- Recomienda realizar una RMmp y/o biopsia en el monitoreo cuando exista alteración del PSA o ante sospecha clínica de progresión.

2. Recomendaciones de diferentes Asociaciones Médicas:

NICE 2019:

- Sugieren el uso de RMmp en la evaluación inicial y en el monitoreo de los pacientes en vigilancia activa (VA).

NCCN 2019:

- Reconoce la “vigilancia activa” en pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años (Very low risk / low risk / favorable intermediate).
- Considerar RMmp de ingreso

- Re biopsia dirigida por RMmp antes sospecha de progresión o aumento de riesgo.

B. Terapias Focales (TF)

Las terapias focales resultan una opción atractiva en pacientes seleccionados debido a reducción de complicaciones en comparación con tratamientos radicales. Los avances en RMmp y la posibilidad de ofrecer opciones terapéuticas con baja morbilidad derivaron en una aceleración de sus indicaciones. Aunque todavía no hay un consenso sobre criterios de selección, los candidatos apropiados suelen ser pacientes de riesgo bajo o intermedio, con CaP focal confirmado por biopsia. Aunque carecemos de resultados oncológicos a largo plazo, estas modalidades suelen demostrar una tasa significativa de persistencia de enfermedad o recurrencia en las zonas tratadas (24-59%)⁴⁶.

La RMmp debe ser utilizada tanto en la planificación de la TF como en el seguimiento.

1. RMmp en la planificación de TF:

- Se recomienda utilizar la RMmp para identificar la lesión índice a tratar y para descartar enfermedad CS (alto VPN) en la zona que no será tratada⁴⁷.
- La indicación de la TF debe realizarse en base a la anatomía patológica confirmatoria resultante de la biopsia dirigida por RMmp⁴⁸.
- La biopsia dirigida (cognitiva o por fusión) es indispensable en la planificación del tratamiento y debe complementarse con una biopsia sistemática previo al tratamiento.
- En caso de no poseer RMmp, debe sustituirse por una biopsia transperineal por saturación adecuadamente rotulada.
- La TF de la lesión índice con un margen circundante de 9 mm es considerado suficiente para tratar la lesión de manera completa⁴⁹.

2. Seguimiento (RMmp):

- La RMmp puede utilizarse en el post-operatorio inmediato (7-14 días) y en el alejado.
- En el post-operatorio inmediato se observa un área de necrosis hipointensa en secuencias T1, con un halo periférico hiperintenso en la zona tratada.

- Esta imagen se resuelve entre los 3-5 meses.
- Las imágenes evaluadas en secuencia T2 resultan de baja o nula utilidad debido a su heterogeneidad acentuada.
- En las secuencias de DWI buscamos ausencia de restricción.
- En el control post-operatorio alejado (> 6-12 meses) encontramos reducción del volumen prostático en el 50-61% en los casos.
- La secuencia T2 recupera su valor diagnóstico habitual.
- Aunque las secuencias de DWI y CED muestran valor diagnóstico, destacando el rol del CED en los controles posteriores⁵⁰.
- La biopsia prostática está indicada como evaluación post TF realizándose un esquema extendido a los 6 meses⁵¹.

Existe una gran variedad de TF. A continuación, detallamos los hallazgos por RMmp de algunas de ellas para una adecuada interpretación y seguimiento post tratamiento.

1. Ablación con HIFU

La ablación por HIFU causa necrosis por coagulación en el tejido afectado generando un efecto de cavitación. Representa una buena alternativa en el manejo del cáncer de próstata localizado, bien y moderadamente diferenciado, así como en el manejo de la recurrencia local post EBRT.

Luego del procedimiento se produce una pérdida completa de la anatomía zonal. Puede resultar dificultoso diferenciar tejidos benignos de malignos debido a que ocasiona alteración de la señal (difusa o multifocal) en la secuencia T2, alteración de la grasa peri prostática, con áreas de hemorragia y signos de necrosis extra prostática⁵³.

Kirkham et al.,⁵² describió los siguientes cambios temporales:

- La zona de ablación se identifica como área hipointensa, sin realce post contraste EV, rodeada por un borde grueso con realce periférico. Dicho borde aparece aprox. 30 días después de HIFU y desaparece dentro de 3-5 meses.
- Entre 1-3 meses, se pone de manifiesto un sig-

no de “doble borde” debido a realce curvilíneo lineal a ambos lados de la cápsula prostática, la cual se ve hipointensa.

- Luego de los 6 meses, el volumen prostático disminuye (> 45% de los casos), evidenciando baja intensidad de señal en T2 en la mayor parte de la próstata (el ápice y zona periférica pueden tener una mayor intensidad de señal). Además, demuestra mala definición capsular con heterogeneidad persistente de la grasa periprostática.

La recurrencia tiene un aspecto similar al descrito anteriormente, como una lesión hipointensa T2 que demuestra realce patológico post contraste EV (DCE). En la evaluación post HIFU el DCE resulta la secuencia más sensible y las imágenes ponderadas en T2 y DWI resultan más específicas en la detección de recurrencia local, complementándose⁵³.

2. Crioablación

Las imágenes se realizan inmediatamente después de la crioablación, nuevamente el DCE resulta de mayor utilidad. Generalmente encontramos un área focal sin realce post contraste EV, rodeada por un borde con realce que delinea la zona de ablación⁵⁴. Se debe prestar atención a la relación del sitio de ablación con:

- la uretra
- el haz neurovascular
- la pared rectal
- el hueso (médula ósea)

Si alguna de estas estructuras se encuentra afectada pueden no demostrar realce inicialmente sugiriendo necrosis, pero en muchos casos pueden recuperarse parcial o completamente durante el seguimiento posterior.

Se recomienda seguimiento a largo plazo ya que algunos casos han demostrado recurrencia (por biopsia) 6 meses después de la ablación, a pesar de ausencia de realce en el control inicial⁵³.

3. Ablación Focal por Láser

La Ablación Focal con Laser (FLA) utiliza un haz de láser dirigido para destruir térmicamente lesiones

focales visualizadas por RMmp. El control inicial post procedimiento demuestra un sitio con ausencia de realce post contraste EV. Luego de 6 meses suele observarse resolución persistente de la lesión original.

La recurrencia suele identificarse como un foco de realce en la zona de ablación, rodeado por tejido prostático distorsionado y con áreas de cicatrización⁵⁵.

4. Electroporación

Las imágenes realizadas 1 mes post tratamiento demostraron hallazgos similares a las otras terapias ablativas, destacando ausencia de realce post contraste EV (DCE), intensidad de señal heterogénea en T2 y ocasionalmente signos de hemorragia en T1 en el área tratada⁵⁶.

Los signos de recurrencia son similares a los descritos en Ablación Focal por Laser.

5. Monitoreo

El monitoreo con PSA no es confiable en el seguimiento de los pacientes sometidos a terapia focal debido al tejido prostático residual. Es por esto que es importante el monitoreo con RMmp seriada. No existe un esquema de seguimiento definido, pero dado que los cambios posteriores a la terapia generalmente tardan 1 año en estabilizarse, el control inicial puede considerarse a los 12 meses⁵³.

C. Recurrencia

El PSA en ascenso es el primer signo de recurrencia en pacientes tratados por CaP, requiriendo de imágenes para determinar su localización (regional y/o a distancia). La tasa de éxito de las terapias de rescate temprano requiere realizar un diagnóstico pertinente con niveles muy bajos de PSA. La radioterapia de rescate después de PR ha demostrado ser muy efectiva alcanzando respuestas duraderas con valores de PSA post quirúrgicos < 0,5 ng/ml, más prolongadas aún si el PSA es inferior a 0,2 ng / ml^{57 58}.

Aunque un aumento lento del PSA (6-12 meses después de la PR) sugiere recurrencia local, las pruebas de PSA por sí solas no permiten definir con certeza su ubicación. El rol de las imágenes en el contexto de recurrencia temprana es demostrar la localización de la recaída, que puede ser local, ganglionar o a distancia. Las tasas de detección dependen del nivel de

PSA al momento del estudio. Tradicionalmente se utiliza TC y Centellograma óseo, pero demuestran baja sensibilidad, especialmente con bajos valores de PSA. Actualmente la RMmp es la modalidad de elección para evaluar recurrencia local, pudiendo complementarse con PET-CT (PSMA o Colina) para evaluar enfermedad ganglionar o a distancia. Dichas imágenes deben realizarse solo si el resultado influirá en las decisiones terapéuticas⁵⁹.

La influencia del PSA en el resultado de las imágenes es una constante, independientemente de la modalidad utilizada. El desempeño de las imágenes en el escenario de recaída bioquímica es significativamente mayor cuando los valores de PSA son más altos, con una relación casi lineal. Esto no significa necesariamente un peor rendimiento de las imágenes, sino que puede indicar un menor volumen de enfermedad (tamaño de recurrencia local). Después de una PR, el volumen de enfermedad recurrente para niveles de PSA <3.5 ng / ml se estima en 1 cm³ ⁶⁰.

o Tomografía computarizada (TC)

Es bien conocido el rol limitado de la TC para la detección de recurrencia ante recaída bioquímica ⁶¹, ⁶². Kane reportó que la probabilidad de una TC positiva dentro de los 3 años post recaída bioquímica fue de solo 14.0%, incluso en pacientes con altos valores de PSA⁶³.

o Resonancia Magnética Multiparamétrica (RMmp)

En el caso de la RMmp, el DCE parece ser particularmente preciso, incluso para diferenciar recurrencia de fibrosis postoperatoria o postactínica. Luego de una PR, la recurrencia local suele reconocerse como un tejido blando y lobulada en el área peri anastomótica, ligeramente hiperintenso en T2, con realce patológico post contraste EV (DCE) y restricción a la DWI⁵⁶.

En un estudio en 116 pacientes con sospecha de recurrencia local y valores de PSA entre 1,4–2,9 ng/ml, Panebianco reportó una sensibilidad para la RMmp del 94–100%, especificidad del 92–97%, VPP del 91–96% y VPN del 89–95%. DCE fue la secuencia más confiable, complementándose con DWI⁶⁴.

En pacientes con valores de PSA < 0.4 ng/ml Linder⁶⁵ reportó una tasa de positividad del 94,0%,

sensibilidad del 86%, especificidad del 45%, un valor predictivo positivo (VPP) del 86,0% y un valor predictivo negativo (VPN) del 45,0%.

Por su parte, Kitajima reportó que la precisión diagnóstica de la RMmp fue mayor que la de 18F-Colina PET-CT para la detección de recurrencia local debido a su mayor resolución tisular y espacial⁶⁶. De todos modos, son métodos complementarios para la reestadificación, siendo la RMmp superior para definir recurrencia local y el PET-CT para definir recurrencia ganglionar o distancia.

Las guías actuales de la Asociación Europea de Urología (EAU) recomiendan:

- Realizar imágenes solo si consideran que el resultado influirá en las decisiones terapéuticas posteriores.
- Después de PR se sugiere realizar 68GaPSMA PET-CT si está disponible o 11C-colina PET-CT cuando el nivel de PSA es <1 ng / ml (nivel de evidencia débil)
- Ante recaída bioquímica post RT, se recomienda realizar una RMmp para localizar lesiones sospechosas y realizar biopsias dirigidas en pacientes que se consideran candidatos para la terapia de salvataje (nivel de evidencia fuerte).
- Además, se recomienda realizar 68Ga PSMA PET-CT si está disponible, o 11C-Colina PET-CT, para descartar enfermedad ganglionar o a distancia en pacientes candidatos a terapia de rescate (nivel de evidencia fuerte).

1. Post Prostatectomía Radical (PR)

Se debe prestar atención a la anastomosis vesico-uretral, el sitio más común de recurrencia local. Generalmente se presenta como un nódulo con realce patológico localizado entre la vejiga y la uretra membranosa. La RMmp es muy útil para detectar recurrencia en la anastomosis, así como en los márgenes quirúrgicos antero laterales, en las vesículas seminales, y entre la vejiga y el recto⁵³. Sin embargo, se destacan algunas dificultades potenciales post operatorias que pueden malinterpretarse como enfermedad, que incluyen áreas de fibrosis, granulomas, vesículas seminales retenidas (20%) y tejido

prostático residual. Además, este último puede provocar elevación del PSA⁶⁷.

El valor de la biopsia de la lodge prostática es controvertido^{68, 69}. En los casos que se palpe un nódulo por vía transrectal los porcentajes de positividad aumentan de un 23% a un 78%⁷⁰.

2. Post Radioterapia (RT)

En las imágenes post RT la próstata generalmente disminuye de tamaño, así como la señal en la secuencia T2, traduciendo atrofia glandular y fibrosis. Estos cambios dificultan la detección de recurrencia en la secuencia T2, por lo tanto, es muy importante complementar con DWI y DCE.

Con frecuencia el sitio de recurrencia suele corresponderse con el de la lesión inicial⁷¹, por lo tanto, conocer la localización de la lesión pre RT puede ser de ayuda.

Múltiples trabajos han sugerido que el DCE es superior para detectar el cáncer recurrente post RT, dado que la fibrosis post irradiación demuestra un realce post contraste EV (DCE) “lento”, en contraposición con el cáncer recurrente que generalmente demuestra realce precoz⁷².

En el caso de braquiterapia la distorsión ocasionada por las semillas metálicas puede dificultar la evaluación, sin embargo, la RMmp continúa siendo el método de elección⁷³.

Ante recaída bioquímica post RT con intención curativa, la biopsia prostática es de utilidad para poder confirmar la progresión local y plantear una terapia salvataje. Según el Astro Phoenix Consensus

el aumento del PSA > 2 ng/ml es un indicador de recidiva en pacientes con y sin bloqueo hormonal^{66, 74}. Su VPP oscila entre el 50 - 95%^{75, 76, 77}. La biopsia debe realizarse solo si se está considerando realizar un tratamiento curativo posterior⁷⁸.

3. Post Terapia Hormonal (TH)

La resistencia a la castración es relativamente común y significa la progresión a un cáncer de próstata más agresivo. La terapia hormonal efectiva ocasiona cambios similares a la RT con atrofia glandular e hipointensidad difusa de la señal en la secuencia T2. De la misma manera, la RMmp puede ser útil para monitorear recurrencia local y evaluar progresión local (enfermedad castración resistente), ya que habitualmente presenta las mismas características que las descritas post RT⁵³.

4. Post Terapia Focal (TF)

Como ya mencionamos previamente, la mayoría de las TF ocasionan característicamente una zona de necrosis sin realce post contraste EV (DCE), delimitada por un borde circundante con realce. En este escenario la recurrencia tiene un aspecto similar al resto, como una lesión que demuestra realce patológico en el sitio tratado. En la detección de recurrencia local, el DCE resulta la secuencia más sensible y las imágenes ponderadas en T2 y DWI resultan más específicas, complementándose. Ante hallazgos indeterminados el PET CT (Colina o PSMA) puede ser de utilidad⁵³.

GLOSARIO

- CaP: Cáncer de Próstata
- BxP: Biopsia prostática.
- RMmp: Resonancia Nuclear Magnética Multiparamétrica
- TC: tomografía computada
- CS: clínicamente significativo
- NS: clínicamente no significativo
- CED: contraste endovenoso dinámico
- DWI: difusión
- ADC: mapa inverso de la difusión
- EEP: extensión extra prostática
- BER: bobina endorrectal
- ZT: zona transicional
- ZP: zona periférica
- PSA: antígeno prostático específico
- PSAD: PSA Density
- HPB: Hiperplasia prostática Benigna
- TR: tacto rectal digital
- TRUS: biopsia sistemática transrectal guiada por ultrasonido
- VA: vigilancia activa
- TF: terapia focal
- HIFU: Ultrasonido focalizado de alta intensidad
- PR: prostatectomía radical
- RT: radioterapia
- TH: terapia hormonal

BIBLIOGRAFÍA

1. Turkbey, B., Rosenkranz, A. B., Haider, M. A., Padhani, A. R., Villeirs, G., Macura, K. J., ... Weinreb, J. C. (2019). PIRAD v2.1 2019 Flow-chart. *European Urology*, 76(3), 340–351.
2. Wagner M, Rief M, Busch, Scheuring C, Taupitz M, et al. Effect of butylscopolamine on image quality in MRI of the prostate. *Clin radiol* 2012;65:460-465
3. Rosenkrantz AB, Mussi TC, Hindman N, Lim RP, Knong MX, et al. Impact of delay after biopsy and post-biopsy haemorrhage on prostate cancer tumor detection using multi-parametric MRI: a multi-reader study. *Clin Radiol* 2012;67:83-90
4. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate cancer: relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology* 2008;248:531- 539
5. Johnston R, Wong LM, Warren A, Shah N, Neal D. The role of 1.5 Tesla magnetic resonance imaging in staging prostate cancer. *ANZ J Surg* 2013 Apr;83(4):234-8.
6. Turkbey B, Merinjo MJ, Gallardo EC, Shah V, Aras O, et al. Comparison of endorectal and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: comparison with whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1443-1448
7. Kim BS, Kim TH, Kwon TG, Yoo ES. Comparison of pelvic phased-array versus endorectal coil magnetic resonance imaging at 3 Tesla for local staging of prostate cancer. *Yonsei Med J* 2012;53(3):550-6.
8. Bittencourt LK, Attenberger UI, Lima D, Streckler R, de Oliveira A, Schoenberg SO, et al. Feasibility study of computed vs measured high b-value (1400 s/mm²) diffusion-weighted MR images of the prostate. *World J Radiol* 2014 Jun 28;6(6):374-80.
9. Chesnais AL, Niaz E, Bratan F, Mege-Lechevallier F, Roche S, Rabilloud M, et al. Differentiation of transitional zone prostate cancer from benign hyperplasia nodules: evaluation of discriminant criteria at multiparametric MRI. *Clinical radiology*. 2013;68:e323-330
10. Eastham, J.A., et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*, 2003. 289: 2695.
11. Stephan, C., et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*, 2006. 52: 59
12. Eggener, S.E., et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*, 2013. 112: 925.
13. Aron, M., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*, 2000. 85: 682.
14. Eichler, K., et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006. 175: 1605
15. Shariat, S.F., et al. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 2008. 10: 262.
16. von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 2002. 41: 508.
17. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *EUROPEAN UROL* 64 (2013) 876–892
18. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng MV et al. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *J Urol* Vol. 198, 329-334, August 2017
19. Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007. 70: 501.
20. Walz, J., et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006. 50: 498.
21. PROMIS — Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer El-Shater Bosaily, C. Parker, L.C. Brown, R. Gabe, R.G. Hindley, R. Kaplan, M. Emberton, H.U. Ahmed, on behalf of

- the PROMIS Group *Contemp Clin Trials*. 2015 May; 42: 26–40.
22. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J of urology*. 2012; 188(6):2152-7.
 23. Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur Urol* 2016; 69:149–56. [18]
 24. Bello A, Pérez L, Flores L, et al. MP46-09 Image-based diagnosis of prostate cancer (DICAM-PRO study): randomized prospective study in biopsy-naïve population comparing diagnosis standard pathway vs an image-guided approach using mpMRI and target biopsy. *J Urol* 2018; 199(4S):e609.
 25. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 100–09
 26. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378:1767–77
 27. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. Standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol* 2015; 33:17.e11–1.
 28. Park BK, Park JW, Park SY, et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197:W876–81
 29. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, et al. Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsy-naïve patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 72:282–8.
 30. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1875–83.
 31. Elkhoury FF, Simopoulos DN, Marks LS. Targeted Prostate Biopsy in the Era of Active Surveillance. *Urology*. 2018 Feb;112:12-19. doi: 10.1016/j.urology.2017.09.007. Epub 2017 Sep 27.
 32. Schoots IG, Osses DF, Drost FH, Verbeek JFM, Remmers S, van Leenders GJLH, Bangma CH, Roobol MJ. Reduction of MRI-targeted biopsies in men with low-risk prostate cancer on active surveillance by stratifying to PI-RADS and PSA-density, with different thresholds for significant disease. *Transl Androl Urol*. 2018 Feb;7(1):132-144.
 33. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
 34. Carvalho, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
 35. Ericson, K.J., et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*, 2017. 24: 8714.
 36. Epstein, J.I., et al. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*, 2006. 175: 820.
 37. Merrimen, J.L., et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*, 2009. 182: 485.
 38. Guo, C.C., et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*, 2006. 19: 1528
 39. Sajadi KP, et al. High yield of saturation prostate biopsy for patients with previous negative biopsies and small prostates. *Urology*. 2007;70(4):691
 40. Irani J, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):77-83. Epub 2013 Jan 9.

41. Druskin et al (Johns Hopkins); *Radiol Clin N Am* - (2017); MR Imaging for Prostate Cancer Screening and Active Surveillance; <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.10.006>
42. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*. 2009;181(4):1635–1641. doi:10.1016/j.juro.2008.11.109
43. Siddiqui MM, Truong H, Rais-Bahrami S, et al. Prostate cancer active surveillance. J Clinical implications of a multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2015;193(6):1943–9. 46..
44. Ghavimi, S., Abdi, H., Waterhouse, J., Savdie, R., Chang, S., Harris, A., Machan, L., Gleave, M., So, A. I., Goldenberg, L., & Black, P. C. (2018). Natural history of prostatic lesions on serial multiparametric magnetic resonance imaging. *Canadian Urological Association Journal*, 12(8). <https://doi.org/10.5489/cuaj.4859>
45. Moore CM, et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations—A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol* (2016), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.011](http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.011)
46. Ahdoot M, Lebastchi AH, Turkbey B, Wood B, Pinto PA. Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(3):200–206.
47. Scheltema MJ, Tay KJ, Postema AW et al: Utilization of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in clinical practice and focal therapy: report from a Delphi consensus Project. *World J of Urology* (2017) 35: 695-701
48. Muller B, Futterer J, Gupta R, Katz A et al: The role on magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *B J Urol Int* 2014; 113: 218-227
49. Le Nobin J, Rosenkratz AB, Villers A, Orczyk C et al. Image guided focal therapy for magnetic resonance imaging visible prostate cancer: defining a 3-Dimensional treatment margin base on magnetic resonance imaging histology co-registration analysis. *J Urol*(2015) 194(2): 364-370
50. Punwani S, Emberton M, Waldkden M et al. Prostatic surveillance following whole-gland high intensity focused ultrasound: comparison of MRI and prostate-specific antigen for detection of residual or recurrent disease. *Br J Radiol* 2012; 85: 720-728.
51. Toyoaki, U., et al. Improved Outcomes with Advancements in High Intensity Focused Ultrasound Devices for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2015 Jan,193(1):103-110.
52. Kirkham AP, Emberton M, Hoh IM, Illing RO, Freeman AA, Allen C. MR imaging of prostate after treatment with high-intensity focused ultrasound. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):833-44. doi: 10.1148/radiol.2463062080. Epub 2008 Jan 25.
53. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(5):1180–1186.
54. Rosenkrantz AB, Scionti SM, Mendrinos S, Taneja SS. Role of MRI in minimally invasive focal ablative therapy for prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(1):W90–W96.
55. Patel P, Mathew MS, Trilisky I, Oto A (2018) Multiparametric MR Imaging of the Prostate-after Treatment of Prostate Cancer. *Radiographics*38:437–449
56. van den Bos W, de Bruin DM, van Randen A, et al. MRI and contrast-enhanced ultrasound imaging for evaluation of focal irreversible electroporation treatment: results from a phase I-II study in patients undergoing IRE followed by radical prostatectomy. *Eur Radiol* 2016;26(7):2252–2260.
57. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035–41.
58. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;34:3648–54.
59. Visschere, Pieter & Standaert, Chloë & Futterer, Jurgen & Villeirs, Geert & Panebianco, Valeria & Walz, Jochen & Maurer, Tobias & Hadaschik,

- Boris & Lecouvet, Frederic & Giannarini, Gianluca & Fanti, Stefano. (2018). A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *European Urology Oncology*. 2. 10.1016/j.euo.2018.09.010.
60. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:346–50.
 61. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387–95.
 62. Kramer S, Görlich J, Gottfried HW, et al. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 1997;70:995–9.
 63. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607–11
 64. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013;23:1745–52.
 65. Linder BJ, Kawashima A, Woodrum DA, et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol* 2014;21:7283–9.
 66. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11Ccholine PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med* 2014;55:223–32.
 67. Rischke HC, Schäfer AO, Nestle U, et al. Detection of local recurrent prostate cancer after radical prostatectomy in terms of salvage radiotherapy using dynamic contrast enhanced-MRI without endorectal coil. *Radiat Oncol* 2012;7(1):185.
 68. Roach, M., 3rd, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65: 965.
 69. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, et al. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1993; 149:1024
 70. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001; 219:432.
 71. Patel P, Oto A. Magnetic resonance imaging of the prostate: including pre- and postinterventions. *Semin Intervent Radiol* 2016;33(3):186–195.
 72. Turkbey B, Brown AM, Sankineni S, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL. Multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the evaluation of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:226–236.
 73. Valle LF, Greer MD, Shih JH, et al. Multiparametric MRI for the detection of local recurrence of prostate cancer in the setting of biochemical recurrence after low dose rate brachytherapy. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24: 46–53.
 74. Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64: 1140.
 75. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, et al. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1993; 149:1024.
 76. Kabalin JN, Hodge KK, McNeal JE, et al. Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J Urol* 1989; 142:326.
 77. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999; 17:1155.
 78. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996; 47:225.