

seram

Sociedad Española de Radiología Médica

34

Congreso Nacional

PAMPLONA $\frac{24}{27}$ MAYO 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

RM EN CÁNCER DE PRÓSTATA: DÓNDE ESTAMOS Y HACIA DÓNDE VAMOS.

P. López Sala, I. Rubio Marco,
G. Unzúe García-Falces, C. Saavedra Gutiérrez,
J. Angarita Beltrán, C. Malafarina 0

Objetivo docente

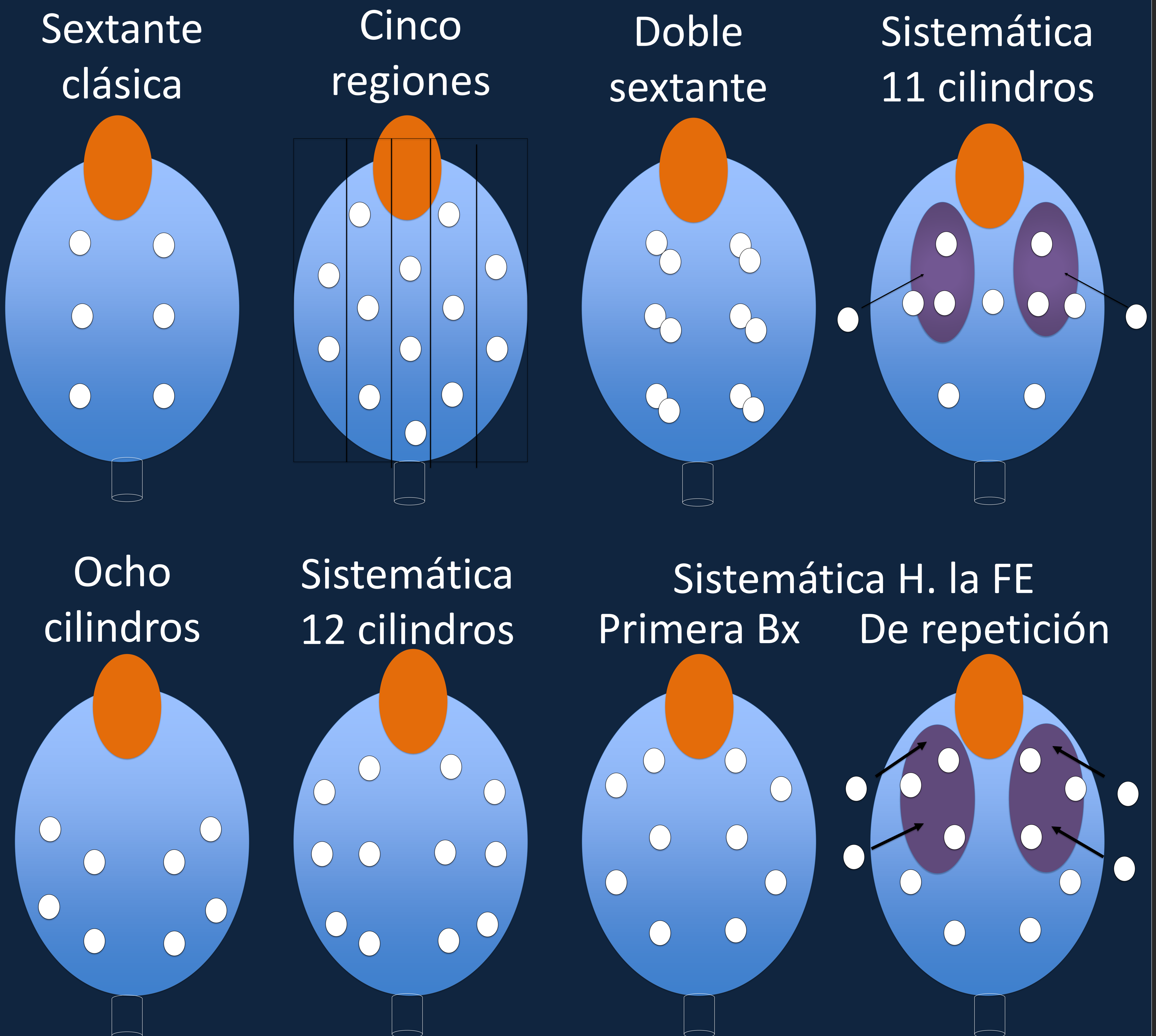
- Debatir los puntos fuertes y débiles de la RM en el manejo actual del paciente con cáncer prostático (CP).
- Inferir el futuro próximo de esta técnica de imagen y el papel del radiólogo.

Revisión sistemática

- En 2017, el cáncer de próstata fue el segundo tumor más diagnosticado en España, después del cáncer colorrectal, y el más diagnosticado en varones. A nivel europeo supone la tercera causa de muerte en varones [1].
- Se trata de una neoplasia rara en menores de 50 años, edad a partir de la cual la incidencia aumenta más rápidamente que en cualquier otro cáncer, y tiene su mayor impacto en mayores de 65 años, en los que aparecen el 90% de los casos [2].
- Teniendo en cuenta además el envejecimiento de la población, el CP supone un problema sanitario mayor.

- La sospecha clínica de cáncer de próstata se establece habitualmente en base a los hallazgos del tacto rectal y cifras elevadas de antígeno prostático específico (PSA).
- El diagnóstico requiere confirmación histológica obtenida generalmente mediante biopsia sistemática guiada por ecografía trasrectal, es decir, un mapeo “a ciegas” de la glándula. Esta estrategia de biopsia puede hacerse siguiendo múltiples técnicas (*figura 1*).

Figura 1: Técnicas de biopsia transrectal ecodirigida



- Se considera necesaria una técnica ampliada respecto a la sextante clásica para obtener una mayor rentabilidad de la biopsia sistemática, con un aumento del número de tomas a expensas de las zonas periféricas laterales de la próstata (mínimo de cuatro cilindros de las zonas más lateroprostáticas). Se reservarían las biopsias de saturación con toma de cilindros de la zona transicional para pacientes a los que se les va a someter a una biopsia de repetición por persistencia de una alta sospecha de CP [3].

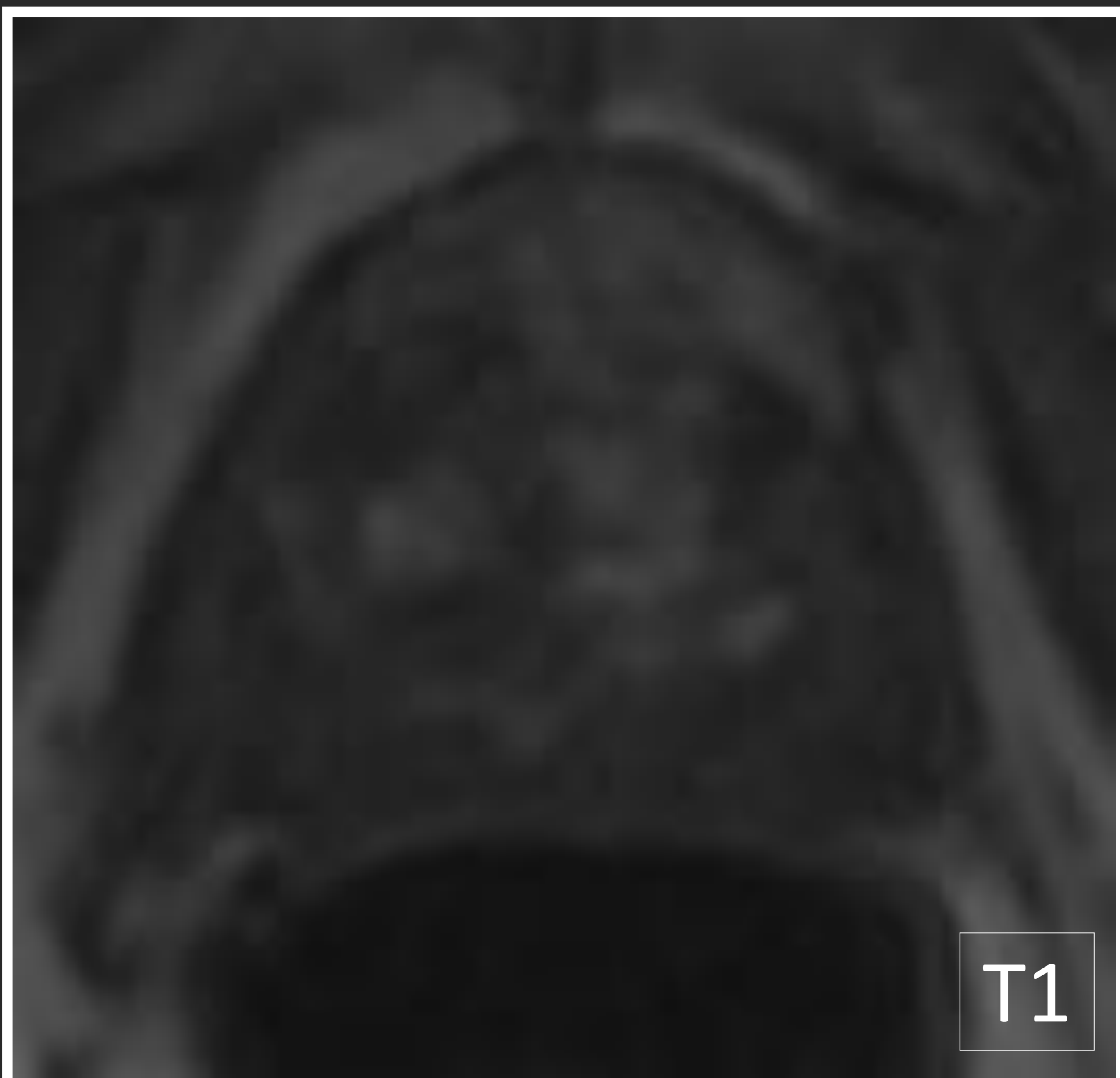
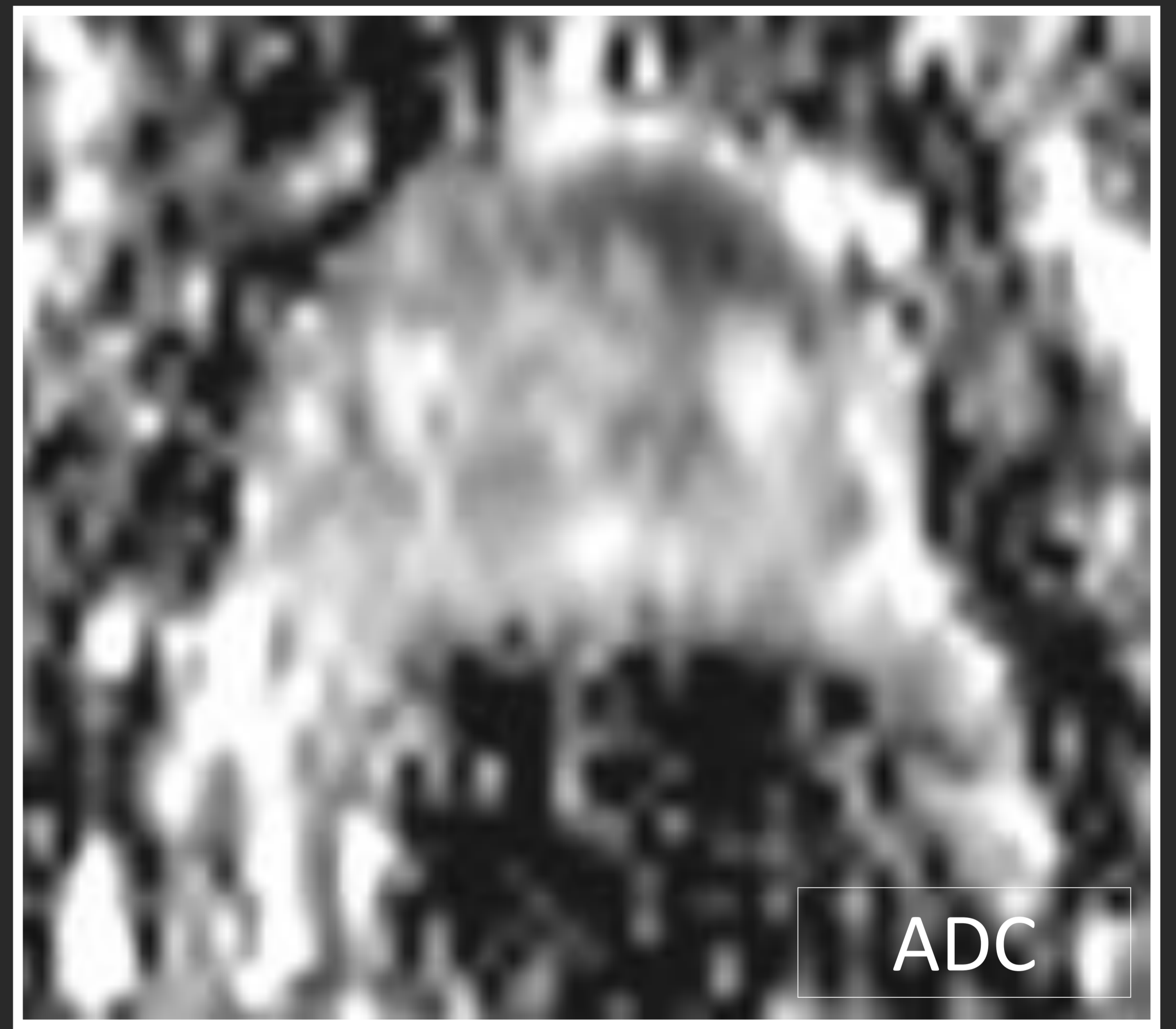
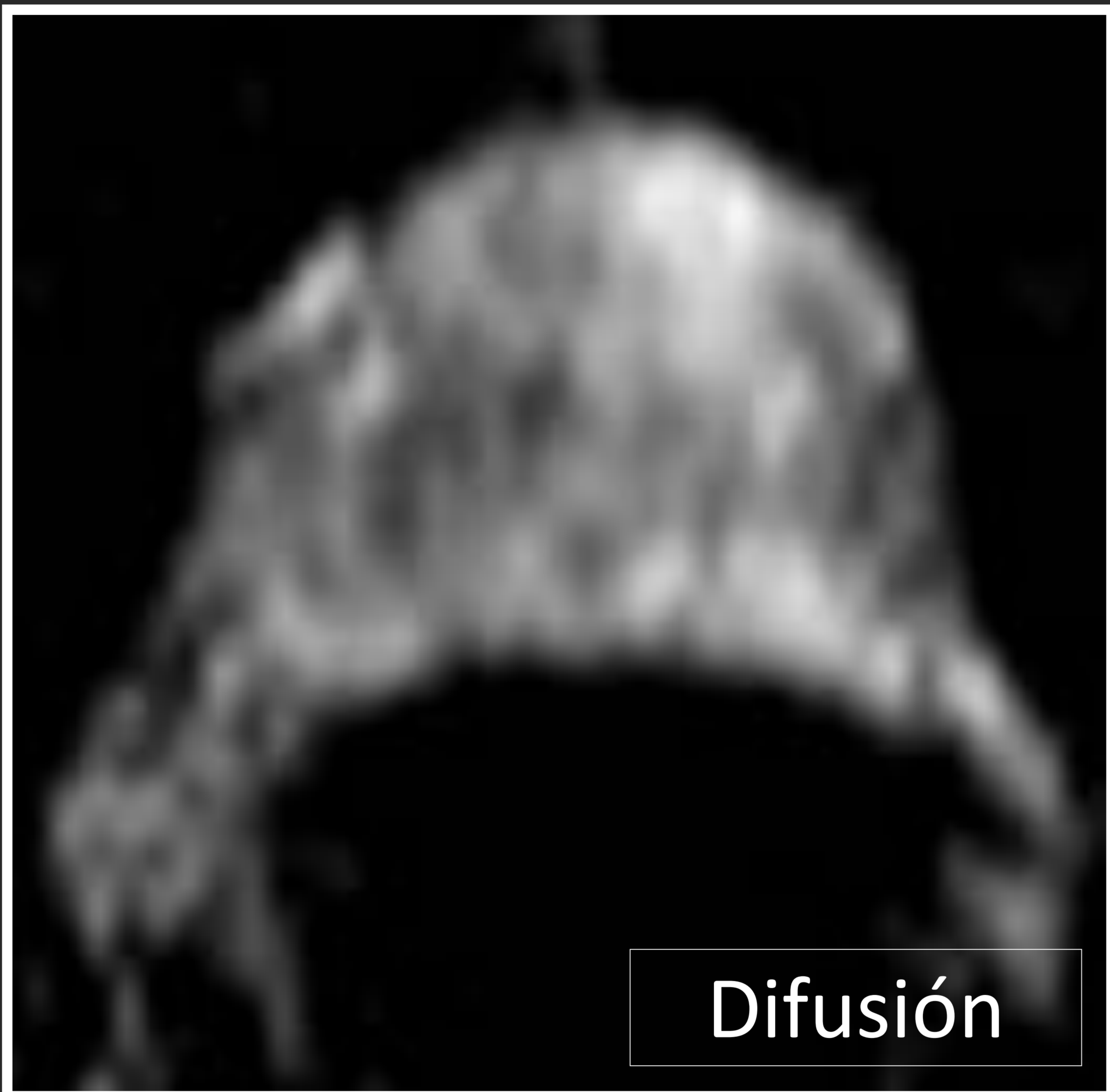
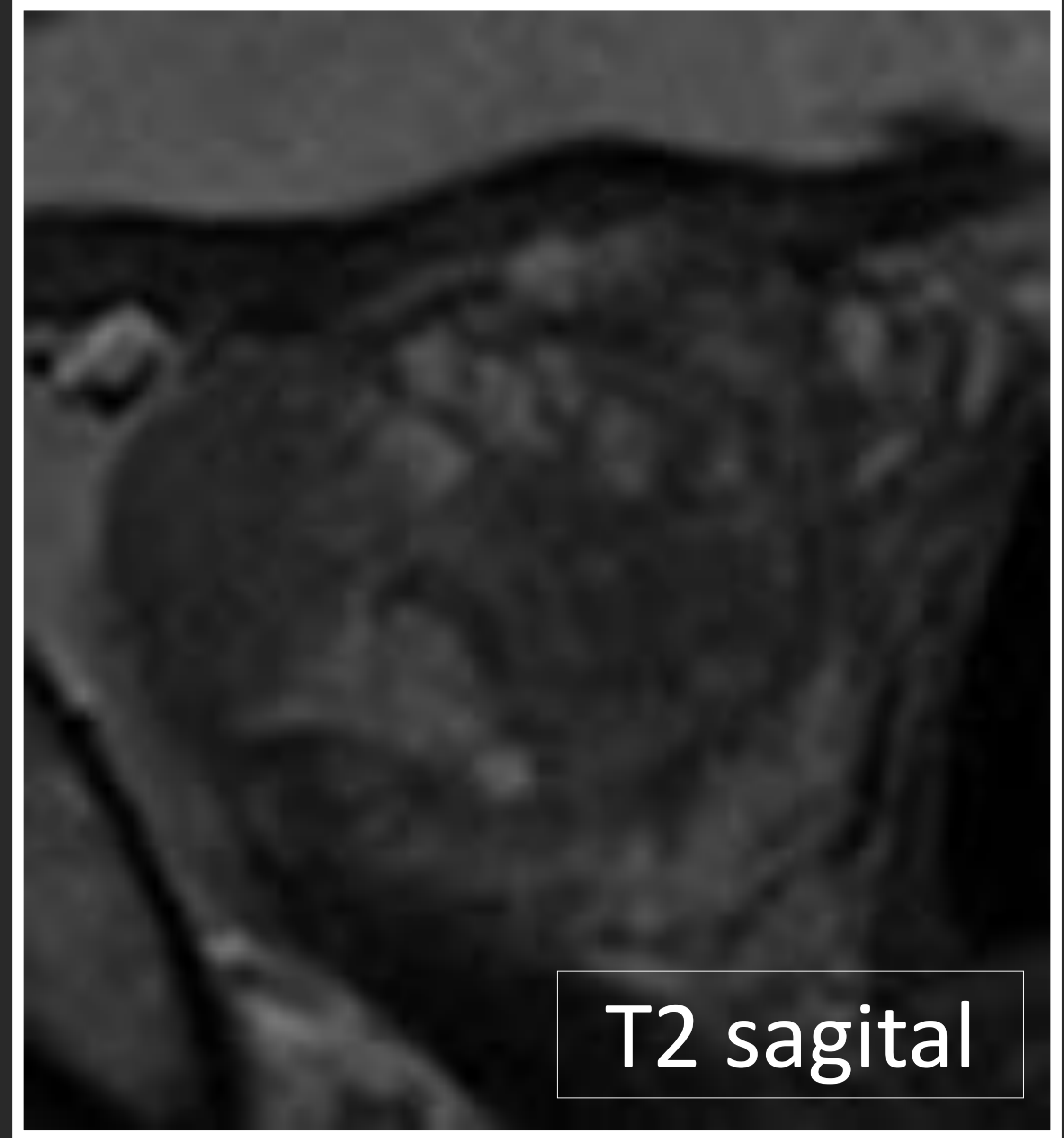
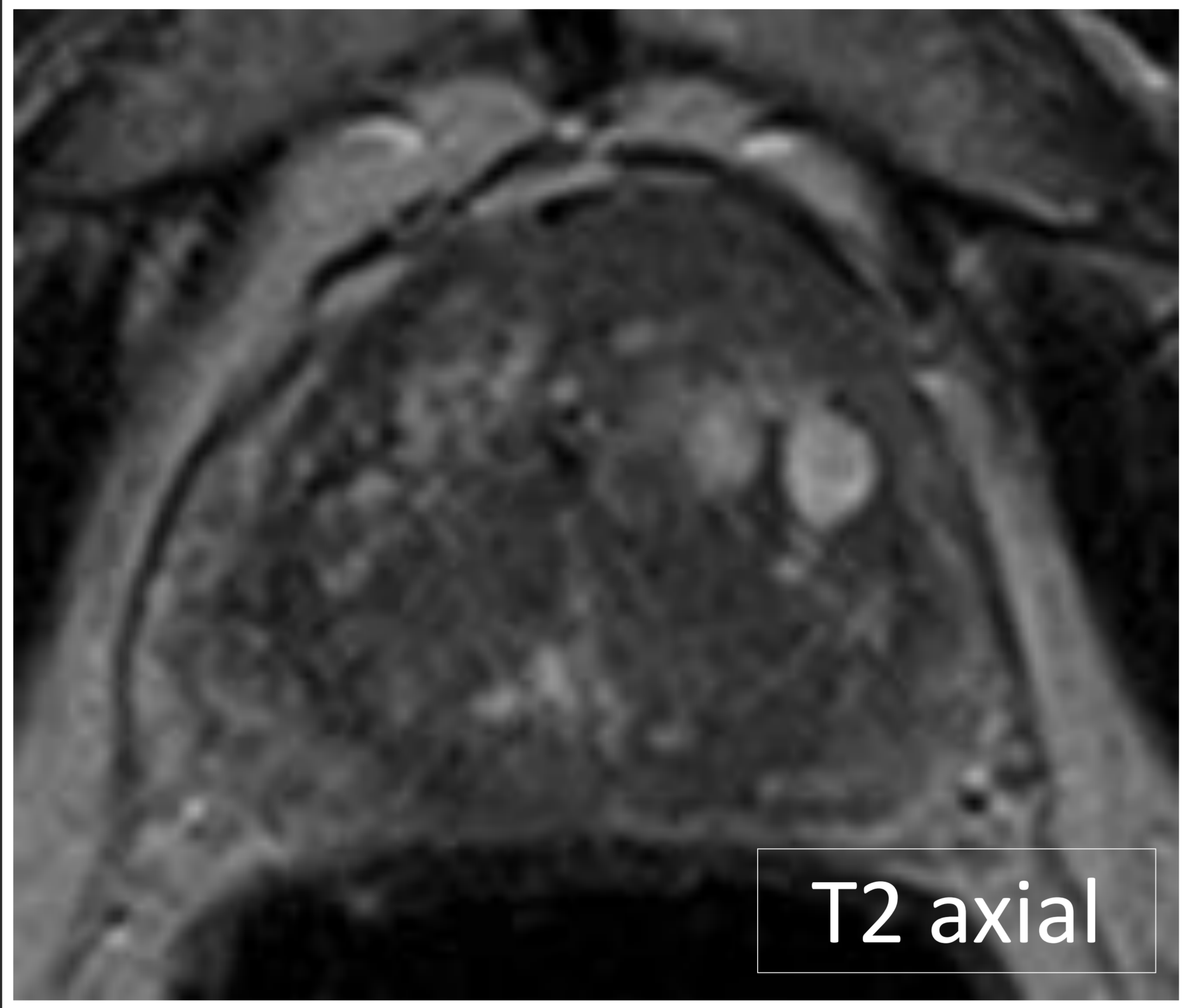
Este enfoque diagnóstico no obstante posee limitaciones importantes, que se pueden resumir en los siguientes cuatro aspectos:

1. Baja sensibilidad y especificidad del PSA:

- La elevación de cifras de PSA es frecuente en otras situaciones distintas al CP, como hiperplasia benigna de próstata o prostatitis por ejemplo, lo que lleva a la práctica de biopsias innecesarias con el consiguiente aumento de ansiedad en los pacientes e incremento de los costes sanitarios. Por otra parte, puede presentar valores dentro de la normalidad en pacientes con carcinoma de próstata. Es decir, el valor de PSA tiene baja sensibilidad y especificidad, con una recomendación tipo C por la US Preventive Services Task Force [4].
- En este sentido, se han desarrollado varias modificaciones del valor de PSA en suero, lo que podría mejorar la especificidad del PSA en la detección precoz del CP. Entre ellas figuran: porcentaje de PSA libre respecto al PSA total, densidad del PSA, intervalos de referencia específicos de la edad e isoformas moleculares de PSA (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA) [5].
- Así mismo, aparecen test que agrupan varias de estas determinaciones (*prostate health index* o PHI) y determinaciones genéticas. En este último grupo destaca el análisis de PCA3 (*prostate cancer antigen 3*), un gen específico de cáncer de próstata. La detección de sobreexpresión de PCA3 en orina permite sospechar carcinoma de próstata con una especificidad siempre superior en los estudios realizados al 56-89%. Sin embargo, la principal utilidad de este marcador es su alto valor predictivo negativo, por lo que en la práctica clínica su aplicación permitiría reducir la realización de biopsias repetidas en paciente con moderado aumento de PSA con la consiguiente disminución de biopsias innecesarias. Parece también que el valor de PCA3 está relacionado con la agresividad del tumor [6].
- En general, se acepta que un PSA de 4ng/mL es indicación de biopsia, siendo recomendable si es mayor de 3 en pacientes menores de 60 años. Es aconsejable también repetir la determinación analítica cuando el PSA oscila entre 3-4 y 10 ng/mL, y en caso de mantenerse elevado pueden determinarse otros de los parámetros antes mencionados (porcentaje PSA libre, densidad del PSA...).

2. Falsos negativos de la biopsia:

- Los resultados falsos negativos, estimados en aproximadamente un 20% de los casos [7-9] en principio se asocian a los siguientes puntos:
 - La aleatoriedad en la toma de muestras, ya que aunque la biopsia se guía mediante ecografía, ésta no permite distinguir las zonas sospechosas de cáncer salvo en contadas ocasiones o tumores muy avanzados.
 - Diferentes estudios concluyen que hasta un 70% de los tumores prostáticos no se muestran con un patrón ecográfico hipoecóico; es decir, que pueden mostrarse isoecóicas e hiperecóicas respecto al parénquima, y por tanto pueden no diferenciarse del tejido no tumoral [10].
 - Determinadas zonas de la próstata (zona medial y anterior, y el ápex), son muy difíciles de biopsiar con esta técnica y un cáncer en estas zonas puede pasar desapercibido con una biopsia de próstata clásica (*caso 1*).



Caso 1: Paciente con PSA de 47 y 6 biopsias negativas.

RM: lesión sospechosa de patología tumoral clínicamente significativa en en región anterior del LI, afectando a la zona de transición .

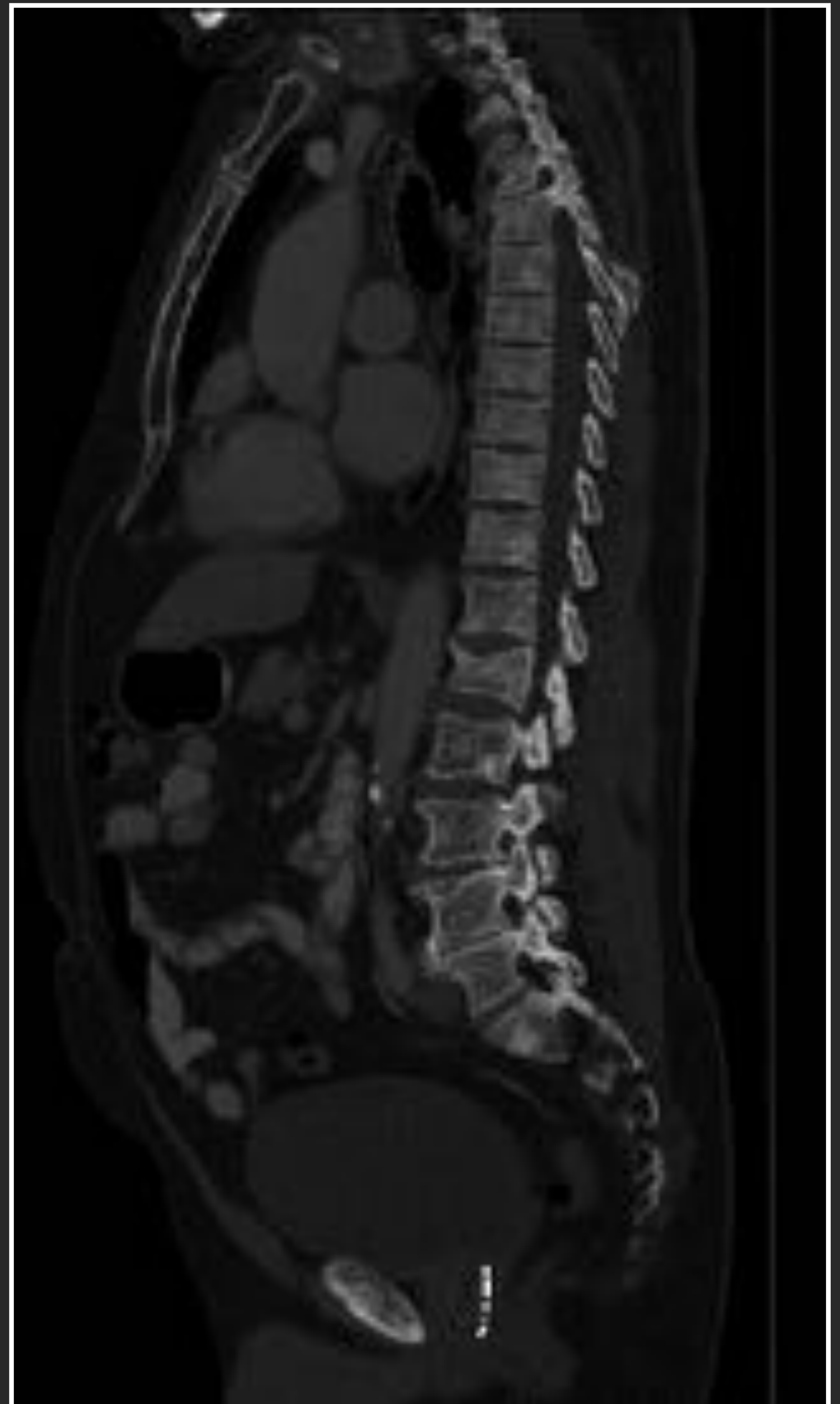
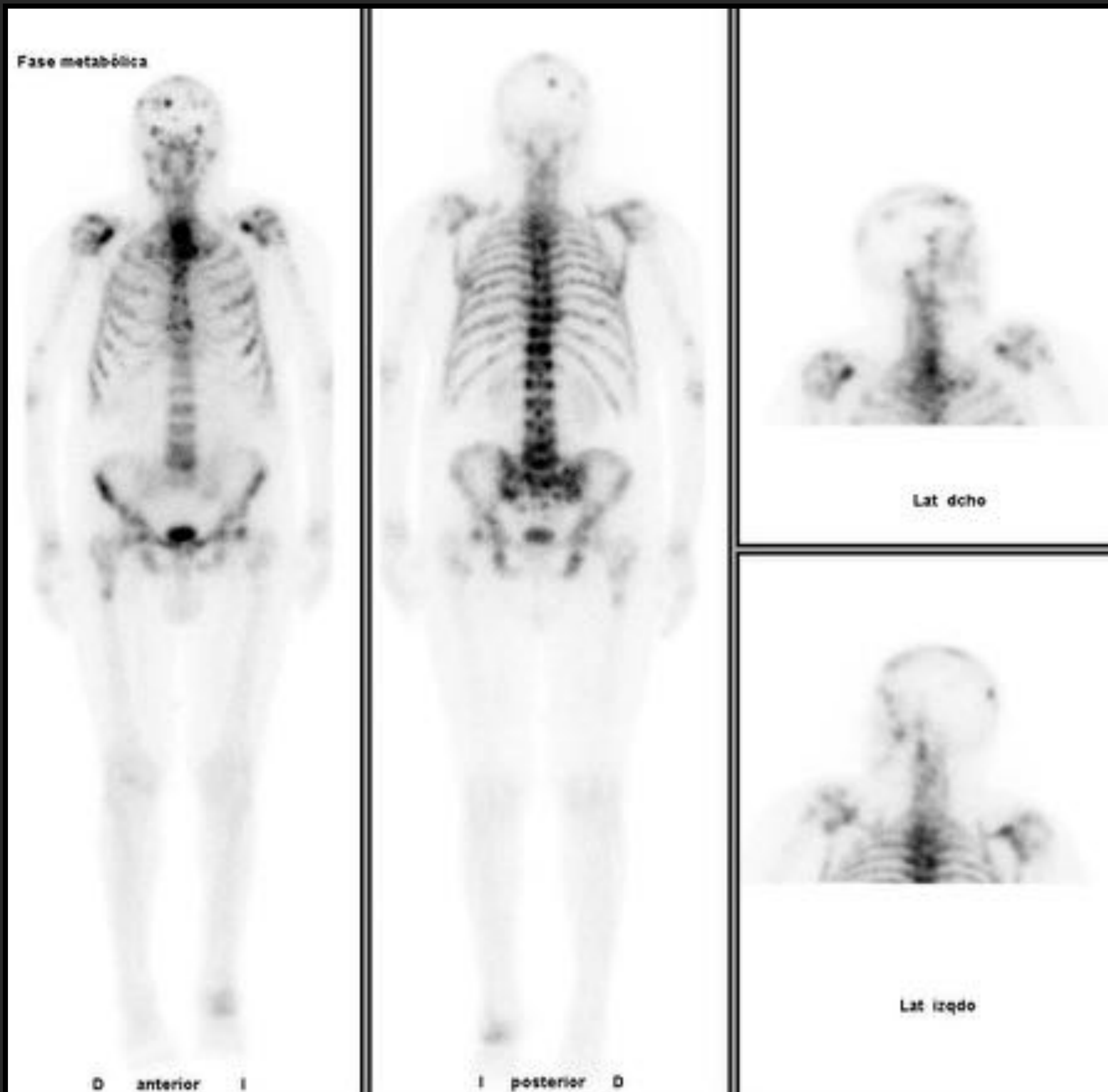
Se realizó prostatectomía radical. En la pieza quirúrgica se demostró un adenocarcinoma Gleason 7 (4 + 3) con signos de infiltración extracapsular (pT3a).

3. Infraestadificación:

- Existen errores en la gradación de los tumores diagnosticados, con una infraestadificación referida en un 30-45% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical tras un resultado de biopsia positivo (*caso 2, caso 3*) [11].

4. Sobret ratamiento:

- El diagnóstico de un porcentaje importante de cáncer no clínicamente significativo conlleva un sobret ratamiento, con los efectos secundarios correspondientes que esto acarrea.

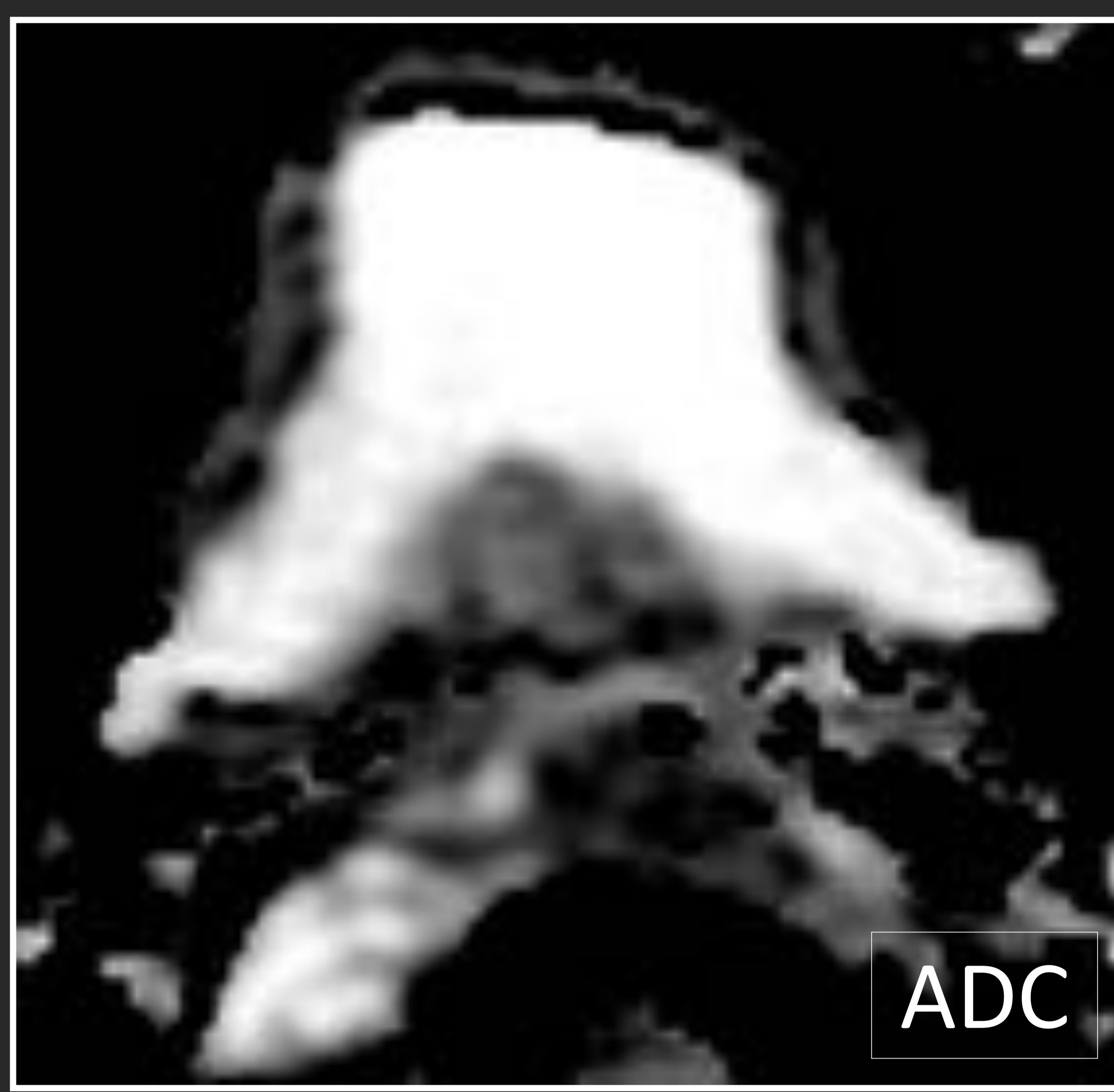
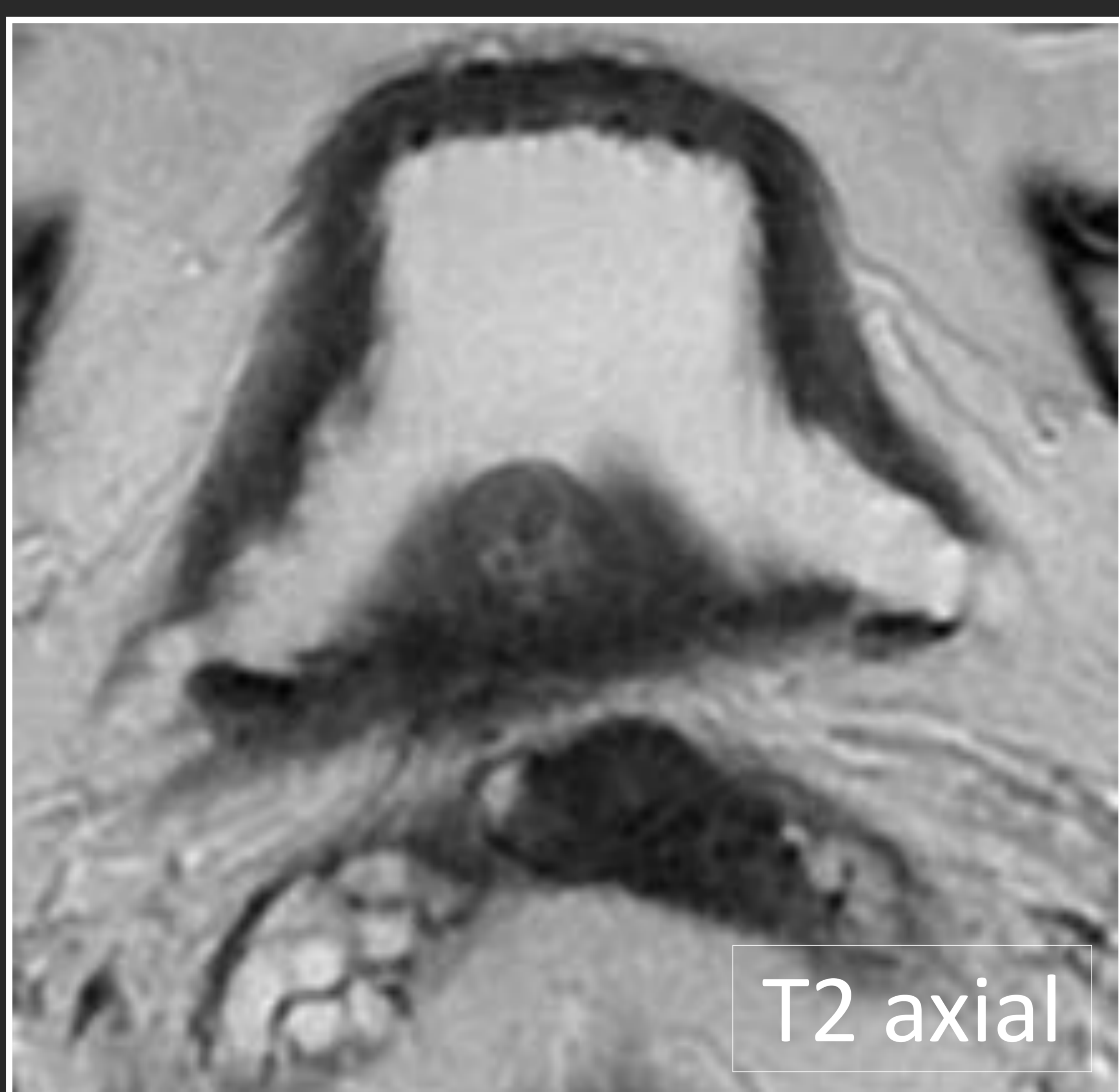
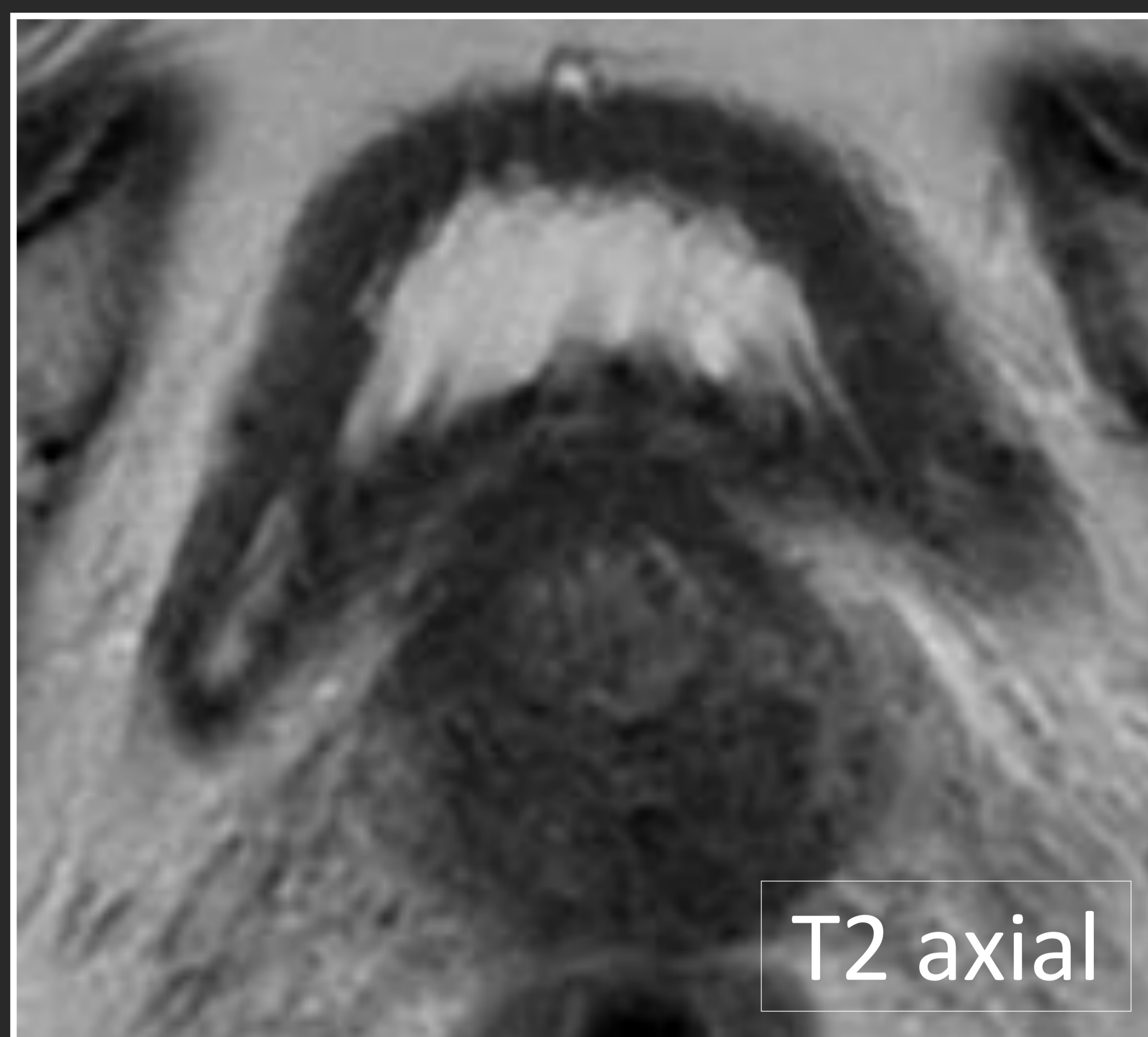
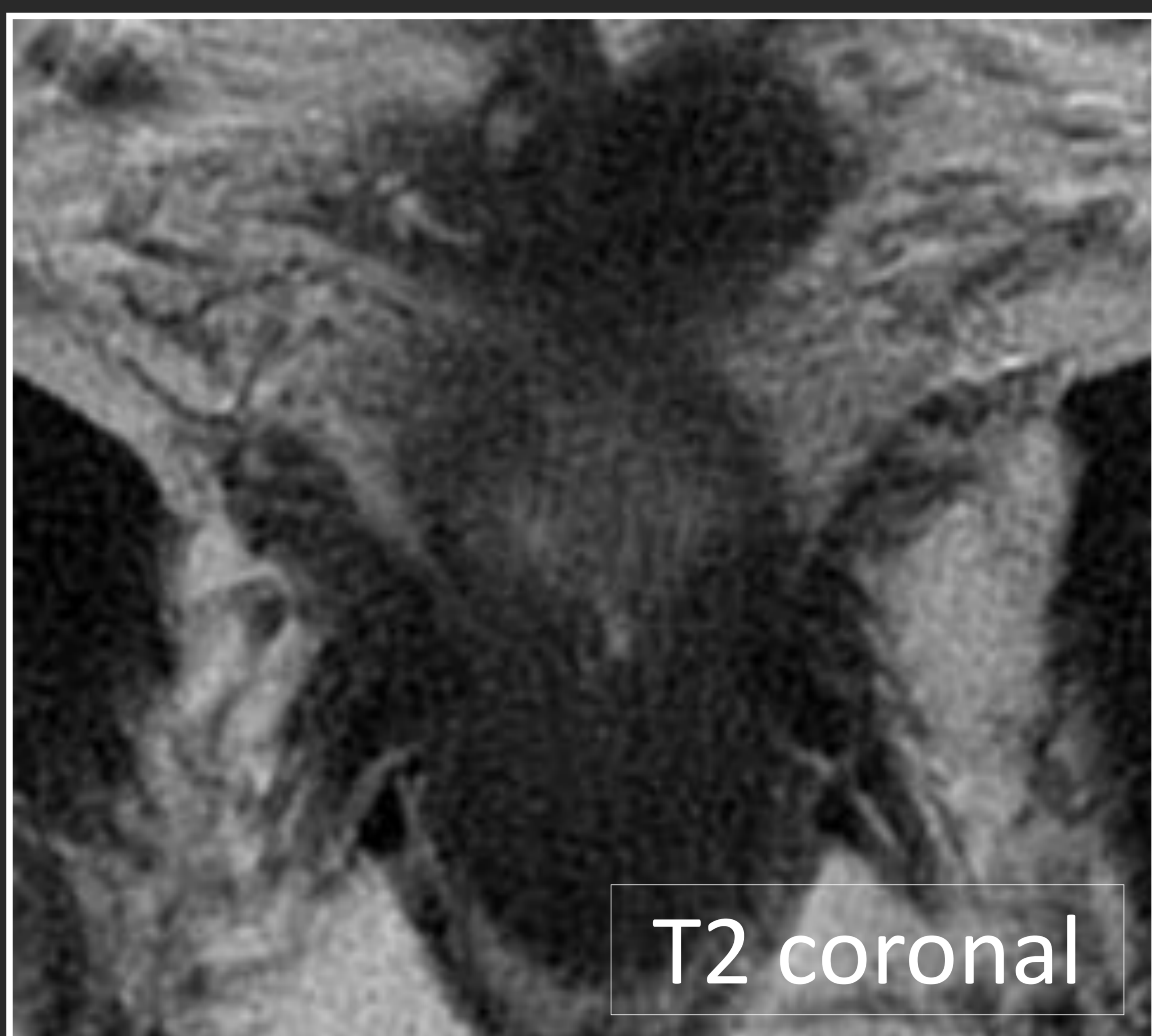


Caso 2: Varón de 78 años diagnosticado en 2012 de adenocarcinoma de próstata Gleason 6 que infiltra parcialmente 4 de los 12 cilindros obtenidos en la biopsia sistemática.

Se realizó estudio de TC para estadificación, con resultado negativo. En estas fechas no estaba tan extendida la realización de RM.

Recibió tratamiento con braquiterapia por tumor de bajo riesgo.

En Febrero de 2018 acude por elevación de PSA objetivándose múltiples metástasis óseas.



Caso 3: Varón de 50 años. PSA 18. Gleason 6 en biopsia sistemática, afectando a <20% de 4 de 12 cilindros.

En RM, lesión marcadamente hipointensa en T2 con restricción a la difusión en zona periférica a nivel de la base, con infiltración de vesículas seminales.

Sugiere neoplasia de más alto grado, por lo que se realiza biopsia con fusión de las imágenes de RM y ecografía. Todos los cilindros obtenidos de la lesión mostraron infiltración por adenocarcinoma Gleason 7 (4 + 3).

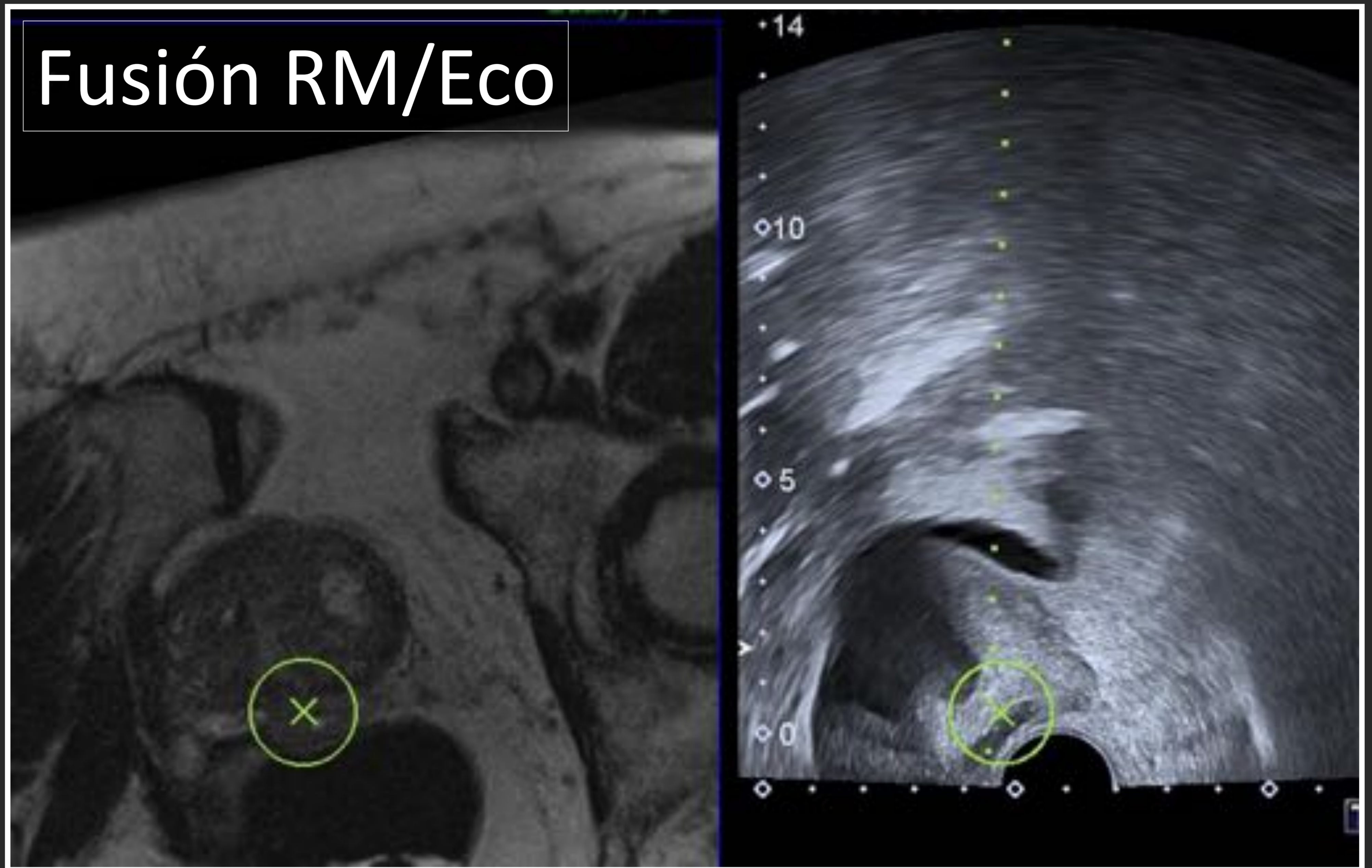
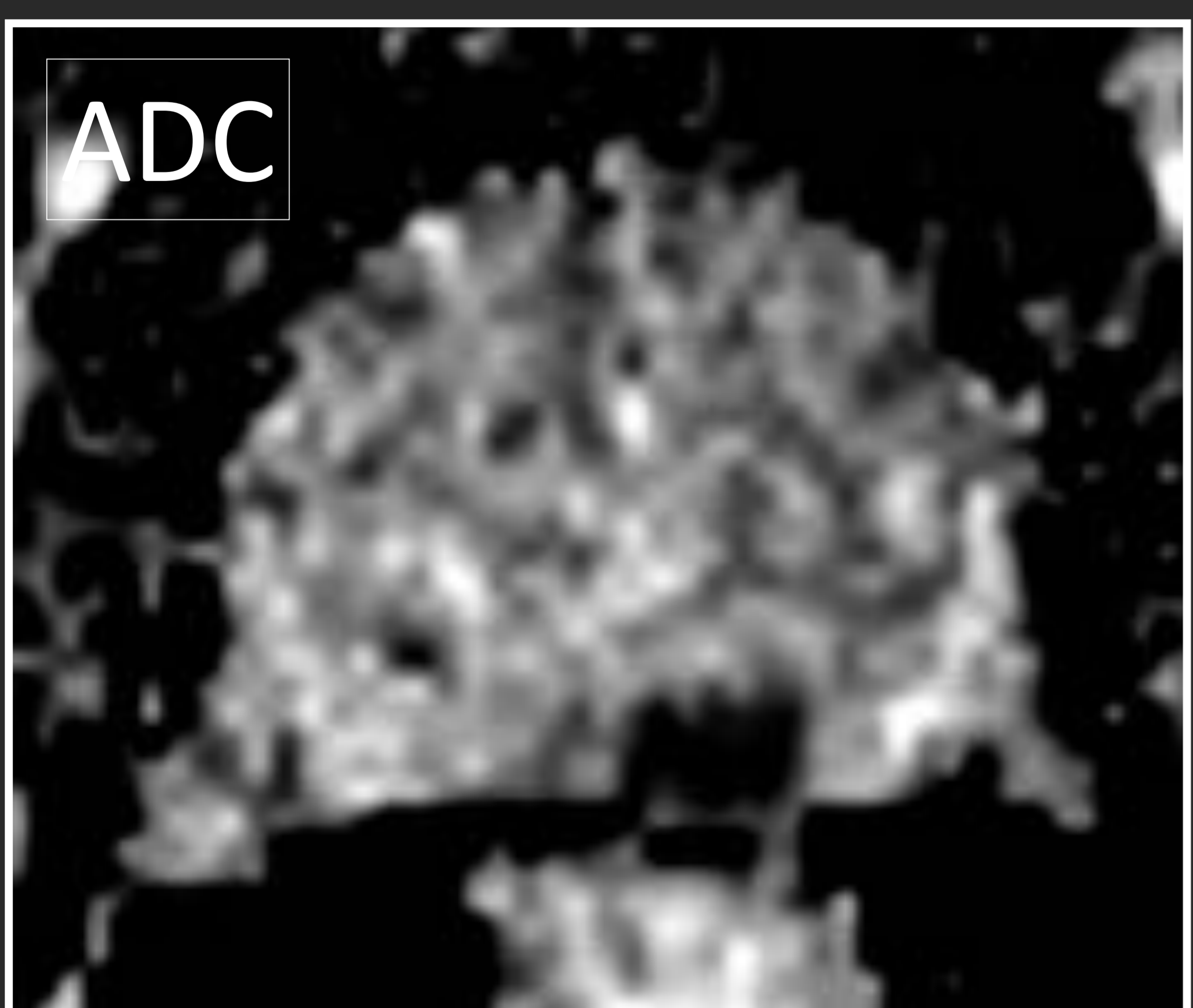
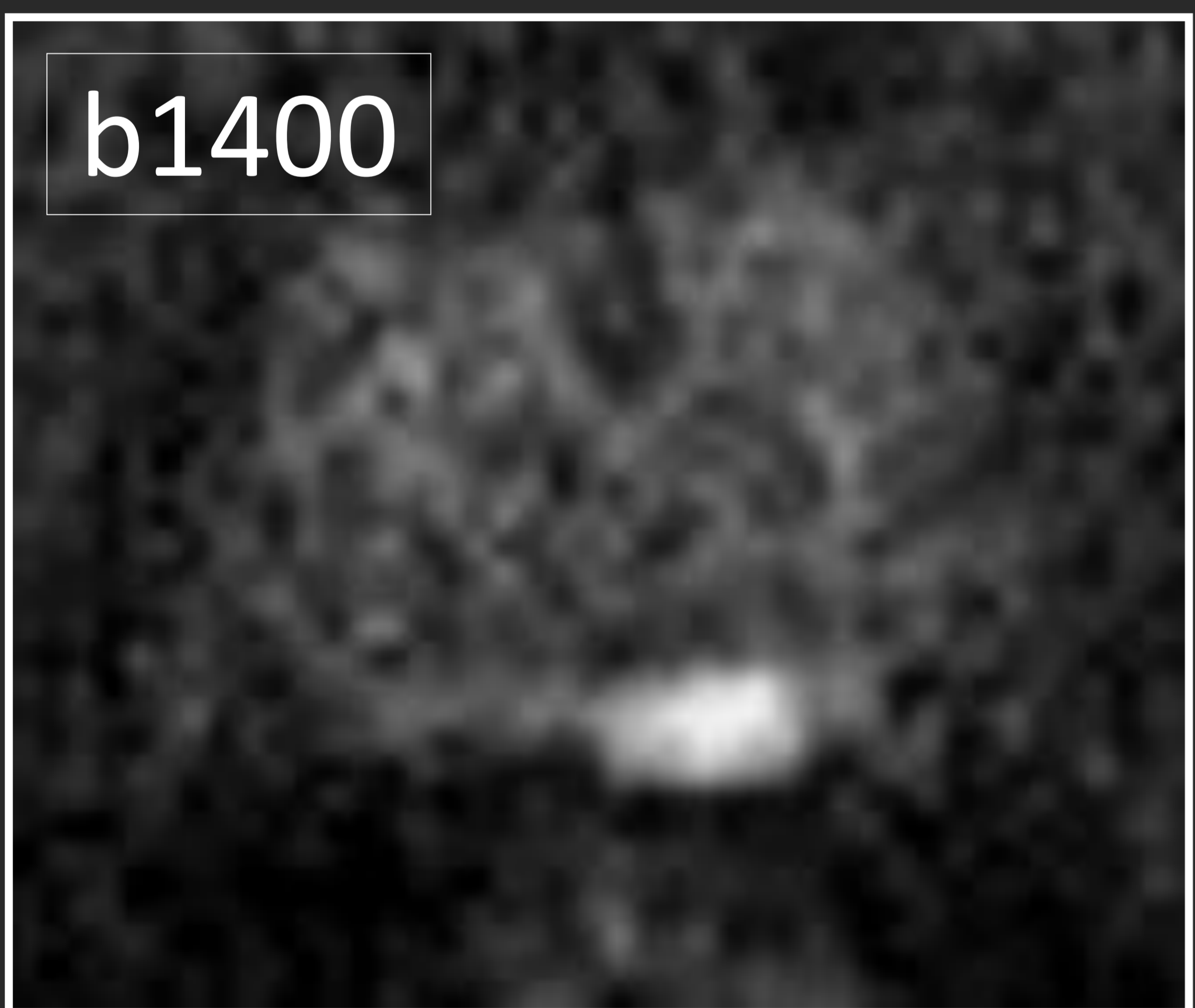
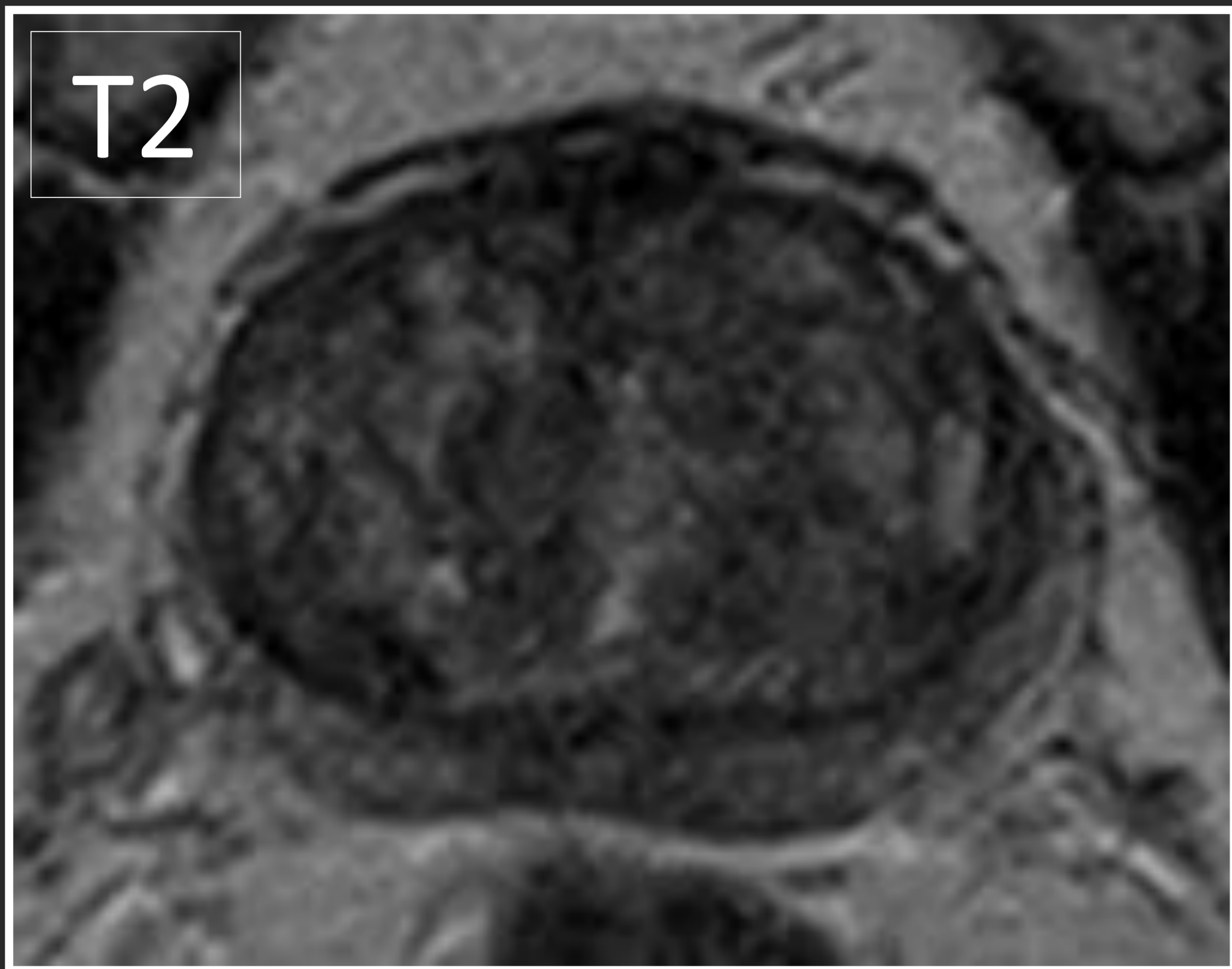
- Estas limitaciones adquieren especial relevancia en el manejo de los pacientes en los que se sospecha CP, ya que los resultados de la biopsia no sólo permiten diagnosticar la neoplasia sino también proporcionan datos del patrón histológico de agresividad del tumor que permiten planificar, junto con otras características clínicas, una estrategia terapéutica adaptada al pronóstico estimado.
- Es por ello que la estrategia de biopsia debería ser capaz de detectar selectivamente los cánceres clínicamente significativos y minimizar la detección de los cánceres clínicamente insignificantes para evitar posibles sobretamientos. En el caso de la próstata se añade la complejidad derivada del hecho de que en la mayoría de los casos se trata de tumores multifocales y que su comportamiento biológico es heterogéneo.
- En este escenario, los métodos de imagen han evolucionado rápidamente mostrando cada vez mayores beneficios en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con CP.

- En los últimos años la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) ha adquirido un notable protagonismo en el manejo de los pacientes con cáncer de próstata. Combina secuencias morfológicas (Spin Eco o Fast Spin Eco potenciadas en T1 y T2), que proporcionan una imagen morfológica detallada y de alta resolución, que permite localizar la lesión y estadificarla de forma más certera, y secuencias funcionales (difusión y estudio dinámico con contraste intravenoso). Ha demostrado ser una técnica válida para detectar, localizar y caracterizar los tumores prostáticos [12, 13].
- Algunas indicaciones para su uso [14] están ya incorporadas a las guías de práctica clínica y avaladas por extensas revisiones sistemáticas:
 1. Valoración de pacientes con biopsias previas negativas y sospecha persistente de cáncer de próstata.
 2. Evaluación de candidatos a vigilancia activa según criterios iniciales de PSA y primera biopsia.
 3. Estadificación tumoral, fundamentalmente en pacientes con dudas sobre una posible extensión extraprostática y cuya presencia condicionaría el tratamiento.

- Otras indicaciones, aunque no están completamente establecidas, se encuentran cada vez más avaladas por la literatura:
 - Planificación de tratamientos focales.
 - Valoración de recurrencia tumoral.
 - Valoración de pacientes con sospecha de cáncer de próstata sin biopsia previa (“biopsy-naive”).

Revisaremos ahora las tres indicaciones establecidas de la RM en el manejo del cáncer de próstata, haciendo referencia a algunos casos estudiados en nuestro centro.

1. Biopsias previas negativas:



Caso 4: Varón de 77 años con PSA de 15 y biopsia previa negativa.

En RM, lesión nodular de 14 mm en zona periférica de base-tercio medio de próstata, región posteromedial, con restricción a la difusión, compatible con PIRADS 4. Escasamente representada en T2. Se realiza biopsia dirigida con fusión de las imágenes de RM con resultado de adenocarcinoma Gleason 8 en todos los nódulos obtenidos de la zona sospechosa.

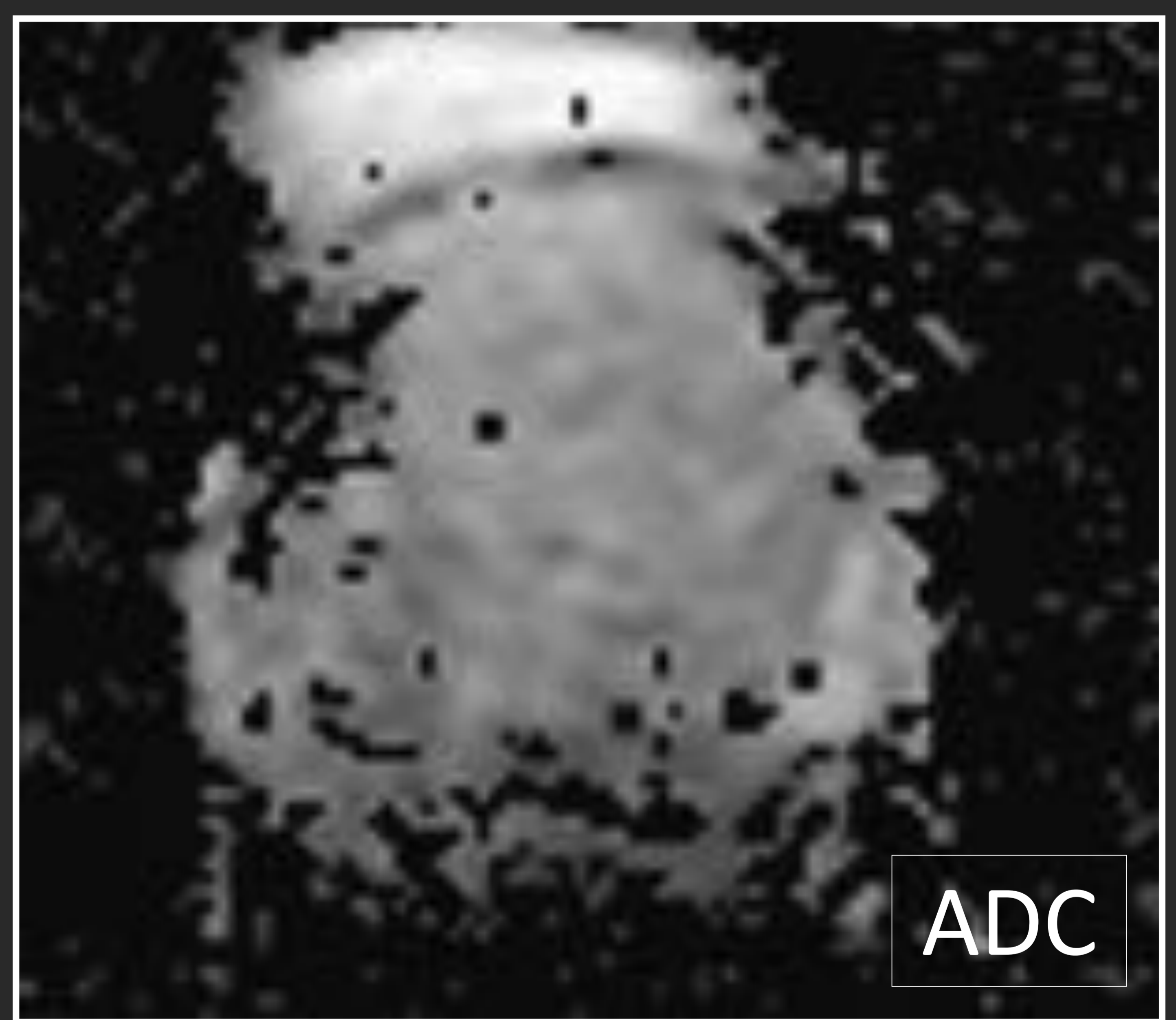
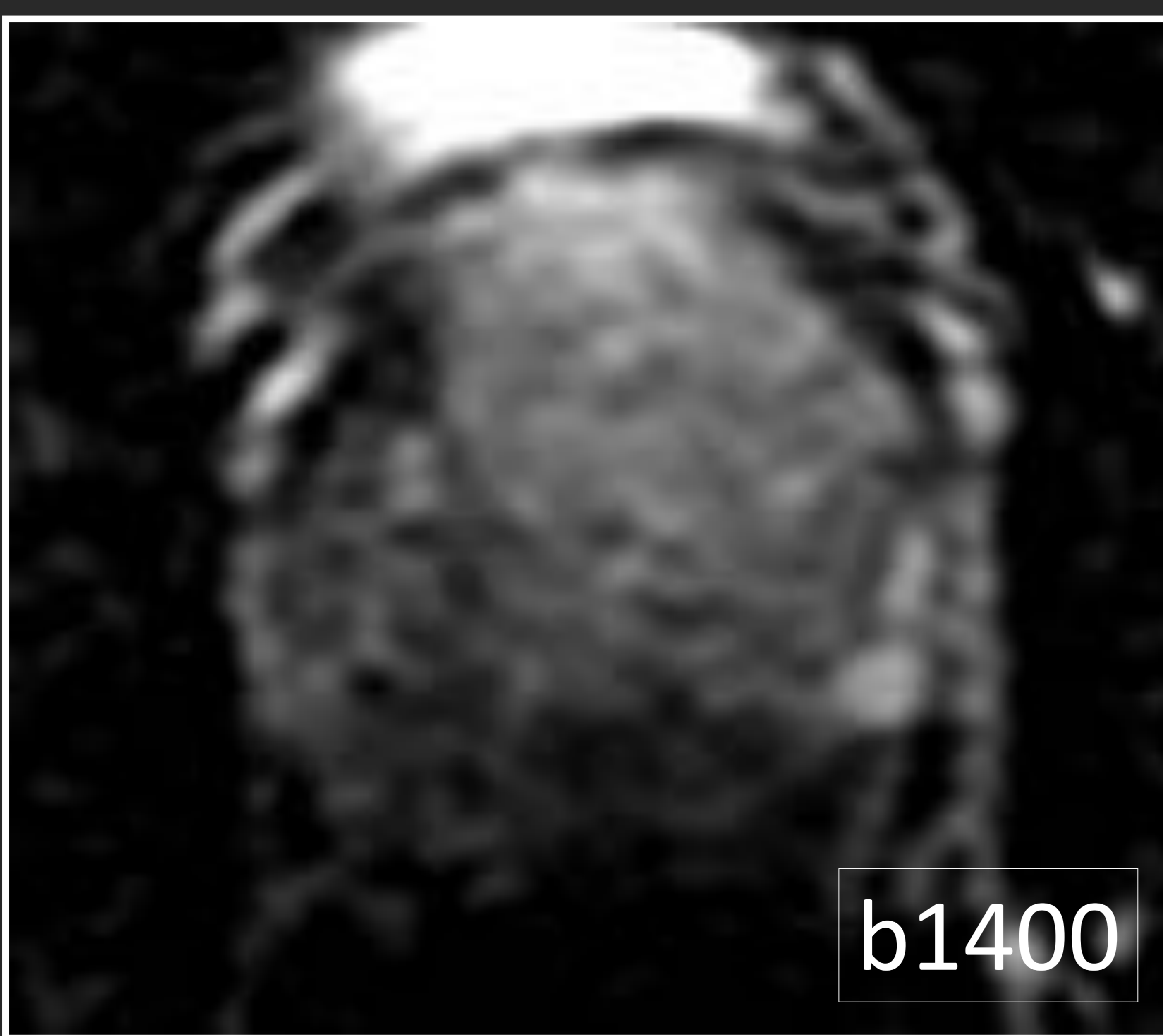
- La realización de RMmp en pacientes con biopsias previas negativas está ya establecido.
- Permite detectar lesiones sospechosas de patología tumoral clínicamente significativa y dirigir la biopsia hacia las mismas (*caso 4*).
- Las biopsias dirigidas generalmente se realizan mediante fusión de las imágenes de RM y ecografía, bien sea cognitivamente (técnica operador dependiente y con baja reproducibilidad) o con uno de los software disponibles, siendo este último el realizado en nuestro caso. En algunos centros se realizan biopsias dirigidas directamente guiadas por RM, in-gantry, aunque este método tiene menor disponibilidad por su coste y duración del procedimiento, y por tanto, de ocupación de la máquina.

- En los casos en los que existe sospecha clínica de CP, generalmente por elevación del PSA, el papel de la RM es seleccionar a los pacientes a los que no es necesario repetir la biopsia. Se considera que en caso de no existir lesiones sospechosas, la probabilidad de que verdaderamente no exista un tumor clínicamente significativo es alta, es decir, el **valor predictivo negativo** de la RM en casos de alto riesgo es **muy alto**, estimado en algunos estudios en un 95% [15].
- Entonces, de la misma manera que en otros órganos no sería aceptable realizar biopsias sistemáticas en pacientes con alta sospecha de patología tumoral (por ejemplo, biopsias sistemáticas de mama en pacientes de alto riesgo), **¿por qué no realizar ya la primera biopsia con guía de RMmp en lugar de una biopsia sistemática?**

- En un metanálisis de 43 estudios, Wegelin et al observaron que el número de tumores detectados era similar con ambas técnicas, que la RM evitó la detección de un 10% de tumores clínicamente no significativos, y que por tanto la eficiencia diagnóstica de la biopsia con guía de RM era mayor que la de la biopsia sistemática [16].
- Parece por tanto que existe **evidencia científica a favor de utilizar también la RMmp como guía** para la primera biopsia.
- Existen algunos estudios [17] que evalúan la relación **coste-efectividad de la biopsia guiada** por RM (fusión ecografía-RM) y observan que aunque inicialmente el coste de ésta es mayor que el de la biopsia sistemática, los costes terminan equiparándose debido a la disminución del sobrediagnóstico y sobretratamiento. Es decir, que la probabilidad de que la biopsia sea coste-efectiva es considerablemente mayor en el caso de la biopsia dirigida respecto a la biopsia sistemática. No obstante, los resultados dependen también de la técnica usada para la fusión de las imágenes. Se precisa un mayor análisis coste-beneficio para determinar el papel exacto de esta técnica en nuestro medio [14].

- Dando un paso más allá... ¿Existe evidencia científica que apoye el uso de la RMmp como técnica de screening en pacientes con bajo riesgo?
 - Parece que en este contexto el papel de la RM es señalar aquellos varones a los que sí debería hacerseles una biopsia de próstata, evitando de esta manera la detección de tumores clínicamente indolentes. Es decir, no realizar biopsia si la RM no muestra imagen sugestiva de tumor clínicamente significativo.
 - Un estudio de Grenabo Berdgdahl et al encontró que al realizar biopsia sólo a pacientes de bajo riesgo (PSA $\geq 1,8$ mg/mL) y con lesiones clasificadas como \geq PIRADS 3, la sensibilidad y especificidad de detección de tumores aumentaba, y también lo hacía el porcentaje de tumores clínicamente significativos en casi un 50% [18].
 - No obstante, esta descrito que en aproximadamente un 5-20% de los casos la RM no detecta las lesiones o las infraestima [19].
- ¿Que factores podrían afectar a la capacidad de la RMmp para detectar tumores clínicamente significativos?

- Una de las limitaciones conocidas de la RMmp es la detección de tumores con escaso volumen.

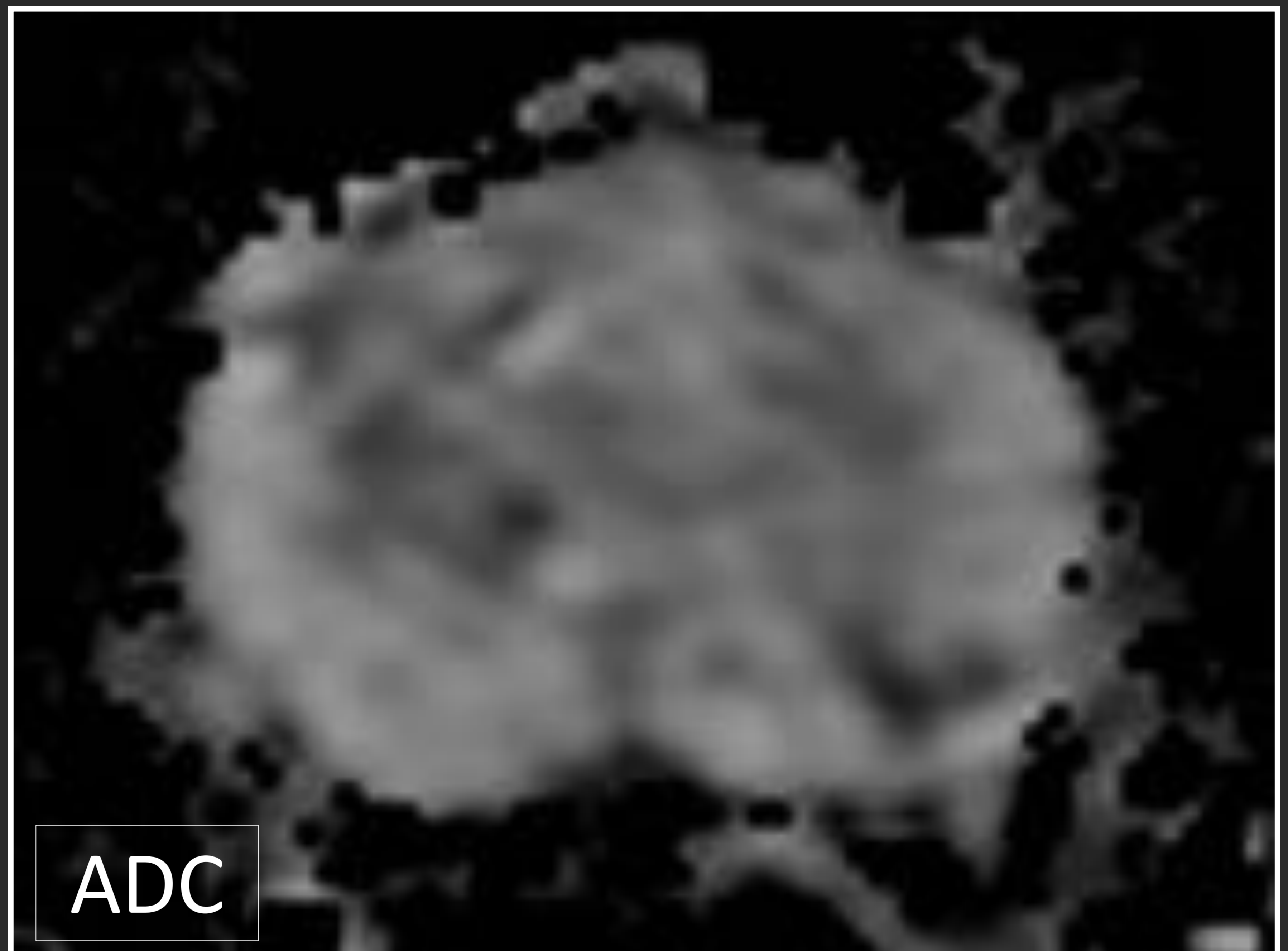
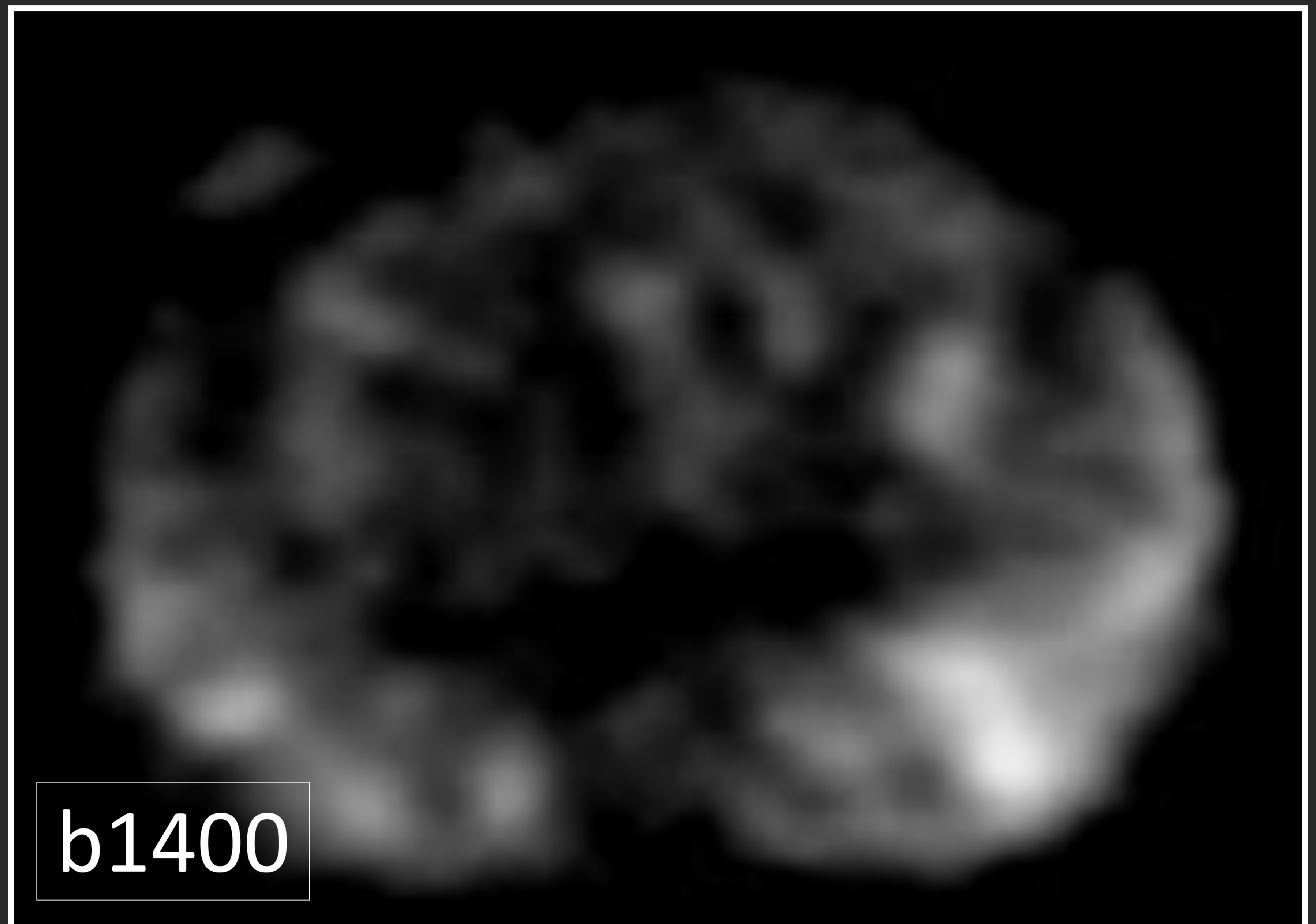
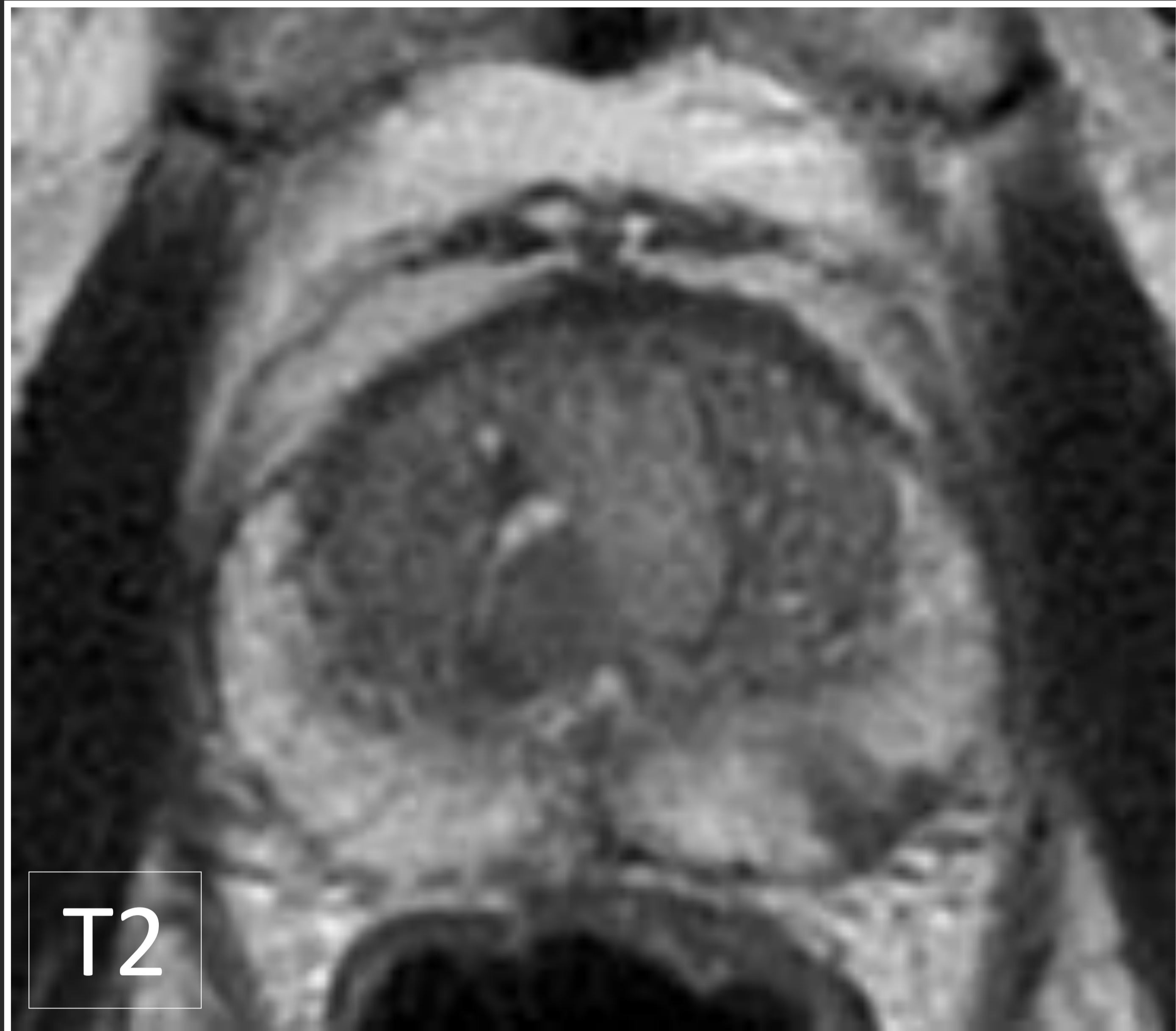


Caso 5: 60 años. PSA: 8,21. Biopsia sistemática de próstata: Gleason 8.

RM de estadificación: Imágenes artefactadas por movimiento. No se objetivan lesiones claramente sospechosas de patología tumoral clínicamente significativa.

Se realiza prostatectomía radical y linfadenectomía: el tumor afectaba a menos del 5% del volumen prostático.

- Vargas et al reevaluaron los estudios de RMmp en 150 pacientes que habían sido sometidos a prostatectomía radical. Los resultados mostraron la detección del 95% de los tumores de al menos 0,5 ml de volumen independientemente de su puntuación Gleason, pero sólo el 26% y 20% (en zona periférica y transicional respectivamente) de los de menos de 0,5 ml de volumen y Gleason 4 + 3 o mayor, es decir, clínicamente significativos [20].
- Esto pone de manifiesto, como en el *caso 5*, la limitación de la RM para detectar tumores clínicamente significativos de pequeño volumen.
- Por este motivo se mantiene la recomendación de realizar biopsias aleatorias junto a las biopsias dirigidas.

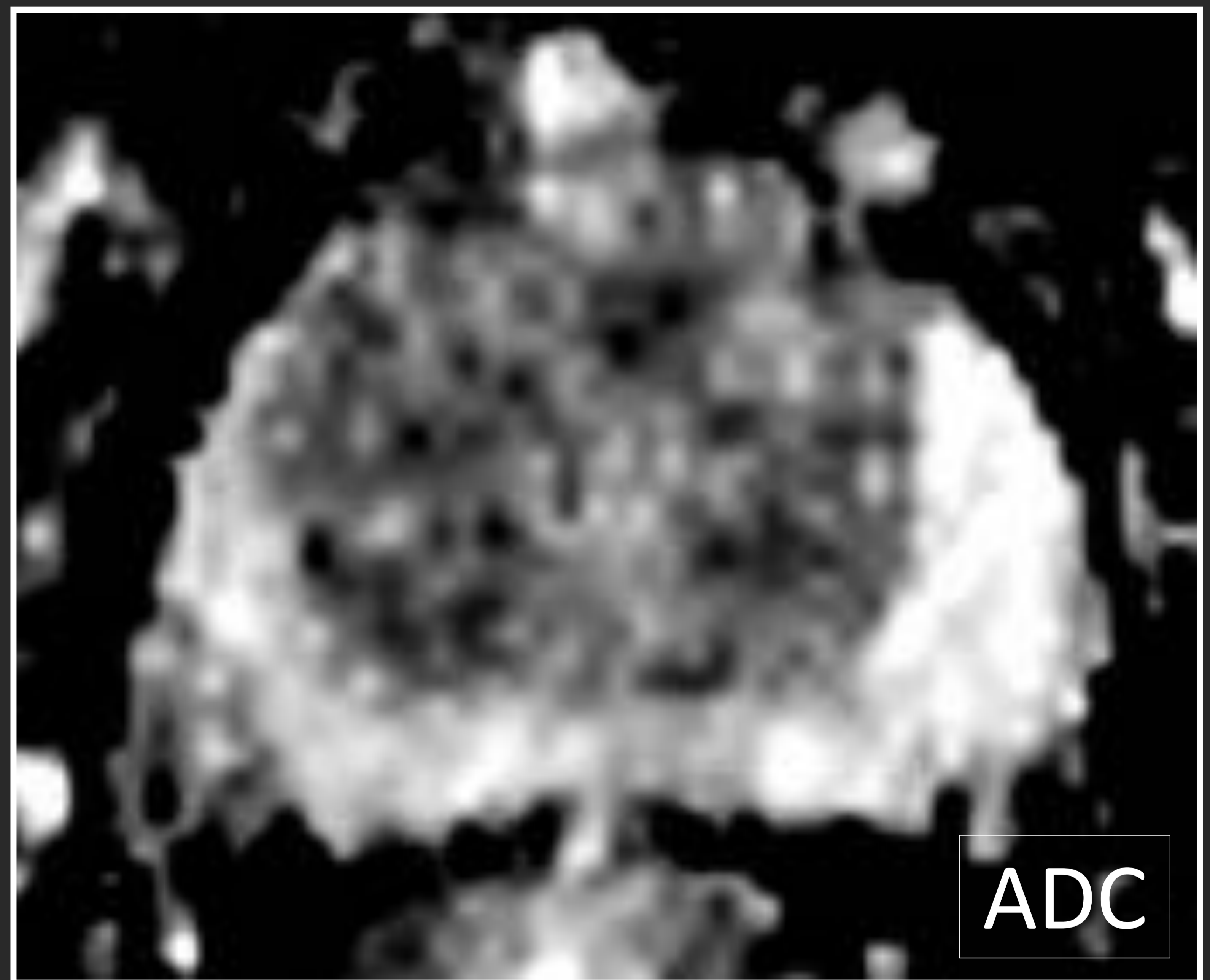
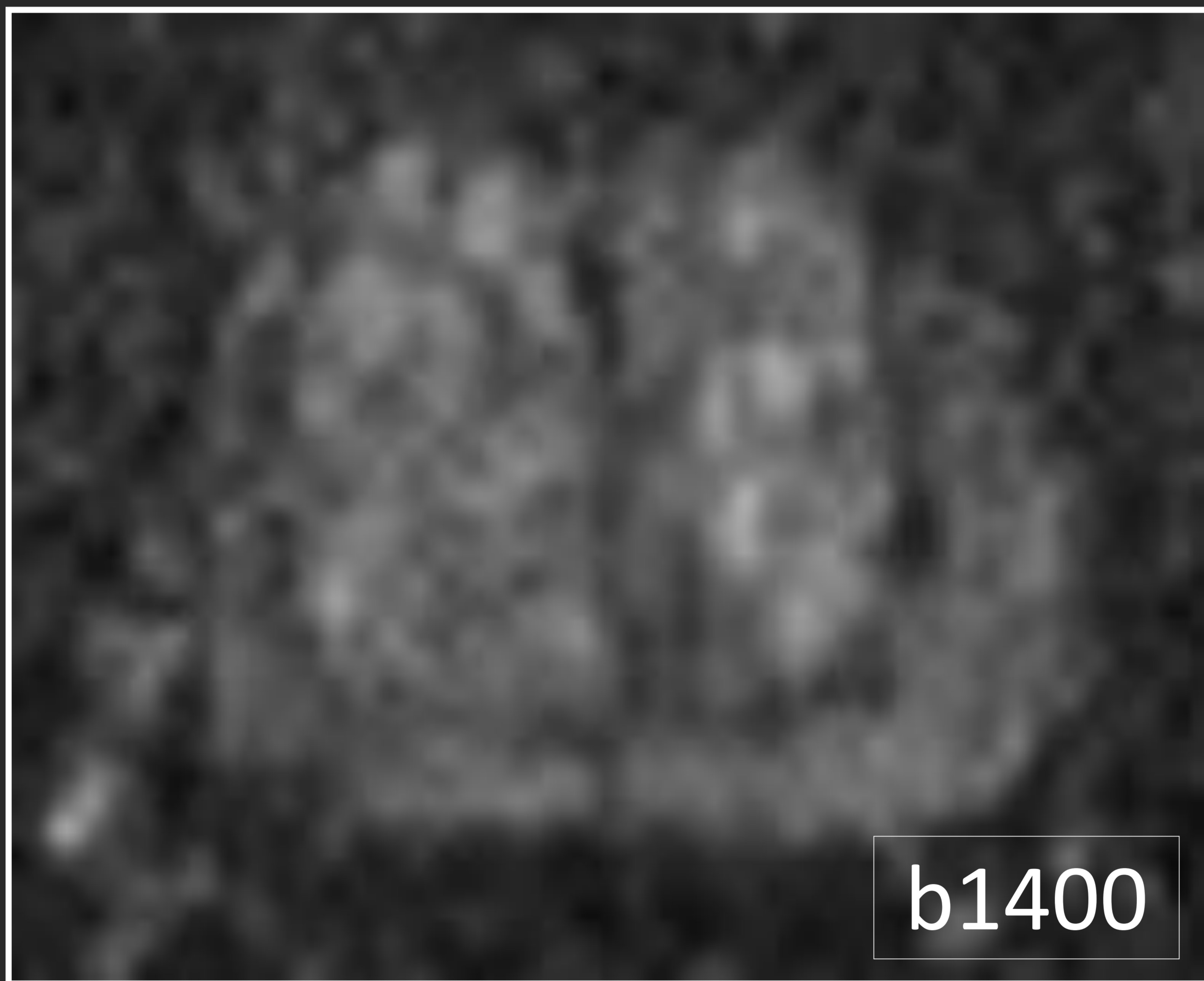
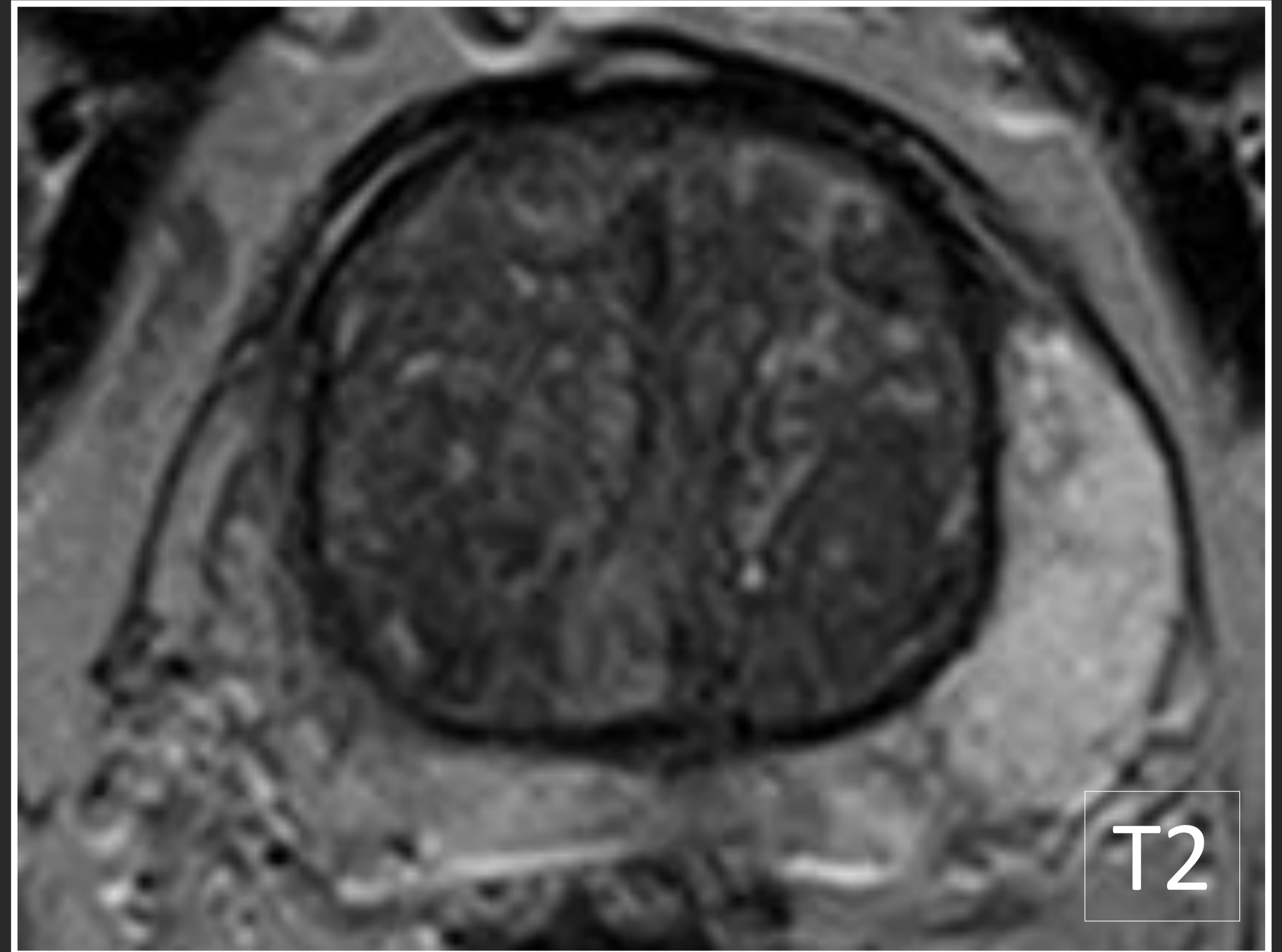
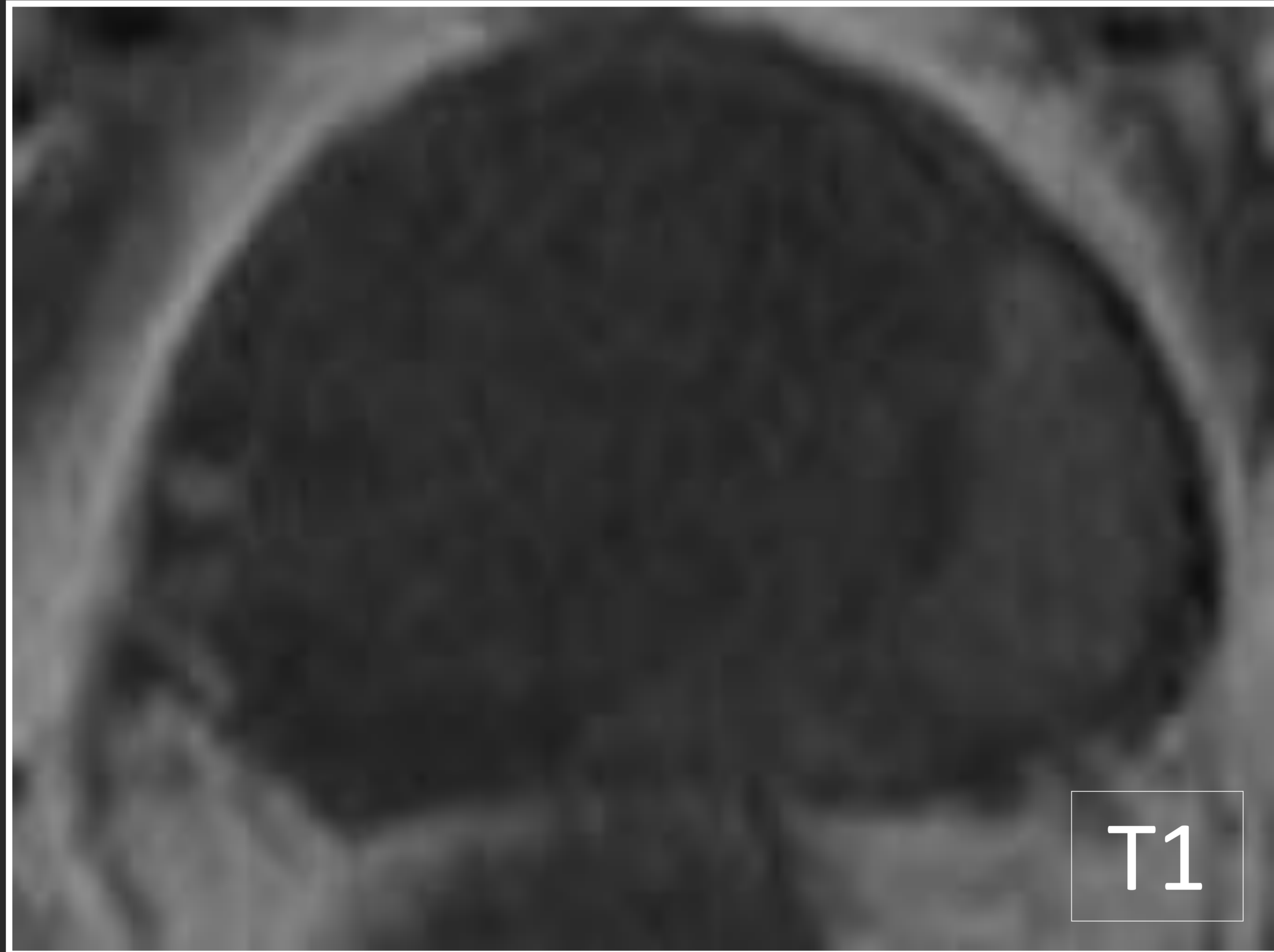


Caso 6: Varón de 71 años con PSA de 10. En biopsia sistemática, Gleason 8.

En RM pequeño foco sospechoso de patología tumoral clínicamente significativa en zona periférica del LI.

Se realiza prostatectomía radical, que confirma dicho foco, así como algún otro de menor tamaño en zona periférica, con un volumen tumoral del 10% de la glándula.

- En esta ocasión (*caso 6*) si se detectó la lesión tumoral en la RM a pesar de su escaso volumen, probablemente por tratarse de un tumor de alto grado.



Caso 7: Varón de 66 años, con PSA de 6,1 y biopsias previas negativas, la última hace 6 meses.

En RM lesión en zona periférica del LI hiperintensa en T1 y en T2, sin restricción a la difusión, compatible con signos de sangrado. No se observan lesiones de alta sospecha de patología tumoral clínicamente significativa.

- En el *caso 7* se observa una extensa hemorragia en zona periférica del LI. ¿Se explica esta hemorragia por la biopsia realizada seis meses antes? ¿Podría haber una lesión subyacente, no detectable por los cambios hemorrágicos?
- No hay consenso sobre cuánto duran los cambios postbiopsia como la hemorragia o la inflamación. En algunos pacientes se han descrito hasta varios meses después de la biopsia. El grado de hemorragia es menor en lesiones tumorales, por lo que se considera que la detección de las mismas no se ve sustancialmente afectada y que por tanto no es necesario retrasar la realización de un estudio de RM cuando el objetivo es detectar posibles lesiones.
- No obstante, cuando el objetivo es estadificar una lesión tumoral, los cambios por hemorragia sí pueden alterar la correcta interpretación de las imágenes de RM. En este contexto, según la guía de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR, 2015), sería recomendable realizar la RM al menos 6 semanas después.

- El otro problema en la interpretación de los estudios de RM de próstata son los casos de inflamación, infección, trauma... que nos pueden llevar a falsos positivos, especialmente cuando estos cambios se localizan en la zona de transición.

En este momento pensamos que la estrategia diagnóstica que parece más adecuada y a la que probablemente estamos dirigiéndonos es aquella en la que la RMmp señale a que pacientes realizar biopsia y donde dirigirla, aunque esto supone un cambio sustancial respecto al manejo habitual con un impacto en los costes sanitarios que como hemos dicho precisa de análisis más completos.

- Quizás en un futuro los avances tecnológicos hagan que la RMmp compita con la ecografía o técnicas de imagen metabólica. Se habla ya de ecografía multiparamétrica, con estudios en escala de grises, dinámicos y elastografía, que permiten valorar la microvasculatura, dureza o celularidad de las lesiones y aportan mayor detalle anatómico. Estas modalidades quizás permitan detectar las lesiones sospechosas y dirigir la biopsia sin necesidad de fusión.
- También se habla de estudios de PET que detectan la expresión del antígeno de membrana próstatoespecífico (PSMA) significativamente sobreexpresado en el CP, y de la fusión de PET con RM, como técnica prometedora, muy completa al aportar información molecular y anatómica.
- Probablemente también los avances tecnológicos de la RM permitan solventar algunos problemas actuales. Por ejemplo, hay autores que proponen la utilización de imágenes con tensor de difusión para mejor valoración de los plexos neurovasculares [21].
- También se hace referencia a sistemas de ayuda para la detección de lesiones (computer-aided detection system o CAD) como otra posible estrategia futura.

2. Vigilancia activa:

- Es una estrategia de manejo de pacientes con CP de bajo riesgo, en un intento de disminuir el sobretratamiento de pacientes con tumores clínicamente indolentes. Los criterios de inclusión pueden variar ligeramente, pero en general se requiere un tumor de muy bajo riesgo (T1c -identificado mediante biopsia-, PSA <10 ng/ml, <3 cilindros positivos y menos de 50% de afectación en cada uno, densidad PSA <0,15) o de bajo riesgo (T1-T2a, gleason \leq 6, PSA <10 ng/ml).
- Se realiza seguimiento de los pacientes con determinaciones periódicas de PSA, tacto rectal y biopsias repetidas. Si se evidencia aumento del volumen tumoral o del grado de riesgo, se trata el tumor con intención curativa.

- Ya está **establecido** el papel de la RM para **confirmar la inclusión** de los pacientes en el protocolo de vigilancia activa.
- Como hemos dicho anteriormente, en un contexto de bajo riesgo, la RMmp permite detectar aquellos con sospecha de patología de mayor grado y candidatos a biopsia.
- Se estima que entre un tercio y la mitad de los candidatos a vigilancia activa dejan de serlo tras realizar el estudio de RM.
- Respecto al papel de la RM en el **seguimiento** de pacientes en vigilancia activa, **no está tan establecido**. Lo que parece claro es que no se pueden obviar las biopsias sistemáticas periódicas, aunque se hagan dirigidas.
- En un contexto de vigilancia activa las lesiones detectadas en RM tienden a ser menos agresivas que las encontradas en un contexto de diagnóstico. No está claro si las lesiones con puntuación de PIRADS alta corresponden verdaderamente a lesiones clínicamente agresivas, aunque sí que suponen que hay riesgo de que lo sean.

3. Estadificación tumoral:

- El objetivo fundamental es diferenciar entre tumores T2 (limitados a la próstata) y T3 (infiltración extracapsular y/o de vesículas seminales).
- En un meta-análisis reciente, Rooij et al encontraron que la sensibilidad y especificidad de la RM para detectar infiltración extracapsular y de vesículas seminales era de un 57% y 91% para la primera, y 58% y 96% para la segunda [13].
- Parece que en los pacientes de bajo riesgo, en los que la probabilidad de un tumor T3 es baja, la RM permite descartarlo en base a un valor predictivo negativo alto. En los pacientes de alto riesgo la RMmp es más útil para detectar tumores T3, con un valor predictivo positivo alto, superior al obtenido por combinación de parámetros clínico-patológicos.

Conclusiones

- A pesar de contar con una mayor estandarización de los informes (versión 2 del Prostate Imaging Reporting and Data System) existen aspectos sujetos a la subjetividad y que requieren nuevas revisiones.
- Las estrategias diagnósticas se encuentran cada vez más definidas aunque existen aún interrogantes.
- No está del todo claro cómo diferenciar los tumores clínicamente significativos de los de comportamiento indolente. Incluso la clasificación de Gleason, aunque se mantiene como método importante para clasificar el riesgo de los tumores, tiene también limitaciones.
- Las técnicas de imagen y en especial la RM juegan en la actualidad un papel fundamental en el manejo de los pacientes con CP, y las posibilidades de esta técnica son aún mayores y están por definir.
- Aunque los factores tecnológicos y económicos serán fundamentales en este nuevo horizonte, buena parte del éxito se basa en una correcta interpretación de los estudios de RM por radiólogos especializados, y en una buena coordinación y relación entre radiólogos, urólogos y patólogos.

Bibliografía

1. Las cifras del cáncer en España 2018. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica.
2. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo.
3. Ramirez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzmán S, et al. Estrategias para la biopsia de próstata. Revisión de la literatura. Actas urol esp. 2007; 31(10):1089-1099
4. Van der Kwast TH, Roobol MJ. Prostate cancer: draft USPSTF 2017 recommendation on PSA testing – a sea-change? Nat Rev Urol 2017;14(8):457-8.
5. Haidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology 2010.
6. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico de cáncer de próstata:revisión sistemática y metanálisis. Actas Urológicas Españolas 2010;34(4):346-355.
7. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997 Jan;157(1):199–202.
8. Presti JC Jr, O’Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. J Urol. 2003 Jan; 169(1):125–129.
9. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. J Urol. 2000 Jan;163(1):152-157.
10. Flanagan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. J. Urol. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1506-1509.
11. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. J. Urol. 2001 Jul; 166(1):104-9; discussion 109-10.
12. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1045-1053.

13. De Rooij, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):233-45.
14. Catalá V, Vilanova JC, Gaya JM, et al. Resonancia magnética multiparamétrica y cáncer de próstata: ¿Qué hay de nuevo? *Radiología.* 2017;59(3):169-208.
15. De Visschere P, Naesens L, Libbrecht L, et al. What kind of prostate cancer do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging? *Eur Radiol.* 2016;26:1098-107.
16. Wegeling O, Van Melick H, Hooft L, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: a systematic review of in-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):517-531.
17. Venderink W, Govers TM, Rooij M, et al. Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: systematic transrectal ultrasound, direct in-bore MRI, and Image Fusion. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 May; 208(5):1058-1063.
18. Grenabo A, Ulrica W, Aus G, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Pilot Study Within the Göteborg Randomised Screening Trial. *Eur Urol.* 2016;70:566-573.
19. Turkbey B, Choyke PL. Future perspectives and challenges of prostate MR imaging. *Radiol Clin N Am* 56. 2018:327-337.
20. Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADSv2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standards of reference. *Eur Radiol.* 2016;26:1606-1612.
21. Panebianco V, Barchetti F, Barentsz J, et al. Pitfalls in Interpreting mp-MRI of the Prostate: A Pictorial Review with Pathologic Correlation. *Insights into Imaging.* 2015 Dec;6(6):611-30.