



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

Rafael Salvador Izquierdo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



PAPER DEL CONTRAST RADIOLÒGIC EN LA VALORACIÓ DE TUMORS SÒLIDS UROLÒGICS

Memòria de la tesis doctoral presentada per Rafael Salvador Izquierdo per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona.

Dirigida i Tutoritzada per Carlos Nicolau Molina, Professor Agregat del Departament de Fonaments Clínics de la Universitat de Barcelona i Cap de Secció de Radiologia Genitourinària de l'Hospital Clínic de Barcelona

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

Abril 2023

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

Aquesta tesi no hagués estat possible sense la feina dels meus companys de secció, però molt especialment de qui no només exerceix de cap si no que és també tutor i director de tesis, un model en l'àmbit laboral i personal, sense deixar de ser mai un company més amb qui sempre es pot comptar. Moltes gràcies Carlos.

A la meva família: als meus pares per el seu recolzament, i a la Susana, Sara, Mar, Àlex i Pau per el temps que us ha pogut prendre. Com deia Bryan Adams:

...You know its true

Everything I do

I do it for you ...

ÍNDIX

ÍNDIX	9
ABREVIATURES, ACRÒNIMS I GLOSSARI	11
ENUMERACIÓ D'ARTICLES DE LA TESI	15
INTRODUCCIÓ	17
Medis i agents de contrast radiològics	17
Efectes adversos dels agents de contrast	22
Lesió Renal Aguda PostContrast	22
Fibrosi Sistèmica Nefrogènica	24
Dipòsit de Gadolini a teixits	27
Reaccions adverses agudes als agents de contrast	27
Cost dels medis de contrast	29
Altres inconvenients	29
Càncer de ronyó	31
Tipus de Carcinoma de Cèl·lules Renals	31
Lesions benignes: Angiomiolipoma	33
Lesió focal sòlida renal. Diagnòstic diferencial amb lesions focals benignes. Utilitat del contrast.	35
Càncer de pròstata. RM i sistema PIRADS.	37
PIRADS. Sistema de dades i d'informes de les imatges de Pròstata	40
Avaluació del PIRADS de lesions perifèriques	42
Avaluació del PIRADS de lesions transicionals	48
El contrast en el seguiment del CaP tractat i la Vigilància activa	51

HIPÒTESI	55
OBJECTIUS	57
MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS	59
1er article	59
Resum estructurat	60
2on article	69
Resum estructurat	70
DISCUSSIÓ	81
Limitacions dels estudis	91
Perspectives futures	92
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAFÍA	97

ABREVIATURES, ACRÒNIMS I GLOSSARI

ADC: Aparent Diffusion Coeficient. Quoficient de difusió aparent que s'obté del càlcul a partir dels diferents valors del coeficient de difusió "b". Genera imatges que reben el nom de mapes de ADC que es comparen amb les imatges de la difusió en diferents valors de b.

AML: AngioMioLipoma.

AMLpg: AngioMioLipoma pobre en greix.

CaP: Càncer de Pròstata.

CaPcs: Càncer de Pròstata clínicament significatiu, considerat com a tal quan hi ha un Grup de Grau d'ISUP igual o superior a 2.

ccLS: clear cell Likelihood Score. Escala de versemblança de cèl·lules clares.

CCR: Carcinoma de Cèl·lules Renals.

CCRp: Carcinoma de Cèl·lules Renals papil·lar.

CCRcc: Carcinoma de Cèl·lules Renals de cèl·lules clares.

EMA: European Medicines Agency. Agència europea del medicament.

ESUR: European Society of Urogenital Radiology. Societat europea de radiologia urogenital.

FAT-SAT: Seqüències de saturació de greix en RM. FAT SATurated sequences.

FDA: Food and Drug Administration.

FG: Filtrat Glomerular.

FSN: Fibrosi Sistèmica Nefrogènica.

Gd: Gadolini.

GG: Grup Grau d'ISUP. Escala de 5 grups de grau histològic segons resultat Gleason de la biòpsia o la peça quirúrgica d'un càncer de pròstata.

ISUP: International Society of Urological Pathology.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

LRA-IC: Lesió Renal Aguda Induïda per Contrast.

LRA-PC: Lesió Renal Aguda PostContrast.

OMS: Organització Mundial de la Salut. WHO en anglès per World Health Organization.

OR: Odds Ratio.

PET: Positron Emission Tomography. Tomografia per emissió de protons.

PIRADS: Prostate Imaging Reporting and Data System. Sistema d'informe estructurat per a les RM prostàtiques diagnòstiques.

PIRR: Prostate Imaging Recurrence Reporting. Sistema per classificar el risc de recurrència local d'un càncer de pròstata per RM.

PRECISE: Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation. Avaluació del risc de progressió en la valoració seqüencial de RM prostàtiques en malalts en vigilància activa.

PSA: Prostate Specific Antigen. Antigen específic prostàtic.

RMmp: Ressonància Magnètica multiparamètrica, que inclou estudi seqüència T2 o anatòmica, seqüència de difusió i estudi dinàmic amb contrast.

RMbp: Ressonància Magnètica biparamètrica. En el cas de la pròstata inclou únicament seqüències T2 o anatòmiques i de difusió i no inclou estudi amb contrast.

UroRM: Estudi RM abdominal enfocat a la valoració de la via excretora renal, amb més seqüències potenciades en T2 i estudi amb contrast amb fases excretores tardanes.

UroTC: Estudi TC abdominal dedicat específicament a la valoració de la via excretora renal, amb inclusió d'una fase d'equilibri tardana amb contrast a la via.

VA: Vigilància Activa. Opció terapèutica, tant per el tractament de lesions renals com de càncer de pròstata en que es controla la lesió diagnosticada amb la finalitat de realitzar tractament més invasiu en cas de progressió.

ENUMERACIÓ D'ARTICLES DE LA TESI

Tesi en format de compendi d'articles.

El document d'aquesta tesi està estructurat seguint les directrius per el format per la presentació de compendi d'articles. Els articles recollits en aquesta tesi corresponen a una línia d'investigació unitària que cerca valorar la utilitat del contrast endovenós en la valoració de lesions sòlides urològiques. Els objectius principals són avaluar el paper del contrast en la diferenciació entre lesions renals benignes i malignes i en el cas de lesions prostàtiques veure fins a quin punt és necessari el contrast per el seu diagnòstic. Així, la tesi consta de dos objectius i de dos articles.

PRIMER ARTICLE:

Salvador R., Sebastià M., Cárdenas G., Páez-Carpio A., Paño B., Solé M. i Nicolau C. (2021).

CT differentiation of fat-poor angiomyolipomas from papillary renal cell carcinomas: development of a predictive model.

Abdominal Radiology, 46(7), 3280–3287.

Factor d'Impacte: 2,429 Quartil: 2

Àrea de coneixement: Radiology, Nuclear Medicine and Imaging

SEGON ARTICLE:

Antunes N., Vas D., Sebastia C., **Salvador R.**, Ribal M. J. i Nicolau C. (2021).

Susceptibility artifacts and PIRADS 3 lesions in prostatic MRI: how often is the dynamic contrast-enhance sequence necessary?

Abdominal Radiology, 46(7), 3401–3409.

Factor d'Impacte: 2,429 Quartil: 2

Àrea de coneixement: Radiology, Nuclear Medicine and Imaging

INTRODUCCIÓ

Els agents de contrast són emprats en totes les àrees de la radiologia clínica millorant la capacitat diagnòstica en totes les diferents tècniques d'adquisició d'imatges. Són substàncies que com el seu nom indica, alteren el contrast en imatges adquirides per qualsevol mètode.

L'ús del contrast en les proves de diagnòstic per imatge associa un increment del cost de les mateixes i un risc de potencials efectes adversos que repasso a continuació. Cal justificar el seu ús. En el cas del diagnòstic de les lesions sòlides urològiques, no sempre és necessari el contrast i cal valorar la indicació de cada estudi per decidir si és necessari.

MEDIS I AGENTS DE CONTRAST RADIOLÒGICS

La societat europea de radiologia genitourinària (ESUR) publica periòdicament les seves guies sobre els agents de contrast i fa notar la diferència entre agent de contrast i medi de contrast. Defineixen com a medis de contrast aquells que modifiquen la densitat en proves radiològiques per la seva capacitat d'alterar la transmissió dels rajos X, reservant per tant el terme de medi de contrast als compostos basats en iode, el bari o el diòxid de carboni (1).

La majoria de medis de contrast emprats en estudis amb radiació ionitzant (fonamentalment tècniques de radiologia convencional i la tomografia computeritzada (TC)) són positius, augmenten l'atenuació dels raigs X perquè contenen un element amb un número atòmic alt, el iode. A la ressonància magnètica (RM) el contrast ve donat per la capacitat dels agents de contrast d'alterar la seva senyal modificant els

temps de relaxació en T1 i a la ecografia són agents de contrast també positius que augmenten l'ecogenicitat.

Poc després del descobriment dels raigs X per Roentgen, al gener de 1896 Eduard Haschek i Otto Lindenthan presentaven la primera arteriografia en una mà amputada emplenant les artèries amb la solució de Teichmann que portava entre d'altres parafina i sulfur de mercuri (2). Egas Moniz va aconseguir realitzar arteriografies cerebrals injectant diferents medis de contrast i fent servir per primer cop el iode com a medi de contrast, en forma de sal sòdica, el 1927 (3). Els primers medis de contrast iodats iònics per proves radiològiques clíniques administrats per via intravenosa es van presentar en el IX Congrés Alemany de Urologia l'any 1929 en que es van fer servir per realitzar urografies intravenoses.

Els medis de contrast basats en iode iònic varen ser durant dècades els únics contrastos que es feien servir fins a l'aparició de noves molècules amb menor osmolaritat i menor número i intensitat d'efectes adversos. Així, avui en dia, els medis de contrast més emprats en estudis TC per la valoració de lesions focals renals, de via excretora o bé per el seguiment de malalts oncològics amb càncer de pròstata, ronyó o vies, són els contrastos iodats no iònics.

En els estudis de RM, cal fer servir agents de contrast que modifiquin la intensitat de senyal, i aquests es basen, avui en dia, essencialment en compostos que contenen gadolini, un metall que alliberat en el cos és tòxic com després s'explica. Va ser a partir de la seva aprovació per la FDA al 1988 que es va estendre el seu ús i encara que posteriorment es va limitar per la seva relació amb la fibrosi sistèmica nefrogènica (FSN), s'estima que es fa servir encara en el 35% de les exploracions de RM. En la valoració de lesions urològiques, el contrast és emprat en els protocols RM de valoració de lesions renals, prostàtiques, de vies, vesicals i testiculars i de manera opcional en lesions adrenals (4–10).

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

Per últim, a l'ecografia es fa servir un agent de contrast que augmenta l'ecogenicitat, que és només intravascular, i que està format per bombolles de gas estabilitzat. A diferència dels contrastos basats en iode o gadolini, les bombolles de gas s'eliminen pels pulmons, no s'excreten pels ronyons. Una altra diferència respecte dels altres contrastos és que aquest només és intravascular i no difon a l'interstici o a l'espai extravascular de manera que les seves reaccions i efectes adversos són menors. El més emprat és el hexafluorur de sofre. Els estudis ecogràfics amb contrast també s'han demostrat d'utilitat en la valoració de lesions urològiques sòlides renals i vesicals (11–15).

En la valoració de lesions urològiques sòlides els contrastos radiològics poden ser necessaris, tant per la seva detecció i diagnòstic com per a la seva caracterització. Els agents de contrast administrats per via intravenosa circulen per tot el torrent sanguini i permeten veure la vascularització de lesions en forma de captació de contrast. La manca o absència de captació del contrast suggereix que una lesió o bé és avascular, com ho poden ser lesions quístiques, o bé està necrosada, encara que en aquest darrer cas es visualitzaria una captació irregular heterogènia perifèrica en àrees de tumor viables.

Amb el contrast es pot fer també una valoració dinàmica de la incorporació del contrast en una lesió. A la pròstata, el contrast s'incorpora a totes les zones glandulars, i la detecció de les lesions tumorals es pot fer quan s'adquireixen estudis dinàmics en els que es valora la captació del contrast en diferents moments temporals després de la seva administració. Per norma general, i com succeeix a altres òrgans com la mama o a l'ovari, les lesions de característiques malignes incorporen el contrast abans que la resta del parènquima, mostren una captació més intensa i presenten un rentat del contrast també més precoç que la resta del parènquima. Aquesta diferenciació de captació en estudis dinàmics pot ser valorada qualitativament de manera visual directament, o bé comparant corbes de captació entre la lesió i altres àrees de la

pròstata o bé quantitativament amb paràmetres de perfusió. En el cas de les lesions sòlides prostàtiques, abans de la darrera versió del sistema d'informe estructurat "Prostate Imaging Reporting and Data System" (PIRADS), versió 2.1 (6), era habitual valorar les corbes de captació per definir àrees captants prostàtiques com a lesions sospitoses (16). Ara, però, la captació del contrast en la RM diagnòstica per el càncer de pròstata es valora qualitativament.

Val a dir però que un major rentat del contrast en una lesió no sempre implica un diagnòstic de malignitat ja que per exemple, en lesions adrenals, característicament, la detecció d'un rentat de contrast superior a un llinar de 60% en valors absoluts o de 40% en valors relatius es força específic d'adenoma, una lesió benigna, i és un fet diferencial específic amb el diagnòstic de lesions malignes com el feocromocitoma o la metàstasi (17).

Per últim, l'administració de contrast també permet obtenir informació funcional, en el cas particular dels ronyons, com que els contrastos tant basats en iode com en gadolini tenen una excreció i eliminació fonamentalment per via urinària, podem valorar la funció renal i detectar asimetries de la mateixa o alteracions funcionals tant en radiologia convencional amb la urografia intravenosa com en la TC amb la UroTC o en la RM amb la UroRM.

Si bé els agents de contrast són d'ús freqüent en radiologia, hi ha moltes indicacions de proves d'imatge en que no són necessaris. Dintre del ventall de proves d'imatge per estudis urològics, el contrast no és necessari per la valoració de patologia litiàsica urinària on, de fet, l'ús del contrast pot disminuir la sensibilitat per a la detecció de litiasis per TC (17–23). Més específicament, en la valoració de lesions sòlides tumorals urològiques, la TC sense contrast permet fer el diagnòstic específic de la majoria dels angiomiolipomes renals (AML), els adenomes suprarenals o els mielolipomes suprarenals, en aquests casos amb la detecció de valors d'atenuació negatius propis de lesions lipomatoses per el diagnòstic de mielolipoma a la glàndula suprarenal o AML al ronyó, o bé per detecció de valors inferiors a 10UH propis dels adenomes suprarenals.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

Igual que amb la TC, la RM sense contrast també ofereix capacitat diagnòstica per els adenomes suprarenals, els AMLs renals i els mielolipomes renals. Com que els adenomes en la seva composició contenen greix intracel·lular són fàcilment reconeixibles per l'efecte de desplaçament químic on hi ha una pèrdua de senyal de l'adenoma en seqüències de fase oposada respecte a les seqüències en fase, a diferència de la resta de lesions adrenals, i és per tant una característica que permet reconèixer adenomes (24). La presència de greix macroscòpic en AMLs renals i en mielolipomes adrenals es pot identificar fent servir seqüències amb saturació del greix on el greix perd la senyal augmentada que presenta tant en seqüències potenciades en T1 com en T2. Addicionalment, en el ronyó, els AMLs també es poden reconèixer per l'artefacte en tinta xina que presenten en seqüències de fase oposada per la interfase que suposa el greix de la lesió amb l'aigua del parènquima renal (24,25).

EFFECTES ADVERSOS DELS AGENTS DE CONTRAST

Els efectes adversos dels agents de contrast es deriven o bé de la seva administració, com és l'hematoma local, l'extravasació del medi de contrast en teixits subcutanis, o les reaccions de tipus al·lèrgic que poden arribar a causar un xoc anafilàctic, o bé les derivades del seu efecte en la funció renal.

Pel que fa als medis de contrast iodats, els efectes observats en contrastes iodats no iònics són menors que en els iònics, fonamentalment degut a la seva menor osmolaritat de manera que els iònics tenen un ús molt limitat en l'actualitat (26).

LESIÓ RENAL AGUDA POSTCONTRAST

La lesió renal aguda postcontrast (LRA-PC) es defineix com a un deteriorament, generalment transitori, de la funció renal dintre les 48h després de l'administració d'un agent de contrast, generalment iodat. Quan aquest deteriorament de funció renal es pot atribuir únicament a l'administració de contrast havent exclòs altres possibles causes es parla de lesió renal aguda induïda pel contrast (LRA-IC) però com que això no sempre és possible es prefereix utilitzar el terme de LRA-PC. Es tracta d'un deteriorament habitualment autolimitat amb recuperació de la funció renal entre 1 i 3 setmanes posterior a la seva administració. La seva incidència estava descrita d'aproximadament un 5%, ara bé, semblaria que podria estar sobreestimada ja que la incidència seria pràcticament nul·la quan la funció renal no està alterada (27,28). L'únic factor de risc per la LRA-PC és una alteració de la funció renal prèvia a l'administració

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

del contrast. Si bé es creia que hi havia altres factors de risc com la diabetis, la insuficiència cardíaca o alguns medicaments, en un metaanàlisi d'estudis controlats no es va identificar cap altre factor de risc independent més enllà d'una funció renal prèvia alterada (29). Semblaria que els altres possibles factors de risc es relacionaven indirectament per la seva relació en alterar la funció renal dels malalts però no són per si sols un factor de risc per la LRA-PC (30,31). La incidència augmenta si es fan servir medis de contrast d'alta osmolalitat, a dosis elevades o amb dosis repetides en poc temps i encara es discuteix si és major quan l'administració és intraarterial com en les angiografies enlloc de l'administració intravenosa que és la via d'administració que es fa servir habitualment en la TC per el diagnòstic i caracterització de lesions sòlides urològiques. En població pediàtrica la incidència és menor, al voltant de 1,5%, i és major a menor edat i pitjor funció renal (32). En contades ocasions és necessària teràpia substitutiva en forma de diàlisis però acostuma a passar en malalts amb una funció renal marcadament alterada de base. Per evitar la LRA-PC es pot fer prevenció en forma d'hidratació en els malalts que presenten una funció renal alterada, que pot fer-se per via intravenosa o oral. Estudis recents han vist que aquest risc és menor que el que es creia i la profilaxis pot reservar-se per aquells pacients que presentin un $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en cas d'administració de contrast per via intravenosa i per aquells que presentin un $FG < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en cas d'administració intraarterial del contrast (28,33).

Amb l'ús de gadolini s'han descrit casos de LRA-PC, fonamentalment per l'ús que s'en feia com alternativa al contrast iodat en malalts amb funció renal deteriorada abans d'establir-se la relació amb la FSN (34). El risc de LRA-PC és molt baix amb agents de contrast amb gadolini quan es fan servir les dosis recomanades (30,35).

FIBROSI SISTÈMICA NEFROGÈNICA

El gadolini lliure (Gd^{3+}) és molt tòxic per la seva tendència a precipitar i a dipositar-se en el fetge, ganglis limfàtics i la medul·la òssia. Aquesta és la raó per la qual s'utilitzen lligands orgànics per quelar-ho i fer-ho segur per a ús clínic. Hi ha dos grans grups de quelants, els lineals i els macrocíclics (Taula 1). Aquests darrers són considerats més segurs i estables en el sentit que tenen menor coeficient de dissociació. Quan el gadolini es troba quelat, dintre de la molècula del contrast, és ben tolerat i la incidència d'efectes adversos és molt inferior a la dels contrastos iodats.

En cas d'extravasació, el gadolini quelat és menys tòxic per a la pell i els teixits així que la possibilitat de lesió greu és menor (36).

La FSN és una malaltia fibrosant potencialment letal que es va descriure l'any 2000 en malalts amb insuficiència renal i que posteriorment es va relacionar amb l'ús del contrast amb gadolini uns anys més tard, el 2006 (37–39). Fins aleshores, com que es creia que els contrastos per RM es consideraven segurs en malalts amb funció renal alterada, aquests malalts eren valorats per RM amb contrast enlloc de per TC preferiblement. De fet, els estudis angiogràfics per valoració prèvia al trasplant renal de malalts amb insuficiència renal terminal es realitzaven amb RM amb contrast, en ocasions amb doble o triple dosi per obtenir millors imatges vasculars però ara sabem que a major dosi de contrast hi ha major risc de FSN (40). En el 2010 es van reportar fins a 500 casos anuals, fonamentalment amb contrastos amb gadodiamida o altres agents de contrast lineals amb gadolini, però la incidència ha baixat dramàticament des de que es coneix la seva associació i s'han pres mesures per prevenir-la, essencialment evitant administrar dosis dobles o superiors, fent servir contrastos més estables (no lineals) i limitant el seu ús en malalts amb insuficiència renal. De òet, un recent metaanàlisi situa la incidència per sota del 0,07 % en malalts amb insuficiència renal crònica estadi 4 o 5 fent servir els contrastos recomanats considerats més estables (41).

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

Taula 1. Agents de contrast de gadolini classificats segons la seva estructura molecular i ionicitat. En majúscules el nom comercial. Els compostos lineals s'han suspès llevat d'usos particulars d'alguns lineals iònics (Multihance i Primovist per estudis hepàtics i Magnevist en administracions intraarticulars).

	Macrocíclic		Lineal	
<i>Iònic</i>	DOTAREM / CLARISCAN (Àcid gadoteric)		MAGNEVIST (Gadopentetat de dimeglumina)	MULTIHANCE (Gadobenat de dimeglumina)
			PRIMOVIST (Àcid gadoxétic disòdic)	VASOVIST (Gadofosfoveset)
<i>No iònic</i>	PROHANCE (Gadoteridol)	GADOVIST (Gadobutrol)	OMNISCAN (Gadodiamida)	OPTIMARK (Gadoversetamida)

Taula 2. Recomanacions de l'EMA per a cada agent de contrast de gadolini comercialitzat a Europa. (ev) = endovenós

<i>Producte</i>	<i>Tipus (via administració)</i>	<i>Recomanació</i>
<i>Artirem / Dotarem</i>	Macrocíclic (ev)	Mantenir
<i>Artirem / Dotarem</i>	Macrocíclic (intraarticular)	Mantenir
<i>Gadovist</i>	Macrocíclic (ev)	Mantenir
<i>Magnevist</i>	Lineal (intraarticular)	Mantenir
<i>Magnevist</i>	Lineal (ev)	Suspendre
<i>Multihance</i>	Lineal (ev)	Restringit per estudi hepàtic
<i>Omniscan</i>	Lineal (ev)	Suspendre
<i>Optimark</i>	Lineal (ev)	Suspendre
<i>Primovist</i>	Lineal (ev)	Mantenir
<i>Prohance</i>	Macrocíclic (ev)	Mantenir

DIPÒSIT DE GADOLINI A TEIXITS

Més recentment s'ha constatat que el gadolini alliberat s'acumula en els ganglis de la base del cervell, en el nucli dentat i el globus pàl·lid, i si bé no hi ha encara cap evidència de repercussió clínica, no es pot assegurar que podria succeir a llarg termini (42–45). De fet el gadolini s'ha detectat acumulat a altres òrgans com el fetge, els ossos o la pell (46–48). Per aquest motiu, l'Agència europea del medicament (EMA) va decidir al Juliol de 2017 prohibir l'ús dels contrastos amb molècules lineals que alliberen amb més facilitat el contrast (49,50) (Taula 2).

Val a dir que arrel de la retirada dels compostos lineals, l'engruiximent cutani que es podia observar en RM cranials en malalts sotmesos a estudis successius amb agents de contrast amb gadolini ha disminuït observant-se major engruiximent cutani en malalts que havien rebut contrast de gadolini lineal respecte al menor engruiximent cutani dels malalts estudiats amb contrastos macrocíclics (51).

REACCIONS ADVERSES AGUDES ALS AGENTS DE CONTRAST

Els agents de contrast són considerats uns medicaments i com a tot medicament, es poden donar reaccions adverses agudes similars a l'al·lèrgia, reaccions d'hipersensibilitat i reaccions quimiotòxiques. Aquestes reaccions poden ser lleus com el prurit i la urticària, fins a casos greus de parada cardíaca i respiratòria. Les incidències reportades de reaccions adverses agudes a medis de contrast iodat són de 1,03% per reaccions de tot tipus i de 0,014 % per reaccions severes (anafilaxi, edema laringi, convulsions, aturada cardiorespiratòria, hipotensió profunda o arrítmies), el que ve a ser que aquestes reaccions severes es presenten en un de cada 7092 estudis amb contrast i les lleus en un de cada 100 estudis (52).

En el cas dels agents de contrast basats en gadolini, les reaccions són les mateixes però les incidències són menors, de 0,01 a 0,022% per reaccions adverses de manera global i de 0,008% per reaccions severes (53).

Hi ha factors de risc que augmenten el risc de reaccions. Els malalts amb antecedents d'una reacció adversa al contrast prèvia tenen aproximadament 5 vegades més risc de patir una nova reacció i aquest risc és la meitat, de 2,5 vegades, per els que presenten al·lèrgies de qualsevol altre tipus (54), incloent les al·lèrgies al marisc o a la povidona iodada que no representen major risc que qualsevol altre tipus d'al·lèrgia (55,56).

La premedicació dels malalts en risc de patir reaccions adverses, que es fa administrant corticoides, disminueix significativament la incidència de les reaccions de manera global però no de les reaccions severes (52).

COST DELS MEDIS DE CONTRAST

L'ús de qualsevol agent de contrast augmenta el cost de la prova diagnòstica, tant per la necessitat de l'agent de contrast, que té un cost econòmic, com pel cost de material fungible i temps d'infermeria per a l'obtenció de una via per administrar el contrast i la seva posterior retirada (Taula 3). Si a més cal fer premedicació per evitar reaccions adverses agudes o profilaxis de LRA-PC, els costos augmenten.

Taula 3. Cost dels agents de contrast segons Tarifari del Hospital Clínic per al 2021 (en euros)

Agent de contrast	Preu Tarifari Hospital Clínic 2021 (€)
Contrast a TC 100 ml	106,20
Contrast ecogràfic (4,8 mL)	97,01
Contrast a RM (per estudi)	90,39

ALTRES INCONVENIENTS

Les proves d'imatge que requereixen administració de contrast es consideren proves invasives donat que l'administració és generalment endovenosa i per tant cal canalitzar un vas.

Com tot medicament, cal tenir consideració especial en situacions d'embaràs o lactància. Els quelats de gadolini travessen la placenta i es secreten a la llet materna.

Durant l'embaràs es poden fer servir agents de contrast iodats o amb gadolini, però en el cas dels medis de contrast iodats quan sigui essencial i de manera excepcional i valorant posteriorment la funció tiroidea del nadó la primera setmana després del part. En el cas d'agents de contrast amb gadolini, si són necessaris es poden fer servir administrant la menor dosis possible i sempre amb contrastos macrocíclics. Durant la lactància no hi ha contraindicació per l'ús d'agents de contrast amb iode o gadolini ni cal interrompre la lactància (1).

La implicació clínica de l'extravasació del contrast, generalment en el braç, tant d'agents de contrast basats en iode com en gadolini, pot variar des de una lleu molèstia a una síndrome compartimental o ulceració i necrosis cutània (57). La seva incidència es calcula vora el 0,23% sent una de les reaccions adverses més freqüents. Afortunadament la incidència de casos greus és molt menor (58).

No es pot passar per alt l'efecte sobre el medi ambient que pot tenir la utilització cada vegada major de medis i agents de contrast basats en iode i gadolini. Per un costat, la producció mundial de iode que s'obté de mineria no arribarà en breu a cobrir les necessitats de medis de contrast per proves d'imatge fet que repercutirà probablement en l'accés al mateix en països amb menors recursos econòmics. Per l'altre banda l'increment de l'ús dels medis de contrast augmenta la presència del mateix a les aigües residuals de les ciutats i entren en el cicle de l'aigua que es consumeix. Alguns derivats dels medis de contrast iodat i el gadolini alliberat són tòxics i de manera alarmant estan cada vegada més presents en l'aigua d'us domèstic de les aixetes i en begudes (59–62). Es fa necessari doncs optimitzar els estudis per fer servir en menys ocasions i en menors dosis el contrast radiològic.

CÀNCER DE RONYÓ

En el ronyó es diferencien lesions focals sòlides de les quístiques, que són relativament freqüents i habitualment benignes. Dintre de les lesions sòlides, el carcinoma de cèl·lules renals (CCR) és el més freqüent i representa el 90% de tots els tumors renals. El CCR suposa el 3% de tots els càncers, té predominança masculina amb una incidència doble respecte a les dones i una incidència més elevada a major edat (63,64).

El CCR sovint es diagnostica com una lesió incidental. El seu tractament acostuma a ser quirúrgic, i en el cas de lesions renals incidentals de mida petita, la cirurgia d'elecció és una nefrectomia parcial. Malauradament, sovint s'operen lesions renals que semblen CCR però que es tracten de lesions benignes que no haguessin hagut de ser operades. Aquest percentatge de lesions benignes intervingudes per sospita de CCR supera el 30% en lesions renals sòlides que capten contrast i que són menors de 4 cm (65–67). Com alternativa al tractament quirúrgic avui en dia es poden plantejar altres opcions com la vigilància activa (VA) o tractaments ablatius (68).

TIPUS DE CARCINOMA DE CÈL·LULES RENALS

La nova classificació de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) incorpora l'ús cada cop més emprat del diagnòstic molecular per identificar i agrupar tipus per característiques moleculars i cada vegada menys per característiques morfològiques (69). Encara i així, podem seguir parlant de tres grans tipus de CCR: el de cèl·lules clares (CCRcc), el papil·lar (CCRp) i el cromòfob (CCRc) i dos grups addicionals de pitjor pronòstic: el de túbuls col·lectors i el CCR no classificat.

CCRcc

Es tracta del tipus de CCR més freqüent, un 65-75% dels CCR (70,71). Generalment es tracta de lesions sòlides ben definides, encapsulades amb pseudocàpsula, i que segons el grau poden presentar necrosis i una aparença heterogènia en proves d'imatge. D'entre els tres grans tipus de CCR, el CCRcc presenta un pitjor pronòstic però el pronòstic no ve donat per el tipus histològic si no que ve donat pel fet que es presenten amb pitjor grau histològic i en edats més grans (72,73).

CCRp

És el segon subtipus de CCR en freqüència (12-15%) i tradicionalment es classifica en el tipus I i el tipus II per ser clínica i biològicament diferents amb un pronòstic més favorable en els de tipus I (70). Ara però sabem que el subtipus CCRp tipus II és en realitat un conjunt de diferents tipus de tumors amb diferències moleculars.

Són lesions sòlides ben definides, amb pseudocàpsula fibrosa i acostumen a ser exofítics i esfèrics. Poden presentar àrees necròtiques i canvis de degeneració quística.

CCRc

El CCRc és el tercer tipus histològic en freqüència (6%), una lesió homogènia, ben delimitada sense càpsula. Està englobat en el concepte de lesions oncocítiques juntament amb l'oncocitoma del que en ocasions no és possible diferenciar-se. Característicament els CCRc presenten una cicatriu central però només és present en 33-40% del casos (74). El pronòstic és bo, amb supervivències elevades superiors a les d'altres variants (75). En cas d'arribar a un diagnòstic concloent per imatge, de ser possible, o amb una biòpsia, aquestes lesions si són petites podrien ser controlades amb VA i evitar la cirurgia (76).

LESIONS BENIGNES: ANGIOMIOLIPOMA

L'angiomiolipoma (AML) és una lesió benigna que acostuma també a aparèixer com a lesió incidental, petita i unilateral. Són lesions derivades de les cèl·lules epiteliodes peri-vasculars i estan formades per teixit adipós, vascular i muscular mesenquimal en diferents proporcions. El component adipós de l'AML el fa fàcilment identificable en estudis TC i RM sense necessitat de contrast identificant-ne el greix macroscòpic.

Ara bé, un 5% d'AMLs, els anomenats AML pobres en greix (AMLpg), no presenten aquesta característica i acostumen a ser mal diagnosticats per imatge com a CCR (77). Hi ha 3 classificacions diferents per els AML basats en el seu contingut en greix i que els classifica en 2 categories, 3 categories o fins a 4 categories amb algunes subcategories (Taula 4). La de 3 categories està basada en la detecció del greix amb RM amb seqüències de desplaçament químic (chemical shift) (78) però no sempre disposem d'un estudi de RM que ho permeti fer, especialment en lesions incidentals, i hi ha autors que discuteixen la capacitat del desplaçament químic d'identificar eficaçment la presència de greix macroscòpic (79–81). La classificació més detallada, amb un major número de categories, classifica els AML segons altres paràmetres per imatge (densitat en TC sense contrast) o paràmetres histològics (82). Per aquest motiu, i per simplificar, és preferible la diferenciació de AML en AML clàssic i AMLpg per englobar aquells en que no detectem greix macroscòpic amb proves d'imatge.

Taula 4. Classificacions dels Angiomiolipomes (AML)

Classificació Simplificada	Classificació Song	Classificació Jinzaki
AML clàssic (AML)	AML ric en greix	AML Clàssic
AML pobre en greix (AMLpg)	AML pobre en greix	AML pobre en greix
	AML sense greix visible	AML hiperdens
		AML isodens
		AML amb quists epitelials
		AML epitelioid
		AML sindròmic
		AML en esclerosi tuberosa
		AML en linfangioliomatosi

En un 80% del casos l'AML es tracta de una lesió única aïllada, esporàdica, però fins a un 20 % dels casos apareix com a part de la malaltia de Bourneville-Pringle, l'esclerosi tuberosa, en aquests casos es presenten en forma de múltiples lesions de mida

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

variable i en edats més baixes. Els AMLs presenten risc de sagnat espontani, la síndrome de Wunderlich, i aquest risc és major si la lesió és de mida superior a 4 cm o s'associa a l'esclerosi tuberosa (83,84). Si la lesió és petita, el seu tractament és el seguiment ja que no requereix cirurgia ni cap intervenció i per disminuir la mida dels AMLs en casos d'esclerosi tuberosa hi ha una opció mèdica de tractament amb everolimus (85). El tractament, que pot ser quirúrgic o amb embolització, estaria indicat quan els esporàdics són de més de 4 cm, es detecten imatges aneurismàtiques intralesionals de més de 5 mm, són simptomàtics o de més de 3 cm associats a l'esclerosi tuberosa (86). A la resta de casos es pot fer seguiment amb VA de les lesions.

LESIÓ FOCAL SÒLIDA RENAL. DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL AMB LESIONS FOCALS BENIGNES. UTILITAT DEL CONTRAST.

Els CCR es presenten amb freqüència com a troballes incidentals i l'augment actual en la utilització de proves diagnòstiques per un major número d'indicacions ha fet que augmentin el número de lesions focals renals incidentals, generalment en estudis TC (65,66). És convenient trobar eines que ens permetin destriar i detectar les lesions benignes abans de que siguin sobretractades quirúrgicament i així minimitzar el percentatge de 30% de lesions benignes entre les lesions sòlides de petita mida operades que hi ha descrit actualment.

La detecció de greix macroscòpic d'una lesió sòlida renal permet fer el diagnòstic de certesa d'AML i això es pot fer amb una TC o una RM sense necessitat de contrast. A la TC es veuran densitats amb valors negatius (com a mínim de -10 UH) i a la RM es pot identificar àrees de la lesió de greix macroscòpic que perden senyal a les seqüències amb saturació del greix (FAT-SAT). Però ja hem dit que fins a un 5% d'AML no tenen greix macroscòpic, els que són AMLpg i és aquí on cal buscar altres troballes que ens permetin diferenciar-los del càncer de ronyó on està indicat el tractament quirúrgic. Aquestes característiques o trets diferencials poden ser morfològics o bé en relació a una captació diferent del medi de contrast.

El CCRcc presenta una major captació de contrast endovenós i més precoç que no pas els altres subtipus menys freqüents, l'oncocític i el papil·lar. De fet, el CCRp és el que es descriu que presenta una aspecte per TC i captació similar a la dels AMLpg (87).

Entre les troballes TC que podrien diferenciar un CCRp d'un AMLpg s'han descrit: l'angle de la lesió amb el parènquima, la presència de vasos intralesionals, la presència d'un halo hipodens i la homogeneïtat de la lesió (88–92). Convé identificar troballes per TC, que podrien incloure paràmetres en relació amb la administració de contrast endovenós, que permeti crear un model que els pugui diferenciar i poder d'aquesta manera evitar intervenir innecessàriament els AMLpg.

CÀNCER DE PRÒSTATA. RM I SISTEMA PIRADS.

El càncer de pròstata (CaP) és el càncer amb major incidència (27% dels nous casos de càncer) i la segona causa de mort per càncer (11% de morts per càncer) en els homes en els Estats Units d'Amèrica (93). Es tracta de fet d'una malaltia molt prevalent ja que en una revisió sistemàtica d'estudis fets en autòpsies, la incidència del CaP incidental augmenta cada dècada de vida una OR de 1,7, de manera no lineal, i passa del 5% en menors de 30 anys fins al 59% en majors de 79 anys (94). No acostuma a donar símptomes i quan ho fa són símptomes urinaris. L'adenocarcinoma és el tipus histològic més freqüent.

El diagnòstic histològic s'obté per biòpsies transrectals o darrerament transperineals que poden obtenir-se o bé de manera sistemàtica realitzant múltiples biòpsies als dos lòbuls, o bé dirigint les biòpsies a lesions visualitzades prèviament per RM en el que s'anomena biòpsies dirigides per RM, o bé obtenint-les directament a la RM dirigint l'agulla de biòpsia a lesions sospitoses.

El CaP presenta una gran variabilitat pronòstica que depèn fonamentalment del grau histològic. Aquest bé definit per el patró cel·lular en l'escala de Gleason que classifica de 1 a 5 el grau de desdiferenciació, essent 5 el de pitjor pronòstic. El Gleason d'un CaP es defineix per la suma dels dos grups cel·lulars predominants i va per tant de 2 a 10. Per tal de simplificar, la societat internacional de patologia urològica (ISUP) va agrupar el CaP en 5 graus segons el Gleason (Taula 5) (95). Generalment es considera un CaP clínicament significatiu (CaPcs) el que és del grup de grau (GG) igual o superior a 2, ara bé, en vista dels resultats obtinguts en el seguiment a llarg termini de malalts amb GG2 que van ser tractats amb VA i que acaben de ser publicats, ja hi ha autors que voldrien definir un altre categoria de CaP de pitjor pronòstic que no es poden deixar d'identificar i tractar que serien els de GG3 (Gleason 4 + 3) o superiors o de volum superior a 0,5 ml (96).

Taula 5. Sistema de classificació en grups de grau (GG) de la ISUP segons el resultat Gleason

<i>Grup Grau ISUP</i>	<i>Gleason</i>	<i>Patrons Gleason</i>
1	≤6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5 o 5+3
5	9 o 10	4+5, 5+4 o 5+5

El cribratge del CaP es basa en la determinació de l'antigen prostàtic específic i el tacte rectal. Fent el cribratge de manera sistemàtica s'aconsegueix reduir un 20% la mortalitat associada al CaP, de manera que detectant 18 malalts podem evitar una mort (97).

La RM de pròstata és una eina d'ús relativament recent emprada per el diagnòstic, estadiatge, seguiment i control de VA del CaP. Va ser arrel de dues publicacions de gran evidència científica que el seu us ha passat a formar part del maneig diagnòstic i també terapèutic del CaP (98,99). En l'actualitat les guies clíniques de la societat

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

europaea d'urologia recomanen la realització de RM abans de la biòpsia prostàtica en malalts que presenten elevació del PSA (100). També ha sigut inclosa en la recomanació que fa la Comissió Europea als seus estats membres per el cribratge de CaP (101).

La RM de pròstata, també coneguda com a RM multiparamètrica (RMmp), es fonamenta en tres tipus de seqüències: les potenciades en T2 que ofereixen una informació morfològica, les de difusió que permeten detectar àrees de major densitat cel·lular com els tumors, i l'estudi dinàmic després d'administrar contrast endovenós que dona informació sobre la vascularització.

En les imatges en T2 es defineixen millor les zones prostàtiques proposades per Mc Neal. La zona transicional, que augmenta amb l'edat, es localitza envoltant la uretra i presenta una intensitat de senyal heterogènia degut a la composició glandular variada. Les zones perifèriques sanes es presenten homogèniament hiperintenses. Les lesions per CaP es presenten majoritàriament a zones perifèriques i presenten característicament hipointensitat en seqüències T2, restricció de la difusió i captació del contrast focal i precoç o contemporani en l'estudi dinàmic respecte a la resta del parènquima.

La identificació de lesions en una RM prèvia a la realització de la biòpsia diagnòstica augmenta el rendiment diagnòstic de la biòpsia prostàtica ja que es pot dirigir la biòpsia a la lesió. Per això també és necessari realitzar una localització precisa de les lesions i es fa servir l'esquema de segments prostàtics proposats en l'avaluació PIRADS.

PIRADS. SISTEMA DE DADES I D'INFORMES DE LES IMATGES DE PRÒSTATA

PIRADS és el sistema consensuat per informar les imatges de les ressonàncies de pròstata. El seu nom és l'acrònim de Prostate Imaging Reporting And Data System, i prenent l'exemple del que en el seu dia va ser el BIRADS a la mama (Breast) i com molts d'altres que han vingut posteriorment com el VIRADS per la bufeta urinària, el LIRADS per el fetge (Liver), TIRADS per tiroides... es va crear per acabar amb la gran variabilitat que hi havia fins la seva introducció en com s'informava arreu la RM prostàtica. La seva primera versió, realitzada a partir del grup de treball de la ESUR, pretenia a més homogeneïtzar l'adquisició d'imatges i establir uns requisits tècnics mínims que poguessin garantir l'obtenció d'imatges amb qualitat mínima per fer el diagnòstic (16). En un primer moment també incloïa la seqüència d'espectroscòpia però la seva inconsistència diagnòstica ha fet que si bé estava inclosa en la valoració del sistema PIRADS inicial, en la segona versió a penes aparegués esmentada (6,16,102). Per tal d'universalitzar la lectura amb aquest sistema, les societats europea i americana van consensuar en un grup de treball les següents versions en el sistema d'informe i nomenclatura estandarditzat que rep el nom de PIRADS i que en la actualitat està en la seva versió 2.1 (6). Es pot dir que els seus objectius inicials d'homogeneïtzar i universalitzar els protocols d'adquisició d'imatges i els informes dels estudis s'han complert.

En la seva darrera actualització el sistema PIRADS contempla i valora la possibilitat de prescindir de l'ús de l'estudi dinàmic amb contrast en certes situacions en el que és conegut com a RM biparamètrica (RMbp) ja que es basa únicament en les troballes de les seqüències morfològiques en T2 i funcionals en difusió.

De manera genèrica, el sistema PIRADS classifica les lesions en una escala de 1 a 5 segons el grau de sospita de malignitat d'una lesió. D'aquesta, les lesions PIRADS 1 i 2

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

són considerades de molt baixa i baixa sospita respectivament i no necessiten ser biopsiades, les lesions PIRADS 4 i 5 són considerades d'alta sospita i molt alta sospita per CaP respectivament i han de ser biopsiades, i les lesions PIRADS 3 són considerades de sospita intermitja, requeriran biòpsia segons altres dades clíniques i analítiques.

Tot i que el PIRADS cerca una homogeneïtzació en l'informe de la RM, encara hi ha gran variabilitat en els resultats quan es comparen centres. Així els valors predictius positius (VPP) oscil·len entre el 22% i el 77% per un PIRADS 3 (103) però amb uns valors globals de VPP de 35% que són similars als d'un segon metaanàlisi (104) . Amb la nova iteració del PIRADS, la v2.1, els valors diagnòstics com era d'esperar han millorat i es poden comparar en la Taula 6 (105).

Taula 6. Valors predictius positius (VPP) de CaP clínicament significatiu (GG 2 o superior) estimats a partir d'estudi dels resultats de revisions sistemàtiques per a PIRADS v2 i PIRADS v2.1. Modificat de Westphalen et al. Radiology 2020. 296 (1) 76 i de Oerther et al. Prostate Cancer and Prostatic Dis. 2022;25(2):256. (103,105)

PIRADS v2	VPP estimat (%)	Interval Confiança 95% (%)
2	5	3-7
3	15	11-19
4	39	34-45
5	72	66-77

PIRADS v2.1	VPP estimat (%)	Interval Confiança 95% (%)
2	4	1-9
3	20	13-27
4	52	43-61
5	89	76-97

Quan es comparen diferents centres s'observa molta variabilitat entre la taxa de falsos positius entre centres i en canvi la de falsos negatius i per tant el valor predictiu negatiu és més homogeni i alt (106).

El resultat final de l'informe, el PIRADS que apareixerà, dependrà de la lesió de major sospita, és a dir, la que tingui un major PIRADS. L'avaluació de cada lesió és diferent segons si la localització de la mateixa és a la zona perifèrica o a la zona transicional.

AVALUACIÓ DEL PIRADS DE LESIONS PERIFÈRIQUES

A la zona perifèrica es localitzen el 85% de les lesions tumorals prostàtiques.

Característicament es presenten com a lesions nodulars de mida variable hipointenses en T2, amb restricció de la difusió que és major a major grau ISUP, i amb captació focal i precoç de contrast (Figura 1).

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

En la zona perifèrica, la seqüència dominant, la que defineix el PIRADS, és la seqüència de difusió. Segons la restricció de les lesions es defineix el PIRADS i en casos en que el PIRADS sigui de 3, aquestes poden ser reclassificats en 4 si hi ha una captació focal i precoç i contemporani del contrast de la lesió (Taula 7). Les seqüències T2, que aporten major informació anatòmica i resolució espacial, no són valorades per adjudicar el PIRADS de les lesions perifèriques, a no ser que la seqüència de difusió no pugui valorar-se per artefactes o problemes tècnics.

Taula 7. Avaluació PIRADS de lesions perifèriques

Difusió	Contrast	PIRADS
1		1
2		2
3	-	3
	+	4
4		
5		5

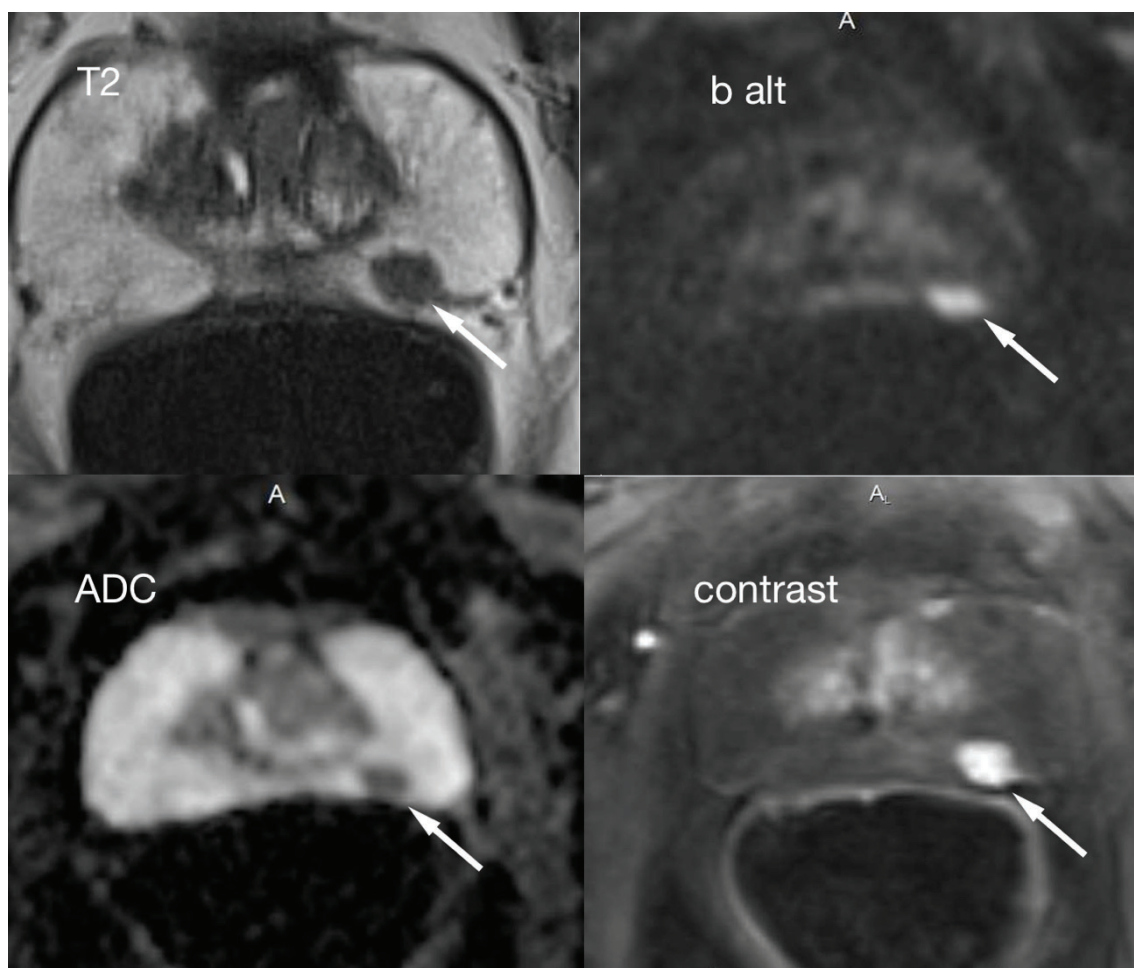


Figura 1. RMmp de lesió PIRADS 4 (fletxes) situada en el segment posterolateral de la zona perifèrica del lòbul esquerre i que presenta hipointensitat en seqüència anatòmica T2, hiperintensitat en b alta i hipointensitat en el mapa d'ADC i també presenta captació focal i precoç de contrast.

La seqüència de difusió és la més propensa a presentar artefactes, ja sigui per artefactes metàl·lics, protètics o per gas. Les pròtesis de maluc, més habituals a major edat per tractar la coxartrosi, generen artefactes, especialment en seqüències de difusió, que poden limitar la seva valoració fins a fer-la no valorable (Figura 2). Es pot provar de mitigar l'artefacte de la pròtesi variant la direcció de la fase de la seqüència per a que sigui anteroposterior i no latero-lateral encara que en ocasions, depenent del material, no hi ha prou.

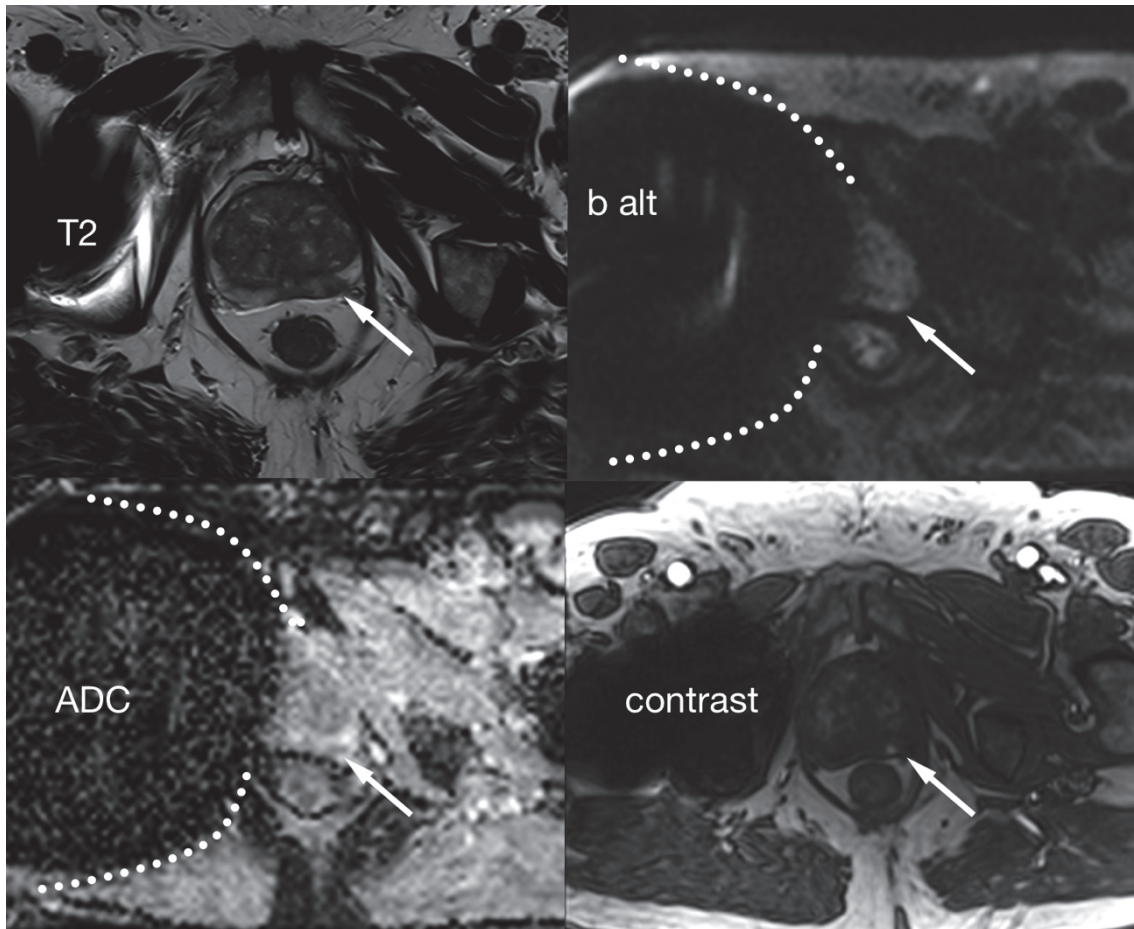


Figura 2. Artefacte per pròtesis de maluc. La pròtesis de maluc dreta condició artefacte en les imatges (text sobre l'artefacte) que és major en la seqüència de difusió impossibilitant la valoració del lòbul dret en imatge de b alt i mapa d'ADC. L'artefacte no impedeix veure la petita lesió PIRADS 4 (fletxes) a segment posterolateral de zona perifèrica esquerra que és hipointens en T2, intens a b alt, hipointens en mapa d'ADC i presenta captació focal i precoç nodular en l'estudi dinàmic amb contrast.

Un altre artefacte és el gas en el recte. El recte es situa molt proper a la zona perifèrica prostàtica ja que aquesta conforma la superfície posterior de pràcticament tota la glàndula. D'aquesta manera, els segments posteriors, especialment els posteromedials, es veuen amb freqüència artefactats per gas. Cal evitar el gas en el recte, ja sigui suggerint que el malalt evacui abans de l'estudi, o bé inserint una sonda en el recte per buidar el gas, però l'eficàcia i viabilitat d'aquestes tècniques es variable (107–110).

En el cas de que els artefactes no permetin una correcta valoració de la seqüència en cada lesió, cal recórrer a la valoració de les imatges en T2 que substitueix a la difusió per assignar el PIRADS (Taula 8).

Taula 8. Avaluació de lesions perifèriques en cas de difusió no valorable.

T2	Contrast	PIRADS
1		1
2		2
3	-	3
	+	4
4		
5		5

En tots dos casos, amb la difusió com a seqüència dominant com amb el T2 com a dominant quan la difusió no és valorable, l'estudi dinàmic amb contrast permet reclassificar lesions 3 en un grau superior de sospita, el 4, quan la captació és positiva (Figura 3).

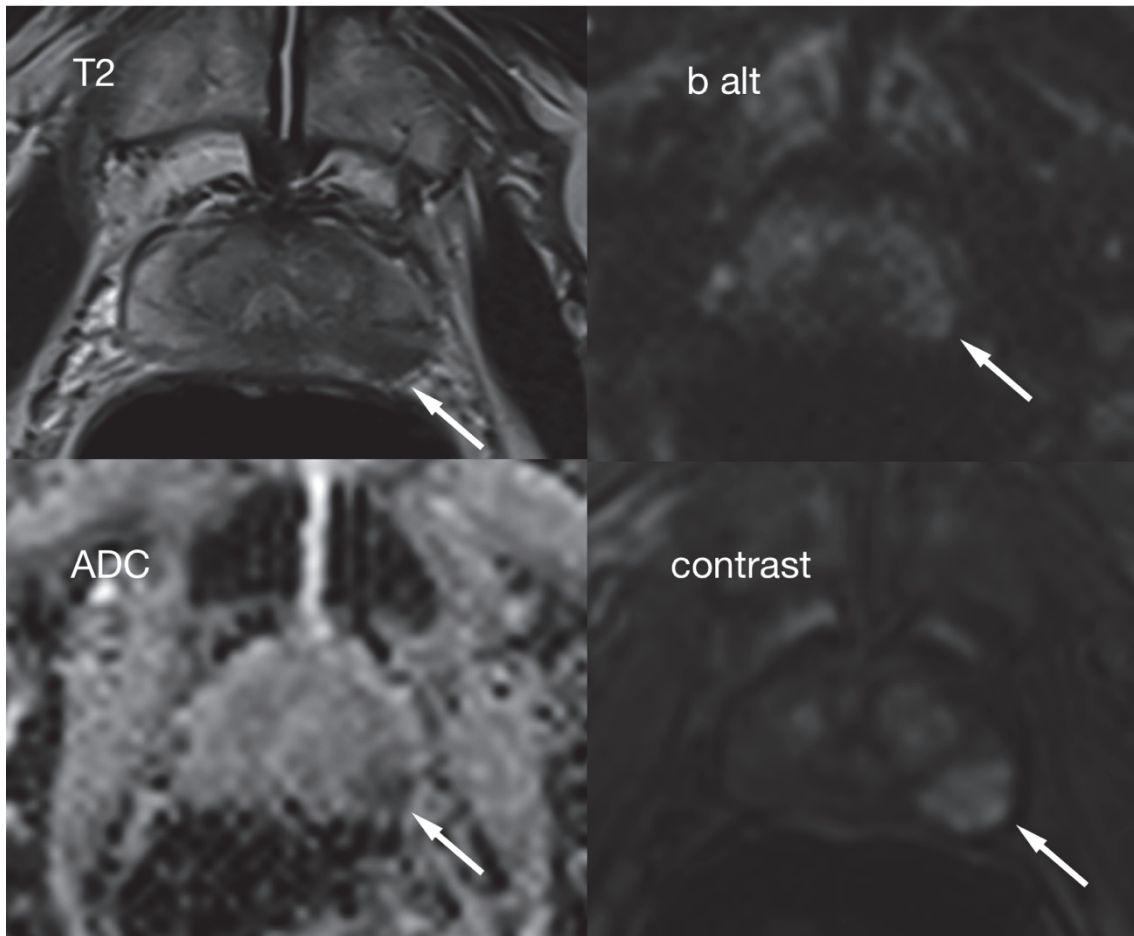


Figura 3. RMmp de lesió PIRADS 4 (fletxes) situada en el segment posterolateral de la zona perifèrica del lòbul esquerre i que presenta hipointensitat en seqüència anatòmica T2, dubtosa hiperintensitat en b alta i hipointensitat en el mapa d'ADC que indicaria PIRADS 3 en seqüència de difusió. Presenta captació focal i precoç en estudi dinàmic amb contrast que permet pujar el PIRADS final de la lesió a 4.

Aquesta possibilitat desapareix però, quan estem valorant una RMbp, que no té estudi amb contrast (Taula 9).

Taula 9. Avaluació de lesions perifèriques en absència de contrast (RMbp)

Difusió	PIRADS
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5

AVALUACIÓ DEL PIRADS DE LESIONS TRANSICIONALS

En les lesions transicionals, de per si menys freqüents que les perifèriques, el contrast té un paper menor ja que l'avaluació de les lesions es fa amb la seqüència T2 com a seqüència dominant i és la seqüència de difusió la que permet reclassificar lesions.

Davant de lesions transicionals amb sospita 3 per T2, poden passar a sospita PIRADS 4 final si aquestes són de sospita 5 per difusió. Amb la darrera versió del PIRADS, les lesions transicionals de sospita 2 en T2 poden passar a PIRADS final 3 si la difusió és de sospita igual o superior a 4 (Taula 10).

Taula 10. Avaluació PIRADS de lesions transicionals

T2	Difusió	PIRADS
1		1
2	<4	2
	≥4	3
3	<5	
	5	4
4		
5		5

Només en el cas que la difusió no pogués ser valorable, el contrast podria exercir l'efecte modificador per a les lesions inicialment 3 en T2 (Taula 11).

Taula 11. Avaluació PIRADS de lesions transicionals en absència de difusió valorable

T2	Contrast	PIRADS
1		1
2		2
3	-	3
	+	4
4		
5		5

Com es pot deduir, el contrast té un paper secundari en la valoració de lesions prostàtiques amb PIRADS, i aquest paper és especialment menor en les lesions transicionals. Ara bé, encara que no és la seqüència dominant en cap lesió, sempre pot modificar el resultat final del PIRADS en les lesions que són més equivoques i esdevé un element que reforça el diagnòstic de PIRADS 3 en lesions perifèriques quan aquestes no presenten captació focal.

EL CONTRAST EN EL SEGUIMENT DEL CaP TRACTAT I LA VIGILÀNCIA ACTIVA

Un cop s'ha diagnosticat el CaP, segons l'estadiatge de la lesió i l'esperança de vida del malalt, es poden plantejar diferents opcions terapèutiques que poden anar des de no fer res, fer un seguiment amb intenció curativa en forma de VA, tractament focal o bé tractament quirúrgic o amb radioteràpia. La supervivència específica per càncer per CaP als 15 anys és igual per VA, prostatectomia i radioteràpia amb menor recidiva clínica i metàstasis per les branques de tractament quirúrgic i per radioteràpia (96). Per tal d'evitar el sobretractament associat a la major incidència que hi ha cada any en CaP, hi ha una tendència a augmentar casos tractats amb estratègies de VA i teràpies focals (64). En els estadis més avançats es poden plantejar tractaments pal·liatius.

Dintre del seguiment de un CaP tractat amb cirurgia amb prostatectomia o amb radioteràpia, quan hi ha una recurrència bioquímica cal valorar la possibilitat de recidiva local (111,112).

En el seguiment de CaP tractat amb prostatectomia o amb radioteràpia es valora el PSA per detectar una possible recidiva bioquímica que precedeix a la recidiva clínica. Quan el valor de PSA arriba a 0,2 ng/ml després de una prostatectomia o bé si arriba a 2 ng/ml per sobre del PSA nadir a que es va arribar després de la radioteràpia es defineix la recidiva bioquímica. Aquesta recidiva bé pot ser una recidiva local, bé a distància o bé ambdues.

La recidiva local es pot valorar de manera efectiva per RM si bé es pot valorar també amb tècniques de medicina nuclear com el PET (113). Recentment s'ha proposat el PIRR per informar el risc per imatge de recidiva per RM, acrònim de Prostate Imaging Recurrence Reporting (114). En aquest sistema d'informe estructurat, la seqüència de menor valor és la T2 i les seqüències dominants són la de difusió i l'estudi dinàmic

amb contrast, especialment aquest darrer ja que difusió i contrast comparteixen dominància després de tractament amb radioteràpia però en el cas de pròstates tractades quirúrgicament domina la seqüència amb contrast per sobre de la resta i defineix el PIRR amb possible modificació de la categoria 2 i 3 en funció de la categoria obtinguda amb la difusió (Taula 12 i Taula 13). Així doncs, en la valoració de possible recurrència de un CaP tractat, el contrast esdevé imprescindible en la RMmp.

Taula 12. PIRR per la recurrència post radioteràpia. Es selecciona la major sospita a difusió o contrast i per igual sospita de 4 en totes dues s’assigna PIRR 5.

Difusió	Contrast	PIRR	Contrast	Difusió	PIRR
1		1	1		1
2		2	2		2
3		3	3		3
4		4	4		4
	4	5		4	5
5			5		

Taula 13. PIRR per la recurrència post prostatectomia

Contrast	Difusió	PIRR
1		1
2		2
	≥4	3
3		4
	≥4	
4		
5		5

En CaP de malalts seleccionats de baix risc es pot plantejar com a tractament la VA que persegueix evitar el sobretractament. En la VA el malalt és controlat de manera reglada i sistemàtica amb marcadors bioquímics (PSA), exploració física (tacte rectal), proves d'imatge (RMmp prostàtica) i biòpsies per tal d'indicar un tractament actiu si la malaltia progressa a nivell local amb major grau histològic o volum tumoral. Quan un malalt entra en VA s'estudia inicialment per RM i en el seguiment es fa una valoració per imatge amb RM que compara les troballes respecte a les exploracions prèvies de manera seqüencial establint un risc de progressió definit per el PRECISE, acrònim de

Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation que equivaldria a estimació radiològica de canvis en la valoració seqüencial del CaP (Taula 14) (115). Un cop identificada la lesió a controlar, o en absència de lesió visible per RM en una RMmp inicial, no està clarament definida la necessitat de realitzar els controls posteriors amb contrast o simplement amb RMbp.

Taula 14. Sospita de progressió PRECISE per RM en VA

PRECISE	Sospita de progressió radiològica
1	Resolució de troballes sospitoses de la RM prèvia
2	Disminució del volum o definició de troballes sospitoses en RM prèvia
3	RM estable: sense noves lesions focals o difuses
4	Augment significatiu del volum o definició de troballes sospitoses en RM prèvia
5	Progressió clara d'estadi radiològic

HIPÒTESI

L'ús de contrast en proves d'imatge facilita el diagnòstic i classificació del tumors urològics, però el seu ús pot ser prescindible en alguns escenaris clínics.

Els diferents tipus de contrast poden tenir diferents efectes adversos i encareixen per altre banda les proves diagnòstiques. El seu ús està fonamentat i justificat per la millora diagnòstica que ofereixen però cal avaluar el seu ús en situacions específiques en que el seu paper i benefici pot ser discutible.

1) Les troballes en la TC amb contrast permetran diferenciar els AMLs pobres en greix, que no requeririen de cirurgia, de lesions malignes més semblants, els CCRp.

2) La necessitat del contrast en estudis de sospita de CaP és limitat i podria prescindir-se d'ell.

OBJECTIUS

Avaluar el paper del contrast en les proves d'imatge realitzades per la valoració de tumors urològics sòlids.

1. Aportació del contrast en el diagnòstic diferencial de tumors renals entre lesions benignes i malignes, específicament en la diferenciació entre carcinoma de cèl·lules renals de tipus papil·lar i els angiomiolipomes pobres en greix.
2. Avaluar si és prescindible l'ús del contrast en la RM en el diagnòstic del càncer de pròstata.

MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS

1. Aportació del contrast en el diagnòstic diferencial de tumors renals entre lesions benignes i malignes, específicament en la diferenciació entre carcinoma de cèl·lules renals de tipus papilar i els angiomiolipomes pobres en greix.

1ER ARTICLE

CT differentiation of fat-poor angiomyolipomas from papillary renal cell carcinomas:
development of a predictive model

Salvador R., Sebastià M., Cárdenas G., Páez-Carpio A., Paño B., Solé M. i Nicolau, C.

Abdominal Radiology, (2021) 46(7), 3280–3287.

<https://doi.org/10.1007/s00261-021-02988-y>

RESUM ESTRUCTURAT

Objectiu: Identificar troballes específiques de la TC amb contrast i desenvolupar un model predictiu amb regressió logística per diferenciar els AMLpg dels CCRp

Mètodes: Aquest és un estudi retrospectiu d'una única institució que avalua les característiques de la TC de 67 CCRp diagnosticats histològicament i 13 AMLpg. Les variables TC es van estudiar mitjançant regressió logística univariada. Les variables inclouen la demografia dels pacients, l'atenuació del tumor (sense contrast i en les fases post contrast arterial, venosa i excretora), tipus de captació, característiques morfològiques (diàmetres axials llargs i curts, relació d'eix llarg-curt i angle format entre el tumor i ronyó) i presència de calcificacions o vasos visibles. Aquelles variables amb una $p \leq 0,05$ es van sotmetre a una regressió logística estàndard per a trobar combinacions predictives de variables clíniques. Els millors models es van avaluar mitjançant corbes AUROC i es van sotmetre a una validació creuada Leave-one-out per avaluar-ne la robustesa.

Resultats: La relació de probabilitats (OR) entre CCRp i AMLpg va ser estadísticament significativa per al sexe del pacient, l'atenuació del tumor en les fases arterial, venosa i excretora, el diàmetre major i menor del tumor, la relació entre els diàmetres, tipus de captació, presència de vasos intratumorals i l'angle tumor-ronyó. El millor model predictiu va donar com a resultat una àrea sota la corba de 0,971 i va incloure el gènere, l'angle tumor-ronyó i l'atenuació venosa amb l'equació següent: $\text{Log}(p/1 - p) = -2,834 + 4,052 * \text{gènere} + - 0,066 * \text{angle} + 0,074 * \text{densitat en fase venosa en UH}$.

Conclusions: La combinació del gènere dels pacients, l'angle entre el tumor i el ronyó i la captació venosa ajuda a distingir l'AMLpg del CCRp.



CT differentiation of fat-poor angiomyolipomas from papillary renal cell carcinomas: development of a predictive model

R. Salvador^{1,2} · M. Sebastià¹ · G. Cárdenas³ · A. Páez-Carpio¹ · B. Paño¹ · M. Solé⁴ · C. Nicolau^{1,2}

Received: 6 November 2020 / Revised: 19 January 2021 / Accepted: 9 February 2021 / Published online: 6 March 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC part of Springer Nature 2021

Abstract

Purpose To identify specific contrast-enhanced CT (CECT) findings and develop a predictive model with logistic regression to differentiate fat-poor angiomyolipomas (fpAML) from papillary renal cell carcinomas (pRCC).

Methods This is a single-institution retrospective study that assess CT features of histologically proven 67 pRCC and 13 fpAML. CECT variables were studied by means of univariate logistic regression. Variables included patients' demographics, tumor attenuation (unenhanced and at arterial, venous and excretory post-contrast phases), type of enhancement, morphological features (axial long and short diameters, long-short axis ratio (LSR) and tumor to kidney angle interface) and presence of visible calcifications or vessels. Those variables with a $p \leq 0.05$ underwent standard stepwise logistic regression to find predictive combinations of clinical variables. Best models were evaluated by AUROC curves and were subjected to Leave-one-out cross validation to assess their robustness.

Results Odds ratio (OR) between pRCC and fpAML was statistically significant for patient's gender, tumor attenuation in arterial, venous and excretory phases, tumor's long diameter, short diameter, LSR, type of enhancement, presence of intratumoral vessels and tumor-kidney angle interface. The best predictive model resulted in an area under the curve (AUC) of 0.971 and included gender, tumor-kidney angle interface and venous attenuation with the following equation: $\text{Log}(p/1-p) = -2.834 + 4.052 * \text{gender} + -0.066 * \text{AngleInterface} + 0.074 * \text{VenousphaseHU}$.

Conclusions The combination of patients' gender, tumor to kidney angle interface and venous enhancement helps to distinguish fpAML from pRCC.

Keywords Multidetector computed tomography · Angiomyolipoma · Renal cell carcinoma · Papillary renal cell carcinoma

Introduction

The increased use of imaging has led to an increased rate of incidental detection of renal tumors that tend to be smaller in size and if malignant, of lower stage at presentation [1]. Renal cell carcinoma (RCC) often presents as an incidental

mass. Nevertheless, the prevalence of benign masses after partial nephrectomy for suspected RCC in small renal masses, defined as contrast-enhancing renal tumors less than or equal to 4 cm in diameter, exceeds 30% [2–4]. There is a need to improve diagnostic imaging to reduce the number of unnecessary surgeries for benign masses [5].

Renal angiomyolipoma (AML) is a benign solid tumor and as RCC, it is usually an incidental finding because it is usually asymptomatic. Incidental AMLs are small and generally unilateral. Rarely, AMLs can be associated with tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis where they tend to be larger and bilateral. Follow-up is the first line option for management of asymptomatic patients with small AML [6].

AMLs are derived from perivascular epithelioid cells (PEC) and are composed of different proportion of mature adipose tissue, vessels and smooth muscle. Computed tomography (CT) diagnosis of AML relies on the detection

✉ R. Salvador
rsalvado@clinic.cat

¹ Department of Radiology, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

² Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat de Barcelona, Casanova 143, 08036 Barcelona, Spain

³ Department of Radiology, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Dr. Carlos Lorca Tobar 999, Independencia, Región Metropolitana, Chile

⁴ Department of Pathology, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

of areas of macroscopic fat. However, no fat can be visualized on CT in about 5% of AMLs, the fat-poor renal angiomyolipomas (fpAML) [7].

AML have been recently classified in two different ways. Song uses a simpler classification in three types based in radiologic findings to classify AMLs into fat-rich when density is < -10 UH on unenhanced CT, and fat-poor and fat-invisible AMLs depending on chemical shift imaging [8]. Unfortunately, chemical shift imaging features has not proved useful for some authors when differentiating AML of ccCCR [9–12]. Jinzaki et al. classified AML into the triphasic “classic” fat-rich AML and five other terms based not only in imaging features [13]. None of these classifications uses ultrasound or contrast enhanced ultrasound features. Our study is limited to CT features alone and as other authors have previously done, we preferred a much more simplified classification of AMLs in fat-rich AML and fpAML that encompasses a less frequent but wider number of terms of both of the previously mentioned classifications [14].

RCCs have different MDCT features depending on the histologic subtype. One of these histological subtypes is papillary RCC (pRCC) that are usually hypovascular compared to other subtypes, with a weak and homogeneous enhancement similar to that of fpAML [15]. Therefore, fpAML may be misinterpreted as pRCC when only the enhancement pattern is considered for differential diagnosis. Due to this lack of differentiation on CT of pRCC from fpAML, the latter may receive unnecessary surgery.

Previous retrospective studies tried to investigate CT characteristics that can potentially be used to differentiate

fpAML from RCC and have suggested that a higher attenuation in unenhanced CT is seen in fpAML due to their higher proportion of smooth muscle. Reported findings also suggestive of fpAML are contrast enhancement patterns, angular interface, identification of intralesional vessels, a hypodense rim and mass homogeneity among others [16–20].

The aim of this study is to find specific CT characteristics to build a predictive model that can differentiate fpAML from pRCC.

Methods

The ethical committee approved this retrospective study. We reviewed the clinical histories of all patients that had kidney surgery between April 2005 and June 2016 in our institution and assessed all patients with a pathology report of either pRCC or fpAML.

167 masses in 163 patients were evaluated for inclusion. 66 patients were excluded due to lack of presurgical imaging at our institution. 18 patients with angiomyolipoma were excluded as macroscopic fat (< -10 UH) could be detected (non fpAML) and 1 patient had an incidental surgical finding of renal mass with histopathological diagnosis of a papillary tumor that could not be identified in the CECT (Fig. 1).

80 masses in 78 patients were finally included. Imaging protocol was not standardized in all patients included. Some patients had a kidney mass as an incidental finding in a non-four-phase CECT. All studies were performed at MDCT. Patients scanned at our institution were scanned either on a 64-MDCT (Somatom Sensation 64, Siemens Healthcare)

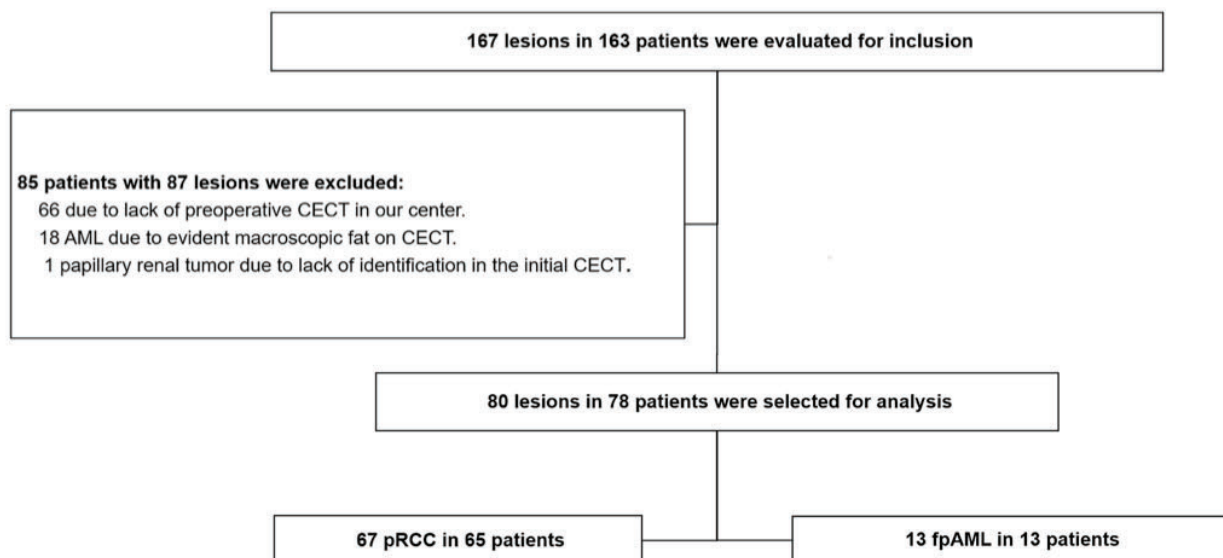


Fig. 1 Patient selection

or a 2 × 128-MDCT helical scanners (Somatom Definition Flash, Siemens Healthcare). Tube voltage was 120 kVp and tube potential modulation (CARE Kv, Siemens Healthcare) and tube current modulation with 230 mAs reference were used. The dedicated four-phase CECT protocol we use for assessment of renal masses includes an unenhanced phase, an arterial phase, a venous phase and an excretory phase. Patients were scanned before and after administration of 100 mL of nonionic iohexol (Iopromide 300 mg I/ml, Ultravist, Bayer Healthcare) at a rate of 3 mL/s using a bolus tracking algorithm placing a region of interest (ROI) at the ascending aorta with a 100HU threshold. Arterial phase started 6 s after reaching the threshold, venous phase 90 s after and excretory phase after 3 min.

Imaging features assessed in axial 2-mm slice thickness images included attenuation placing ROI in the mass in all phases and another at the renal parenchyma in the unenhanced phase and calculated its ratio with the tumor unenhanced attenuation. ROIs were placed centrally in tumors

phase and 5 lacked the venous phase. 61 pRCC (91%) and all 13 fpAML masses were exophytic.

Results of the univariate regression analysis are shown in the Table 1. OR between fpAML and pRCC was statistically significant for gender (OR 49.85 [418.52–5.94] $p < 0.001$), angle interface (OR 0.96 [0.93–0.98] $p < 0.001$), attenuation in arterial (OR 1.10 [16] $p < 0.001$), venous (OR 1.07 [12] $p < 0.001$) and excretory (OR 1.06 [1, 1, 12] $p = 0.036$) postcontrast phases, type of enhancement (OR 0.17 [0.03–0.80] $p = 0.026$), presence of tumor vessels (OR 0.05 [31] $p = 0.001$), long axis (OR 0.92 [0.87–0.98] $p = 0.012$), short axis (OR 0.81 [0.71–0.93] $p = 0.004$) and the LSR (OR 15.34 [113.88–2.07] $p = 0.008$) (Table 1).

Those features with statistical significance were assessed for logistic regression analysis to develop a predictive model for fpAML. Finally, the combination of three variables (gender, angle interface and venous enhancement) yields the best AUC (0.971) with a robust internal cross validation with the leave-one out method AUC of 0.88 (Fig. 2).

The resulting equation is:

$$\text{Log}(p/1 - p) = -2.834 + 4.052 * \text{gender} + -0.066 * \text{AngleInterface} + 0.074 * \text{VenousphaseHU}.$$

as a round ROI covering as much mass as possible avoiding the borders. Both the long and short diameters of masses in axial images were measured and its long-to-short ratio (LSR) was calculated. The angle interface between the mass and the renal parenchyma in the exophytic masses was also measured. The type of enhancement (homogenous or heterogeneous in the arterial or venous phases), the presence of calcifications and the presence of visible vessels were also qualitatively assessed.

All features were assessed and recorded by one reader with 5 years of experience in abdominal radiology.

All variables were studied by means of univariate logistic regression. Those with a $p \leq 0.05$ underwent standard step-wise logistic regression to find predictive combinations of clinical variables.

Best models were evaluated by AUROC curves and were subjected to Leave-one-out cross validation to assess their robustness.

Results

We ended studying 67 pRCC in 65 patients (52 males and 13 females) and 13 fpAML in 13 patients (1 male and 12 females). There were no significant differences in patients age in both groups. 39 masses (49%) had an incomplete four phase CE-CT and 19 of these 39 lacked at least the unenhanced phase, 21 lacked at least the arterial or excretory

Gender would be 1 for female and 0 for male. The equation calculates the odds of being a fpAML from the patients' gender, the angle interface of the mass with the renal parenchyma and its attenuation in venous phase. The probability, calculated as odds/(1 + odds), increases if the patient is a woman, with a lower angle interface and with a higher enhancement at venous phase (Figs. 3, 4). Gender has the higher influence in increasing the probability.

Discussion

Our results project a highly accurate predictive model that includes sex, the angle interface and the enhancement in the venous phase to differentiate fpAML from pRCC. Nevertheless, other features with statistically significant differences in our study are attenuation in arterial and excretory phases, presence of intratumoral vessels, type of enhancement, size and LSR.

Gender

AML are more frequent in women and pRCC are more frequent in men. Reported female rates in AML are over 80%, with rates of 83% and 85% in series of 48 and 21 fpAML [17, 19, 21]. On the other hand, a low 23.5% female rate in pRCC was reported by Qu in a population based study of 8991 masses [22]. Our results are strongly consistent with a very high proportion of females in the fpAML (92.3%,

Table 1 Univariate analysis comparing characteristics of pRCC and fpAML

		pRCC	fpAML	Odds ratio	<i>p</i> -value
Gender	Male	54 (83)	1 (8)	49.85 (5.94–418.52)	0.001
	Female	13 (17)	12 (92)		
Age, years	Mean (95% CI)	61.53 (59.08–66.11)	66.07 (69.56–72.59)	1.06 (0.98–1.15)	0.125
Angle interface, degrees	Mean (95% CI)	106.04 (96.3–115.76)	85.84 (67.3–104.2)	0.96 (0.93–0.98)	0.001
Angle interface	< 90°	13 (19)	6 (46)	4.22 (1.52–21.25)	0.009
	> 90°	64 (81)	7 (54)		
Mass attenuation (HU) in					
Unenhanced	Mean (95% CI)	32.84 (30.5–35.18)	32.1 (24.54–39.65)	0.99 (0.93–1.06)	0.829
Arterial	Mean (95% CI)	45.34 (41.27–49.40)	88.11 (72.12–104.09)	1.10 (1.04–1.17)	0.001
Venous	Mean (95% CI)	59.14 (54.53–63.74)	88.5 (77.09–99.90)	1.07 (1.03–1.12)	0.001
Excretory	Mean (95% CI)	51.27 (47.67–54.86)	64.12 (55.03–73.21)	1.06 (1.01–1.12)	0.036
Renal parenchymal attenuation (HU) in unenhanced	Mean (95% CI)	29.21 (27.49–30.93)	25.6 (23.31–27.88)	0.91 (0.81–1.03)	0.124
Tumor/cortical attenuation ratio in unenhanced	Mean (95% CI)	1.17 (1.06–1.27)	1.28 (0.95–1.96)	1.76 (0.41–7.56)	0.444
Enhancement pattern	Homogeneous	31 (48)	11 (85)	0.17 (0.03–0.81)	0.026
	Heterogeneous	34 (52)	2 (15)		
Intratumoral vessels	Yes	2 (3)	5 (38)	0.05 (0.01–0.31)	0.001
	No	63 (97)	8 (62)		
Long diameter, mm	Mean (95% CI)	49.26 (40.11–58.42)	21.61 (12.05–29.17)	0.92 (0.87–0.98)	0.012
Short diameter, mm	Mean (95% CI)	39.89 (32.57–47.21)	13.30 (9.69–16.91)	0.81 (0.71–0.93)	0.004
Long to short axis ratio	Mean (95% CI)	1.25 (1.19–1.29)	1.44 (1.09–1.78)	15.34 (2.07–113.88)	0.008

Numbers represent frequency with percent of column total unless otherwise stated. Bold in *p*-values means significant
pRCC papillary renal cell carcinoma, *fpAML* fat-poor angiomyolipoma, *HU* hounsfield units

12 out of 13) and a low proportion (20%, 13 out of 65) in the pRCC group. The strong difference in the proportion explains the greater weight of gender when calculating the probability of being a fpAML in our study. Sex was also included in a previous MDCT-based scoring system proposed to differentiate fpAML from RCC [17]. This study included 48 fpAML and found that the MDCT-based scoring system improves diagnostic performance in differentiating fpAML from RCC with high specificity, although pRCC and chromophobe RCC (cRCC) were more likely to be mistaken as fpAML. In addition to sex, their score also included LSR, enhancement in excretory phase, presence of homogenous enhancement, age and unenhanced attenuation. Our study is focused in the more difficult differentiation of fpAML from the pRCC subtype.

Angle interface

Verma described in 2010 that exophytic benign masses tend to have an angular interface or ice-cream cone morphology with the renal parenchyma as opposed to a round margin of malignant masses such as RCC [23, 24]. The angular interface was assessed qualitatively as present or absent in those studies, but we measured the angular interface in exophytic

masses to have a numeric value that could be used in the logistic regression. Differences are statistically significant and it has been finally included in the predictive model. Renal malignant masses are said to be round in shape as opposed to solid benign masses that tend to present an angular interface with renal parenchyma [23]. The non-round shape is associated with a higher long-to-short axis ratio (LSR) and consequently fpAML have higher LSR than non ccRCC [25]. This feature is also consistent in our study but not present in at least one other study [26].

Venous attenuation

The fpAML were said to have an early enhancement in cortico-medullary phase with wash-out in the nephrographic and excretory phases whereas pRCC are described as having a less enhancing and prolonged wash-in [27]. CECT dynamics may reliably differentiate clear cell RCC (ccRCC) from pRCC and fpAML but the differentiation between pRCC and fpAML remains unclear. Kim et al. investigated retrospectively whether measurement of quantitative enhancement during three-phase MDCT can help differentiate clear ccRCC from pRCC, chromophobe RCC (cRCC), and fpAML. They found that the

Fig. 2 AUC curves for three predictive models. Comparison of three different models of combinations of independent variables gender, angle interface and venous attenuation with a higher AUC of the combination of all three variables

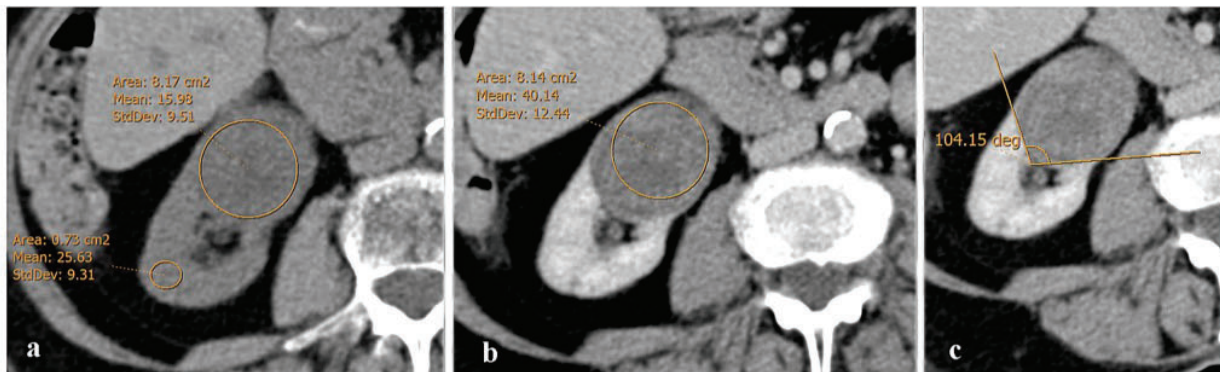
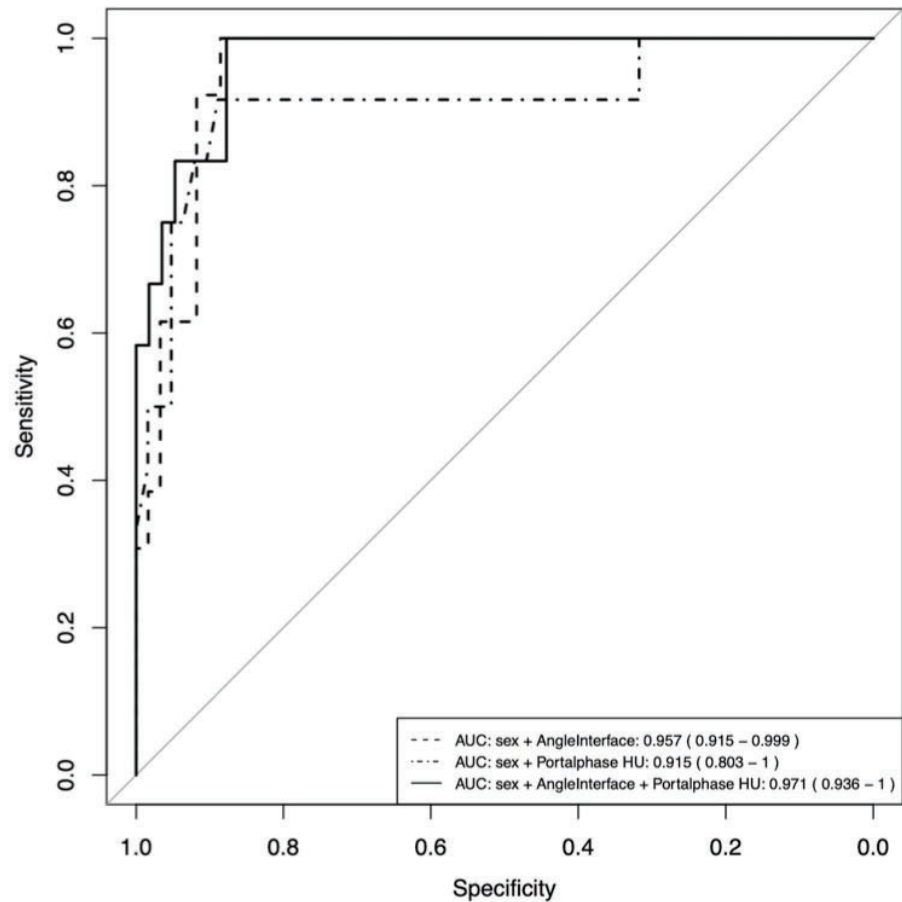


Fig. 3 pCCR. **a** Unenhanced axial CT image shows a partially exophytic mass in the right kidney in a female patient. ROI placed in the mass is slightly hypodense in comparison to the normal parenchyma. **b** and **c** Venous phase axial CT images show a ROI placed

in the mass measuring venous enhancement and the obtuse angle of the interface between the mass and the renal parenchyma. Calculated probability of being a fpAML in a female with the values shown in the figure is 6%. The histologic diagnosis was a pCCR

mean attenuation of ccRCC was significantly greater than that of pRCC and cRCC in the corticomedullary phase and the establishment of threshold enhancement values helped to differentiate ccRCC from others (pRCC, cRCC,

and fpAML) [18]. Lee-Felker et al. saw that there were significant associations between histologic subtypes of RCC and enhancement patterns, mass contours, and neovascularity [16]. They found that the differences between

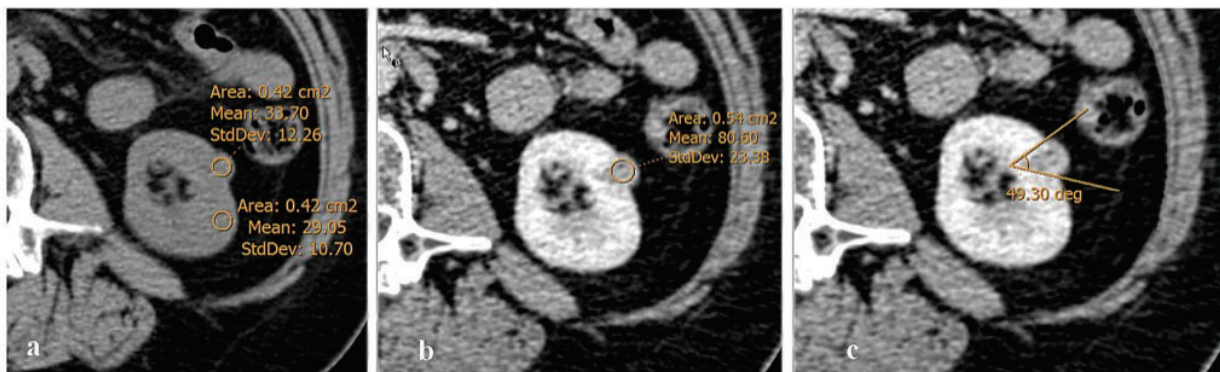


Fig. 4 fp-AML. **a** Axial unenhanced CT image depicts partially exophytic mass in the left kidney in a female patient. ROIs placed in the mass and renal parenchyma demonstrate that the mass is slightly hyperdense in comparison to the normal parenchyma. **b** and **c** CT axial images in the venous phase show the measurement of venous

enhancement (**b**) and the angle of the interface between the mass and the renal parenchyma (**c**). Calculated probability of being an AML with our predictive model in a female with the values shown in the figure is 98%. The histologic diagnosis was a fp-AML

these characteristics were more important between ccRCC and fpAML and between ccRCC and pRCC but, again, they did not assess differences between their 26 pRCCs and 10 fpAMLs as we have focused in. Mean attenuation in all postcontrast phases is higher in fpAMLs in our results and a homogenous enhancement pattern is seen in a higher proportion of fpAMLs in comparison to pRCC (85% vs 48%).

Other features

Regarding other features not finally included in the predictive model but significantly different, the presence of visible enhancing vessels as a feature of neovascularity was also reported in 3% of pRCC and in up to 40% of the 10 fpAML in the Lee-Felker et al. study [16]. Our results match those results with a 38% rate in fpAML and 3% rate in pRCC.

As fpAML may have a higher proportion of smooth muscle, it has also been proposed that fpAML are higher attenuating in unenhanced CT when compared to RCC [9, 13, 16, 19, 28, 29]. However, unenhanced CT attenuation of fpAML may overlap with some non-clear RCC subtypes [9]. Our results show no statistically significant difference in attenuation nor in attenuation relative to surrounding parenchyma in unenhanced images between fpAML and pRCC subtype, similarly to at least one previous study [30].

To our knowledge, there is just one published study that specifically compares pRCC to fpAML in 44 patients (23 pRCCs and 21 fpAMLs) [19]. Patients were studied with a 3 phase MDCT protocol with two enhanced phases (corticomedullary at 55 s and early excretory at 120 s after contrast injection) and enhancement was assessed with absolute values and corrected values with aorta attenuation. They found differences in sex rate, unenhanced attenuation,

presence of intravascular vessels and corrected attenuation values in unenhanced and excretory phases but not in the corticomedullary phase. Our results however differ both in the absence of significant differences in unenhanced attenuation and a significantly greater enhancement of fpAML in all post-contrast phases, not just the early excretory.

Yang et al. had already assessed different CT features with logistic regression to differentiate RCC from fpAML. They found that unenhanced attenuation, contrast enhancement patterns, angular interface, hypodense rim and homogeneity can potentially be used to differentiate fpAML from RCC as a group [20]. However, their data included only five patients with pRCC that probably underpowered their results and failed to reach statically significance in gender and the angular interface as we did. Interestingly, our results include enhancement at venous phase as a differentiating feature and although this feature reached also a high statically significance in their multivariate analysis, they only included unenhanced CT values.

Percutaneous renal biopsy can also be considered a useful diagnostic tool in these cases as the reported mean diagnostic rate in renal cortical tumors is 92% allowing for a confident diagnosis of AML [31, 32]. Renal biopsy is recommended prior to ablative therapy and in selected patients undergoing active surveillance, that may be a valid management for incidental small renal mass in selected patients [33, 34]. Our predictive model pursues to avoid unnecessary surgery on fpAML and a better indication of additional studies, biopsy or active surveillance.

Our study has several limitations

A major limitation is the absence of standardized protocol with a complete 4-phase CT in almost half of the masses

that limits statistical power to include attenuation values on the final predictive model. We have also included a low number of patients with fpAML with a lower proportion of fpAML to pRCC compared to other published studies. A possible explanation is our much higher proportion of resected AML were fat was retrospectively detected on NECT and therefore excluded from analysis based on our more restrictive inclusion criteria of measurable attenuation higher than -10HU compared to the qualitative criteria of presence of visible fat [17, 18, 25].

The tumoral size differences in our groups is another limitation. Benign tumors tend to be smaller than RCC [35], even in small renal masses [26], and fpAML are smaller than pRCC in our study. As no studies include size to differentiate fpAML from pRCC we focused in assessing the LSR ratio to our predictive model, but it did not improve the best predictive model.

Another weakness is that our study focuses on the differentiation of fpAML from the most similar by imaging RCC subtype, pRCC, but not from other subtypes or possible benign tumors as oncocytomas.

Other limitations are that it is a one observer study with a retrospective assessment and the absence of a radiomics features assessment. In a recent review, patients that had undergone a partial nephrectomy for a renal mass with only CT images had a higher prevalence of benign masses when compared to any other combination of imaging techniques (addition of MRI, biopsy or any combination), thus suggesting that further imaging should be performed in order to reduce the rate of unnecessary surgeries [2]. Nevertheless, we assessed only CT findings as it is the initial approach to kidney masses, especially in an incidental renal mass.

Based on our results, when facing an incidental renal mass or assessing a renal mass, CT features suggestive of fpAML are homogenous and higher enhancement in all phases, presence of intralesional vessels, low interface angle and small size with high LSR ratio. Our predictive model based in the patient's gender, the mass venous attenuation and its angle interface can confidently be taken in account to differentiate fpAML from pRCC and decide its management.

Author contributions All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by RS, MS, GC and AP. The first draft of the manuscript was written by RS and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Not applicable.

Data availability Data is available for further analysis or revision.

Declarations

Conflict of interest Authors declare no conflicts of interest nor competing interests.

Ethical approval This is a retrospective observational study. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Ethics in research and Drug Committee of the Hospital Clinic de Barcelona.

References

1. Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, Ruhban IA, Sonbol MB, Ho TH (2019) Trends in Renal-Cell Carcinoma Incidence and Mortality in the United States in the Last 2 Decades: A SEER-Based Study. *Clin Genitourin Cancer* 17:46–57.e5
2. Kim JH, Li S, Khandwala Y, Chung KJ, Park HK, Chung BI (2019) Association of Prevalence of Benign Pathologic Findings after Partial Nephrectomy with Preoperative Imaging Patterns in the United States from 2007 to 2014. *JAMA Surg* 154:225–231
3. Sebastià C, Corominas D, Musquera M, Paño B, Ajami T, Nicolau C (2020) Active surveillance of small renal masses. *Insights Imaging* 11:63
4. Finelli A, Ismaila N, Bro B, et al (2017) Management of small renal masses: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 35:668–680
5. Vargas HA, Chaim J, Lefkowitz RA, et al (2012) Renal Cortical Tumors: Use of Multiphasic Contrast-enhanced MR Imaging to Differentiate Benign and Malignant Histologic Subtypes. *Radiology* 264:779–788
6. S. FA, Nabeel H, A. SM, et al (2016) Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol* 195:834–846
7. Fujii Y, Komai Y, Saito K, et al (2008) Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients. *Urology* 72:598–602
8. Song S, Park BK, Park JJ (2016) New radiologic classification of renal angiomyolipomas. *Eur J Radiol* 85:1835–1842
9. Jeong CJ, Park BK, Park JJ, Kim CK (2016) Unenhanced CT and MRI parameters that can be used to reliably predict fat-invisible angiomyolipoma. *Am J Roentgenol* 206:340–347
10. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al (2012) Angiomyolipoma with Minimal Fat: Can It Be Differentiated from Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Using Standard MR Techniques? *Radiology* 265:468–477
11. Ferré R, Cornelis F, Verkarre V, et al (2015) Double-echo gradient chemical shift MR imaging fails to differentiate minimal fat renal angiomyolipomas from other homogeneous solid renal tumors. *Eur J Radiol* 84:360–365
12. Jhaveri KS, Elmi A, Hosseini-Nik H, et al (2015) Predictive value of chemical-shift MRI in distinguishing clear cell renal cell carcinoma from non-clear cell renal cell carcinoma and minimal-fat angiomyolipoma. *Am J Roentgenol* 205:W79–W86
13. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M (2014) Renal angiomyolipoma: A radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 39:588–604

14. Park BK (2017) Renal angiomyolipoma: Radiologic classification and imaging features according to the amount of fat. *Am J Roentgenol* 209:826–835
15. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z (2006) 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol* 49:798–805
16. Lee-Felker SA, Felker ER, Tan N, et al (2014) Qualitative and quantitative MDCT features for differentiating clear cell renal cell carcinoma from other solid renal cortical masses. *Am J Roentgenol* 203:W516–W524
17. Kim M, Lee J, Cho G, Cho K-S, Kim J, Kim JK (2013) MDCT-based scoring system for differentiating angiomyolipoma with minimal fat from renal cell carcinoma. *Acta radiol* 54:1201–1209
18. Kim SH, Kim CS, Kim MJ, Cho JY, Cho SH (2016) Differentiation of clear cell renal cell carcinoma from other subtypes and fat-poor angiomyolipoma by use of quantitative enhancement measurement during three-phase MDCT. *Am J Roentgenol* 206:W21–W28
19. Zhang Y-YY, Luo S, Liu Y, Xu R-TT (2013) Angiomyolipoma with minimal fat: Differentiation from papillary renal cell carcinoma by helical CT. *Clin Radiol* 68:365–370
20. Yang CW, Shen SH, Chang YH, et al (2013) Are there useful CT features to differentiate renal cell carcinoma from lipid-poor renal angiomyolipoma? *Am J Roentgenol* 201:1017–1028
21. Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al (2016) Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4 cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol* 70:85–90
22. Qu Y, Chen H, Gu W, et al (2015) Age-Dependent Association between Sex and Renal Cell Carcinoma Mortality: a Population-Based Analysis. *Sci Rep* 5:9160
23. Verma SK, Mitchell DG, Yang R, et al (2010) Exophytic renal masses: angular interface with renal parenchyma for distinguishing benign from malignant lesions at MR imaging. *Radiology* 255:501–507
24. Kim KH, Yun BH, Jung S II, et al (2013) Usefulness of the ice-cream cone pattern in computed tomography for prediction of angiomyolipoma in patients with a small renal mass. *Korean J Urol* 54:504–509
25. Woo S, Cho JY, Kim SH, Kim SY (2014) Angiomyolipoma with minimal fat and non-clear cell renal cell carcinoma: Differentiation on MDCT using classification and regression tree analysis-based algorithm. *Acta radiol* 55:1258–1269
26. Takahashi N, Leng S, Kitajima K, et al (2015) Small (< 4 cm) renal masses: Differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma using unenhanced and contrast-enhanced CT. *Am J Roentgenol* 205:1194–1202
27. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, et al (2007) Solid Renal Cortical Tumors: Differentiation with CT. *Radiology* 244:494–504
28. Schieda N, Hodgdon T, El-Khodary M, Flood TA, McInnes MDF (2014) Unenhanced CT for the diagnosis of minimal-fat renal angiomyolipoma. *Am J Roentgenol* 203:1236–1241
29. Hakim SW, Schieda N, Hodgdon T, McInnes MDF, Dilauro M, Flood TA (2016) Angiomyolipoma (20AML) without visible fat: Ultrasound, CT and MR imaging features with pathological correlation. *Eur Radiol* 26:592–600
30. Yan L, Liu Z, Wang G, et al (2015) Angiomyolipoma with Minimal Fat: Differentiation From Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Papillary Renal Cell Carcinoma by Texture Analysis on CT Images. *Acad Radiol* 22:1115–1121
31. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al (2016) Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 69:660–673
32. Garstka N, Shariat SF, Remzi M (2018) The evolving role of percutaneous biopsy in renal masses. *Curr Opin Urol* 28:364–368
33. Alam R, Patel HD, Osumah T, et al (2019) Comparative effectiveness of management options for patients with small renal masses: a prospective cohort study. *BJU Int* 123:42–50
34. Silverman SG, Israel GM, Trinh QD (2015) Incompletely characterized incidental renal masses: Emerging data support conservative management. *Radiology* 275:28–42
35. Paño B, Macías N, Salvador R, et al (2016) Usefulness of MDCT to Differentiate Between Renal Cell Carcinoma and Oncocytoma: Development of a Predictive Model. *AJR Am J Roentgenol* 206:764–74

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

2. Avaluar si és prescindible l'ús del contrast en la RM en el diagnòstic del càncer de pròstata.

2ON ARTICLE

Susceptibility artifacts and PIRADS 3 lesions in prostatic MRI: how often is the dynamic contrast-enhance sequence necessary?

Antunes N., Vas D., Sebastia C., Salvador R., Ribal M. J. i Nicolau, C.

Abdominal Radiology, (2021). 46(7), 3401–3409.

<https://doi.org/10.1007/s00261-021-03011-0>

RESUM ESTRUCTURAT

Objectiu: Avaluar la necessitat de la seqüència dinàmica de contrast a més de la imatge potenciada en T2 i la imatge potenciada en difusió per a la detecció de càncer de pròstata clínicament significatiu en presència d'artefactes associats amb el gas al recte que comprometen l'avaluació de la difusió i/o lesions PIRADS 3.

Mètodes: Es van valorar amb una RM de pròstata als pacients referits consecutivament durant un període de 5 mesos per PSA elevat. La RM es va realitzar mitjançant un equip de RM de 3T sense bobina endorrectal. Els resultats de la RM van ser revisats per dos radiòlegs i es van puntuar segons la versió 2.0 del sistema de dades i informes d'imatges de pròstata. Qualsevol discrepància es va resoldre per consens. A efectes estadístics, les lesions es van classificar com a PIRADS 1-2, PIRADS 3 o PIRADS 4-5. En primer lloc, es van revisar tots els estudis mitjançant una avaluació biparamètrica (sense contrast) i es va avaluar la presència o absència d'artefactes de susceptibilitat per a cada pròstata. Posteriorment, totes les imatges es van analitzar mitjançant l'enfocament multiparamètric estàndard (amb contrast).

Resultats: L'avaluació biparamètrica va mostrar artefactes (deguts a la presència de gas rectal o altres) en 87 pacients (43,5%) i cap artefacte en 113 pacients (56,5%). En aquest darrer grup, 15 pacients tenien lesions PIRADS 3 de la zona perifèrica (PZ). Així, un total de 102 pacients (51%) presentaven artefactes o lesions PZ PIRADS 3 i, per tant, requerien valoració del contrast. Quan s'avalua el grup de pròstates sense artefactes, el 13,3% de les pròstates requerien contrast. Un total de 17 (23,9%) lesions de pròstata PIRADS 4-5 no s'haurien detectat sense l'ús del contrast.

Conclusió: L'avaluació biparamètrica de la pròstata està limitada a causa de la presència d'artefactes o lesions PIRADS 3 PZ. Els artefactes estaven presents en gairebé el 44% dels nostres pacients, però quan es va poder avaluar correctament la difusió, només el 13,3% de les pròstates es beneficiaven del contrast.



Susceptibility artifacts and PIRADS 3 lesions in prostatic MRI: how often is the dynamic contrast-enhance sequence necessary?

Natalie Antunes^{1,2} · Daniel Vas¹ · Carmen Sebastia¹ · Rafael Salvador¹ · Maria Jose Ribal³ · Carlos Nicolau⁴

Received: 7 December 2020 / Revised: 15 February 2021 / Accepted: 20 February 2021 / Published online: 8 March 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Abstract

Purpose To assess the need of the dynamic contrast-enhanced (DCE) sequence in addition to T2-weighted imaging (T2-WI) and diffusion-weighted imaging (DWI) for the detection of clinically significant prostate cancer in the presence of artifacts associated with rectal gas (which compromise the diffusion assessment) and/or PIRADS 3 lesions.

Methods This retrospective study was approved by the institutional review board; informed consent was not required. Patients referred consecutively over a period of 5 months for elevated PSA underwent multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI). mpMRI was performed using a 3T MRI system without an endorectal coil. The MRI findings were reviewed by two radiologists and were scored according to the Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0 (PI-RADSv2). Any discrepancies were resolved by consensus. For statistical purposes, lesions were classified as PIRADS 1–2, PIRADS 3, or PIRADS 4–5. First, all studies were reviewed using a biparametric assessment (T2-WI+DWI), and the presence or absence of susceptibility artifacts was assessed for each prostate. Subsequently, all images were analyzed using the standard multiparametric approach (T2-WI+DWI+DCE).

Results The biparametric evaluation (T2-WI+DWI) showed artifacts (due to the presence of rectal gas or other) in 87 patients (43.5%) and no artifacts in 113 patients (56.5%). In the latter group, 15 patients had peripheral zone (PZ) PIRADS 3 lesions. Thus, a total of 102 patients (51%) had artifacts or PZ PIRADS 3 lesions and therefore required DCE. When evaluating the group of prostates without artifacts, 13.3% of prostates required DCE. A total of 17 (23.9%) PIRADS 4–5 prostate lesions would have not been detected without the use of DCE.

Conclusion Biparametric evaluation of the prostate revealed some limitation due to the presence of artifacts or PIRADS 3 PZ lesions. Artifacts were present in almost 44% of our patients, but when the DWI was correctly evaluated, only 13.3% of prostates required DCE.

Keywords Prostate cancer · MRI · Biparametric · Multiparametric · Gadolinium

Introduction

Prostate cancer (PCa) is the most frequently diagnosed cancer among men, accounting for more than 1 in 5 cancer diagnoses in the United States, and it is also the second leading cause of cancer-related deaths [1]. Multiparametric prostatic magnetic resonance imaging (mpMRI) has emerged as an important tool for the detection, local staging, follow-up, and active surveillance of PCa. According to the latest update of prostate cancer guidelines of the European Association of Urology (EAU), it is advised to perform mpMRI prior to transrectal ultrasound-guided (TRUS) biopsy in patients with elevated Prostate-Specific Antigen (PSA) [2, 3].

According to the structured reporting system released by the European Society of Urogenital Radiology (ESUR)

Natalie Antunes and Carlos Nicolau have contributed equally to this manuscript.

✉ Natalie Antunes
nhantunes@hotmail.com

¹ Radiology Department of Hospital Clinic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain

² Radiology Department of Hospital de Santa Marta, CHULC, Rua de Santa Marta 50, 1169-024 Lisbon, Portugal

³ Urology Department of Hospital Clinic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain

⁴ Radiology Department of Hospital Clinic, University of Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain

and the American College of Radiology (ACR), the Prostate Imaging Reporting Data System (PI-RADS), mpMRI requires morphological T2-weighted imaging (T2-WI) and functional imaging techniques, such as diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging [4–6]. However, in the last years, the added value of DCE has been debated, as issues of additional cost, time, and concerns regarding gadolinium toxicity and tissue deposition arise [7–9]. The updated 2019 PI-RADS version, PI-RADSTM2.1, supports that although the value of DCE is not firmly established, equivocal lesions of the peripheral zone (PZ) categorized as PIRADS 3 should be assigned as PIRADS 4 if there is focal and/or early contrast enhancement [6]. Furthermore, DCE may be helpful in the detection of small significant cancers when the DWI evaluation of the peripheral zone is technically compromised. Susceptibility artifacts caused by air in the rectum can significantly interfere in the quality of DWI, therefore, limiting its crucial role in PCa assessment.

The current study aims to assess the need and added value of DCE in addition to T2-WI and DWI for the detection of clinically significant prostate cancer (csPCa) in patients with artifact, PIRADS 3, or artifact/PIRADS 3.

Material and methods

Study design and participant flow

The study was designed according to the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) guidelines [10]. A total of 218 eligible male patients, referred consecutively for elevated PSA but biopsy naïve underwent prostatic mpMRI in our department over a period of 5 months, between 1/2017 and 5/2017. Inclusion criteria were (1) standardized prostate mpMRI performed in a 3T magnet; (2) no radiation therapy, hormonal therapy, or other treatments prior to the MRI examination. Out of the 218 patients, 10 were excluded because the imaging studies were performed in a 1.5T MRI scanner and 8 due to previous radiation therapy, cryotherapy, hormone therapy, or prostatectomy. Lastly, 200 patients were included.

Imaging protocol

A 3.0T MRI scan system (MAGNETOM TrioTM Siemens) with an abdominal 18 channel surface phased array coil was used for image acquisition. An endorectal coil (ERC) was not used, and there was no previous patient preparation. The following protocol was applied as the standard of diagnosis: T2-WI turbo spin-echo (T2-WI TSE; with 7350/103 repetition time/echo time, voxel size of $0.3 \times 0.3 \times 3 \text{ mm}^3$, $200 \times 200 \text{ mm}^2$ FOV for a 3:35 min of acquisition time) in

axial, sagittal, and coronal planes; a DWI axial (EPI 2D with 5100/85 repetition time/echo time) at 4 different *b*-values (b_0 –100–1000–1500 s/mm^2 with 10 averages per *b* value, voxel size of $1.6 \times 1.6 \times 3 \text{ mm}^3$, $260 \times 220 \text{ mm}^2$ FOV for a 8:47 min acquisition), and corresponding ADC map; an axial T1-WI spin echo (T1-WI SE) and a T1-WI VIBE with DCE in 20 consecutive repetitions with 11s of temporal resolution and after intravenous administration of 0.5 mmol/ml gadoteric acid (ClariscanTM; GE Healthcare) at 0.1 mmol/kg body weight at 3ml/min flow rate.

Image analysis

The MRI findings were reviewed independently by two radiologists (with 20 and 4 years of experience in prostate imaging). First, all studies were reviewed using a biparametric approach (T2-WI + DWI). The presence or absence of susceptibility artifact associated with rectal gas (or other causes) was evaluated for each prostate, and the artifacts were graded in three categories: mild, when < 50% of the PZ next to the rectum was involved (comparing with the corresponding length of the PZ at the T2 sequence); moderate when 51–100% of the PZ was involved without extending to the transition zone (TZ); and severe, PZ involvement extending into the TZ. The prostatic lesions detected were scored according to the Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0 (PI-RADSv2), and any discrepancies were resolved by consensus. For statistical purposes, lesions were classified as PIRADS 1–2 (very low or low probability of clinically significant cancer), PIRADS 3 (intermediate probability of clinically significant cancer) or PIRADS 4–5 (high or very high probability of clinically significant cancer). After at least 3 weeks, all prostates were analyzed using the standard multiparametric approach (T2-WI + DWI + DCE), and lesions were classified again according to the PI-RADSv2 as PIRADS 1–2, PIRADS 3, or PIRADS 4–5. The reviewers were blinded to biopsy results when biopsy was performed after the mpMRI.

Statistical methods

Patient characteristics and imaging details were registered. Although multiple lesions may differ in PIRADS score, rates and probabilities were described on the patient level, not on the lesion level. In prostates with more than one lesion, the final PIRADS that was considered was the higher. We also described the lesion location and size for post-contrast PIRADS 3–5. The conditional probabilities of having PIRADS ≥ 4 given that a patient had artifact, PIRADS 3, or artifact/PIRADS 3 were calculated along with 95% binomial confidence intervals. All analyses were performed with SAS 9.4 TS1M6 (The SAS Institute, Cary, NC).

Results

Patient characteristics

The study included 200 patients with median age of 67 years (IQR 62–71). Median PSA was 6.1 ng/ml (IQR 4.4–8.8), and median prostate volume was 68 cc (IQR 47–95) (Table 1).

Biparametric (bpMRI) versus multiparametric (mpMRI) assessment

The *bpMRI* assessment, prior to the administration of contrast, showed artifacts in DWI images in 87 patients (43.5%) (85 due to the presence of rectal gas and 2 to a hip prosthesis) and no artifacts in 113 patients (56.5%) (Fig. 1). The artifact was graded as mild in 21 out of 87

prostates (24.1%), moderate in 44 out of 87 prostates (50.6%), and severe in 22 prostates (25.3%) (Fig. 2).

In the group of prostates without artifact, and according to the BP approach, 17 patients had PIRADS 3 lesions. Two out of these 17 patients showed PIRADS 3 lesions at the TZ, and the remaining 15 showed PIRADS 3 lesions at the PZ. Thus, a total of 98 patients (49%; both PIRADS ≠3 and PIRADS 3 at the TZ) were correctly evaluated and classified using the PIRADS classification with the BP approach (as the PZ PI-RADS 3 remain indetermined without contrast). In contrast, 102 patients (51%) had artifacts or PZ PIRADS 3 lesions and, therefore, required DCE, either to improve the visualization of the entire prostate or to correctly classify PZ PIRADS 3 lesions (Figure 1).

When assessing the group without artifacts, the percentage of prostates that benefited from the administration of contrast was 13.3% (15 out of 113 prostates). No artifactual distortion associated to rectal gas was observed in DCE images of any of the patients.

PIRADS details

Prior to the DCE assessment, 57% of patients were PIRADS 1–2 (114/200), 16% of patients were PIRADS 3 (32/200), and 27% of patients were PIRADS 4–5 (54/200) (Fig. 3). After the DCE assessment, 55% of patients were PIRADS 1–2 (110/200), 10% of patients were PIRADS 3 (19/200), and 36% of patients were PIRADS 4–5 (71/200) (Table 2; Figure 3). In total, 20% of patients (40/200) diagnosed as

Table 1 Clinical characteristics

	Median (IQR)
# Patients	200
Age, years	67 (62–71)
PSA ng/ml	6.1 (4.4–8.8)
Prostate volume, CC	68 (47–95)

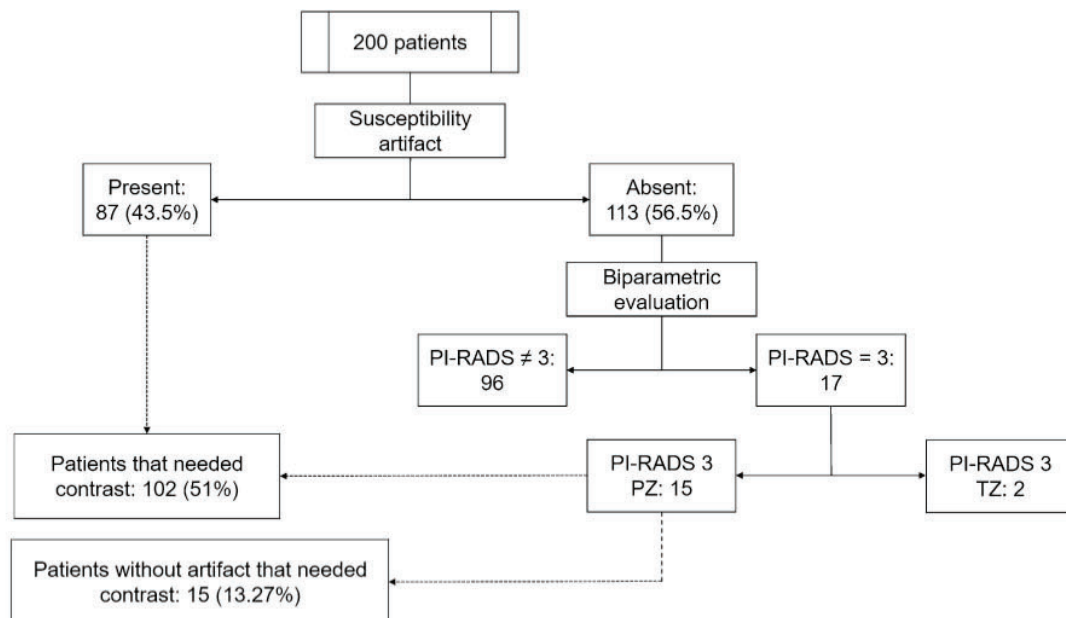


Fig. 1 Algorithm showing the necessity of contrast-enhanced evaluation to classify prostates using the PI-RADSv2 classification

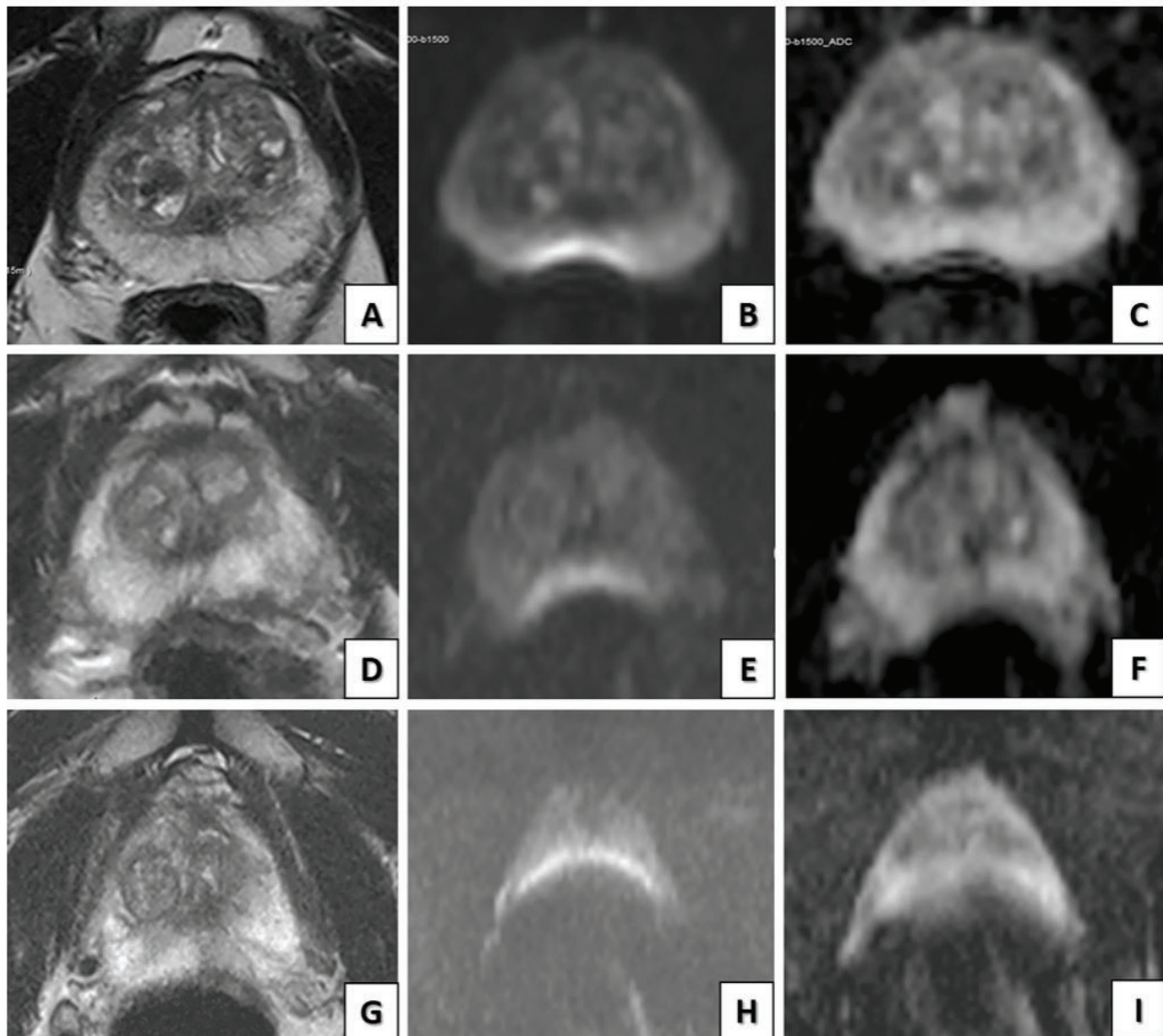


Fig. 2 Selected images used to show Mild artifact, when <50% of the PZ next to the rectum was involved (a–c); moderate artifact when 51–100% of the PZ was affected without involving the TZ (d–f) and

Severe, when the artifact extends into the TZ (g–i). T2WI (a, d, g); DWI (b, e, h) and ADC map (c, f, i)

PIRADS 4–5 on mpMRI assessment had either artifact or PIRADS 3 on the bpMRI evaluation (Figs. 4, 5, 6). Out of these 40 PIRADS 4–5 lesions, 23 were diagnosed using the bpMRI assessment (owing to their location outside the artifact affected area); thus, a total of 17 lesions (23.9% of the PIRADS 4–5 prostates) were detected because of the administration of contrast.

Characteristics of the lesions at the mpMRI assessment

Ninety lesions were classified as PIRADS 3–5 on mpMRI with a median size of 9.0 mm (IQR 7.0–14.0). Out of

these 90 lesions, 40 were PIRADS ≥ 4 with the presence of artifact and 42 were PIRADS ≥ 4 without artifact (with 12 of the 82 PIRADS ≥ 4 measuring ≤ 5.0 mm). The most common lesion location was the left posterolateral mid PZ (14.4%, $n = 13$), left posterolateral apex PZ (13.3%, $n = 12$), and right posteromedial apex PZ (12.2%, $n = 11$). The majority of lesions were located in the PZ (90%, $n = 81$), and lesions were roughly splitted between left (48.9%, $n = 44$) and right sides (46.6%, $n = 42$) with 4 lesions (4.5%) involving both prostatic lobes (Table 3).

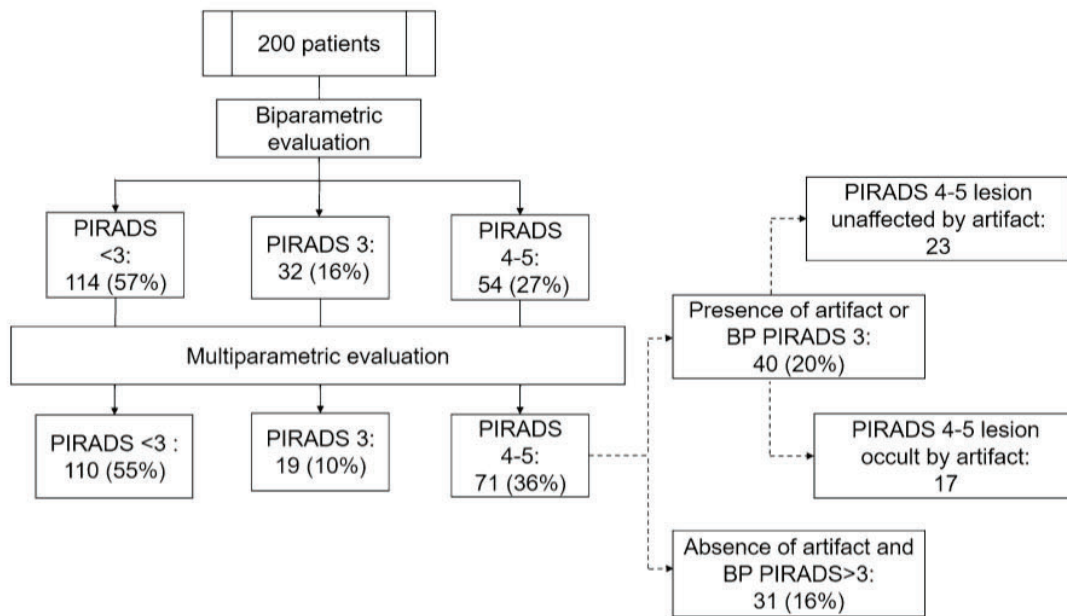


Fig. 3 Algorithm showing the BP and MPPIRADS classification of the 200 prostates

Discussion

The results of our study show that almost half of the prostate mpMRI examinations showed some form of susceptibility artifact that adversely interfere with imaging interpretation. Specifically, the presence of rectal distention with air is known to induce susceptibility artifacts in the adjacent prostate, possibly hindering the imaging diagnosis of PCa. Susceptibility artifacts are changes or distortions in image signal caused by local magnetic field inhomogeneities, for example, due to the presence of metal objects (e.g., hip replacements or surgical clips). In bowel imaging, these artifacts are normally caused by the presence of gas in the rectal lumen. This artifact typically occurs in the posterior PZ, where the highest proportion of PCa arises, and may be further magnified in 3T scanners [11, 12], which in turn are increasingly being used in the clinical practice. T2-WI and DWI are the most negatively affected sequences by the presence of artifacts, particularly DWI, with studies showing that increased rectal distention correlates significantly with increased DWI distortion and reduced quality images. In contrast, DCE is unaffected by susceptibility artifacts, with no demonstrated relationship between rectal loading and negative imaging quality [11]. This is in line with our findings, as we did not observe rectal gas-associated artifacts on DCE images. Moreover, we found that 36.8% of all PIRADS 4–5 lesions would have been under-classified without the use of paramagnetic contrast, owing to the presence of the mentioned artifact. Even though most artifacts in our study

Table 2 PIRADS details

	N (%)
# Patients	200
BP PIRADS	
1–2	114 (57)
3	32 (16)
4–5	54 (27)
BP PZ PIRADS3	
Yes	25 (12.5)
No	175 (87.5)
BP Artifact	
Yes	87 (43.5)
No	113 (56.5)
BP Artifact or PZ PIRADS 3	
Yes	102 (51)
No	98 (49)
MP PIRADS	
1–2	110 (55)
3	19 (9.5)
4–5	71 (35.5)
MP PIRADS 4 and Artifact/BP PZ PIRADS 3	
Yes	40 (20)
No	160 (80)
Artifact and MP PIRADS >4	
Yes	32 (16)
No	168 (84)
BP PZ PIRADS 3 without artifact and MP PIRADS >4	
Yes	13 (6.5)
No	187 (93.5)

BP biparametric, MP multiparametric, PZ peripheral zone

Fig. 4 PIRADS 4 lesion in the presence of artifact. 71-year-old man with elevated PSA undergoing mpMRI. **a** Axial T2-WI shows a hypointense nodule at the right peripheral zone (arrow). **b** DWI ($b1400 \text{ s/mm}^2$) and **c** ADC map demonstrate susceptibility artifact owing to the presence of rectal gas, interfering with the detection of the nodule. **d** Early DCE image shows focal and early contrast enhancement of the nodule (arrow), classified as PIRADS 4

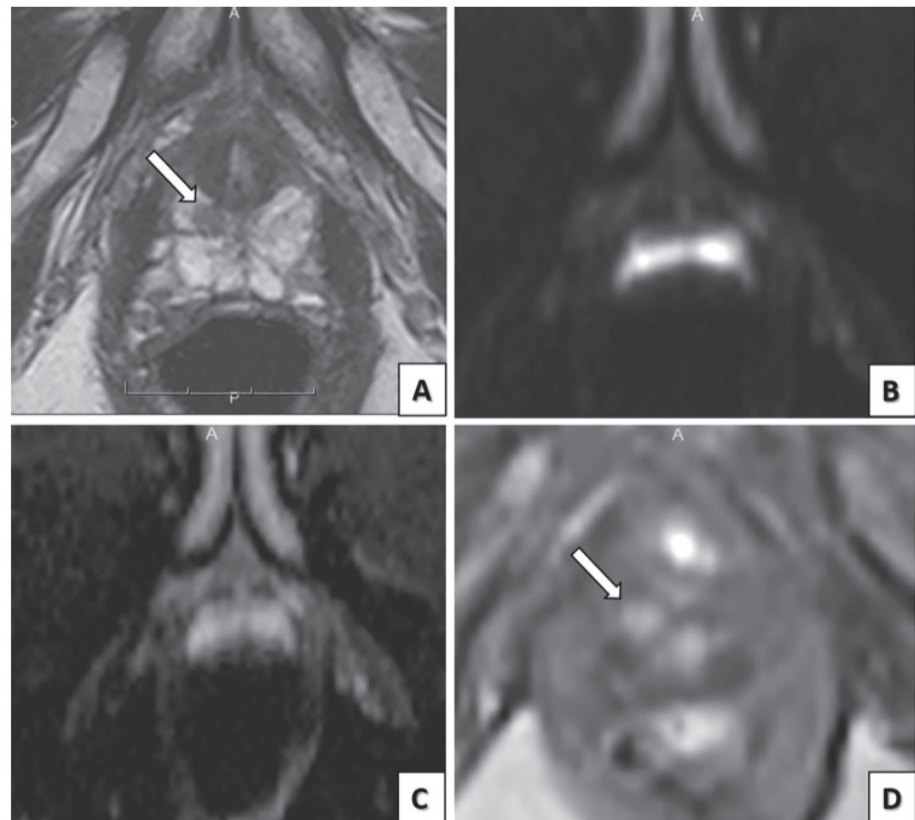


Fig. 5 PIRADS 4 lesion after DCE assessment. 80-year-old man with elevated PSA undergoing mpMRI. **a** Axial T2-WI shows an area of moderately decreased T2 signal within the right peripheral zone (arrow). **b** DWI ($b1400 \text{ s/mm}^2$) and **c** the corresponding ADC map demonstrates iso-/mild hyperintensity and focal mild decreased signal, respectively, in that area, classifying it as a PIRADS 3 lesion. **d** Early DCE image shows focal and early contrast enhancement of the area (arrow), and therefore the lesion is classified as PIRADS 4

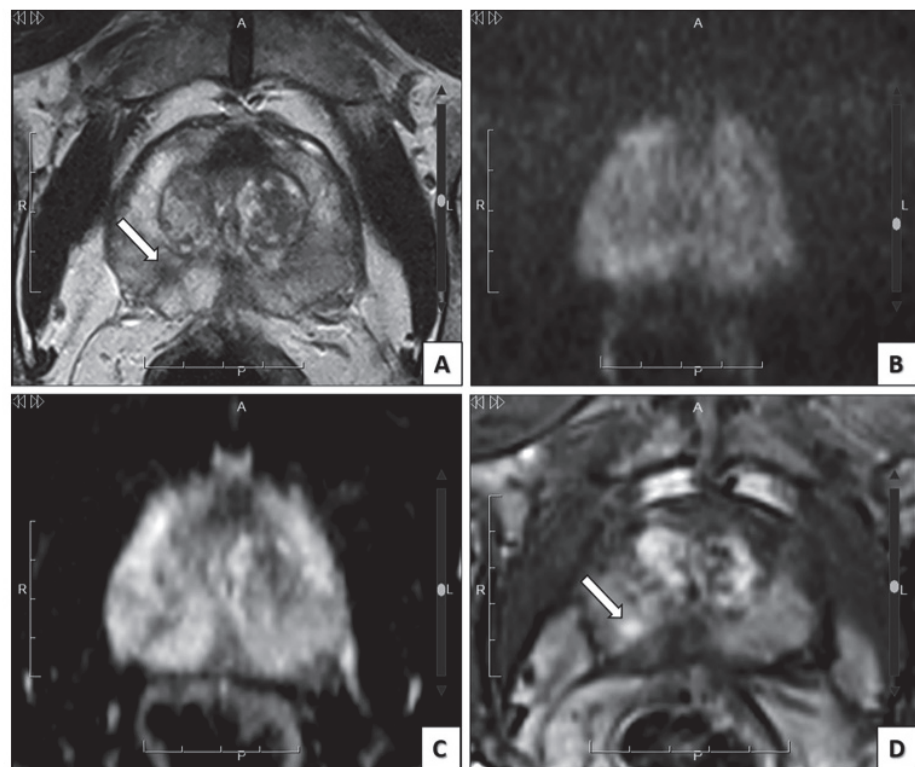
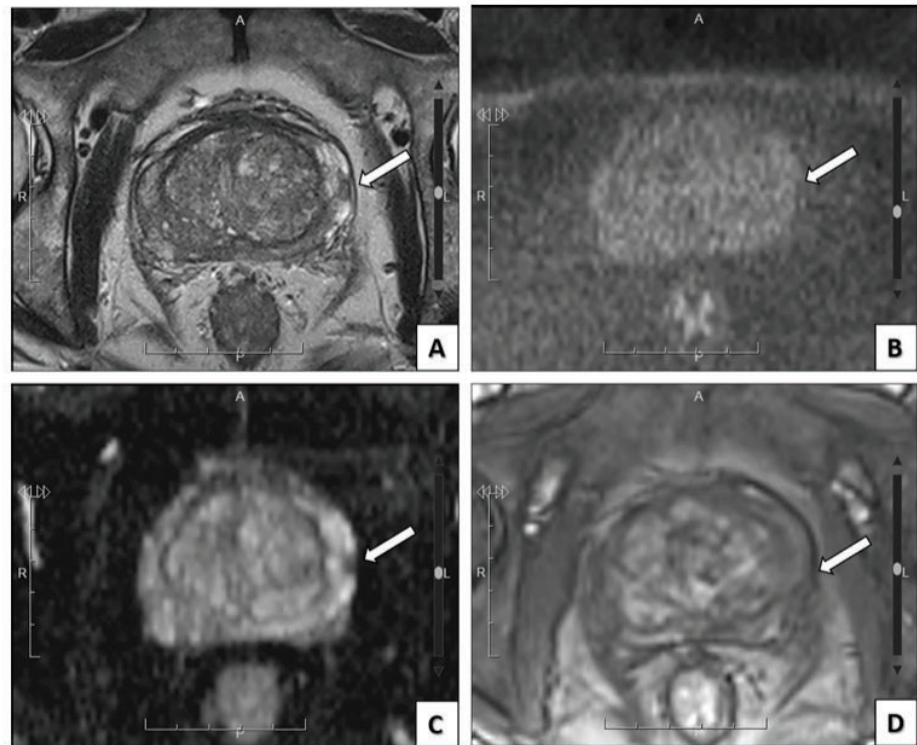


Fig. 6 PIRADS 3 lesion after DCE assessment. 69-year-old man with elevated PSA undergoing mpMRI. **a** Axial T2-WI shows a nodule of decreased T2 signal within the left peripheral zone (arrow). **b** DWI ($b1400 \text{ s/mm}^2$) and **c** the corresponding ADC map demonstrate isointensity and focal mild decreased signal (arrow), respectively, in that area, classifying the lesion as PIRADS 3. **d** Early DCE image does not show focal or early contrast enhancement, and therefore, the lesion remained classified as PIRADS 3



could be considered small, millimetric lesions may not be apparent. This is highlighted in our results where 12 lesions classified as PI-RADS 4–5 were $\leq 5\text{mm}$.

Measures aimed at reducing artifactual distortion associated with rectal gas artifacts may include but are not limited to, patient preparation and the use of endorectal coils. There is a lack of general consensus regarding patient preparation protocol, as stated in the last version of PI-RADSTM2.1. It is advised that the patient evacuates the rectum prior to the mpMRI if possible, and some type of minimal preparation enema may be beneficial [6]. However, Lim et al. [13] showed no improvement in the quality of DWI and T2-WI mpMRI images in a retrospective study of 28 patients receiving an enema prior to imaging. The use of ERC is also not deemed imperative in PI-RADSTM2.1, especially if a 3T scanner is used, as image quality without ERC may be comparable to that obtained with 1.5T with ERC. In our study, no ERC or preparation enema was used, as all the studies were performed in a 3T MR. ERC increases signal-to-noise ratio (SNR) and may be helpful in larger patients, and previous studies have reported that its use significantly improves image quality and delineation of PCa when compared with phased array body coil [14, 15]. Nevertheless, the use of an ERC may deform the gland, induce artifacts, and increase the cost and time of the examination, but most of all, it may be uncomfortable for patients.

In this line, one can postulate that DCE may be a crucial element to characterize lesions where artifacts can compromise image quality. Early studies have reported increased sensitivity of DCE for tumor localization compared with T2-WI [16, 17], while growing literature supports that the addition of DCE sequences do not show significant differences in the diagnostic accuracy or tumor detection rates [18–20]. In line with this, the use of a bpMRI without DCE has been proposed and thoroughly studied. This trend is supported by a recent meta-analysis by Woo et al. [21] that included 20 studies involving 2142 patients and concluded “that the performance of bpMRI was similar to that of mpMRI in the diagnosis of prostate cancer.” However, to our knowledge, none of these previous studies focused on the role of DCE in the presence of artifacts related to rectal gas. In our study, 44% of patients with artifacts would need DCE. Even when artifacts are mild, they may still interfere in the detection of a small, albeit clinically significant PCa.

The role of DCE is also highlighted in the presence of a PIRADS 3 lesion, which remains an equivocal lesion with variable management, ranging from a follow-up option in low-risk patients to biopsy (6). It is estimated that 6–31% of all PIRADS 3 lesions harbor a PCa [22, 23]. A systematic review by Maggi et al. [24] found a prevalence of 17.3% of PIRADS 3 cases in 28 included studies, and they concluded that the detection rate of clinically significant PCa among this group varied widely and its management remained an

Table 3 Post-contrast lesion detail

	N (%)
# Patients	90
Lesion size, mm	
Median (IQR) (<i>N</i> =90)	9.0 (7.0–14.0)
Lesion location	
Left Mid PZ Posterolateral	13 (6.5)
Left Apex PZ Posterolateral	11 (5.5)
Right Apex PZ Posteromedial	10 (5)
Left Apex PZ Posteromedial	7 (3.5)
Right Mid PZ Posterolateral	7 (3.5)
Right Mid PZ Posteromedial	7 (3.5)
Other	145 (72.5)
PZ/TZ	
PZ	81 (90)
TZ	8 (8.9)
AS	1 (1.1)
Side	
AS	1 (1.1)
Right	42 (46.7)
Left	43 (47.8)
Intermediate	3 (3.3)
Provided as 'B'	1 (1.1)
Base/Mid/Apex	
AS	1 (1.1)
Base	6 (6.7)
Middle	40 (44.9)
Apex	42 (47.2)
Posterior lesion	
AS	1 (1.1)
Posterolateral	36 (40.4)
Posteromedial	36 (40.4)
Anterior	14 (15.7)
Posterior	2 (2.2)

BP biparametric, *PZ* peripheral zone, *TZ* transitional zone, *AS* anterior stroma

unmet need. DCE may, therefore, play an important role in these cases. Our study found that the probability of being PIRADS 4–5 given that a patient had PIRADS 3 was 52%, highlighting the importance of DCE in over half of the patients. This is in agreement with a retrospective study on the role of DCE in 209 histologically proven PCa who underwent mpMRI and found that DCE was necessary to further classify 45 of these patients who received a score of DWI3 [25]. Interestingly, DCE was correct in increasing the assessment category in 68.9% of DWI3 cases. In essence, the added DCE may reduce the number of PIRADS3 diagnosis and represent a quality improvement of mpMRI [26].

Recently, a consensus statement on bpMRI in biopsy naïve men, issued by the PI-RADS Committee, highlighted

the need for prospective studies that can identify which patient groups can be successfully scanned without contrast [27]. Factors such as high-quality imaging, interpretation quality, and availability of patient recall must all be considered when considering a biparametric approach.

This study has several limitations, including its retrospective nature. It also lacked a true gold-standard histopathological correlation; nevertheless, the aim of our study was to assess how many prostates could be correctly classified with and without contrast, according to the PI-RADS classification and not its accuracy in the diagnosis of PCa.

In conclusion, bpMRI assessment of the prostate has some limitations related to the presence of artifacts or PIRADS 3 lesions in the PZ. Our results showed that artifacts were present in almost 44% of patients. However, when the DWI sequence was correctly evaluated, only 13.3% of prostates required DCE.

Funding The authors received no specific funding for this work.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval Data were analyzed retrospectively, fully anonymized, following the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its amendments. The Institutional Review Board of our hospital approved the study and waived the need for informed consent.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020 Jan;70(1):7–30.
2. Fusco R, Sansone M, Granata V, et al. A systematic review on multiparametric MR imaging in prostate cancer detection. *Infectious Agents and Cancer*. 2017 Oct 30;12(1).
3. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, et al. 2019 EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, Vol 53. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office, 2019.
4. de Visschere PJJ, Briganti A, Fütterer JJ, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. Vol. 7, *Insights into Imaging*. Springer Verlag; 2016. p. 205–14.
5. Kumar V, Bora GS, Kumar R, Jagannathan NR. Multiparametric (mp) MRI of prostate cancer. Vol. 105, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Elsevier B.V.; 2018. p. 23–40.
6. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Vol. 76, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 340–51.
7. Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ. Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment. Vol. 46, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 338–53.

8. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2015 Jun 1;275(3):772–82.
9. Ramalho J, Ramalho M. Gadolinium Deposition and Chronic Toxicity. Vol. 25, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 765–78.
10. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>
11. Caglic I, Hansen NL, Slough RA, Patterson AJ, Barrett T. Evaluating the effect of rectal distension on prostate multiparametric MRI image quality. *European Journal of Radiology*. 2017 May 1;90:174–80.
12. Dietrich O, Reiser MF, Schoenberg SO. Artifacts in 3-T MRI: Physical background and reduction strategies. *European Journal of Radiology*. 2008;65(1):29–35.
13. Lim C, Quon J, McInnes M, Shabana WM, El-Khodary M, Schieda N. Does a cleansing enema improve image quality of 3T surface coil multiparametric prostate MRI? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015 Sep 1;42(3):689–97.
14. Heijmink SWTPJ, Fütterer JJ, Hambroek T, et al. Prostate cancer: Body array versus endorectal coil MR imaging at 3T - Comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*. 2007 Jul;244(1):184–95.
15. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC, et al. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: Correlation with whole-mount histopathology. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;39(6):1443–8.
16. Fütterer JJ, Heijmink SWTPJ, Scheenen TWJ, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):449–58.
17. Girouin N, Mége-Lechevallier F, Tonina Senes A, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: Is it reasonable? *European Radiology*. 2007 Jun;17(6):1498–509.
18. Cosma I, Tennstedt-Schenk C, Winzler S, et al. The role of gadolinium in magnetic resonance imaging for early prostate cancer diagnosis: A diagnostic accuracy study. *PLoS ONE*. 2019 Dec 1;14(12).
19. de Visser P, Lumen N, Ost P, Decaestecker K, Pattyn E, Vilieirs G. Dynamic contrast-enhanced imaging has limited added value over T2-weighted imaging and diffusion-weighted imaging when using PI-RADSv2 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in patients with elevated PSA. *Clinical Radiology*. 2017 Jan 1;72(1):23–32.
20. Junker D, Steinkohl F, Fritz V, et al. Comparison of multiparametric and biparametric MRI of the prostate: are gadolinium-based contrast agents needed for routine examinations? *World Journal of Urology*. 2019 Apr 1;37(4):691–9.
21. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH, Moon MH. Head-to-head comparison between biparametric and multiparametric MRI for the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 211, *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2018. p. W226–41.
22. Auer T, Edlinger M, Bektic J, et al. Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World Journal of Urology*. 2017 May 1;35(5):687–93.
23. Roehl KA, Ann JO, Antenor V, Catalona WJ. SERIAL BIOPSY RESULTS IN PROSTATE CANCER SCREENING STUDY. 2002.
24. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 6, *European Urology Focus*. Elsevier B.V.; 2020. p. 463–78.
25. Taghipour M, Ziaei A, Alessandrino F, et al. Investigating the role of DCE-MRI, over T2 and DWI, in accurate PI-RADS v2 assessment of clinically significant peripheral zone prostate lesions as defined at radical prostatectomy. *Abdominal Radiology*. 2019 Apr 1;44(4):1520–7.
26. de Rooij M, Israël B, Tummers M, et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06929-z>
27. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, et al. PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy Naive Men with Suspected Prostate Cancer: A Narrative Review. *American Journal of Roentgenology*. 2020 Aug 19.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

DISCUSSIÓ

Respecte a l'objectiu 1: Aportació en el diagnòstic diferencial de tumors renals entre lesions benignes i malignes, específicament en la diferenciació entre CCRp i els AMLpg, amb la nostre publicació hem pogut projectar un model predictiu força precís que integra la captació del contrast a més del sexe i l'angle d'interfase de la lesió amb el parènquima (116). El model proposat permet obtenir la probabilitat que la lesió correspongui a una AMLpg i no a un CCRp.

Els AML són molt més freqüents en dones en una proporció de 4 a 1 respecte als homes (91,117) i per altre banda els CCRp són menys freqüents en dones (118). Això explica la gran proporció de dones amb AMLpg de la nostre sèrie per sobre del 90% i la baixa proporció de dones amb CCRp (20%) i explica també el seu major pes en el nostre model predictiu. En un altre estudi publicat per el Dr. Kim que buscava diferenciar els AMLpg dels CCR en general, sense centrar-se en la diferenciació en el CCRp que és morfològicament més similar, van comparar 48 AMLpg amb 359 CCR dels quals 67 eren CCRp, i també hi apareixia el sexe com a factor predictor. De fet en els seus resultats es pot observar una proporció de 8 homes respecte a 40 dones amb AML (83% dones) i de 176 homes per 183 dones amb CCR però amb una proporció de 49 homes per 18 dones (26% dones) en el subgrup de CCRp dins dels CCR i que és semblant a la observada en el nostre estudi (89).

Les lesions malignes d'origen renal tendeixen a tenir una morfologia rodona a diferència de lesions tumorals de vies que afecten al ronyó i que creixen infiltrant el parènquima renal assumint la morfologia en fava pròpia dels ronyons (119). Així, els CCR, amb la seva morfologia rodona, presenten un angle obtús amb el parènquima quan són endofítiques. Per el contrari, s'havia descrit que les lesions benignes exofítiques tenen un angle agut amb el parènquima, en forma de conus o de galeta de gelat (120). Vam explorar aquesta possible diferència entre els AMLpg i els CCRp i no només la vam trobar significativa si no que ha quedat inclosa en el nostre model

predictiu on s'introdueix l'angle que forma la lesió amb el parènquima de manera que a angles més aguts major és la probabilitat d'AMLpg. Per definir el contorn i l'angle d'interfase de les lesions focals amb la resta del parènquima la millor fase d'un estudi TC és la fase nefrogràfica i qualsevol fase amb contrast és millor que en absència de contrast, així que hi trobem un argument per considerar necessari el contrast en aquesta valoració de lesions focals sòlides renals.

D'entre els tipus de CCR, el CCRcc té una captació diferent a la resta de tipus histològics i del AMLpg (90) però la diferenciació específica entre AMLpg i CCRp no estava establerta. Els AMLpg captan precoçment el contrast i renten en fase nefrogràfica i d'equilibri però els CCRp tenen una menor captació inicial i encara que és progressiva i major en fase nefrogràfica, segueix sent menor als AML de manera que els AML presenten densitats superiors en fase nefrogràfica que els CCRp (de 128 UH de mitja per 76 UH dels CCRp segons l'estudi de Zhang (121)). Les diferències de captació entre AMLpg i CCRp existeixen en totes les fases postcontrast amb una major captació i per tant densitat dels AMLpg respecte als CCRp en totes les fases tot hi el rentat que presenten els AMLpg. Aquesta és un altra característica que es valora en el nostre model.

Altres característiques analitzades però que finalment no entren en el nostre model són la presència de vasos identificables a la lesió i la densitat basal de la lesió sense contrast. Pel que fa a la densitat en la fase sense contrast, s'ha proposat que els AMLpg tenen una densitat major que els CCRp però no ha estat així a la nostre sèrie de manera que sense contrast perdem, en els nostres casos, aquest possible tret diferencial (79,82,122,123).

De manera similar a com ho fem en el nostre article, ja havíem demostrat anteriorment la capacitat del contrast en la TC per diferenciar entre lesions renals malignes i benignes, en aquest cas, entre oncocitomes i els CCR. Vàrem crear i posteriorment vàrem validar un model similar que a més de la mida de la lesió inclou dos paràmetres relacionats amb la captació de contrast de la lesió: la diferència de

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

captació entre la fase d'equilibri i la fase sense contrast i la heterogeneïtat de la captació. Els CCR presentaven una mida major i una captació heterogènia amb major freqüència que els oncocitomes i una captació de contrast en fase d'equilibri menor que els oncocitomes (124,125).

La incidència de lesions benignes en tumors renals ressecats és major quan només s'han valorat aquestes lesions per TC i no s'han valorat amb altres proves d'imatge com la RM o amb una biòpsia prèvia segons es conclou en l'anàlisi del resultat diagnòstic histològic en 18.060 nefrectomies parcials realitzades durant 7 anys als EEUU (65). Es desprèn d'aquest anàlisi que el fet de realitzar-se la nefrectomia parcial havent-se estudiat només per TC prèvia a la cirurgia comportava un major risc de lesió benigna que qualsevol combinació entre TC, RM i biòpsia prèvia a la cirurgia. La limitació de les troballes per imatge a la TC podria ser considerada doncs una limitació del nostre estudi. En l'estudi d'una lesió focal renal es pot recórrer avui en dia a completar amb una RM amb contrast, realitzar biòpsies de la lesió o en determinats casos prendre una actitud inicial conservadora. En una TC sense contrast una lesió focal renal que és marcadament hiperdensa (>70 UH) o una lesió homogènia amb menys de 20 UH de densitat no necessiten ampliar estudi ja que corresponen a quists hemorràgics o a quists simples respectivament (126,127). Un cop valorada una lesió focal renal per TC, no hi ha consens en la necessitat de completar un estudi amb RM essent a criteri de l'uròleg decidir si té prou informació per decidir quina actitud terapèutica seguir (128). Clàssicament la valoració de les lesions renals amb TC o RM es realitza amb una doble finalitat; la d'establir la presència de greix macroscòpic propi dels AML clàssics i la d'identificar captació de contrast que indiqui la naturalesa de la lesió. Es considera una lesió quística si capta <25% i sòlida si capta més del 25% de la lesió. Per considerar que una lesió capta, ja sigui quística o sòlida, el grup d'experts de la classificació de Bosniak defineixen captació a la TC quan hi ha increment de densitat superior a 20 UH i per RM quan hi ha un augment del 15% d'intensitat de senyal RM de la fase contrastada respecte a la fase sense contrast (129,130). No obstant no existeix consens respecte el valor considerat com a vàlid per parlar de captació mitjançant TC i altres autors consideren que hi ha captació quan hi ha un increment de 15UH respecte

a la fase sense contrast de manera que una captació entre 10 i 20 UH es considera límit (131).

Per altre banda, davant d'una lesió focal renal que potencialment serà tractada quirúrgicament els uròlegs necessiten de proves d'imatge, ja sigui la TC o la RM per fer el possible estadiatge i per poder planificar correctament la cirurgia. La decisió entre una nefrectomia parcial o radical i la via laparoscòpica o oberta depèn entre d'altres de la localització de la lesió, mida, del seu component majoritari endofític o exofític, de la infiltració del si renal i via excretora que venen recollits en escales nefromètriques de risc quirúrgic com la R.E.N.A.L. que valora la mida (Radi), si es exofític (E), proximitat a la via (N de nearness), si és anterior o posterior (A) i la localització respecte a la línia polar (L) que separa als pols renals del si o terç mig del ronyó (132). Per altre banda, per evitar un sagnat incontrolat, especialment en nefrectomies parcials laparoscòpiques, es requereix un coneixement precís del número d'artèries renals i de la presència de circulació venosa colateral o anomalies vasculars o anatòmiques. Totes aquestes troballes són valorades amb més facilitat a la TC després de l'administració de contrast endovenós.

Amb la RM, i exclusivament en les troballes per RM, es pot obtenir un escala Likert de probabilitat de CCR per una lesió seguint l'algoritme diagnòstic proposat que reb el nom de clear cell likelihood score (ccLS) en anglès i que es podria traduir en escala de versemblança de cèl·lules clares per lesions focals renals (133). El ccLS valora la intensitat de les lesions en T2 però valora especialment el tipus de captació de contrast així que també és necessari el contrast, en aquest cas agent de contrast de gadolini, per a la seva valoració.

La VA és, com en la pròstata, una opció de maneig de lesions focals renals (127). Un altre alternativa a la cirurgia és l'ablació, ja sigui per radiofreqüència, microones o crioteràpia. Per evitar fer tractament de lesions benignes, previ a fer l'ablació o entrar en VA, és convenient tenir un diagnòstic histològic de la massa que s'obté per mitjà d'una biòpsia percutània. La biòpsia de lesions focals renals es pot fer de manera

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

segura i efectiva amb sensibilitats i especificitats en algunes series superiors al 98% però el seu ús és encara molt variable en part perquè no és diagnòstica en fins un 14% dels casos i presenta un baix valor predictiu negatiu del 63% fet que fa que els uròlegs percebin que no fa variar el seu abordatge terapèutic (134–137).

L'ús d'eines avançades de processament de les imatges com la radiòmica permet potencialment un diagnòstic més precís en la diferenciació i caracterització de les lesions focals renals. L'anàlisi de diferents models predictius amb les característiques per imatge d'estudis TC multifàsic amb contrast va concloure que les característiques de les imatges sense contrast permetien una millor diferenciació de l'AMLpg del CCR, que faria innecessari el contrast (138). Ara bé, les conclusions de les revisions sistemàtiques que s'han fet de la gran quantitat d'estudis que sorgeixen per la caracterització de les lesions focals renals, estudis que es realitzen generalment de manera retrospectiva i sense validació externa, no permeten encara el seu ús en la pràctica clínica habitual (139–142).

El nostre model està encara pendent de ser validat i estem en procés de validar-ho amb una segona mostra de casos de nefrectomia parcial amb diagnòstic o bé de CCRp o AMLpg realitzades després dels casos inclosos en el nostre estudi publicat i objecte d'aquesta tesi.

Respecte al segon objectiu (2): Avaluar si és prescindible l'ús del contrast en la RM en el diagnòstic del càncer de pròstata. La utilitat de la RMmp en el diagnòstic del CaP quan es compara amb el que hi havia fins ara, el diagnòstic amb biòpsies prostàtiques sistemàtiques, ja ha quedat demostrada. L'algoritme que es coneix com a "via RM" per el diagnòstic de CaP, en anglès la "MR pathway", permet destriar segons la RM a malalts que cal biopsiar dels que no seria necessari biopsiar, és a dir, aquells amb un PIRADS inferior a 3. Si es fa servir aquest algoritme es diagnostiquen un nombre similar de CaPcs, un menor número de CaP clínicament no significatius i es redueix significativament el número d'homes que es biopsien. Concretament, en una població de 1.000 homes amb un 30% de prevalença de CaP GG2 o superior, la via RM té 27

falsos negatius menys (84 vs 111) i que són en general GG2, i per altre banda dels 700 homes sense CaPcs que serien biopsiats amb la pràctica habitual, la via RM n'estalvia la biòpsia en 672 homes que són identificats correctament com a negatius (143).

Dels tres tipus de seqüència que conformen la RMmp, la seqüència dinàmica amb contrast és l'única que no és dominant en cap cas per definir el PIRADS així que, donats també els condicionants en cost i possibles efectes adversos, es planteja prescindir d'ell en determinades situacions convertint la RMmp en el que seria la RMbp quan hi hagi prou evidència dels beneficis clínic i operacionals amb estudis prospectius comparatius (144). Es podrà plantejar quan el risc de CaPcs sigui baix, com en població de cribratge o fent servir alguna calculadora de risc clínic, i quan es disposi d'imatges de qualitat, lectors de qualitat i un circuit eficaç per recitar els malalts que necessitin contrast.

Si la qualitat de les RM és bona i no hi ha artefactes, només les lesions PIRADS 3 es beneficiarien de l'ús afegit del contrast. En les RM amb PIRADS inferior a 3, que són al voltant del 30-40% en estudis de cribratge poblacional, el contrast hagués sigut prescindible ja que s'hi pot arribar valorant únicament les imatges en T2 i la difusió (143,145). De la mateixa manera, en lesions PIRADS 5 i en gran part de les PIRADS 4, la presència de captació focal de contrast no modifica el diagnòstic al que s'arriba per la valoració de la difusió i les imatges T2.

De les 200 pròstates valorades en el nostre segon estudi, més de la meitat (102 pròstates) presentaven lesions perifèriques classificades com a PIRADS 3 a zona perifèrica (15 casos) o artefactes en la seqüència de difusió i que per tant es van beneficiar de l'ús de contrast. Aquest percentatge de 51% de pròstates que es beneficien de l'estudi dinàmic amb contrast és un clar argument a favor de la RMmp i en contra de l'ús sistemàtic de la RMbp.

La discussió sobre el ús de RMbp o RMmp pot ser molt extensa. És indubtable que la qualitat de les RM ha de ser molt alta, i que convé que l'experiència i expertesa tant dels lectors com la dels tècnics que controlen l'adquisició d'imatges també sigui bona.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

Cal prendre mesures per aconseguir imatges diagnòstiques en difusió ja que com hem vist en el nostre estudi, 87 dels 200 estudis estaven artefactats, encara que fos un artefacte mínim però considerat suficient com per emmascarar un CaP (146,147). A la literatura es recomana una sèrie de mecanismes per disminuir els artefactes del gas al recte en la difusió com els ènemes de neteja o col·locar una sonda al recte però no hi ha consens i el document publicat amb la versió 2.0 del PIRADS les referenciava sense fer una recomanació específica (102). No es va tractar en el document publicat de la versió 2.1 tot esperant que es clarifiqui en la propera versió segons comenten membres del grup de treball del PIRADS (6).

Si poguéssim tenir controlat el problema tècnic i la qualitat dels estudis és bona, ens podem centrar en valorar els beneficis i desavantatges de prescindir del contrast segons la situació. En el nostre estudi, en absència d'artefactes a la seqüència de difusió, només un 13% dels estudis es beneficiaven de la valoració de la seqüència amb contrast. Aquests pacients són els que presentaven lesions PIRADS 3 perifèriques i que seguint la classificació PIRADS 2.1 es valora l'absència de captació de contrast per mantenir-los com a PIRADS 3 o s'augmenta la sospita PIRADS a 4 si presenten captació.

En el cribratge poblacional on la prevalença de la malaltia és baixa, un objectiu necessari és evitar el sobrediagnòstic i per tant el sobretractament.

Quan es planteja un cribratge poblacional, és essencial tenir present el cost de la prova que farà el cribratge, tant de la prova en si com del risc que comporta una sobrediagnòstic. D'un estudi anglès sobre els efectes del cribratge es desprèn que fent un cribratge amb PSA a 1000 persones s'evita la mort de 17 malalts però a un cost de sobrediagnòstic i sobretractament que és el de diagnosticar addicionalment a 315 malalts de CaP (97).

De fet, l'ús de la RM en el cribratge poblacional semblaria capaç de reduir un 30% la població que es biòpsia, reduiria el diagnòstic de CaP "indolents" de GG1 i mantindria o no seria inferior la detecció de CaP clínicament significatius (148,149). Si el cribratge es fes seleccionant població segons PSA i posteriorment amb RM per dirigir les

biòpsies, en comparació a la realització de biòpsies sistemàtiques, l'estratègia de biòpsia segons resultat de la RM permet diagnosticar més CaPcs (GG>1) amb 10% menys de lesions clínicament no significatives (GG1) i menor número de malalts biopsiats (150).

Els programes de cribratge encara es podrien millorar si es fan servir marcadors que semblen més sensibles que el PSA, com és el test Stockholm3, que inclou dades clíniques, genètiques i de biomarcadors i que en conjunt amb RM va tenir millor rendiment diagnòstic que el PSA amb la RM (151).

El contrast en la RMmp en població de baix risc on la prevalença pot ser del voltant del 3% augmenta la detecció de lesions de GG1, que són les que no es pretén diagnosticar en el cribratge, així que en aquest context, el seu ús és més discutible i seria més acceptable prescindir del contrast i fer servir la RMbp (148). Per altre banda, de manera similar, la RMmp podria portar a diagnosticar lesions de pronòstic pitjor al real degut al fenomen Will Rogers que descriu una paradoxa epidemiològica per la que un canvi en l'estratificació del risc modifica part de la població a altres categories canviant el pronòstic de les categories i que en el cas del CaP sorgeix per efecte de substituir la biòpsia transrectal sistemàtica per la biòpsia dirigida per RM. La capacitat de la RM de detectar dintre d'una lesió la subpoblació cel·lular de major indiferenciació, és a dir un major Gleason, que presenta una major restricció o major captació, fa que quan es realitzen biòpsies dirigides en aquell punt de la lesió, el Gleason resultant sigui major que el que donaria un mostreig aleatori de la lesió. D'aquesta manera lesions de GG2 amb Gleason 3 + 4 per un component majoritari de Gleason 3, amb biòpsies dirigides per RM allà on hi ha més Gleason 4 resultarà en un diagnòstic d'aquestes mostres de lesió GG3 per un predomini del Gleason 4 sobre el 3, el que implica teòricament un pitjor pronòstic del que correspondria en realitat en aquella lesió que és GG2 (Figura 2). És a dir, que la capacitat que té la RM de detectar focus de major desdiferenciació cel·lular paradoxalment comporta un sobrediagnòstic i un possible sobretractament de lesions de GG2 falsament classificades inicialment per biòpsia en GG3 i això s'ha vist que passa en fins una de cada 5 lesions biopsiades (152).

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

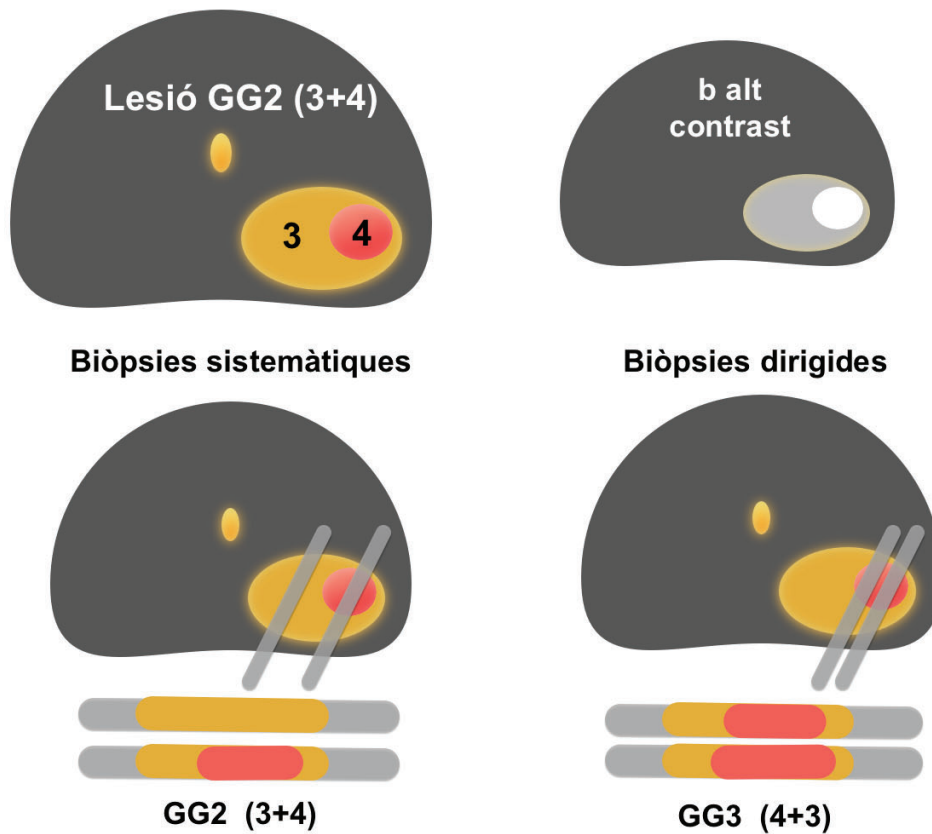


Figura 2. Fenomen de Will Rogers. Una lesió amb població majoritària cel·lular Gleason 3 amb àrees de Gleason 4. Pot manifestar signes de major sospita en les àrees de major Gleason (hiperintensitat en b alt i hipercaptació en contrast). Un mostreig sistemàtic obtindria mostra de GG2 amb alguns focus de Gleason 4. La biòpsia dirigida per les troballes RM pot portar a una sobreclassificació en GG3 per sobre mostreig de l'àrea més indiferenciada de la lesió.

Sigui per l'efecte diagnòstic addicional del contrast o per el fenomen Will Rogers, el cas és que ja hi ha estudis en que en el context de cribratge poblacional, la RMbp no és mostra inferior a la RMmp i de fet presenta un menor número de FP (153) .

En canvi, en el context d'atenció secundària com en el nostre estudi que són malalts valorats per serveis especialitzats d'urologia per simptomatologia o per elevació de marcadors (PSA) on la població que es valora amb RM per possible CaP té una prevalença més elevada del 30-40%, és a dir 10 vegades superior a la població general, el número de falsos positius és menor i convé tenir una major sensibilitat (150,154). És aquí on és més adient fer servir la RMmp i per tant seria necessari i convenient el contrast.

Recentment, com en altres àrees del diagnòstic per imatge, s'estan desenvolupant eines de intel·ligència artificial i algoritmes d'aprenentatge profund (deep learning) i aprenentatge automàtic (Machine learning) que són prometedors. En el context que ocupa aquesta tesi, ja hi ha estudis de revisió sistemàtica on es conclou que aquestes eines associades a la RM de pròstata permeten arribar a nivells diagnòstics com a mínim similars als dels radiòlegs fent servir RMbp i prescindint del contrast (155). De fet l'ús de contrast complica aquests algoritmes i per simplificar el seu desenvolupament es prefereix fer lectures de RMbp enlloc de RMmp.

La radiòmica a les imatges de la RM, és a dir l'obtenció de característiques imperceptibles a l'ull del radiòleg però valorables per ordinador, també presenten una oportunitat de millora en el diagnòstic del CaP encara que com en altres àrees del diagnòstic per imatge presenten una gran variabilitat que impedeix per ara la seva aplicació clínica (156). Si bé es poden extreure moltes variables de l'estudi dinàmic amb contrast, alguns estudis fets en radiòmica comparant RMmp i RMbp ja assenyalen que la RMbp facilita la valoració i que encara que presenta resultats diagnòstics mínimament inferiors a la RMmp, no són significativament diferents i són en tots dos casos superiors als que s'obtenen de la lectura PIRADS de manera aïllada (157,158).

Amb tot, en vista dels nostres resultats on el contrast té utilitat en més de la meitat dels casos estudiats en el nostre context d'atenció secundària i amb el que s'ha descrit i discutit, podem establir la necessitat de preservar la RMmp amb contrast per l'atenció secundària, on la prevalença del CaP en aquesta població és major, i fer servir la RMbp en un possible cribratge poblacional que idealment contempli també marcadors bioquímics com el PSA, la densitat del PSA o preferiblement normogrames més complets.

El PIRADS està pensat i dissenyat per la detecció diagnòstica de CaPcs en malalts sense tractament previ però la utilitat de la RM en la pròstata fa que el PIRADS es faci servir per indicacions no previstes inicialment com són la selecció de malalts per a entrar en VA. Tampoc està definida la necessitat del contrast en les RM realitzades per la VA, fet

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

que estem explorant amb un treball retrospectiu en marxa dels malalts en VA del nostre centre per veure en quin percentatge de casos la valoració del contrast modifica l'actitud de seguiment en els malalts en VA i explorem si la seva no valoració hagués suposat cap retràs en la indicació de tractament actiu.

En altres tumors sòlids urològics com serien el tumors de bufeta o de via excretora, el contrast hi juga un paper menys discutit. La valoració de lesions vesicals per RM, igual que es fa amb el PIRADS, s'ha proposat fer-se amb el VIRADS, on la captació de la lesió i la difusió són valorades en totes les categories amb major rellevància en les categories 4 i 5 (7). El contrast també juga un paper fonamental en el diagnòstic de lesions a la via, ja sigui amb la UroTC o la UroRM on, especialment en la UroTC, és el fet d'explorar la via després de l'administració de contrast amb excreció urinària el que defineix el prefix Uro- d'aquestes proves diagnòstiques.

LIMITACIONS DELS ESTUDIS

En el primer article senyalem una sèrie de limitacions del nostre estudi. Es tracta d'un estudi retrospectiu en el que no hi havia un protocol TC estàndard de 4 fases en tots els casos i que per tant pot limitar la potència estadística per trobar diferències d'atenuació en diferents fases. Una altre limitació de la potència estadística de l'estudi bé donada per el número limitat de lesions AMLpg amb una menor proporció de casos respecte a CCRp que en altres series, si bé podria explicar-se per que a diferència d'altres estudis, nosaltres vam fer servir un criteri d'inclusió més restrictiu per els AMLpg que no es basa en la detecció qualitativa de greix macroscòpic si no en la detecció de densitats menors a -10UH per definir un AML clàssic, amb greix. Per altre banda no s'ha valorat la mida de la lesió com a tret diferencial si no que es va valorar la relació que existia entre els dos diàmetres amb la idea de detectar diferències morfològiques pressuposant que els AMLpg tenen una morfologia allargada amb major ratio entre diàmetres que no els CCRp que són més esfèrics. Les lesions renals benignes acostumen a ser més petites que les lesions incidentals malignes i també ho

eren en el nostre estudi els AMLpg que eren de 22 mm de mitja respecte els CCRp que de mitja eren de 49 mm (124,159).

Tots dos estudis han sigut realitzats amb casos d'un sol centre, un hospital de tercer nivell. En el cas de la pròstata, la selecció de malalts va ser de manera consecutiva, sense discernir ni estratificar el risc pretest de CaP, fet que no permet valorar l'ús del contrast segons indicació clínica. Tampoc es pot obviar que el nostre estudi va ser retrospectiu i que no disposava d'una comprovació histològica de les troballes encara que l'objectiu de l'estudi no era valorar la precisió diagnòstica si no la necessitat del contrast per arribar a obtenir un PIRADS.

PERSPECTIVES FUTURES

Seguint la línia dels estudis que hem realitzat, en el moment en que redacto aquesta tesi tenim dos projectes vinculats, un amb cada article i objectiu. Tenim recollits 75 casos de nefrectomia parcial del nostre centre, posteriors als casos inclosos en el primer estudi, amb diagnòstic de CCRp o d'AMLpg i estem analitzant les imatges per validar el nostre model predictiu de manera semblant al que havíem fet amb el diagnòstic diferencial entre oncocitoma i CCR.

Per altre banda, com s'ha comentat prèviament, en les RM de la pròstata, l'ús de contrast seria més discutible i probablement prescindible en el cribratge poblacional per el CaP i encara que menys explorat, en el control de malalts en VA. La valoració de les troballes a la RM dels malalts en VA es realitza sobre les troballes presents en l'estudi previ fent servir les recomanacions PRECISE. Aquestes recomanacions no fan esmena específica sobre el paper del contrast si no que fan una valoració de les lesions i la seva evolució respecte al control previ, amb una escala de 1 a 5 on el 3 és quan no hi ha canvis, l'1 per la resolució de les troballes i 5 per una progressió conclouent. Estem analitzant retrospectivament el paper del contrast en les RM realitzades en aquests malalts en VA per CaP amb una doble lectura sense i amb contrast de les RM seriades,

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

mirant de nou si el contrast seria prescindible en aquesta valoració per RM de seguiment de la VA.

CONCLUSIONS

1. El contrast permet una millor diferenciació de lesions renals benignes de malignes, específicament entre els angiomiolipomes pobres en greix i els carcinomes de cel·lules renals de tipus papil·lar en la tomografia computeritzada.
2. El contrast és encara necessari en el diagnòstic de càncer de pròstata amb ressonància magnètica degut a la presència d'artefactes de difusió sobre la zona perifèrica prostàtica i la presència de lesions PIRADS 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0. European Society of Urogenital Radiology [Internet]. 2018 [citad 4 novembre 2022]; Disponible a: <https://www.esur.org/esur-guidelines-on-contrast-agents/>
2. Haschek, E and Lindenthal OT. Ein Beitrag zur praktischen verwerthung der photographie nach rontgen. *Wien Klin Wochenschr.* 1896;9:63-4.
3. Artico M, Spoletini M, Fumagalli L, Biagioni F, Ryskalin L, Fornai F, et al. Egas Moniz: 90 Years (1927-2017) from Cerebral Angiography. *Front Neuroanat.* 2017;11:81.
4. Nicolau C, Antunes N, Paño B, Sebastia C. Imaging Characterization of Renal Masses. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(1):1-19.
5. Nicolau C, Aldecoa I, Bunesch L, Mallofre C, Sebastia C. The Role of Contrast Agents in the Diagnosis of Renal Diseases. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015;44(4):346-59.
6. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;0232:1-12.
7. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol.* 2018;74(3):294-306.
8. Deininger S, Lusuardi L, Pallauf M, Hecht S, Forstner R, Meissnitzer M, et al. The Diagnostic Value of the Added MR Imaging of the Scrotum in the Preoperative Workup of Sonographically Indeterminate Testicular Lesions—A Retrospective Multicenter Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(15).

9. Mittal PK, Abdalla AS, Chatterjee A, Baumgarten DA, Harri PA, Patel J, et al. Spectrum of extratesticular and testicular pathologic conditions at scrotal MR imaging. *Radiographics*. 2018;38(3):806-30.
10. Vito d'Amuri F, Maestroni U, Pagnini F, Russo U, Melani E, Ziglioli F, et al. Magnetic resonance imaging of adrenal gland: state of the art. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 3):S223.
11. Nicolau C, Ripolles T. Contrast-enhanced ultrasound in abdominal imaging. *Abdom Imaging*. 2012;37(1):1-19.
12. Nicolau C, Bunesch L, Sebastia C. Renal complex cysts in adults: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2011;36(6):742-52.
13. Nicolau C, Bunesch L, Sebastia C, Salvador R. Diagnosis of bladder cancer: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2010;35(4):494-503.
14. Nicolau C, Buñesch L, Paño B, Salvador R, Ribal MJ, Mallofré C, et al. Prospective evaluation of CT indeterminate renal masses using US and contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2015;40(3):542-51.
15. Nicolau C, Bunesch L, Peri L, Salvador R, Corral JM, Mallofre C, et al. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the detection of bladder cancer. *Br J Radiol*. 2011;84(1008):1091-9.
16. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746-57.
17. Oliveira Caiafa R, Salvador Izquierdo R, Buñesch Villalba L, Sebastià Cerqueda MC, Nicolau Molina C. Manejo y diagnóstico del incidentaloma suprarrenal. *Radiologia*. 2011;53(6):516-30.
18. Luque Gálvez MP, Salvador Izquierdo R. Diagnóstico y seguimiento radiológico de la litiasis. *Arch Esp Urol*. 2017;70(1):51-70.
19. Salvador R, Luque MP, Ciudin A, Paño B, Buñesch L, Sebastia C, et al. Utilidad de la tomografía computarizada de doble energía con un programa específico para la identificación de litiasis renales de ácido úrico. *Radiologia*. 2016;58(2):120-8.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

20. Ciudin A, Luque Galvez MP, Salvador Izquierdo R, Franco de Castro A, Garcia-Cruz E, Alcover Garcia J, et al. Unenhanced CT findings can predict the development of urinary calculi in stone-free patients. *Eur Radiol.* 2012;22(9):2050-6.
21. Ciudin A, Luque MP, Salvador R, Diaconu MG, Franco A, Constantin V, et al. Abdominal computed tomography-a new tool for predicting recurrent stone disease. *J Endourol.* 2013;27(8):965-9.
22. Ciudin A, Luque Galvez MP, Salvador Izquierdo R, Diaconu MG, de Castro AF, Constantin V, et al. Validation of Randall's plaque theory using unenhanced abdominal computed tomography. *Urology.* 2013;81(2):246-9.
23. Ciudin A, Luque MP, Salvador R, Diaconu MG, Franco A, Collado-Belvis A, et al. The evolution of CT diagnosed papillae tip microcalcifications: can we predict the development of stones? *J Endourol.* 2014;28(8):1016-21.
24. Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, Gabriel H, Hammond NA, Patel T, et al. Chemical shift MR imaging of the adrenal gland: Principles, pitfalls, and applications. *Radiographics.* 2016;36(2):414-32.
25. Shetty AS, Sipe AL, Zulfiqar M, Tsai R, Raptis DA, Raptis CA, et al. In-phase and opposed-phase imaging: Applications of chemical shift and magnetic susceptibility in the chest and abdomen. *Radiographics.* 2019;39(1):115-35.
26. Almén T. Development of nonionic contrast media. *Invest Radiol.* 1985;20(1):S2-9.
27. Moos SI, van Vemde DNH, Stoker J, Bipat S. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2013;82(9):e387-99.
28. Davenport MS, Fine D, Weinreb JC. Use of intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease : Consensus Statements from the ACR and NKF. 2020;(19).

29. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: A Systematic Review and Meta-Analysis 1. *Radiology*. 2013;267.
30. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018;28(7):2845-55.
31. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol*. 2018;28(7):2856-69.
32. Calle-Toro J, Viteri B, Ballester L, García-Perdomo HA, White A, Pradhan M, et al. Risk of Acute Kidney Injury Following Contrast-enhanced CT in a Cohort of 10 407 Children and Adolescents. *Radiology*. 2023;307(1).
33. Sebastià C, Páez-Carpi A, Guillen E, Garcia-Cinca D, Poch E, Oleaga L, et al. Oral hydration compared to intravenous hydration in the prevention of post-contrast acute kidney injury in patients with chronic kidney disease stage IIIb: A phase III non-inferiority study (NICIR study). *Eur J Radiol*. 2021;136.
34. Gemery J, Idelson B, Reid S, Yucel EK, Pagan-Marin H, Ali S, et al. Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(5):1277-8.
35. Takahashi EA, Kallmes DF, Mara KC, Harmsen WS, Misra S. Nephrotoxicity of gadolinium-based contrast in the setting of renal artery intervention: retrospective analysis with 10-year follow-up. *Diagn Interv Radiol*. 2018;24(6):378-84.
36. Shellock FG, Spinazzi A. MRI safety update 2008: Part 1, MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191(4):1129-39.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

37. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000;356(9234).
38. Grobner T. Gadolinium - A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(4):1104-8.
39. Moreno-Romero JA, Segura S, Mascaró JM, Cowper SE, Julià M, Poch E, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: A case series suggesting gadolinium as a possible aetiological factor. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(4).
40. Prince MR, Zhang H, Morris M, MacGregor JL, Grossman ME, Silberzweig J, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology*. 2008;248(3).
41. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):223-30.
42. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: Relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014;270(3).
43. Olchowyc C, Cebulski K, Łasecki M, Chaber R, Olchowyc A, Kałwak K, et al. The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity-A systematic review. Vol. 12, *PLoS ONE*. 2017.
44. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;275(3):772-82.
45. Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative

- doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol.* 2014;49(10):685-90.
46. Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, et al. Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol.* 2016;51(7):447-53.
 47. Roberts DR, Lindhorst SM, Welsh CT, Maravilla KR, Herring MN, Braun KA, et al. High Levels of Gadolinium Deposition in the Skin of a Patient With Normal Renal Function. *Invest Radiol.* 2016;51(5):280-9.
 48. Maximova N, Gregori M, Zennaro F, Sonzogni A, Simeone R, Zanon D. Hepatic Gadolinium Deposition and Reversibility after Contrast Agent-enhanced MR Imaging of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Radiology.* 2016;281(2):418-26.
 49. Runge VM. Critical questions regarding gadolinium deposition in the brain and body after injections of the gadolinium-based contrast agents, safety, and clinical recommendations in consideration of the EMA's pharmacovigilance and risk assessment committee recommend. *Invest Radiol.* 2017;52(6):317-23.
 50. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans [Internet]. 2017 jul [citad 1 novembre 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans_en.pdf
 51. Quattrocchi CC, Parillo M, Spani F, Landi D, Cola G, Dianzani C, et al. Skin Thickening of the Scalp and High Signal Intensity of Dentate Nucleus in Multiple Sclerosis: Association With Linear Versus Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents Administration. *Invest Radiol.* 2023;58(3):223-30.
 52. Suh YJ, Yoon SH, Hong H, Hahn S, Kang DY, Kang HR, et al. Acute Adverse Reactions to Nonionic Iodinated Contrast Media: A Meta-Analysis. *Invest Radiol.* 2019;54(9):589-99.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

53. Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology*. 2012;264(2):414-22.
54. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 1990;175(3):621-8.
55. Long B, Chasse T, Jones JS. BET 2: Is there an association between iodine, shellfish and contrast agent allergies? Vol. 36, *Emergency Medicine Journal*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 698-9.
56. Schabelman E, Witting M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: A medical myth exposed. *Journal of Emergency Medicine*. 2010;39(5):701-7.
57. Roditi G, Khan N, van der Molen AJ, Bellin MF, Bertolotto M, Brismar T, et al. Intravenous contrast medium extravasation: systematic review and updated ESUR Contrast Media Safety Committee Guidelines. *Eur Radiol*. 2022;32(5).
58. Hwang EJ, Shin CI, Choi YH, Park CM. Frequency, outcome, and risk factors of contrast media extravasation in 142,651 intravenous contrast-enhanced CT scans. *Eur Radiol*. 2018;28(12):5368-75.
59. Schmidt K, Bau M, Merschel G, Tepe N. Anthropogenic gadolinium in tap water and in tap water-based beverages from fast-food franchises in six major cities in Germany. *Sci Total Environ*. 2019;687:1401-8.
60. Dekker HM, Stroomberg GJ, Prokop M. Tackling the increasing contamination of the water supply by iodinated contrast media. *Insights Imaging*. 2022;13(1).
61. Sengar A, Vijayanandan A. Comprehensive review on iodinated X-ray contrast media: Complete fate, occurrence, and formation of disinfection byproducts. *Sci Total Environ*. 2021;769.
62. Brünjes R, Hofmann T. Anthropogenic gadolinium in freshwater and drinking water systems. *Water Res*. 2020;182.

63. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.
64. Siegel RL, Miller KD, Fuchs MA, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
65. Kim JH, Li S, Khandwala Y, Chung KJ, Park HK, Chung BI. Association of Prevalence of Benign Pathologic Findings after Partial Nephrectomy with Preoperative Imaging Patterns in the United States from 2007 to 2014. *JAMA Surg.* 2019;154(3):225-31.
66. Sebastià C, Corominas D, Musquera M, Paño B, Ajami T, Nicolau C. Active surveillance of small renal masses. *Insights Imaging.* 2020;11(1):63.
67. Finelli A, Ismaila N, Bro B, Durack J, Eggen S, Evans A, et al. Management of small renal masses: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(6):668-80.
68. Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Bex A, Capitanio U, Giles RH, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Internet]. Edn. 2023. Arnhem, The Netherlands.: EAU Guidelines Office; 2023 [citad 9 març 2023]. Disponible a: <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>
69. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology.* Elsevier B.V.; 2022.
70. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
71. Reuter VE. The Pathology of Renal Epithelial Neoplasms. *Semin Oncol.* 2006;33(5):534-43.
72. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2763-71.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

73. Klatte T, Han K ryu, Said JW, Böhm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 26(6):604-9.
74. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI Features of Renal Oncocytoma and Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Roentgenology.* 2010;195(6):W421-7.
75. Tabourin T, Pinar U, Parra J, Vaessen C, Bensalah CK, Audenet F, et al. Impact of Renal Cell Carcinoma Histological Variants on Recurrence After Partial Nephrectomy: A Multi-Institutional, Prospective Study (UROCCR Study 82). *Ann Surg Oncol.* 2022;29(11):7218-28.
76. Rodger FE, Brown K, Leung S, Coode-Bate J, Armitage J, Warren A, et al. Real world outcomes of biopsy-proven oncocytic neoplasm of the kidney managed by surveillance. *BJUI Compass.* 2022;3(4):291-7.
77. Fujii Y, Komai Y, Saito K, Iimura Y, Yonese J, Kawakami S, et al. Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients. *Urology.* 2008;72(3):598-602.
78. Song S, Park BK, Park JJ. New radiologic classification of renal angiomyolipomas. *Eur J Radiol.* 2016;85(10):1835-42.
79. Jeong CJ, Park BK, Park JJ, Kim CK. Unenhanced CT and MRI parameters that can be used to reliably predict fat-invisible angiomyolipoma. *American Journal of Roentgenology.* 2016;206(2):340-7.
80. Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, et al. Angiomyolipoma with Minimal Fat: Can It Be Differentiated from Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Using Standard MR Techniques? *Radiology.* 2012;265(2):468-77.
81. Ferré R, Cornelis F, Verkarre V, Eiss D, Correas JM, Grenier N, et al. Double-echo gradient chemical shift MR imaging fails to differentiate minimal fat renal angiomyolipomas from other homogeneous solid renal tumors. *Eur J Radiol.* 2015;84(3):360-5.

82. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: A radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging*. 2014;39(3):588-604.
83. Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol*. 2016;195(4 Pt 1):834-46.
84. Murray TE, Lee MJ. Are We Overtreating Renal Angiomyolipoma: A Review of the Literature and Assessment of Contemporary Management and Follow-Up Strategies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(4):525-36.
85. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):111-9.
86. Hatano T, Egawa S. Renal angiomyolipoma with tuberous sclerosis complex: How it differs from sporadic angiomyolipoma in both management and care. *Asian J Surg*. 2020;43(10):967-72.
87. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol*. 1 maig 2006;49(5):798-805.
88. Lee-Felker SA, Felker ER, Tan N, Margolis DJA, Young JR, Sayre J, et al. Qualitative and quantitative MDCT features for differentiating clear cell renal cell carcinoma from other solid renal cortical masses. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(5):W516-24.
89. Kim M hyun, Lee J, Cho G, Cho KS, Kim J, Kim JK. MDCT-based scoring system for differentiating angiomyolipoma with minimal fat from renal cell carcinoma. *Acta radiol*. 2013;54(10):1201-9.
90. Kim SH, Kim CS, Kim MJ, Cho JY, Cho SH. Differentiation of clear cell renal cell carcinoma from other subtypes and fat-poor angiomyolipoma by use of quantitative enhancement measurement during three-phase MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2016;206(1):W21-8.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

91. Zhang YYY, Luo S, Liu Y, Xu RTT. Angiomyolipoma with minimal fat: Differentiation from papillary renal cell carcinoma by helical CT. *Clin Radiol.* abril 2013;68(4):365-70.
92. Yang CW, Shen SH, Chang YH, Chung HJ, Wang JH, Lin ATL, et al. Are there useful CT features to differentiate renal cell carcinoma from lipid-poor renal angiomyolipoma? *American Journal of Roentgenology.* 2013;201(5):1017-28.
93. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
94. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749-57.
95. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS.* 2016;124(6):433-5.
96. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023;
97. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):43-51.
98. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet.* 2017;389(10071):815-22.
99. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(19):1767-77.
100. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. EAU EANM ESTRO ESUR ISUP SIOG Guidelines on Prostate Cancer

[Internet]. 2022 [citat 21 febrer 2023]. Disponible a:
<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

101. European Health Union: new approach on cancer screening [Internet]. [citat 24 febrer 2023]. Disponible a:
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_7548
102. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1):16-40.
103. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, et al. Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology.* 2020;296(1):76-84.
104. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSV2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSV2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(4):847-54.
105. Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSV2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(2):256.
106. Park KJ, Choi SH, Kim M hyun, Kim JK, Jeong IG. Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1 for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2021;54(1):103-12.
107. Caglic I, Hansen NL, Slough RA, Patterson AJ, Barrett T. Evaluating the effect of rectal distension on prostate multiparametric MRI image quality. *Eur J Radiol.* 2017;90:174-80.
108. Arnoldner MA, Polanec SH, Lazar M, Noori Khadjavi S, Clauser P, Pötsch N, et al. Rectal preparation significantly improves prostate imaging quality: Assessment of the PI-QUAL score with visual grading characteristics. *Eur J Radiol.* 2022;147:110145.

109. Lim C, Quon J, McInnes M, Shabana WM, El-Khodary M, Schieda N. Does a cleansing enema improve image quality of 3T surface coil multiparametric prostate MRI? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;42(3):689-97.
110. Coskun M, Mehralivand S, Shih JH, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, et al. Impact of bowel preparation with Fleet's™ enema on prostate MRI quality. *Abdominal Radiology*. 2020;45(12):4252-9.
111. Vilanova JC, Catalá-Sventetzky V, Hernández-Mancera J. Resonancia magnética en la detección, estadificación y seguimiento del cáncer de próstata: síntesis de las guías PI-RADS v2.1, MET-RADS, PRECISE y PI-RR. *Radiologia*. 2023;
112. Gaur S, Turkbey B. Prostate MR Imaging for Posttreatment Evaluation and Recurrence. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(2):263-75.
113. Sánchez N, Valduvieto I, Ribal MJ, Campos F, Casas F, Nicolau C, et al. Utilidad diagnóstica e impacto terapéutico de la PET/TC con [18F]F-Fluormetilcolina en la recidiva bioquímica del cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;39(5):284-91.
114. Panebianco V, Villeirs G, Weinreb JC, Turkbey BI, Margolis DJ, Richenberg J, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging for Local Recurrence Reporting (PI-RR): International Consensus -based Guidelines on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Recurrence after Radiation Therapy and Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):868-76.
115. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, 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*. 2017;71(4):648-55.
116. Salvador R, Sebastià M, Cárdenas G, Páez-Carpio A, Paño B, Solé M, et al. CT differentiation of fat-poor angiomyolipomas from papillary renal cell carcinomas: development of a predictive model. *Abdominal Radiology*. 2021;46(7):3280-7.

117. Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, Finelli A, Manickavachagam K, Legere L, et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4 cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol.* 2016;70(1):85-90.
118. Qu Y, Chen H, Gu W, Gu C, Zhang H, Xu J, et al. Age-Dependent Association between Sex and Renal Cell Carcinoma Mortality: a Population-Based Analysis. *Sci Rep.* 2015;5(1):9160.
119. Dyer R, DiSantis DJ, McClennan BL. Simplified Imaging Approach for Evaluation of the Solid Renal Mass in Adults. *Radiology.* 2008;247(2):331-43.
120. Verma SK, Mitchell DG, Yang R, Roth CG, O’Kane P, Verma M, et al. Exophytic renal masses: angular interface with renal parenchyma for distinguishing benign from malignant lesions at MR imaging. *Radiology.* 2010;255(2):501-7.
121. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P, et al. Solid Renal Cortical Tumors: Differentiation with CT. *Radiology.* 2007;244(2):494-504.
122. Schieda N, Hodgdon T, El-Khodary M, Flood TA, McInnes MDF. Unenhanced CT for the diagnosis of minimal-fat renal angiomyolipoma. *American Journal of Roentgenology.* 2014;203(6):1236-41.
123. Hakim SW, Schieda N, Hodgdon T, McInnes MDF, Dilauro M, Flood TA. Angiomyolipoma (AML) without visible fat: Ultrasound, CT and MR imaging features with pathological correlation. *Eur Radiol.* 2016;26(2):592-600.
124. Paño B, Macías N, Salvador R, Torres F, Buñesch L, Sebastià C, et al. Usefulness of MDCT to Differentiate Between Renal Cell Carcinoma and Oncocytoma: Development of a Predictive Model. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(4):764-74.
125. Paño B, Soler A, Goldman DA, Salvador R, Buñesch L, Sebastià C, et al. Usefulness of multidetector computed tomography to differentiate between renal cell carcinoma and oncocytoma. A model validation. *Br J Radiol.* 2020;93(1115):20200064.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

126. Silverman SG, Israel GM, Trinh QD. Incompletely characterized incidental renal masses: Emerging data support conservative management. *Radiology*. 2015;275(1):28-42.
127. Schieda N, Krishna S, Pedrosa I, Kaffenberger SD, Davenport MS, Silverman SG. Active Surveillance of Renal Masses: The Role of Radiology. *Radiology*. 2022;302(1):11-24.
128. Campbell SC, Uzzo RG, Karam JA, Chang SS, Clark PE, Souter L. Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-up: AUA Guideline: Part II. *J Urol*. 1 agost 2021;206(2):209-18.
129. Krishna S, Schieda N, Pedrosa I, Hindman N, Baroni RH, Silverman SG, et al. Update on MRI of Cystic Renal Masses Including Bosniak Version 2019. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(2):341-56.
130. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475-88.
131. Wang ZJ, Westphalen AC, Zagoria RJ. CT and MRI of small renal masses. *Br J Radiol*. 2018;91(1087).
132. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182(3):844-53.
133. Pedrosa I, Cadeddu JA. How We Do It: Managing the Indeterminate Renal Mass with the MRI Clear Cell Likelihood Score. *Radiology*. 2022;302(2):256-69.
134. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol*. 2016;69(4):660-73.
135. Ali SN, Tano Z, Landman J. The Changing Role of Renal Mass Biopsy. *Urologic Clinics of North America*. 2023;50(2):217-25.
136. Patel HD, Johnson MH, Pierorazio PM, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Diagnostic accuracy and risks of biopsy in the diagnosis of a renal mass

suspicious for localized renal cell carcinoma: Systematic review of the literature. *Journal of Urology*. 2016;195(5):1340-7.

137. Richard PO, Martin L, Lavallée LT, Violette PD, Komisarenko M, Evans AJ, et al. Identifying the use and barriers to the adoption of renal tumour biopsy in the management of small renal masses. *Can Urol Assoc J*. 2018;12(8):260-6.
138. Yang R, Wu J, Sun L, Lai S, Xu Y, Liu X, et al. Radiomics of small renal masses on multiphase CT: accuracy of machine learning-based classification models for the differentiation of renal cell carcinoma and angiomyolipoma without visible fat. *Eur Radiol*. 2020;30(2):1254-63.
139. Kuusk T, Neves JB, Tran M, Bex A. Radiomics to better characterize small renal masses. *World J Urol*. 2021;39(8):2861-8.
140. Jian L, Liu Y, Xie Y, Jiang S, Ye M, Lin H. MRI-Based Radiomics and Urine Creatinine for the Differentiation of Renal Angiomyolipoma With Minimal Fat From Renal Cell Carcinoma: A Preliminary Study. *Front Oncol*. 2022;12.
141. Stanzione A, Cuocolo R, Uggà L, Verde F, Romeo V, Brunetti A, et al. Oncologic Imaging and Radiomics: A Walkthrough Review of Methodological Challenges. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19).
142. Kocak B, Durmaz ES, Erdim C, Ates E, Kaya OK, Kilickesmez O. Radiomics of Renal Masses: Systematic Review of Reproducibility and Validation Strategies. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(1):129-36.
143. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(4).
144. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, Haider MA, Macura KJ, Margolis DJA, et al. PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy-Naive Men With Suspected Prostate Cancer: Narrative Review. *American Journal of Roentgenology*. 2021;216(1):3-19.

Paper del contrast radiològic en la valoració de tumors sòlids urològics

145. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;76(3):284-303.
146. Barrett T, de Rooij M, Giganti F, Allen C, Barentsz JO, Padhani AR. Quality checkpoints in the MRI-directed prostate cancer diagnostic pathway. *Nat Rev Urol.* 2023;20(1):9-22.
147. de Rooij M, Israël B, Tummers M, Ahmed HU, Barrett T, Giganti F, et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. *Eur Radiol.* 2020;30(10):5404.
148. Nam R, Patel C, Milot L, Hird A, Wallis C, MacInnis P, et al. Prostate MRI versus PSA screening for prostate cancer detection (the MVP Study): a randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2022;12(11):e059482.
149. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019;75(4):570-8.
150. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(10):908-20.
151. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1240-9.
152. Bass EJ, Orczyk C, Grey A, Freeman A, Jameson C, Punwani S, et al. Targeted biopsy of the prostate: does this result in improvement in detection of high-grade cancer or the occurrence of the Will Rogers phenomenon? *BJU Int.* 2019;124(4):643-8.

153. Wallström J, Geterud K, Kohestani K, Maier SE, Månsson M, Pihl CG, et al. Bi- or multiparametric MRI in a sequential screening program for prostate cancer with PSA followed by MRI? Results from the Göteborg prostate cancer screening 2 trial. *Eur Radiol.* 2021;31(11):8692.
154. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):534-42.
155. Michaely HJ, Aringhieri G, Cioni D, Neri E. Current Value of Biparametric Prostate MRI with Machine-Learning or Deep-Learning in the Detection, Grading, and Characterization of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Diagnostics.* 2022;12(4).
156. Chiacchio G, Castellani D, Nedbal C, De Stefano V, Brocca C, Tramanzoli P, et al. Radiomics vs radiologist in prostate cancer. Results from a systematic review. *World J Urol.* 2023;
157. Wallström J, Geterud K, Kohestani K, Maier SE, Månsson M, Pihl CG, et al. Bi- or multiparametric MRI in a sequential screening program for prostate cancer with PSA followed by MRI? Results from the Göteborg prostate cancer screening 2 trial. *Eur Radiol.* 2021;31(11):8692-702.
158. Chen T, Zhang Z, Tan S, Zhang Y, Wei C, Wang S, et al. MRI Based Radiomics Compared With the PI-RADS V2.1 in the Prediction of Clinically Significant Prostate Cancer: Biparametric vs Multiparametric MRI. *Front Oncol.* 2022;11.
159. Takahashi N, Leng S, Kitajima K, Gomez-Cardona D, Thapa P, Carter RE, et al. Small (< 4 cm) renal masses: Differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma using unenhanced and contrast-enhanced CT. *American Journal of Roentgenology.* 2015;205(6):1194-202.

