

Protocolo de tamizaje de cáncer de próstata por resonancia magnética multiparamétrica en el hombre.

Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo.

Dr. Manuel Celestino Almeida Frutos.

Dr. Rene Millares López.

Clínica Central Cira García. La Habana. Cuba.

Resumen:

La arquitectura glandular prostática es reemplazada por células cancerosas (como lesiones focales de baja intensidad en T2) o inflamatorias, produciendo barreras al movimiento del agua, que pueden ser estudiadas con resonancia magnética potenciada en difusión y corrimientos bioquímicos del metabolismo del hidrógeno. Para evaluar el aporte de estas secuencias en el estudio de las lesiones dudosas de malignidad en la próstata, realizamos estudio retrospectivo descriptivo y comparativo, utilizando DWI/Mapa ADC y espectroscopia unida a secuencias anatómicas de rutina en 21 pacientes atendidos en el servicio de Imagenología, de la clínica central Cira García, con tacto rectal patológico o dudoso de malignidad y todos con antígeno prostático elevado relacionando estos con los resultados anatomo patológicos de las biopsias, en el periodo de tiempo comprendido de Julio del 2018 hasta la fecha . Los hallazgos funcionales de la resonancia magnética de próstata son prometedores, lo que sugiere que el estudio cuantitativo del mapa ADC es indispensable en el estudio de la patología prostática por esta técnica, contribuyendo al diagnóstico y localización del cáncer, pudiendo dirigirse la biopsia hacia esa zona sobre todo en pacientes con PSA elevados o biopsias previas negativas. Esta técnica sumada a otras técnicas como la espectroscopia con aumento de los picos Colina/Creatina/ y Citrato hacen una técnica de imagen altamente sensible, no invasiva en

la correcta evaluación de las lesiones focales de la próstata sugestiva de malignidad. Puede insertarse esta como técnica de tamizaje en los programas de atención al adulto mayor en nuestra clínica.

Palabras Claves: Cáncer de próstata; Resonancia magnética multiparamétrica; Tamizaje; Prostate Cancer; Multiparametric Resonance; Screening.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más frecuente en el sexo masculino y ha ido aumentando pero con una evolución más lenta que otros. Según las proyecciones, seguirá aumentando la incidencia a nivel mundial, tal vez por el aumento de la esperanza de vida, la mejora en las técnicas de diagnóstico y la mayor colaboración de la población para el diagnóstico precoz ¹. Aproximadamente un 30% de los hombres de más de 50 años, más de la mitad de los hombres mayores de 60 años y casi todos los mayores de 90 años tienen algunas células cancerosas. En Cuba, se observa un incremento de la incidencia del CP, incluso, en los hombres menores de 40 años de edad ^{2,3,4} Según el anuario nacional de salud del año 2019, la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en Cuba fue de 163,7 fallecidos por 100 000 habitantes en el grupo etáreo de 60 a 79 años y de 880 fallecidos en el grupo de más de 80 años, para una tasa total de 56,2 dentro de la mortalidad por tumores malignos según localización y grupos de edades, ocupando el segundo lugar, solamente antecedido por el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón con una tasa de 61 fallecidos por 100 000 habitantes. ⁵

El CP es una enfermedad de histología única, con una marcada heterogeneidad clínica, desde una enfermedad sin repercusión clínica hasta una enfermedad que causa la muerte con rapidez. Tiene alta incidencia (es el tumor maligno más frecuente en varones); de lento crecimiento (se

estima que un cáncer localizado tarda más de cinco años en metastatizar y más de diez en determinar la muerte) y elevada respuesta al tratamiento hormonal, incluso en etapas avanzadas.
6,7

El screening estándar se basaba en la realización del tacto rectal más la solicitud en sangre periférica del antígeno específico de la próstata (PSA). Hasta el 2018 las Guías Europeas de Urología recomendaban la realización de la biopsia estándar transrectal tras un screening positivo en pacientes sin biopsia previa. La técnica estándar de muestreo aleatorio presenta un elevado porcentaje de falsos negativos en la detección de tumores significativos. En la última década el uso de la resonancia magnética multiparamétrica (RM-mp) ha demostrado detectar mayor porcentaje de tumores prostáticos significativos y menor tasa de insignificantes, asociada también a una disminución de biopsias prostáticas innecesarias ⁸

La Imagenología cumple un rol fundamental en el manejo de los pacientes oncológicos, inicialmente para diagnosticar la enfermedad, y una vez confirmada ésta por medio de histología, para etapificar su extensión, lo que permite escoger la terapia más eficaz de acuerdo a cada caso, o eventualmente, preferir un manejo paliativo de los síntomas. De igual manera, las imágenes son hoy ampliamente usadas para monitorizar y medir la respuesta al tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia. De ahí que el empleo de esta tecnología de punta instalada, deba insertarse como protocolo en el diagnóstico temprano de este tipo de cáncer en los programas de chequeos a hombres en nuestra clínica como una excelente posibilidad diagnóstica no invasiva y de alta sensibilidad.

OBJETIVOS

Objetivo General.

1. Proponer insertar tamizaje (screening) de cáncer de próstata con la tecnología de punta instalada en la clínica (resonancia magnética multiparamétrica) dentro del programa de chequeo al hombre.

Objetivos Específico:

1. Relacionar los valores cuantitativos de la Difusión DWI / Mapa ADC, con los resultados de las biopsias prostáticas realizadas.
2. Relacionar los valores cuantitativos de los picos Colina/creatina y Citrato que se derivan de la espectroscopia por resonancia magnética, con los resultados de las biopsias prostáticas.
3. Análisis del aporte económico de un estudio de resonancia de próstata en el manejo del protocolo de la patología prostática, sugestiva de malignidad.

METODOLOGIA.

En la Clínica Central Cira García, fue instalado un Resonador de Alto campo, de 1.5 Tesla, en el año 2018, realizándose la primera Resonancia Multiparamétrica (RM-mp) de próstata, el 30 de Julio de ese mismo año. Luego de 4 años de explotación con esta tecnología en distintos diagnósticos a nivel de diferentes órganos o sistemas de órganos de nuestra anatomía, se decidió realizar un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo, este último en aquellos casos donde se obtuvieron las imágenes anatómicas y funcionales de la glándula prostática y los resultados anatomo patológicos de las biopsias realizadas en los distintos cuadrantes.

El universo estuvo constituida por un universo de 56 pacientes, comprendidos desde Julio del 2018 hasta la fecha, estudiados en la sección de resonancia magnética multiparamétrica del servicio de Imagenología, de la Clínica Central Cira García, a los que se les realizaron resonancias multiparamétrica de próstata, ante sospecha de malignidad prostática, ya sea por tactos rectales positivos o dudosos, así como por alteraciones de los resultados de los antígenos prostáticos, unido a el cuadro clínico de estos pacientes. De ellos fueron atendidos 27 pacientes extranjeros y 29 pacientes cubanos, que fueron remitidos por dudas diagnósticas o por movimiento de los resultados del PSA, antes o posterior a tratamiento oncoespecífico. La

muestra estuvo constituida por 21 pacientes, donde logramos relacionar los hallazgos encontrados en la resonancia Multiparamétrica con los resultados de las biopsias prostáticas.

Se utilizó un equipo de resonancia Magnética Multiparamétrica, modelo Aera, con un imagen de 1.5T, de la firma SIEMENS, sin la administración de contraste paramagnético. Se utilizaron bobina de abdomen y se practicó protocolo de imagen con las técnicas y secuencias que a continuación relacionamos:

Secuencias anatómicas:

SE T2 Axial, Coronal y Sagital, SE T1 Axial para nódulos.

Secuencias Funcionales:

DWI, con valores de Bo 50, Bo 400 y Bo 1000, Mapa ADC, Espectroscopia multi voxel CSI 135.

El proceso de evaluación se realizó en estación ubicada para post proceso con pantalla calibrada en escala de grises y software actualizados por la firma SIEMENS, sobre plataforma Symgo.

La técnica de *difusión por resonancia magnética (diffusion weighted imaging-DWI)*, En las secuencias de difusión, el contraste de la imagen depende de las diferencias de movimiento de las moléculas de agua contenidas en el interior de los tejidos. Por lo tanto, tejidos o estructuras que presentan moléculas de agua en libre movimiento demostrarán hallazgos en RM diferentes a los observados en aquellos que contienen moléculas de agua con movimiento limitado o restringido (como ocurre en los tumores con gran multiplicación celular, o tejidos con detritus en su interior.⁹

La *espectroscopia por resonancia magnética (espectro-RM o ERM)* es un estudio de corrimiento bioquímico del Hidrógeno. Los metabolitos estudiados en el cáncer de próstata son el citrato y la colina.

A los resultados obtenidos, se determinaron no solo las frecuencias absolutas, sino también las secuencias relativas expresadas en porcentos.

Definiciones operacionales:

Se consideraron volúmenes glandulares

Pequeña: Cuando la glándula mide menos de 42,8 mm³, Mediana: Cuando la glándula mide, más de 42,8mm y menos 91,1 mm³, Grande: cuando la glándula mide más de 91,1mm³

Se consideró ADC promedio menor a 1000 mm sugestivo de malignidad y mayor de 1000 sugestivo de lesión de bajo grado o lesión benigna. De igual manera DWI por encima de 1000 mm malignas e inferiores benignas.

Valores de los Picos de Colina, Creatina y Citrato elevados y normales, así como la relación interpico, aumentada, moderada y disminuida, se tuvieron en cuenta los criterios de Jung .*Scores del 1 al 3*: Como lesión de bajo grado o benigna. Y *Scores 4 y 5*: Como lesiones potencialmente malignas.

RESULTADOS.

En la Tabla I y Gráfico I, se puede observar la topografía de las lesiones sospechosas de malignidad estudiadas, el mayor número de lesiones evaluadas se encontraban localizadas en la zona periférica, con predominio en horas 5, 6 y 7, zona esta donde asienta el 75% de las neoplasias de próstata. Solo EN dos pacientes se encontraron lesiones múltiples sospechosas de malignidad, el resto mostraban lesiones nodulares únicas.

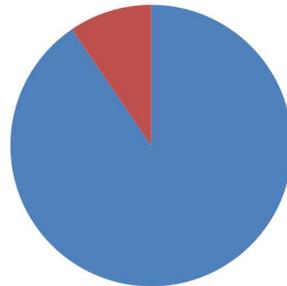
Tabla I. Localización glandular topográfica de las lesiones diagnosticadas en zonas y hora:

Localización en zonas	Localización horaria
Periférico Medial Hora 6h	3
Periférica Medial Hora 5h, 6h y 7h	4
Periférico derecho Hora 7h y 8h	6
Periférica Hora 4h y 5h	3
Zona de transición anterior derecha	2

Zona de transición anterior/posterior izquierda	2
Zona de Transición y Central ambos lóbulos	2

Gráfico I:

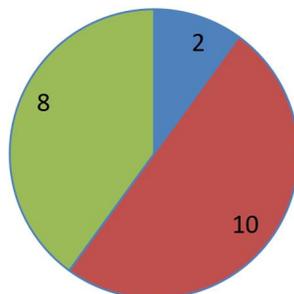
Número de lesiones por pacientes estudiados



- única 19 ptes
- múltiples 2 ptes

En el gráfico II se representó el volumen glandular estudiado, donde pudimos ver que en nuestra casuística los volúmenes medianos predominaron en comparación con glándulas aumentadas o disminuidas en tamaño. Se reportaron 6 casos que mostraron adenocarcinomas en glándulas hiperplásicas de gran tamaño.

Volúmenes



- Pequeño tamaño
- Medianos tamaños
- Gran Tamaño

Gráfico II: Volumen glandular.

En las tablas II y III se relacionan los valores de la cuantificación del coeficiente de difusión aparente mapa ADC resultante de la restricción al movimiento libre del agua en las glándulas prostáticas estudiadas DWI. EL ADC bajo se encontraron en glándulas con aumento de su densidad celular, aunque no es patognomónico de cáncer, ya que se puede ver en procesos inflamatorios y neoplásicas de tipo intra epitelial prostática. En nuestra serie se evidenció que los resultados de las 16 biopsias con neoplasia tipo adenocarcinoma en cualquiera de los grados de la clasificación de Gleason mostraban ADC inferiores a $1000\mu\text{m}^2$. Por lo general todos los adenocarcinomas restringen la difusión, mostrando valores más bajos aquellos que tenían Gleason altos, es de señalar que tuvimos dos casos con prostatitis que de igual manera restringen la difusión pero con cifras no tan bajas como la de los adenocarcinoma, o sea siempre alrededor de entre 900 o 1000. Al aumentar la potencia del campo magnético por encima de 800, se observó una mayor sensibilidad para evaluar restricción en DWI.

Al comparar los valores del mapa ADC de las zonas con lesión focal y las zonas sin lesión se obtuvieron diferencias tanto para el mapa ADC promedio, como para la DWI. Al comparar los valores del ADC en pacientes con cáncer entre la zona central y en la zona periférica, no se obtuvieron valores significativos para el ADC promedio.

El cáncer de próstata clínicamente significativo mostró valores más bajos de ADC en comparación con el cáncer no significativo¹³, por tanto El cálculo del ADC es útil en la detección y la determinación de la agresividad tumoral.¹¹

Tabla II. Relación entre los valores del ADC promedio a $1000\mu\text{m}^2$ y la biopsia prostática.

ADC promedio	Biopsia +	Biopsia -	Total
ADC Promedio +1000		3	3
ADC Promedio -1000	16	2	18

Total	16	5	21
-------	----	---	----

Al relacionar los hallazgos de nódulos hipointensos identificados en T2 y con restricción en DWI como criterio de malignidad, resultaron ser sospechoso de malignidad 18 pacientes, cuando se consideró la interpretación conjunta T2/DWI y ADC, se encontraron entonces un total 16 casos sospechosos, dos de ellos con biopsia diagnóstica de prostatitis, dado que no mostraban valores tan bajos como en los pacientes con adenocarcinomas de alto grado, Para una alta sensibilidad y alto valor predictivo positivo, como se muestra en la tabla IV. Similares hallazgos muestra la tabla V, aunque con sensibilidad y VPP más altos. Lo que al combinar las dos secuencias funcionales mejoran grandemente el diagnóstico confirmativo de tener un cáncer de próstata.

Tabla III. Relación entre los valores de la DWI promedio a 1000Mm² y la biopsia prostática

DWI	Biopsia +	Biopsia -	Total
DWI +1000	16	2	18
DWI -1000		3	3
Total	16	5	21

Nota: 3 Casos no mostraron restricción a la difusión y coincidieron con Hiperplasias benignas prostáticas.

Aunque en la literatura consultada se recoge, referencias a que para obtener una clara diferenciación entre el tejido no neoplásico y neoplásico se requiere al menos de un valor de b alto de difusión, que en el PI-RADS v2 se estableció como mínimo de 1.400.(12). En nuestra casuística con valores de Bo de 1000 se obtienen también excelentes resultados, como se puede observar en la tabla III.

Tabla IV: Relación entre el criterio de la lesión focal en T2/DWI y la biopsia prostática.

Hallazgos de Resonancia	Biopsia +	Biopsia -	Total
Reporte Positivo de malignidad	15	3	18

Reporte Negativo de malignidad	1	2	3
Total	16	5	21

Sensibilidad: 93,75%, Especificidad: 40%, VPP: 83,3%, VPN: 100%.

La zona periférica de la glándula prostática tiene altas concentraciones de Zinc en condiciones fisiológicas. El Zinc inhibe el paso del citrato a docitrato en el ciclo de Krebs. En consecuencia, la próstata almacena altas concentraciones de Citrato (Ci) en los ductos glandulares. Los niveles de Ci, no sufren variaciones con la edad, lo que los convierte en excelentes marcadores del tejido prostático normal.¹⁴

El Ci se asocia a la presencia de tejido epitelial glandular normal. El 75% del tejido se encuentra en la zona periférica, que es donde se localiza el 70% de los tumores. Tiene este un valor más limitado en la región de transición y central.¹⁴

La Colina (Cho), aumenta debido a la densidad y a la proliferación celular. En cambio el Ci disminuye por disminución del Zinc y por ende disminución en la producción de Ci, también debido a la invasión tumoral de los ductos glandulares, donde se acumula el Ci y compromete su almacenamiento.¹⁴

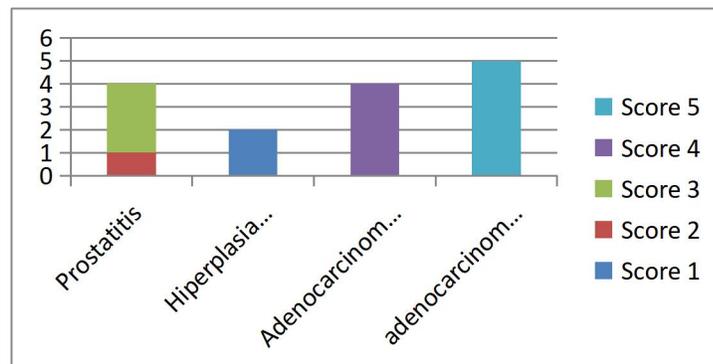
Los pacientes con Adenocarcinoma mostraban Gleason de 4 y 5, siendo en los bien diferenciados un pico de Cho menor que en los moderadamente o poco diferenciados los que mostraban clasificación Gleason 4 y 5. En los pacientes con Prostatitis mostraban Gleason 2 y 3. Las Hiperplasia mostraban Gleason 1, como se puede observar en el Gráfico III, Como se pudo observar en la tabla V y gráfico III.

Tabla V: Criterios de Jung por espectroscopia y la biopsia prostática.

Reporte	Biopsia +	Biopsia -	Total
Reporte Positivo de malignidad	18	1	19
Reporte Negativo de malignidad		2	2
Total	18	3	21

Sensibilidad: 100% Especificidad:66% VPP: 94,73% VPN: 100%

Gráfico III: Relación entre los criterios de Jung por espectroscopia y los resultados de la biopsia.



Esta resonancia es la técnica de imagen con mayor sensibilidad y especificidad en el cáncer de próstata ofreciendo información para el diagnóstico, la localización y la extensión del tumor. Es útil además para detectar tumores de la zona anterior de la próstata que no se alcanzan con la biopsia convencional. ^{11.14}

Es de señalar que el imagenólogo debe tener en cuenta hacer diagnóstico diferencial entre prostatitis y cáncer de próstata, La prostatitis crónica puede imitar el comportamiento del cáncer de próstata en MRSI, ambas pueden disminuir los niveles de citrato y elevar los registros de colina en las secuencia de espectroscopia. ¹⁵

Es un problema nuestro el no poder realizar estudios de biopsia ecodirigidas, o en su versión más actual, la biopsia con técnicas de fusión de imágenes.

Del análisis del comportamiento de las lesiones en T2 y DWI/ADC surge la propuesta del PIRADS (Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019) es un esquema de informe estructurado para la resonancia magnética multiparamétrica en la evaluación de sospecha de

cáncer en glándulas prostáticas sin tratamiento previo, publicada en 2019 y desarrollada por un grupo representativo internacional que involucra al Colegio Americano de Radiología (ACR), la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) y la Fundación AdMeTech ^{6, 9, 10}, dando las siguientes recomendaciones:

1. Preferir la RM-mp en hombres con biopsias previa negativas que presenten aumento de Antígeno prostático Específico (APE) y aquellos en vigilancia activa que se están evaluando por un rápido tiempo de doblaje del APE o que cambien su status clínico-patológico.
2. En casos de intervenciones previas, ya sean resecciones quirúrgicas, radioterapia o en aquellos con hormonoterapia para evaluar respuesta al tratamiento.
3. En casos de pacientes que no se hayan realizado biopsia prostática previa pero que presenten antecedentes familiares, factores predisponentes genéticos conocidos, y puntaje de riesgo mayor al promedio.

Además de proponer para tamizaje con la intención de detección temprana:

1. Pacientes con baja sospecha clínica de cáncer (para buscar lesiones susceptibles de biopsia dirigida).
2. Pacientes con sospecha moderada de cáncer (en los que la ausencia de lesiones sospechosas ayude a evitar la biopsia).
3. Evidencia suficiente para recomendar el estudio mediante RM para los pacientes subsidiarios a vigilancia activa.

CONCLUSIONES

1. La RM-mp tiene una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, en la detección temprana de cáncer de próstata, al fusionar secuencias anatómicas y funcionales.
2. El uso de RM-mp debe ser considerado como protocolo de tamizaje de detección temprana de cáncer de próstata como parte del paquete de chequeo médico a hombres en la clínica Cira García.
 - Si hay alguna alteración en RM-mp, determinar PSA.
 - Si el PSA es normal, Se difiere la biopsia o alta sin requerimiento de biopsia.

Galería de Imágenes

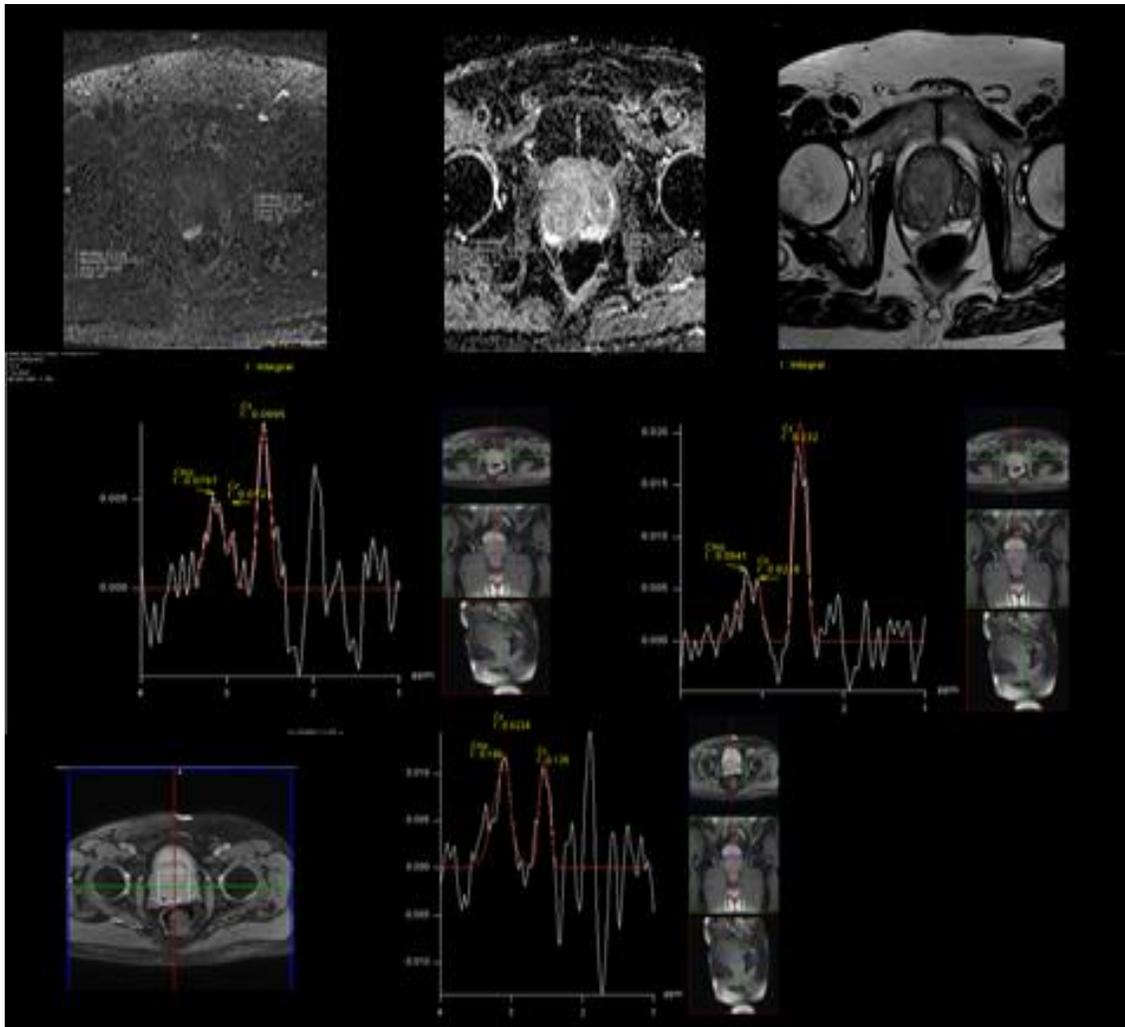


Figura1. Paciente con hematuria, PSA en %, Glándula prostática aumentada de tamaño con aspecto multinodular de Hiperplasia benigna Prostática, y área de restricción a la difusión, zona periférica derecha Hora 7 y 8. DWI Bo 1400 de 1038 y un ADC de 807. El

pico de Colina es de 0.198/Creatina de 0.0224 y Citrato de 0.125. Relación Cho/Ci baja y Cho/Cr baja.

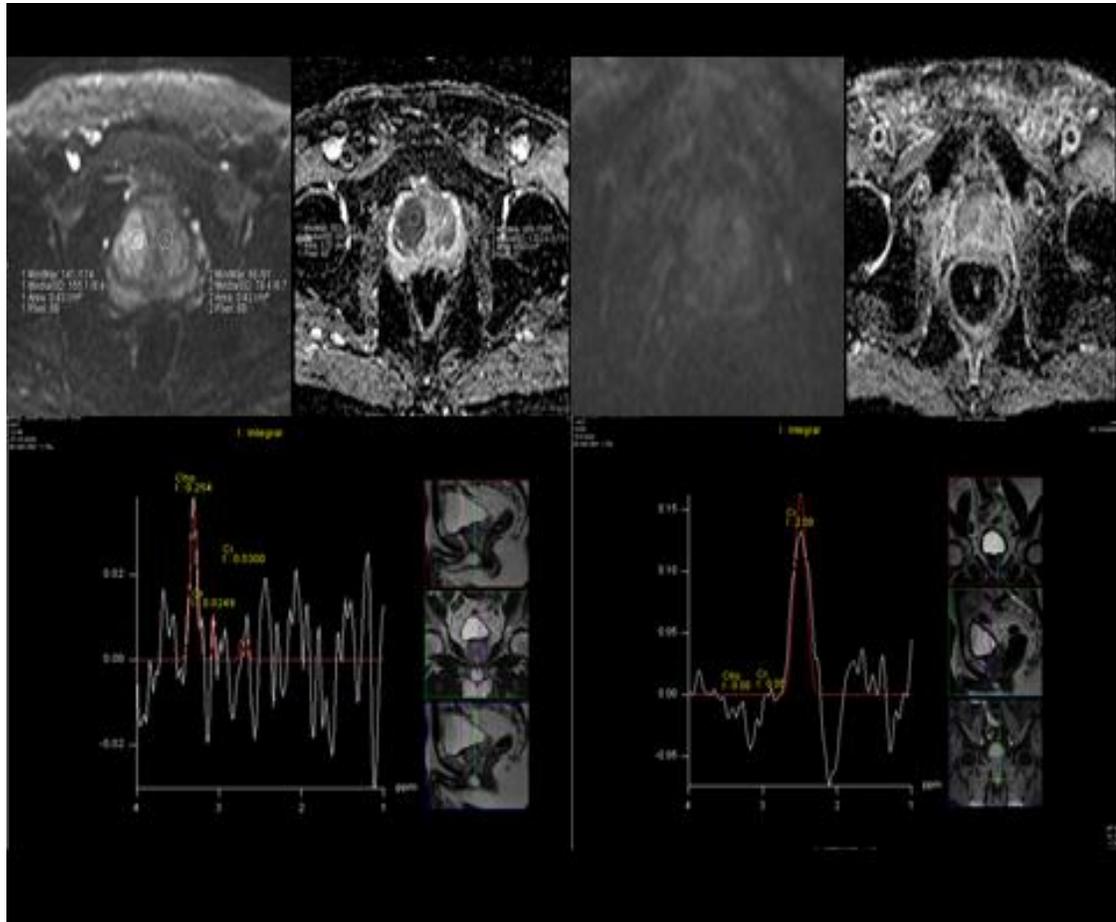


Figura 2. Paciente bajo tratamiento oncoespecífico de 2 años de evolución, no existe restricción a la difusión, ni mapa ADC bajo en el estudio de seguimiento, y hay elevación del pico del citrato, con caída de la Colina y la creatina. En estudio inicial del 2020. DWI 1550, ADC de 503 y ahora DWI y ADC normales. Cho inicial de 0.254 y ahora Colina en valores de cero. Citrato inicial de 0.030 y ahora en 2.08. Relación Cho/Ci alta a favor del Citrato.

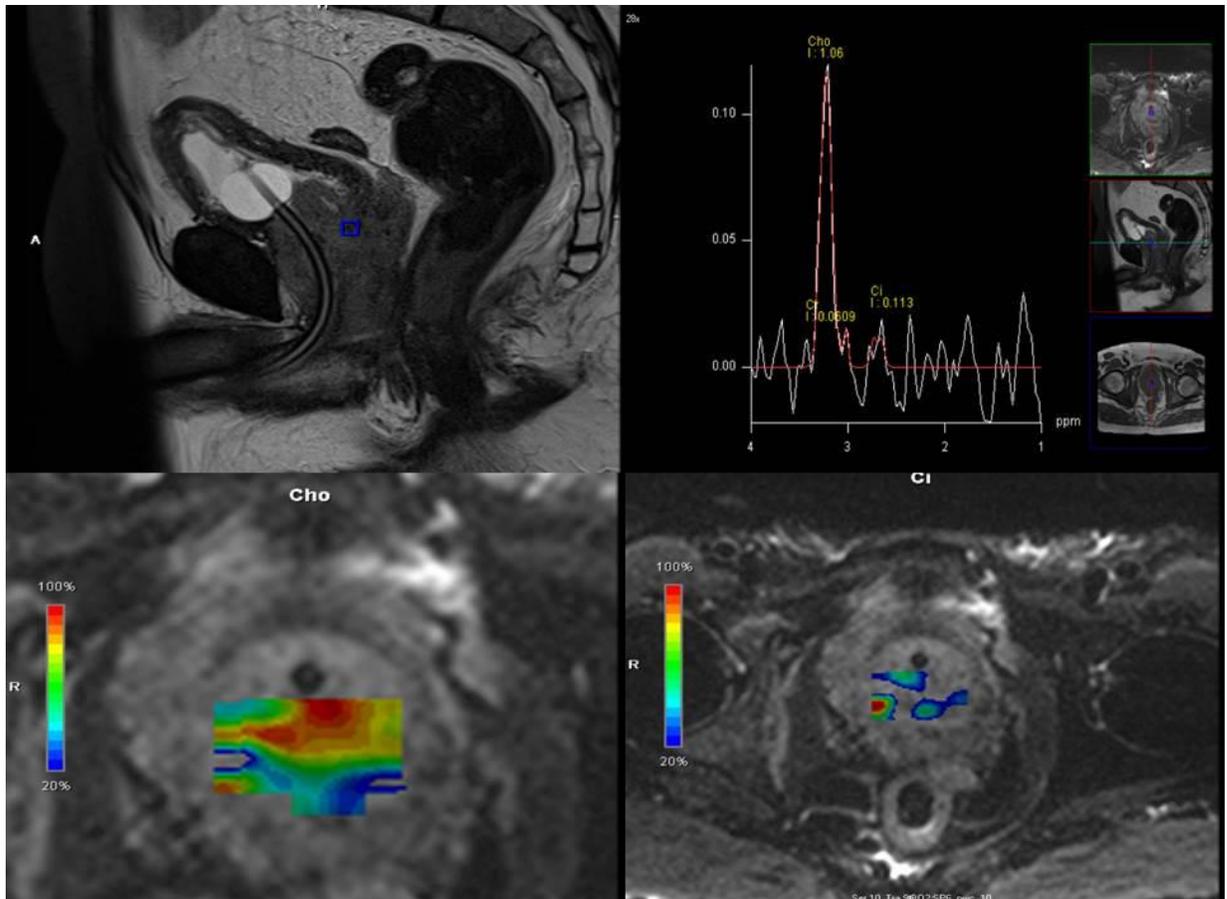


Figura 3. Paciente en estadio avanzado de Adenocarcinoma de próstata Gleason de próstata, con pico de Colina en 1.06 y citrato bajo 0.113. Relación Cho/Ci alta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marta CS, Lafuente J: Técnicas especiales: difusión, imagen funcional, perfusión, espectroscopía, rm cardíaca, rm de cuerpo completo, estudios funcionales del tracto digestivo. En: Lafuente J, ed. Atlas de tecnología de la resonancia magnética. Madrid (España): Larrey SL; 2004.p.379-444
2. Pooley RA. AAPM/RSNAPhysics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. Radiographics 2005;25(4):1087-99.
3. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echoes in presence of a time-dependent field gradient. J Chem Phys 1965;42(1):288-92.
4. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. Radiographics 2001;21(3):767-79.
5. <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
6. Visschere P, Briganti A, Fütterer J, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. Insights Imaging (2016) 7:205–214.
7. Rodrigo A. Ledezma. Aportes actuales de la resonancia magnética para el manejo del cáncer de próstata. Revista Médica Clínica Las Condes. [Vol. 29. Núm. 2.](#) (Marzo - Abril 2018)Páginas 136-141.
8. Vas Daniel, Soler Perromat Alexandre, Sebastia Cerqueda Maria Carmen, Buñesch Villalba Laura, Nicolau Molina Carlos. Revisión del PI-RADS 2.1 basada en casos. Novedades con respecto a las versiones anteriores, lesiones simuladoras y trucos para detectarlas. Vol. 1 Núm. 1 (2021): 35 Congreso Nacional SERAM.

9. Ahualli Jorge. Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética. Rev. argent. radiol. vol.74 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul./set. 2010.
10. Patricia Guzmán F, Antonella Messina. Cáncer de próstata, el problema del diagnóstico ¿Es la resonancia multiparamétrica de próstata la solución?, Rev. chil. radiol. vol.25 no.2 Santiago jun. 2019
11. Paula Pelechano Gómez. Optimización de la secuencia de difusión en rm 3t con modelo multifactorial ivim en el estudio de la próstata.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=252810>.
12. Meier-Schroersa M, Kukuk G. et al. Differentiation of prostatitis and prostate cancer using the Prostate Imaging—Reporting and Data System (PI-RADS). European Journal of Radiology 2016; 85: 1304–1311.
13. Martínez rezendis oscar de J, benitez López Juan A, et al. Medición cuantitativa de ADC en resonancia magnética multiparamétrica de próstata y correlación con escala de Gleason en pacientes con sospecha de cáncer prostático. Vol. 21 Núm.2. Abril-Junio 2022 Pags. 89-99 [An Radiol Mex 2022; 21\(2\)](#)
14. Chechile Tionolo Gilberto. Biopsia y resonancia magnética en el cáncer de próstata. <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/biopsia-y-resonancia-magnetica-en-el-cancer-de-prostata>. Publicado: 05/12/2016 | Actualizado: 11/01/2021.
15. Comet-Batlle, Josep; Arzoz Fabregas, et al. Utilidad de la resonancia magnética con espectroscopia en el diagnóstico del cáncer de próstata / Use of magnetic resonance spectroscopy in diagnosing prostate cancer. Salud (i) ciencia (Impresa) ; 17(7): 661-666, ago. 2010.