



UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

“Validez diagnóstica del Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) de resonancia magnética multiparamétrica frente a los resultados histológicos en pacientes con sospecha de cáncer de próstata clínicamente significativo del Hospital Naval Almirante Nef: Estudio Piloto.”

Seminario de grado presentado en conformidad a los requisitos para obtener el grado académico de “Licenciado en Tecnología Médica con mención en Imagenología y Física Médica”

Autores:

Marcela Cancino Verdejo

Teresa Hernández Bernal

Nayareth Urrea Silva

Profesor Guía:

Médico Radiólogo Mario Santamarina

Profesor Co-guía:

Médico Patólogo Roberto Espinosa

2016

UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

“Validez diagnóstica del Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) de resonancia magnética multiparamétrica frente a los resultados histológicos en pacientes con sospecha de cáncer de próstata clínicamente significativo del Hospital Naval Almirante Nef: Estudio Piloto.”

Seminario de grado presentado en conformidad a los requisitos para obtener el grado académico de “Licenciado en Tecnología Médica con mención en Imagenología y Física Médica”

Autores:

Marcela Cancino Verdejo

Teresa Hernández Bernal

Nayareth Urra Silva

Profesor Guía:

Médico Radiólogo Mario Santamarina

Profesor Co-guía:

Médico Patólogo Roberto Espinosa

2016

AGRADECIMIENTOS

- Sr. Mario Santamarina, Médico Radiólogo del Hospital Naval Almirante Nef.
- Sr Roberto Espinosa, Médico Patólogo del Hospital Naval Almirante Nef.
- Hospital Naval Almirante Nef y su departamento de Radiología.
- A todos quienes hicieron posible el desarrollo de este trabajo.

*A todos los que permitieron que este proyecto se llevase a cabo.
A mi familia por su apoyo incondicional, en especial a mi padre Luis y a mi
hija Paola Belén, por ser el motor que permite alcanzar mis metas.*

Marcela Cancino Verdejo

*A mis padres y a mi familia, por el apoyo incondicional
brindado durante esta etapa.
A Dr. Mario Santamarina por su dedicación, paciencia y tiempo.
A mis compañeras, Marcela y Nayareth, por su constante perseverancia.*

Teresa Hernández Bernal

*Dedico esta memoria a las personas que me brindaron su apoyo y animo
durante todo este arduo proceso, y que sin ellos todo habría resultado más
difícil, en especial mención a mi madre Leonor Silva, mi padre Juan Carlos
Urrea, mi hermana Damaris Urrea, a toda mi familia y a Dios.*

Nayareth Urrea Silva

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata (CaP) es una patología que representa la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo y en Chile. La biopsia de la prostatectomía radical es considerada el Gold estándar para la detección del CaP clínicamente significativo. Actualmente existen exámenes como el antígeno prostático específico (APE), tacto rectal y la biopsia transrectal prostática, para la detección de CaP. Al considerar las limitaciones que poseen los exámenes en la búsqueda de un diagnóstico de CaP clínicamente significativo, surge una nueva modalidad que permite cambiar la trayectoria del diagnóstico y tratamiento de tumores no significativos. La resonancia magnética multiparamétrica (RM mp) posee como principal objetivo la identificación y localización de tumores correspondientes a CaP clínicamente significativo, y así definir un tratamiento y pronóstico adecuado para los pacientes. **OBJETIVOS:** Establecer la validez diagnóstica de la clasificación PIRADS utilizada en la RM mp con respecto a los resultados histológicos de CaP clínicamente significativo en los pacientes de sexo masculino del Hospital Naval Almirante Nef. **METODOLOGÍA:** Se correlacionaron los resultados PIRADS de RM mp con los resultados histológicos de 55 pacientes de sexo masculino, y se calcularon los indicadores de validez diagnóstica tales como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (RVP), razón de verosimilitud negativa (RVN) y curva ROC. **RESULTADOS:** La sensibilidad de la prueba de RM mp para detectar a los pacientes que padecen cáncer clínicamente significativo es del 81,25%, la especificidad es del 25,64%, el VPP es de 31%, el VPN es de 77%, RVP es de 1,09, RVN es de 0,73 y el área bajo la curva es de 0,7340. **CONCLUSIÓN:** La validez diagnóstica de la clasificación PIRADS mediante RM mp no se asemeja a los resultados histológicos de CaP clínicamente significativo.

PALABRAS CLAVES: Cáncer, Próstata, biopsia prostática, resonancia magnética multiparamétrica, PIRADS.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer (PC) is a pathology that represents the second cause of death, because of cancer all over the world and also in Chile. The radical prostatectomy is considered Gold standard, to detect prostate cancer clinically significant. Nowadays, there are examinations like the Prostate-Specific Antigen test (PSA), rectal examination, and the prostate transrectal biopsy to detect PC. Considering the restrictions that examinations have, on the search for a prostate cancer diagnosis clinically significant, a new method comes up that allows changing the trajectory of diagnosis and treatment of tumors that are not significant. The multiparametric magnetic resonance imaging (multiparametric MRI) has as its main objective, to identify and find tumors that belong to prostate cancer clinically significant, so as to determine an appropriate treatment and prognosis for patients.

OBJECTIVES: To determine the diagnostic accuracy of the PIRADS classification, used in multiparametric MRI regarding the histological prostate cancer results, of prostate cancer clinically significant on male patients from Hospital Naval Almirante Nef.

METHODOLOGY: PIRADS from multiparametric MRI results were correlated with histological results of 55 male patients, and diagnostic validity indicators were calculated such as, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-) and ROC curve.

RESULTS: The sensitivity of Multiparametric MRI test, to detect patients that suffer from cancer clinically significant is about 81,25%, specificity is about 25,64%, NPV is about 31%, PPV is about 31%, NPV is about 77%, LR+ is about 1,09, LR- is about 0,73 and ROC curve is about 0,7340. **CONCLUSION:** The diagnostic validity of the PIRADS classification, through multiparametric MRI is not similar to the prostate cancer histological results clinically significant.

KEY WORDS: Cancer, prostate, prostate biopsy, multiparameter magnetic resonance imaging, PIRADS.

ACRÓNIMOS

- ACR: Colegio Americano de Radiología.
- ADC: Coeficiente de difusión aparente.
- APE: Antígeno Prostático Específico.
- CaP: Cáncer Prostático.
- DCE: Realce dinámico de contraste.
- DWI: Imágenes de difusión ponderada.
- EPE: Extensión extraprostática.
- ESUR: Sociedad Europea de Urología
- GES: Garantías Explícitas de Salud
- HPB: Hiperplasia prostática benigna
- PIRADS: Prostate Imaging Reporting and Data System
- RM mp: Resonancia magnética multiparamétrica
- RVN: Razón de verosimilitud negativa
- RVP: Razón de verosimilitud positiva
- T2W: T2 Ponderado
- VPN: Valor predictivo negativo
- VPP: valor predictivo positivo
- ZC: Zona central
- ZP: Zona periférica
- ZT: Zona de transición

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 ANATOMÍA PROSTÁTICA.....	3
2.2 CÁNCER DE PRÓSTATA.....	4
2.2.1 Epidemiología.....	4
2.2.2 Factores de riesgo.....	5
2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	6
2.3.1 Antígeno prostático específico.....	6
2.3.2 Tacto rectal.....	7
2.3.3 Biopsia prostática.....	8
2.3.3.1 Técnica histológica.....	9
2.3.3.2 Tinción de cortes (Hematoxilina-Eosina).....	10
2.3.3.3 Grado de Gleason.....	11
2.4 PROSTATECTOMÍA RADICAL.....	11
2.5 RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA.....	12
2.4.1 Imágenes ponderadas en T2.....	13
2.4.2 Imágenes de difusión ponderada.....	14
2.4.3 Imágenes de realce dinámico de contraste.....	15
2.4.4 Protocolo de Resonancia Magnética Multiparamétrica.....	16
2.6 PROSTATE IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (PIRADS).....	19
2.6.1 PIRADS v.1.....	19
2.6.2 PIRADS v.2.....	22
2.6.2.1 PIRADS v.2 Categorías.....	23
2.6.2.2 Evaluación PIRADS para secuencias T2W, DWI y DCE.....	24
2.6.2.3 Recomendaciones Generales PIRADS v.2.....	26
2.6.2.4 Hallazgos Benignos según PIRADS v.2.....	27
2.6.2.5 Evaluación PIRADS en imágenes de RM mp según secuencias.....	29

CAPÍTULO 3: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	32
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	32
3.2 HIPÓTESIS.....	32
3.3 RELEVANCIA.....	32
CAPITULO 4: OBJETIVOS.....	33
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	33
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
CAPITULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	34
5.2 POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO.....	34
5.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	34
5.4 VARIABLES.....	35
5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	36
5.5.1 Criterios de inclusión.....	36
5.5.2 Criterios de exclusión.....	36
5.6 FUENTES Y MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	37
5.7 PROCEDIMIENTOS Y ACTIVIDADES.....	37
5.8 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	38
5.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41
5.10 FINANCIAMIENTO.....	41
CAPITULO 6: RESULTADOS.....	42
6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE ANTECEDENTES.....	42
6.2 INDICADORES DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA.....	52
6.2.1 Sensibilidad y Especificidad.....	52
6.2.2 Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo.....	54
6.2.3 Razón de Verosimilitud Positiva y Negativa.....	54
6.2.4 Curva ROC.....	55
CAPITULO 7: DISCUSIÓN.....	56

CAPITULO 8: CONCLUSIÓN.....	63
CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA.....	64
CAPÍTULO 10: ANEXOS.....	69
10.1 ANEXO 1: FLUJOGRAMA GENERAL CÁNCER DE PROSTATA	69
10.2 ANEXO 2: BOBINA CARDIACA.....	70
10.3 ANEXO 3: SECUENCIAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMETRICA APLICADAS A PIRADS V.2	71
10.4 ANEXO 4: DIVISIÓN PRÓSTATA SEGÚN PIRADS V.2.....	75
10.5 ANEXO 5: ACTA DE EVALUACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO.	76
10.6 ANEXO 6: TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y HALLAZGOS ENCONTRADOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE PRÓSTATA.....	78
10.7 ANEXO 7: BASE DE DATOS.....	79
10.8 ANEXO 8: CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	81

ÍNDICE DE FIGURAS

2.1 Esquema de la anatomía zonal de la próstata.....	3
2.2 Mortalidad por cáncer de próstata en Chile.....	5
2.3 Imagen corte de próstata 40X.....	10
2.4 Cálculo de mapa ADC.....	15
2.5 Curvas de realce de contraste.....	20
2.6 Evaluación PIRADS para ZP en T2W.....	29
2.7 Evaluación PIRADS para ZT en T2W.....	30
2.8 Evaluación PIRADS para ZP en DWI.....	30
2.9 Evaluación PIRADS para ZT en DWI.....	31
2.10 Evaluación PIRADS para DCE.....	31
6.1 Curva ROC para el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo.....	56
10.1 Bobina cardíaca de 5 canales.....	71

ÍNDICE DE TABLAS

2.1	Parámetros técnicos de protocolo de resonancia magnética de próstata, Hospital Naval Almirante Nef, 2016.....	18
2.2	Protocolo para secuencia DCE en equipo Philips Intera 1.5T.....	18
2.3	Clasificación total PIRADS v.1.....	21
2.4	Clasificación PIRADS v.2.....	23
2.5	Evaluación de ZP y puntuación PIRADS para T2W.....	24
2.6	Evaluación de ZT y puntuación PIRADS para T2W.....	25
2.7	Evaluación de ZP o ZT y puntuación PIRADS para DWI.....	25
2.8	Evaluación de ZP o ZT y puntuación PIRADS para DCE.....	26
6.1	Resultados histológicos (Cáncer/ No cáncer) de biopsias transrectales o prostatectomías y clasificación PIRADS.....	42
6.2	Descripción de resultados histológicos de prostatectomías y/o biopsias transrectales y clasificación PIRADS.....	43
6.3	Descripción de los pacientes que poseen Cáncer de próstata según resultados histológicos y clasificación PIRADS	46
6.4	Descripción de los procedimientos realizados en el total de pacientes y clasificación PIRADS.....	47
6.5	Descripción del Cáncer clínicamente significativo según procedimiento realizado y clasificación PIRADS.....	48
6.6	Descripción del total de los pacientes según edad y resultados histológicos que se realizaron prostatectomía radical y biopsia transrectal.....	49
6.7	Descripción del total de los pacientes según edad y clasificación PIRADS.....	50
6.8	Sensibilidad y especificidad de RM mp según cada clasificación PIRADS.....	53
6.9	Medidas de sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica de RM mp requeridas para calcular la curva ROC.....	53

ÍNDICE DE GRÁFICOS

6.1	Distribución de los resultados histológicos de prostatectomías y/o biopsias transrectales según grado Gleason y patologías benignas.....	44
6.2	Distribución del total de pacientes estudiados de acuerdo a cada clasificación PIRADS.....	44
6.3	Distribución de los pacientes que padecen Cáncer de próstata y patologías benignas según resultados histológicos y su respectiva clasificación PIRADS.....	45
6.4	Distribución de procedimientos realizados en el total de pacientes.....	47
6.5	Distribución de los resultados histológicos según edad del total de pacientes.....	49
6.6	Distribución de los resultados clasificación PIRADS y edad del total de pacientes....	51

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) ha aumentado progresivamente en los últimos años, tanto a nivel mundial como en Chile, en donde es la segunda causa de muerte luego del cáncer de estómago ⁽¹⁾. En su aparición intervienen una serie de factores como lo son la edad, la raza, cambios genéticos, dieta, entre otros ^(1,2).

Para la detección de CaP, se utilizan dos tipos de procedimientos que involucran la biopsia transrectal prostática guiada por ecografía y la prostatectomía radical, siendo ésta última considerada como el Gold estándar. Habitualmente el estudio histológico se realiza por medio de la biopsia transrectal prostática guiada por ecografía ⁽¹⁾, la cual es una técnica de detección invasiva e incómoda para los pacientes, en donde se realizan diversas punciones a la glándula para extraer muestras prostáticas, sin embargo, puede que no se obtengan muestras de la zona exacta en donde se encuentre el CaP clínicamente significativo ⁽³⁾.

Al considerar las limitaciones de los métodos de diagnóstico en el CaP clínicamente significativo surge una nueva modalidad que permite cambiar la trayectoria del diagnóstico y tratamiento de tumores no significativos. La RM mp posee la finalidad de identificar y localizar tumores correspondientes a CaP clínicamente significativo, considerándose la patología con puntaje Gleason mayor o igual a 7 y/o volumen mayor o igual a 0.5cm³ y/o extensión extraprostática (EPE) ⁽⁴⁾.

La RM mp ha presentado su utilidad en la evaluación no invasiva de la glándula prostática y de sus estructuras circundantes desde la década de los 80, no obstante, esta técnica en sus inicios, se basó únicamente en evaluar morfológicamente la próstata con secuencias de imágenes T2 ponderado (T2W) y T1 para la estadificación local en pacientes con resultados de cáncer según biopsia prostática, sin embargo, presentaba limitaciones al momento de distinguir el tejido benigno del canceroso ⁽⁴⁾.

A pesar del potencial que tiene el uso de imágenes por medio de RM mp en la evaluación del CaP clínicamente significativo, existía una falta de estandarización de los resultados e interpretaciones. En solución a esta problemática, la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) elaboró una guía que incluye un sistema de puntuación para la RM mp conocida como Prostate Imaging Reporting And Data System (PIRADS) v.1. Esta directriz fue publicada en el año 2012, sin embargo, presentó varias limitaciones, y para lograr una estandarización más global y exacta, el Colegio Americano de Radiología (ACR) y la ESUR, crearon en el año 2015 una nueva guía con actualizaciones y mejoras en la interpretación. Basados en PIRADS v.1, se desarrolló PIRADS v.2 ⁽⁴⁾.

Este estudio piloto busca correlacionar los hallazgos encontrados en las imágenes de RM mp con los resultados histológicos de la biopsia transrectal prostática o prostatectomía radical, para comprobar la validez diagnóstica que posee la RM mp en el CaP clínicamente significativo, y de este modo esta investigación sea un paso previo para que la RM mp pueda incorporarse en un futuro como método de detección para definir el tratamiento y pronóstico adecuado para los pacientes con CaP clínicamente significativo, así como también, sea una guía para la biopsia transrectal prostática en la búsqueda de lesiones cancerígenas. Y por último, que la clasificación PIRADS adquiera relevancia y sea utilizada por médicos radiólogos en la evaluación de las imágenes de RM mp prostática.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 ANATOMÍA PROSTÁTICA

La próstata es un órgano glandular ubicado en la pelvis masculina detrás del pubis, delante del recto, y por debajo de la vejiga, mide alrededor de 3 a 4 cm en la base, 4 a 6 cm de longitud cefalocaudal, y 2 a 3 cm en el sentido anteroposterior ⁽⁵⁾.

La porción glandular abarca casi dos tercios de la próstata, y un tercio es fibromuscular, dividiéndose la próstata en tres zonas. La zona de transición (ZT) corresponde a un 5% de la próstata, esta zona rodea la uretra prostática, y es el área de desarrollo de la hiperplasia prostática benigna (HPB). La zona central (ZC) constituye un 25% de la próstata y rodea los conductos eyaculadores. Por último, la zona periférica (ZP), la cual abarca el 70% del volumen prostático situándose posterolateralmente, en ella se origina el 70% de los CaP ⁽⁶⁾.

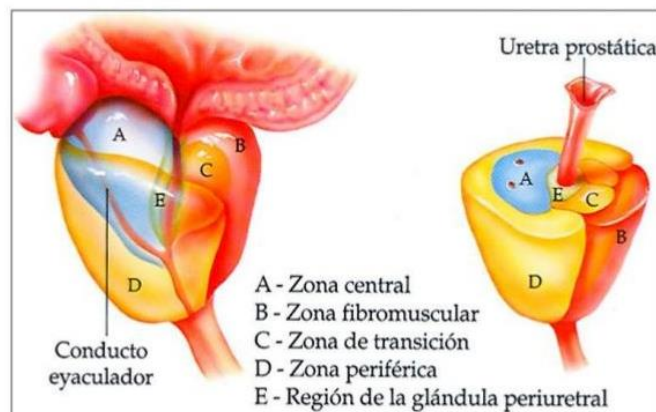


FIGURA 2.1 Esquema de la anatomía zonal de la próstata ⁽⁶⁾.

2.2 CÁNCER DE PRÓSTATA

2.2.1 Epidemiología:

Conforme a cifras entregadas por la ESUR, en Europa el CaP afecta con mayor frecuencia, con incidencias de 214 casos por cada 1.000 hombres, y se encuentra por sobre el cáncer de pulmón y de colon ⁽²⁾.

En Chile, al año 2012, el CaP representa la segunda causa de muerte después del cáncer de estómago. En los últimos años la mortalidad por CaP ha aumentado, de acuerdo al año 1997, la mortalidad era de 15 hombres por 100.000 mil, y en el 2012 sobre 23 por 100.000 mil hombres. De acuerdo a estudios de CaP se estimó que la incidencia a nivel nacional es de 61,3 por 100.000 mil hombres con una tasa de prevalencia de 9,2 en 1.000 hombres ⁽¹⁾.

A pesar de que existen exámenes de carácter precoz como el antígeno prostático específico (APE) y el tacto rectal, la mortalidad y repercusión que provoca el CaP en la salud pública no disminuye, razón por la cual forma parte del programa de Garantías Explícitas de Salud (GES) ⁽¹⁾.

Los pilares frente a la sospecha diagnóstica en Chile son el tacto rectal y el APE, siendo el método de diagnóstico del CaP la biopsia transrectal prostática (*Ver Anexo I*). La RM mp es un método no invasivo que puede ser de gran utilidad en la detección y localización de lesiones neoplásicas significativas con valores de especificidad de 82-92% aproximadamente y sensibilidad del 66-81% con un alto valor predictivo negativo (VPN) de incluso 90% ⁽¹⁾.

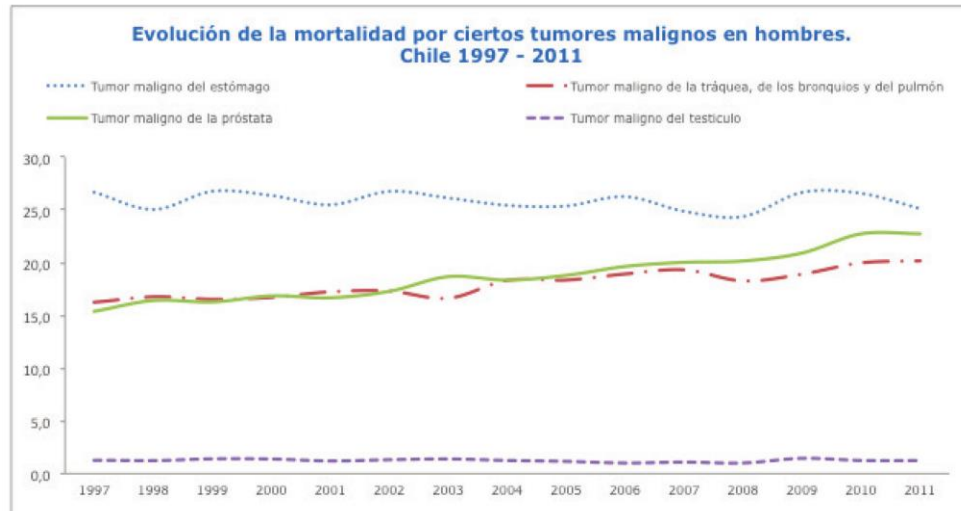


FIGURA 2.2 Mortalidad por cáncer de próstata en Chile. Proyección 2011 ⁽¹⁾.

2.2.2 Factores de riesgo:

Dentro de los principales factores de riesgo se incluyen:

- *Edad*: la incidencia de CaP aumenta directamente con la edad, afecta principalmente a hombres mayores de 50 años ⁽¹⁾, 6 de cada 10 casos de CaP ocurren en hombres sobre los 65 años ⁽⁷⁾.
- *Raza*: existen variaciones de la incidencia del CaP según la zona geográfica, por lo que se da con mayor frecuencia en hombres de raza negra, y en hombres con descendencia africana. La probabilidad de poseer cáncer disminuye en hombres asiático-americanos y en hispano-latinos ⁽⁷⁾.
- *Antecedentes Familiares*: se duplica el riesgo si existe antecedentes de familiares de primer grado como padre o hermano con CaP, con 2 o más familiares aumenta el riesgo de padecer cáncer de 5 a 11 veces ^(1,7).

- *Dieta:* aumenta la probabilidad de padecer CaP el consumo de comidas altas en grasas, calcio, carnes rojas o productos lácteos ⁽⁷⁾.
- *Factores genéticos:* mutaciones hereditarias de los genes BRCA1 y BRCA2 aumentan el riesgo de CaP en hombres, así como también, aquellos que padecen el síndrome de Lynch ^(7,8).
- El aumento o disminución de andrógenos (testosterona) se asocia en la aparición de tumores de la próstata ⁽⁹⁾.

2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

2.3.1 Antígeno prostático específico:

El APE es una glicoproteína producida solamente por las células epiteliales prostáticas cuya función es la licuefacción del coágulo seminal. La concentración más alta del APE en el organismo se encuentra en el lumen de las glándulas prostáticas. Se estima que la membrana basal de la próstata junto con el estroma, la membrana basal capilar, y las células endoteliales capilares, actúan como barrera al paso del antígeno al torrente sanguíneo, por lo que, en situaciones patológicas esta barrera se vería afectada en el caso de CaP, en HPB o procesos inflamatorios de la glándula provocando el aumento del nivel del APE sérico ⁽¹⁰⁾.

El aumento del APE sérico permitió un gran avance en métodos de detección del CaP, sin embargo, esta técnica no es específica ya que otras patologías pueden causar su elevación. Los hombres sanos tienen niveles de APE menores a 4 ng/ml, la probabilidad de tener CaP aumenta si lo hace el APE ⁽⁷⁾.

El nivel de APE sérico se considera levemente elevado entre 4 y 10ng/ml, moderadamente elevado entre 10 y 20 ng/ml, y muy elevado cuando es mayor de 20 ng/ml. Un APE mayor a 10 ng/ml representa un riesgo de diseminación ganglionar mayor del 1%, un APE mayor de 20 ng/ml implica un riesgo de metástasis ósea mayor del 1%, y si el APE es mayor de 50 ng/ml el riesgo de metástasis ósea supera el 50% ⁽¹⁾.

Para lograr una mayor especificidad en la detección de CaP se han explorado numerosas estrategias enfocadas en refinar el APE, tales como la velocidad (cambio del APE en el tiempo), densidad (estandarización de concentraciones en relación con el tamaño de la próstata), rangos de referencia según la edad (considerando el crecimiento prostático dependiente de la edad y enfermedad prostática oculta) y formas de APE (forma libre versus forma molecular unido a proteína) ⁽¹¹⁾.

La sensibilidad del APE <4ng/ml es de 70-80% y la especificidad del APE >4ng/ml es de 60-70%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 25-35% en el rango de 4-10 ng/ml y entre 50% y 80% en APE sobre 10 ng/ml, y un VPN de 74,6% en el rango de 4-10 ng/ml ⁽¹²⁾.

2.3.2 Tacto rectal:

Esta técnica, en conjunto con el nivel sérico del APE, constituyen parte de los métodos de detección del CaP ⁽¹⁾. El tacto rectal entrega información muy útil sobre la sensibilidad de la próstata al ser palpada, el tamaño de la próstata, la consistencia prostática, el límite glandular y la movilidad ⁽¹³⁾.

Para realizar este examen, el médico introduce en el recto el dedo cubierto con un guante lubricado con el fin de palpar cualquier anomalía que se pueda presentar en la próstata ⁽⁷⁾.

La ventaja de este método es su simplicidad y bajo costo, sin embargo, posee desventajas, como el hecho de ser operador-dependiente y el rechazo a realizarlo por parte de los pacientes.

La palpación de nódulos, asimetría glandular, y fijeza a tejidos vecinos es otro de los objetivos que busca esta técnica ⁽¹³⁾. No obstante, los cambios en la morfología prostática pueden estar relacionados a otras patologías como prostatitis granulomatosa crónica, cálculos prostáticos, resección transuretral prostática, entre otras.

El tacto rectal posee una sensibilidad de 64,8%, especificidad de 2,7%, VPP de 71% y VPN de 84% ⁽¹⁴⁾.

2.3.3 Biopsia prostática:

La biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal es un método de diagnóstico habitualmente utilizado en la histopatología ⁽⁷⁾. Consiste en un procedimiento en el cual el urólogo extrae entre 6 a 10 muestras de las áreas apical, media y periférica de los lados prostáticos, además de muestras de las áreas sospechosas vistas por ecografía, dichas muestras se extraen para obtener una clasificación microscópica del tumor ⁽¹⁴⁾. La repetición de una biopsia aumenta la sensibilidad de detección en paciente con primera biopsia negativa, pero con APE sugerente.

La aparición del APE y su uso masivo como método de diagnóstico de CaP, ha hecho necesario la repetición de biopsias en varios pacientes, siempre en la búsqueda de un cáncer que no haya sido alcanzado por la aguja de la biopsia prostática.

Existen diversas técnicas en la biopsia prostática, la técnica sextante es una de ellas y consiste en la toma de 6 cilindros en la línea parasagital ubicada en la mitad de la región comprendida entre el borde lateral y la línea media prostática, tomando muestras de la base, parte media y ápex a ambos lados ⁽¹⁵⁾.

Actualmente se ha implementado la técnica de 8 muestras, aunque no existan suficientes estudios que indiquen si a mayor número de muestras aumenta la capacidad diagnóstica sin aumentar la morbilidad en el procedimiento ⁽¹⁶⁾.

Existen dos tipos de métodos para extraer las muestras de biopsias prostáticas, uno de ellos y el más utilizado es el transrectal guiado por ecografía que se realiza a través del recto, por el cual se introduce una sonda de ecografía que permite formar imágenes de la próstata y las anomalías puncionanlas a través de una aguja para obtener una muestra histológica. Otro tipo de método pero menos utilizado es el transperineal que se realiza a través del perineo, por el cual se introduce una aguja que permite extraer las muestras histológicas que al mismo tiempo son guiadas por ecografía transrectal ⁽¹⁷⁾.

En el caso del Hospital Naval Almirante Nef, se aplica la técnica de extracción de 8 muestras de la glándula prostática, mediante el método transrectal guiado por ecografía.

La biopsia prostática presenta complicaciones de baja frecuencia, hematuria en un 18 a 50% de los casos, hematospermia en un 30%, rectorragia en un 5 a 10%, retención urinaria de 1 a 2%, y por último, infección en 1% de los pacientes ⁽¹⁾.

La sensibilidad de la biopsia transrectal prostática es de 59%, una especificidad de 81%, VPP de 96% y VPN de 56% ⁽¹⁷⁾.

2.3.3.1 *Técnica histológica:*

Una vez obtenidas las muestras por medio de la biopsia, son fijadas en formalina al 10% para preservar su morfología. Posteriormente se lavan para retirar el exceso de fijador, luego se procede a deshidratar las muestras por medio de una serie de alcoholes ascendentes (70%, 90% y 100%) para eliminar el agua al interior de las células. Se realiza el aclaramiento de la muestra por medio del xilol para dar paso al proceso de impregnación de la muestra por medio de parafina líquida que le dará un soporte físico

intracelular al corte a temperaturas de 60°, seguidamente se realiza el proceso de inclusión en donde se forman bloques de parafinas con el tejido en su interior para dar un soporte físico a nivel macro para que la muestra pueda ser cortada por un micrótomo ⁽¹⁸⁾.

Se realizan los cortes que son pasados en un baño de flotación compuesto por agua y alcohol, y en un baño de estirado en agua a temperaturas de 35°, para poder ser tomado por un portaobjeto que previamente se le ha añadido un medio adhesivo para que el tejido no se desprenda. Para retirar el exceso de parafina, se realiza la desparafinación e hidratación, método que consiste en colocar los cortes en xilol, y en una serie de baños de alcohol en forma descendente, desde alcohol de 100% hasta alcohol de 60% y sucesivamente en un baño de agua por 10 minutos ⁽¹⁸⁾.

2.3.3.2 Tinción de cortes (Hematoxilina-Eosina):

Los cortes deben ser sumergidos en hematoxilina de Harris por 10 minutos y lavados con agua para eliminar los excesos, posterior a ello, son pasados por alcohol ácido. Se realiza un nuevo lavado por unos 10 minutos con agua, luego son sumergidas en eosina, colorante ácido que une los elementos de citoplasma y de la matriz extracelular por unos 30 segundos, seguidamente son pasados por una serie de alcoholes en forma ascendente (70%, 95%, 100%) para deshidratar la muestra. Por último, se dejan remojar en xilol por unos 10 minutos. Para finalizar se realiza el montaje, en donde se utiliza un pegamento no soluble en agua denominado Entellan y luego se aplica el cubreobjeto para proteger el tejido ⁽¹⁹⁾.

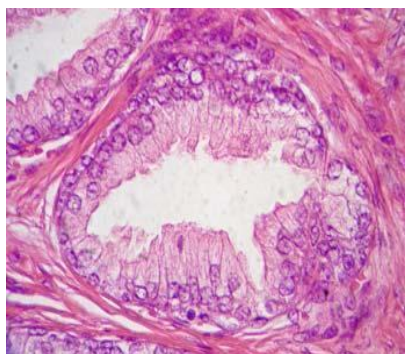


FIGURA 2.3 Imagen corte de próstata 40X ⁽²⁰⁾.

2.3.3.3 *Grado de Gleason:*

Es un sistema de clasificación que se basa en la apariencia de la arquitectura glandular estudiada al microscopio. El puntaje se asigna según los grados histológicos dominantes, se toma como un grado primario al patrón de cáncer que se observa con mayor frecuencia, y un grado secundario al patrón que se encuentra en segundo lugar de los observados dentro del tumor ⁽²¹⁾.

Los grados Gleason varían entre 1 y 5, por lo que el puntaje de Gleason entonces va de 2 hasta 10. Los tumores bien diferenciados tienen un puntaje Gleason de 2 a 4, los tumores con diferenciación moderada tienen un puntaje Gleason de 5 a 6 y los tumores mal diferenciados tienen un puntaje Gleason de 7 a 10 ⁽²²⁾.

El grado Gleason 1 y 2 se caracteriza por glándulas pequeñas, de figura uniforme, y con poco estroma intermedio. El grado Gleason 3 se caracteriza por una glándula de tamaño variable infiltrada entre el estroma normal, el grado Gleason 4 posee varias apariencias histológicas pero la más común es la formación glandular incompleta, a veces aparece la glándula fusionada compartiendo un mismo borde celular y otras veces se observan como capas de nidos celulares. El grado Gleason 5 generalmente posee células infiltrativas únicas, sin apariencia de formación glandular o de luz ⁽²²⁾.

2.4 PROSTATECTOMÍA RADICAL

La prostatectomía radical es el Gold estándar en la detección del CaP clínicamente significativo ⁽²⁸⁾. Consiste en una cirugía utilizada para extirpar parcial o completamente la glándula prostática al igual que el tejido circundante. Posterior a esta intervención quirúrgica se realiza el estudio histológico de la pieza quirúrgica, con el objetivo principal de tratar el CaP. Una prostatectomía radical se puede realizar de diferentes formas:

- *Prostatectomía retropúbica radical:*

El cirujano realiza una sola incisión comenzando debajo del ombligo hasta el hueso púbico, se extrae la próstata y el tejido circundante además de ganglios linfáticos cercanos ⁽⁷⁾.

- *Prostatectomía radical laparoscópica:*

En este método, el cirujano realiza pequeñas incisiones en lugar de una incisión grande en la parte inferior del abdomen, con instrumentos médicos incorpora un laparoscopio que permite observar el interior abdominal y extraer la glándula prostática. Además, se realizan pequeñas incisiones para extraer los ganglios linfáticos circundantes a la próstata ⁽⁷⁾. Esta intervención logra preservar el tejido nervioso circundante a la próstata.

- *Prostatectomía laparoscópica asistida por robot:*

Constituye un nuevo enfoque en prostatectomías laparoscópicas, se logra utilizando un brazo robótico que permite extraer la glándula prostática ^(23,24).

- *Prostatectomía perineal radical:*

Se realiza una incisión entre el ano y la base del escroto, esta incisión es más pequeña que la que se realiza en la prostatectomía retro púbica, por lo que es más difícil preservar el tejido nervioso alrededor de la próstata o extirpar los ganglios linfáticos circundantes ^(23,24).

2.5 RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA.

La RM mp es la herramienta más detallada y precisa para obtener imágenes de la próstata, ya que se obtienen imágenes T2W, imágenes de difusión ponderada (DWI) y de realce dinámico de contraste (DCE). Actualmente es la mejor técnica de imagen para el diagnóstico del CaP, ya que combina información tanto anatómica y funcional, permitiendo detectar y caracterizar un cáncer clínicamente significativo ⁽²⁵⁾.

La RM mp, permite delimitar y diferenciar las distintas zonas anatómicas de la glándula prostática mucho mejor en comparación con las demás técnicas de imagen como Tomografía computada (TC) y ecografía, por lo que permite definir si existe invasión de la cápsula prostática y probable compromiso peri-prostático ⁽²⁵⁾.

2.5.1 Imágenes ponderadas en T2:

La secuencia T2W se utiliza para la detección, localización y el comienzo del análisis en búsqueda de un CaP mediante la RM mp ⁽²⁶⁾.

La próstata posee una señal uniforme de intensidad intermedia en las imágenes ponderadas en T1 (T1W) y la anatomía zonal de la próstata no puede ser claramente identificada. Las imágenes ponderadas en T2 representan adecuadamente la anatomía de la próstata, dado que en esta secuencia la ZP tiene una alta intensidad de señal en contraste con la baja intensidad de la ZT y ZC, las cuales contienen músculo liso ordenado de manera compacta y menos tejido glandular ⁽²⁶⁾.

El estroma fibromuscular anterior posee una baja intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2. En T2W el CaP en la ZP se observa como zonas mal definidas con una baja intensidad de señal ⁽²⁶⁾, sin embargo, existen limitaciones para detectar el cáncer en la ZT y ZC debido a que tanto el cáncer como el tejido normal en dichas zonas tienen baja intensidad de señal ⁽²⁷⁾. En la ZT, los tumores se visualizan como lesiones homogéneas con márgenes mal definidos y la invaden con extensión a la pseudocápsula o la zona fibromuscular anterior ⁽²⁶⁾.

La interpretación de T2W incluye la evaluación de la cápsula, vesículas seminales y la pared posterior de la vejiga para invasión tumoral extra-prostática. Los criterios para la extensión extra-capsular son: irregularidad, vascularización, engrosamiento, protuberancia, pérdida de la cápsula, enfermedad extracapsular medible, obliteración del ángulo recto-prostático. Para vesículas seminales los criterios de infiltración son: la expansión y baja intensidad de señal en T2W ⁽²⁶⁾.

Esta secuencia posee una sensibilidad de 57- 62% y especificidad de 74-78% por lo que se necesita el uso de secuencias adicionales para mejorar la detección precisa y la localización tumoral. ⁽²⁸⁾

Las imágenes de T2W no son recomendables analizarlas por sí solas, más bien, es recomendable utilizarlas en conjunto con DWI y DCE, ya que mejoran la sensibilidad y la especificidad de la RM mp ⁽²⁶⁾.

2.5.2 Imágenes de difusión ponderada:

Las DWI es una técnica que se basa en la detección in vivo del movimiento de las moléculas de agua que en algunas patologías como los tumores, el movimiento del agua se encuentra restringido ⁽²⁹⁾.

DWI es una herramienta clínica útil, ya que permite evaluar la agresividad del CaP, y proporcionar una mejor especificidad en la detección del cáncer en comparación con T2W ⁽²⁶⁾.

DWI se valora cualitativamente y cuantitativamente. La valoración cualitativa está representada por el valor de b o factor b, el cual depende de la amplitud, duración de la gradiente y del intervalo de tiempo que existe entre ambas gradientes, por cada valor de b seleccionado se obtienen distintas imágenes ⁽³⁰⁾.

La sensibilidad de la secuencia de imágenes por difusión del agua se ve alterada cuando se cambia el valor de b o el factor B ⁽³¹⁾. Los requisitos mínimos son valores b de 0, 100, 800 y sobre 1500 s/mm². La elección de estos valores permite el cálculo de los valores de ADC (Coeficiente de Difusión Aparente) sensibles de difusión (mediante la exclusión de los datos B0 del cálculo ADC). Para DWI óptimo, los valores de b son: 0, 100,500, y 800-1500s/mm². TE cortos como alcanzables (típicamente <90 ms) ⁽²⁶⁾.

La valoración cuantitativa está dada por ADC, el cual se obtiene en cada vóxel de un ajuste monoexponencial de acuerdo a la intensidad de señal medida mediante una escala logarítmica y con los valores de b ⁽³⁰⁾.

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$ADC = \log [(S0/S1)/(b1-b0)]$$

S0: intensidad de señal en imágenes sin ponderación de difusión

(b [el factor gradiente de la secuencia de pulso] = 0 s/mm²).

S1: señal de intensidad en las imágenes de difusión.

FIGURA 2.4 *Cálculo de mapa ADC* ⁽³⁰⁾.

El mapa ADC representa una imagen paramétrica en escala de grises que refleja las diferencias de difusión de las moléculas de agua de un lugar en particular. Un ADC con baja señal corresponde a un área con restricción a la difusión.

En DWI el CaP presenta una alta intensidad de señal a valores altos de b y baja intensidad de señal en mapa ADC ⁽²⁶⁾.

La sensibilidad de DWI en la detección del CaP clínicamente significativo es de 71,4% y posee una especificidad del 85,7% ⁽³²⁾.

2.5.3 Imágenes de realce dinámico de contraste:

DCE, es una herramienta valiosa para el CaP, mejora la localización del tumor y la estadificación local, se basa en la obtención de imágenes por medio de la administración del medio de contraste a base de gadolinio. Es el método de imagen más común para la evaluación de la vascularización del tumor ⁽²⁶⁾.

Los vasos tumorales presentan una permeabilidad más alta y el espacio intersticial es mayor en el tejido canceroso que en el tejido normal ⁽³³⁾, por lo que esta técnica se basa en la dinámica de la absorción y lavado rápido del medio de contraste que posee el CaP ⁽³⁴⁾.

Esta técnica requiere una adquisición rápida, antes, durante y posterior a la administración del medio de contraste con una velocidad de inyección de 2-4 ml/sg. La señal medida en el tejido canceroso representa una combinación de la perfusión y la permeabilidad debido a alteraciones vasculares, espacio extracelular y flujo de sangre ⁽³⁴⁾.

La próstata normal es altamente vascular, una comparación de las imágenes pre y post-gadolinio suele ser insuficiente para discernir que existe CaP ⁽²⁶⁾, sin embargo, siempre se debe combinar con T2W y DWI, para poder discriminar entre prostatitis y HPB. El CaP ubicado en la ZT es más difícil detectarlo sólo con DCE.

La secuencia DCE en la detección del CaP clínicamente significativo posee una sensibilidad de 53% y una especificidad de 80% ⁽³⁵⁾.

2.5.4 Protocolo de Resonancia Magnética Multiparamétrica:

El protocolo de RM mp de próstata contempla tres secuencias dominantes ante la sospecha de CaP y algunas secuencias que añaden información adicional. Las tres secuencias más relevantes son T2W, DWI y DCE, y una secuencia complementaria es T1 para evaluar existencia de sangre post-biopsia.

En el Hospital Naval Almirante Nef., las RM mp de próstata fueron realizadas en un resonador marca Philips Intera de 1.5 Tesla y se utilizó una bobina cardíaca de 5 canales que se sobrepuso en la zona de la pelvis del paciente (*Ver Anexo 2*). Esta bobina posee mejor señal en el centro que en la periferia a diferencia de la bobina Body.

La preparación de los pacientes con solicitudes de RM mp de próstata en el Hospital Naval Almirante Nef., incluyen indicaciones como un ayuno de 4 horas mínimas, lavado rectal la noche anterior y 2 horas antes del examen, examen de creatinina actualizado, y minutos previos a la realización del examen el paciente debe tomar Buscapina para disminuir el peristaltismo abdominal.

El estudio comienza con una secuencia T1 con objetivo de generar una resolución espacial primaria, continuando con T2W sagital, T2W axial y T2W coronal, las tres de alta resolución, se continua con la secuencia T2W SPAIR, lo especial de esta secuencia es su saturación grasa la cual permite observar posibles quistes en el plano de estudio.

La secuencia DWI incluye un estudio que abarca toda la pelvis con cuatro valores de $b= 50, 400, 800$ y 1600 . Para calcular el mapa ADC, posteriormente se realiza la misma secuencia DWI, pero esta vez incluyendo sólo próstata y vesículas seminales, con iguales valores de b que la secuencia DWI anterior.

Para finalizar el examen se incorpora al estudio una secuencia T1 THRIVE que sirve en forma de “máscara” para el momento de la inyección de contraste y así, realizar la secuencia DCE abarcando toda la próstata y las vesículas seminales con un tiempo total de 5 minutos. La última secuencia es T1 saturación grasa y sirve netamente para registrar el residuo de contraste ⁽³⁶⁾.

TABLA 2.1 *Parámetros técnicos de protocolo de resonancia magnética de próstata.
Hospital Naval Almirante Nef, 2016⁽³⁶⁾.*

ORIENTACIÓN	Axial, Sagital y Coronal	Axial	Axial
TR (msec)	3000	2096	4.5
TE (msec)	90	Corto	2.2
MATRIX	268x199	84x80	184x180
FOV	230x230	250x250	275x275
ESPESOR CORTE	4 mm, 0 GAP	2.5mm, 0 GAP	3mm
N° DE CORTES	24	30	50

TABLA 2.2 *Protocolo para secuencia DCE en equipo Philips Intera 1.5T⁽³⁶⁾.*

MEDIO DE CONTRASTE	OPTIMARK
CANTIDAD DE MEDIO DE CONTRASTE	20 ML
CANTIDAD DE SUERO	22 ML
CAUDAL MEDIO DE CONTRASTE	2,5 ML/SG
CAUDAL SUERO	2ML/SG

2.6 PROSTATE IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (PIRADS)

En los últimos años la RM mp se ha convertido en una herramienta concreta para la caracterización no invasiva del CaP, incluyendo imágenes morfológicas como T2W, las imágenes funcionales de DWI y DCE, y las imágenes de espectroscopia según la estandarización utilizada. A pesar de que el rendimiento de las secuencias individuales se ha sometido a investigación progresivamente y las técnicas de adquisición han sido refinadas, la integración de la RM mp ha sido difícil debido a la falta de estandarización para evaluar los hallazgos clínicos en la próstata, es por esto que la ESUR propuso un sistema de puntuación, basado en el consenso de profesionales competentes en la materia, llamado PIRADS, el cual fue aprobado en su primera versión en el año 2012 ⁽³⁷⁾.

En países como Austria existe una creciente demanda urológica para las RM mp de próstata, especialmente en pacientes con biopsia negativa, pero con sospecha de tumor en curso. Inspirado en el sistema Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) para la detección de cáncer de mama y basado en la escala Likert, los PIRADS han logrado caracterizar los hallazgos de CaP clínicamente significativo ⁽³⁸⁾.

2.6.1 PIRADS v.1:

PIRADS es un sistema de puntuación que tiene por objetivo permitir la interpretación, comunicación y notificación de hallazgos de RM mp. En el año 2012, ESUR aprobó una primera versión de este sistema de puntuación basado en el consenso y evidencia médica.

PIRADS v.1 incluyen los siguientes componentes ^(26,38):

- División de la Anatomía de la próstata en 16 (como mínimo) o 27 (óptimamente) regiones de interés.
- Diámetro máximo de la lesión más grande debe ser medida

- Para cada lesión debe asignarse una puntuación en cada uno de los parámetros de la resonancia magnética, utilizando una puntuación de cinco puntos.

En la secuencia DCE, se otorga cierta puntuación dependiendo del tipo de curva de realce del contraste que se visualice en las imágenes prostáticas de RM mp. Estas comprenden las siguientes puntuaciones según corresponda:

- **PIRADS 1:** Tipo 1 de curva de realce
- **PIRADS 2:** Tipo 2 de curva de realce
- **PIRADS 3:** Tipo 3 de curva de realce
- **PIRADS +1:** lesión potenciadora focal con curva tipo 2-3.
- **PIRADS +1:** lesión asimétrica o lesión en un lugar inusual con curva tipo 2-3.

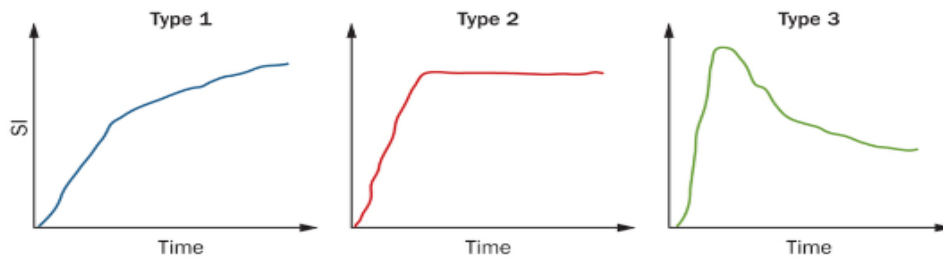


FIGURA 2.5 Curvas de realce de contraste ⁽³⁸⁾.

La secuencia de espectroscopia en RM mp se utiliza para detectar espacialmente desviaciones de la bioquímica normal que se producen en el tejido tumoral. Esta secuencia es un método de detección de biomarcadores moleculares de tamaño pequeño tales como metabolitos, poliaminas, citratos y colinas, que se ubican en el citosol y los espacios extracelulares de la próstata. La adquisición de la espectroscopia requiere una selección de volumen muy precisa y la eficiente supresión de volumen externo ⁽³⁹⁾.

Las resonancias de citrato, colina, creatina y poliaminas se producen a frecuencias o posiciones distintas en el espectro, aunque los picos de colina, creatina y poliaminas se superponen a 1,5 Tesla. Las áreas bajo estas señales están relacionadas con la concentración de los respectivos metabolitos, y los cambios en estas concentraciones se

pueden utilizar para identificar el cáncer con buena especificidad. Específicamente, en los espectros tomados de las regiones del CaP, el citrato y las poliaminas están significativamente reducidos o ausentes, mientras que la colina está elevada en relación con los espectros extraídos del tejido circundante sano de la ZP. Los análisis de las alturas de los picos de citrato y colina se comparan visualmente ⁽³⁹⁾.

La puntuación en la secuencia de espectroscopia comprende las siguientes condiciones ⁽⁴⁰⁾:

- **1:** Altura del pico Citrato excede el pico de la altura de Colina >2 veces.
- **2:** altura del pico de Citrato excede el pico de la altura de colina $>1, <2$ veces.
- **3:** altura del pico de colina es igual a la altura del pico de citrato.
- **4:** altura del pico de colina excede altura del pico de citrato $>1, <2$ veces.
- **5:** Altura del pico de Colina excede la altura del pico de citrato > 2 veces.

TABLA 2.3 Clasificación total PIRADS v.1 ⁽⁴⁰⁾.

PIRADS 1	Enfermedad clínicamente significativa es muy poco probable que esté presente.
PIRADS 2	Cáncer clínicamente significativo es poco probable que esté presente.
PIRADS 3	Cáncer clínicamente significativo es equívoco.
PIRADS 4	Cáncer clínicamente significativo es probable que se presente.
PIRADS 5	Cáncer clínicamente significativo es altamente probable que se presente.

A pesar de la importancia en la implementación de PIRADS v.1 y de su aprobación como guía primaria de parte de la ESUR, presenta ciertas limitaciones y es por esto que PIRADS v.2 luego de investigaciones logró aprobarse como su sucesora.

2.6.2 PIRADS v.2:

Esta nueva versión de PIRADS v.1, está diseñada para mejorar la detección, localización y caracterización de los pacientes con sospecha de CaP clínicamente significativo, siendo el principal objetivo mejorar los resultados para los pacientes ⁽⁴⁾.

Se establecen los parámetros técnicos mínimos aceptables para el desarrollo de la RM mp en PIRADS v.2, además de estandarizar mejor la terminología en el contenido de los informes radiológicos y utilizar los datos de las RM mp para biopsias dirigidas. El protocolo de adquisición de la RM mp de próstata debe incluir las secuencias de T2W, DWI y DCE en todos los exámenes (*Ver Anexo 3*), cabe recalcar que T2W y DWI poseen mayor calidad diagnóstica que DCE, las secuencias innecesarias aumentan el tiempo del examen y el malestar del paciente, lo que podría repercutir como un impacto negativo en el desarrollo del estudio ⁽⁴⁾.

El uso de la bobina endorrectal aumenta la relación señal/ruido en cualquier intensidad de campo magnético, esto puede ser beneficioso para aumentar la resolución espacial de las imágenes y para aquellas secuencias con relación señal/ruido inherentemente más bajo, tales como DWI y DCE, sin embargo, el uso de la bobina endorrectal puede aumentar el costo y tiempo del examen, deformar la glándula e introducir artefactos, además de ser incómodo para los pacientes y aumentar su resistencia a someterse a la RM mp. Se han obtenido resultados satisfactorios utilizando campos magnéticos de 1.5 Tesla y 3 Tesla sin el uso de la bobina endorrectal ⁽⁴⁾.

PIRADS v.2 integra un modelo de segmentación que comprende 39 sectores: 36 para la próstata, 2 para las vesículas seminales y 1 para el esfínter externo de la uretra. (*Ver Anexo 4*). El uso de este mapa permite a los radiólogos, urólogos, patólogos, entre otros, localizar hallazgos descritos en los informes de RM mp, siendo una valiosa ayuda visual para los pacientes con opción de biopsia y tratamiento. Esta división de la próstata y estructuras asociadas, estandariza y facilita la localización precisa de la biopsia, terapia, correlación patológica y la investigación. Las relaciones entre los contornos de tumores, superficie glandular de la próstata y las estructuras adyacentes (haces neurovasculares,

esfínter uretral externo, cuello de la vejiga) son una valiosa información para preservar tejido periprostático en la cirugía, por lo que el mapa sectorial puede ser una herramienta útil en la disección quirúrgica al momento de una prostatectomía radical ⁽⁴⁾.

El sistema de evaluación PIRADS v.2 utiliza una clasificación de 5 puntos sobre la base de probabilidad de que una combinación de hallazgos en la RM mp en T2W, DWI y DCE se correlacione con la presencia de un cáncer clínicamente significativo para cada lesión en la próstata.

2.6.2.1 PIRADS v.2 Categorías:

TABLA 2.4 Clasificación PIRADS v.2 ⁽⁴⁾.

PIRADS 1	Es muy poco probable que esté presente el cáncer clínicamente significativo (Riesgo muy bajo).
PIRADS 2	Es poco probable que esté presente el cáncer clínicamente significativo (Riesgo bajo).
PIRADS 3	La presencia de cáncer clínicamente significativo es equívoca (Riesgo intermedio).
PIRADS 4	Es probable que esté presente el cáncer clínicamente significativo (Riesgo alto).
PIRADS 5	Es altamente probable que el cáncer clínicamente significativo este presente (Riesgo muy alto).

La asignación de la categoría de los PIRADS v.2 solo debe estar basada en los hallazgos de la RM mp prostática y no incorporar otros factores tales como APE, examen rectal, historia clínica o elección del tratamiento. Sin embargo, la biopsia debe ser considerada para una evaluación de PIRADS 4 ó 5, pero no para PIRADS 1 ó 2, así las biopsias lograrían ser dirigidas bajo un examen previo de alta confianza ⁽⁴⁾.

El CaP es generalmente multifocal, el foco tumoral de mayor tamaño por lo general produce el más alto puntaje Gleason y es más probable que contribuya a la EPE, además de positivos márgenes quirúrgicos. En PIRADS v.2 hasta cuatro hallazgos con una categoría de 3, 4 o 5 debe ser asignado en el mapa sectorial y el índice o lesión dominante debe ser identificada, este índice de lesión es el que tiene la más alta categoría PIRADS. Si la categoría PIRADS más alta se asigna a dos o más lesiones, la lesión índice debe ser el que muestre EPE, si ninguna lesión lo demuestra, el mayor de los tumores con la más alta categoría PIRADS se considera lesión índice ⁽⁴⁾.

Los hallazgos con categorías de PIRADS 2 o benignos como quistes, es opcional informarlo. Si hay sospecha de que la lesión se extiende más allá de las fronteras de un sector, todo órgano vecino involucrado debe ser indicado en el mapa sectorial ⁽⁴⁾.

2.6.2.2 Evaluación PIRADS para secuencias T2W, DWI y DCE:

TABLA 2.5 Evaluación de ZP y puntuación PIRADS para T2W ⁽⁴⁾

PUNTUACIÓN	ZONA PERIFÉRICA (ZP)
1	Intensidad uniforme de la señal hiperintensa (normal).
2	Hipointensidad leve lineal, en forma de cuña o difusa, de margen generalmente indistinto.
3	Intensidad de señal heterogénea redondeada, o no circunscrita, hipointensidad moderada, incluye otras características que no califican como 2, 4, o 5
4	Foco/masa circunscrito, homogéneo de hipointensidad moderada confinado a la próstata y <1,5 cm en su mayor dimensión.
5	Igual que 4 pero ≥ 1.5 cm en su mayor dimensión o comportamiento definido de extensión/ invasión extraprostática.

TABLA 2.6 Evaluación de ZT y puntuación PIRADS para T2W⁽⁴⁾

PUNTUACIÓN	ZONA DE TRANSICIÓN
1	Homogénea intensidad de señal intermedia (normal).
2	Nódulo hipointenso o heterogéneo circunscrito o encapsulado (HPB).
3	Intensidad de señal heterogénea con márgenes oscurecidos, incluye otras características que no califican como 2, 4, o 5.
4	Hipointensidad moderada de forma lenticular o no circunscrita, homogénea y <1,5 cm en su mayor dimensión.
5	Igual que 4 pero ≥ 1.5 cm en su mayor dimensión o comportamiento definido de extensión/ invasión extraprostática.

TABLA 2.7 Evaluación de ZP o ZT y puntuación PIRADS para DWI⁽⁴⁾

PUNTUACIÓN	ZONA PERIFÉRICA O ZONA DE TRANSICIÓN
1	Sin anormalidad en ADC y alto valor B en DWI.
2	Hipointensidad borrosa en ADC.
3	Hipointensidad focal leve / moderada en ADC e hiperintensidad isointensa / ligeramente en alto valor b en DWI.
4	Hipointensidad focal marcadamente en ADC e hiperintensidad en alto valor b; <1,5 cm en su mayor dimensión
5	Igual que 4 pero ≥ 1.5 cm en su mayor dimensión o comportamiento definido de extensión/ invasión extra prostática.

TABLA 2.8 Evaluación de ZP o ZT y puntuación PIRADS para DCE ⁽⁴⁾

PUNTUACIÓN	ZONA PERIFÉRICA O ZONA DE TRANSICIÓN
(-)	Sin realce temprano o realce difuso, no corresponden a un hallazgo focal en T2 y/o DWI o realce focal de una lesión con características de la HPB en T2W.
(+)	Focal, temprano o realce simultáneo con los tejidos prostáticos normales adyacentes, corresponde hallazgo sospechoso en T2W y / o DWI.

2.6.2.3 Recomendaciones Generales PIRADS v.2 ⁽⁴⁾:

Con el fin de estandarizar los protocolos de adquisición de la RM mp, se recomienda que el ángulo plano de la imagen, la ubicación y el grosor de corte para todas las secuencias utilizadas (T2W, DWI y DCE) sean idénticas.

Los cambios de la prostatitis pueden causar anomalías en la señal en la ZP con todas las secuencias. La intensidad de la señal y la morfología sirve para estratificar el riesgo de malignidad, en la ZP leves cambios de señal en T2W y/o DWI que no posee forma redonda sino más bien confusa, lineal, lobar o difusa son menos probable que sean malignas.

- Para la ZP, la secuencia DWI es la técnica dominante. Por lo que, si la puntuación de DWI es 4 y la puntuación de T2W es 2, la categoría de PIRADS sería 4.
- Para la ZT, la secuencia T2W es la técnica dominante. Por lo que, si la puntuación de T2W es 4 y la puntuación de DWI es 2, la categoría de PIRADS sería 4.

Debido que los factores dominantes para la evaluación PIRADS son T2W para la ZT y DWI para la ZP, la identificación de la zona donde se ubica la lesión es primordial. Las zonas especialmente problemáticas incluyen la interfaz de la ZC y la ZP en la base de la glándula, y la interfaz del asta anterior de la ZP con la ZT y el estroma fibromuscular anterior ⁽⁴⁾.

Los nódulos homogéneos o heterogéneos en la ZT que son redondos/ovalados, bien circunscritos y encapsulados son hallazgos comunes en hombres de 40 años o más. DWI a menudo se encuentra restringida o existe realce de contraste precoz, esto ocurre en una patología llamada HPB. Anomalías simétricas bilaterales en la señal sobre cualquier secuencia son a menudo cambios benignos ⁽⁴⁾.

Si una secuencia de la RM mp (T2W, DWI y DCE) no se realizó o es técnicamente inadecuada, se atribuye a su evaluación PIRADS una “X” para esa secuencia. DWI es fundamental para el diagnóstico de cáncer clínicamente significativo en la PZ, por lo que se recomienda repetir las imágenes por DWI si éstas no son representativas. Si no es posible la repetición de la secuencia de DWI, la evaluación se llevará a cabo mediante las otras secuencias ⁽⁴⁾.

2.6.2.4 Hallazgos Benignos según PIRADS v.2 ⁽⁴⁾:

- *La hiperplasia prostática benigna:*

Se desarrolla en respuesta a la testosterona, después de que se ha convertido a di-hidrotestosterona. Surge mayoritariamente en la ZT, aunque nódulos de HPB extruidos se pueden encontrar en la ZP. La HPB consta de una mezcla de estroma e hiperplasia glandular y pueden aparecer como zonas en forma de banda y/o redonda encapsulado en forma de nódulos con márgenes circunscritos. Estos nódulos predominantemente glandulares y quísticos exhiben una hiperintensidad moderadamente marcada en T2 y se distinguen de tumores malignos y de la cápsula por su señal. En cambio, los nódulos

estromales muestran una hipointensidad en T2 y otros nódulos una mezcla de intensidad de señal. Los nódulos pueden ser altamente vasculares en DCE y pueden demostrar una gama de intensidad de señal en DWI.

- *Hemorragia:*

En la ZP y/o vesículas seminales es común visualizarla después de la biopsia. Se observa como una señal hiperintensa focal o difusa en T1W e iso-hipointensa en T2W. Sin embargo, los productos sanguíneos crónicos pueden aparecer hipointensa en todas las secuencias de RM.

- *Los quistes:*

Una variedad de quistes puede desarrollarse en la próstata y las estructuras adyacentes, al igual que en otras partes del cuerpo. Se pueden encontrar quistes simples que se observan marcadamente hiperintensos en T2W e hipointensos en T1W. Sin embargo, también pueden contener productos de la sangre o fluido proteico, que puede mostrar una variedad de características de la señal, incluyendo señal hiperintensa en T1W.

- *Las calcificaciones:*

Se observan como focos marcadamente hipointensos en todas las secuencias de pulso.

- *La prostatitis:*

Afecta a muchos hombres, aunque a menudo es subclínica. En RM mp, puede dar lugar a una disminución de la señal en la ZP tanto en T2W y el mapa ADC. La prostatitis puede aumentar la perfusión, lo que resulta en un "falso positivo" en DCE. Sin embargo, la morfología es comúnmente de banda, en forma de cuña, o difusa en lugar de focal, redonda, ovalada, o irregular, y la disminución de la señal en el mapa ADC generalmente no es tan grande ni tan focal como en el CaP.

- *Atrofia:*

Puede ocurrir como una parte normal del envejecimiento o de la inflamación crónica. Es típicamente asociado con áreas en forma de cuña de baja señal en T2W y señal levemente disminuidos en el mapa ADC de la pérdida de tejido glandular. El ADC generalmente no es tan bajo como en el CaP, y con frecuencia hay retracción del contorno de la próstata involucrada.

- *Fibrosis:*

Fibrosis prostática pueden ocurrir después de la inflamación y estar asociada con formas de cuña o áreas en forma de banda de baja señal en T2W.

2.6.2.5 Evaluación PIRADS en imágenes de RM mp según secuencias:

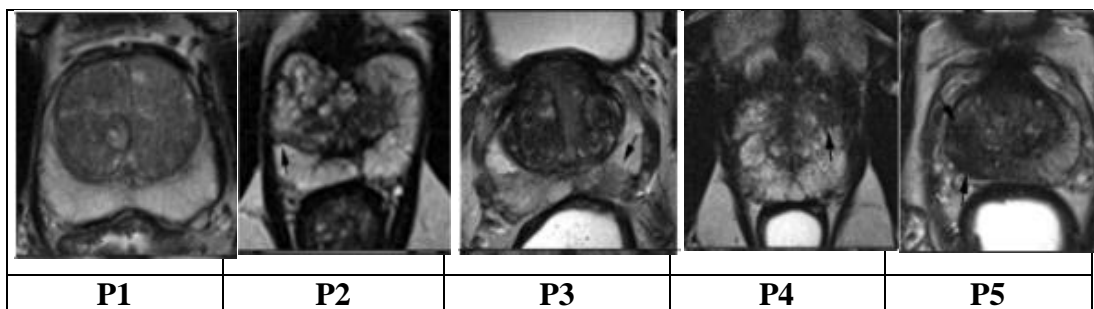


FIGURA 2.6 Evaluación PIRADS para ZP en T2W; (P1) Intensidad uniforme de la señal hiperintensa (normal); (P2) Hipointensidad leve lineal, en forma de cuña o difusa, de margen generalmente indistinto; (P3) Intensidad de señal heterogénea redondeada, o no circunscrita, hipointensidad moderada, incluye otras características que no califican como 2, 4, o 5; (P4) Foco/masa circunscrito, homogéneo de hipointensa moderada confinado a la próstata y $<1,5$ cm en su mayor dimensión; (P5) Igual que 4 pero ≥ 1.5 cm en su mayor dimensión o comportamiento definido de extensión/ invasión extraprostática ⁽⁴⁾.

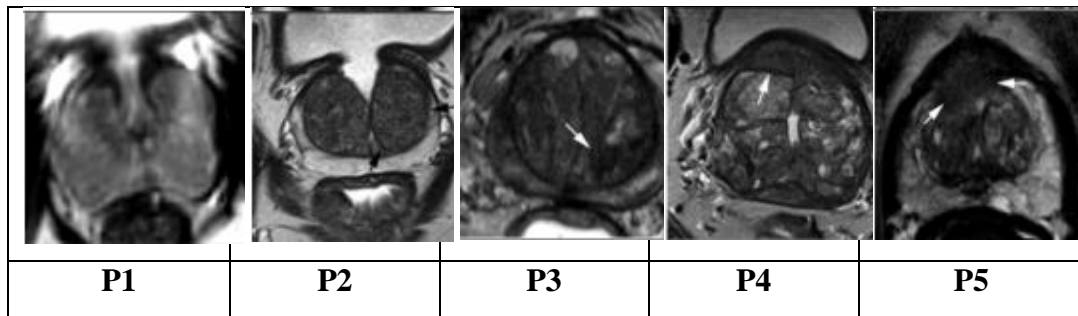


FIGURA 2.7 Evaluación PIRADS para ZT en T2W; (P1) Homogénea intensidad de señal intermedia (normal); (P2) Nódulo hipointenso o heterogéneo circunscrito o encapsulado (HPB); (P3) Intensidad de señal heterogénea con márgenes oscurecidos, incluye otras características que no califican como 2, 4, o 5; (P4) Hipointensidad moderada de forma lenticular o no circunscrita, homogénea, <1,5 cm en su mayor dimensión; (P5) Igual que P4 pero $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión o comportamiento definido de extensión/invasión extraprostática ⁽⁴⁾.

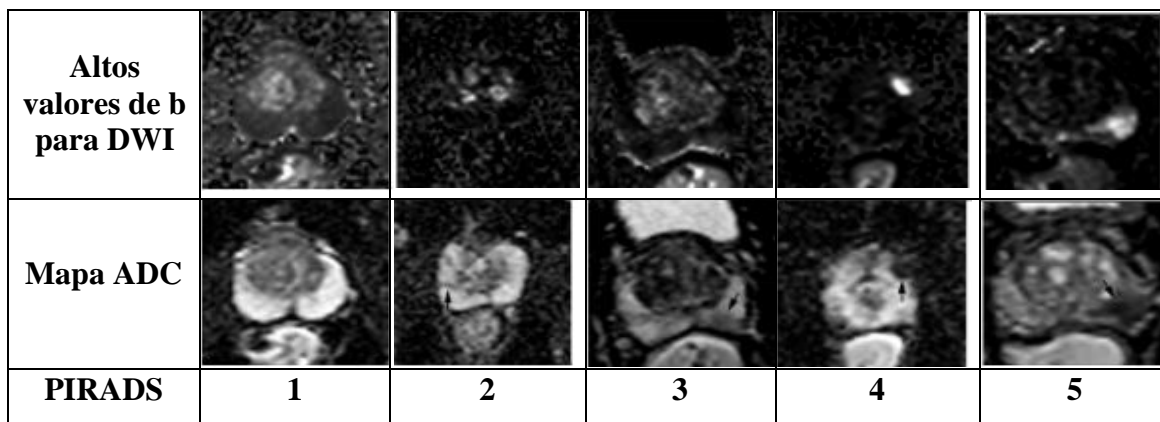


FIGURA 2.8 Evaluación PIRADS para ZP en DWI; (1) Sin anomalía en ADC y alto valor B en DWI; (2) Hipointensidad borrosa en ADC; (3) Hipointensidad focal leve / moderada en ADC e hiperintensa/ isointensa en alto valor b en DWI; (4) Hipointensidad focal marcadamente en ADC y marcada hiperintensidad en alto valor b en DWI; <1,5 cm en su mayor dimensión; (5) Igual que 4 pero ≥ 1.5 cm en su mayor dimensión o comportamiento definido de extensión/ invasión extra prostática ⁽⁴⁾.

Altos valores de b para DWI					
Mapa ADC					
PIRADS	1	2	3	4	5

FIGURA 2.9 Evaluación PIRADS para ZT en DWI; (1) Sin anomalía en ADC y alto valor B en DWI; (2) Hipointensa borrosa en ADC; (3) Hipointensidad focal leve/moderada en ADC e hiperintensidad isoíntensa / ligeramente en alto valor b en DWI; (4) Hipointensidad focal marcadamente en ADC y marcada hiperintensidad en alto valor b en DWI; <1,5 cm en su mayor dimensión; (5) Igual que 4 pero ≥ 1.5 cm en su mayor dimensión o comportamiento definido de extensión/ invasión extra prostática ⁽⁴⁾.

Negativo (a)	Positivo ZP (b)	Positivo ZT (c)

FIGURA 2.10 Evaluación PIRADS para DCE; (a) Sin realce temprano, o realce difuso que no corresponden a un hallazgo focal en T2 y / o DWI o realce focal correspondiente a una lesión demostrando características de la HPB en T2W; (b) Focal, y temprano o simultáneamente realce con el de los tejidos prostáticos normales adyacentes, y; corresponde al hallazgo sospechoso en T2W y / o DWI; (c) Focal, y temprano o simultáneamente realce con el de los tejidos prostáticos normales adyacentes, y; corresponde al hallazgo sospechoso en T2W y / o DWI ⁽⁴⁾.

CAPÍTULO 3: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la validez diagnóstica que posee la clasificación PIRADS de RM mp prostática frente a los resultados histológicos en la evaluación de sospecha de cáncer prostático clínicamente significativo en pacientes pertenecientes al Hospital Naval Almirante Nef?

3.2 HIPÓTESIS

La validez diagnóstica de la clasificación PIRADS mediante RM mp se asemeja a los resultados histológicos de cáncer de próstata clínicamente significativo.

3.3 RELEVANCIA

El CaP constituye la segunda causa de muerte en Chile ⁽¹⁾, la falta de profundización sobre los métodos de pesquisa y su cuestionamiento en cuanto a su efectividad ha sido un inconveniente en este tipo de cáncer. ⁽¹⁾

La RM mp ha aumentado la capacidad de diagnóstico de CaP clínicamente significativo, pero cuenta con pocos estudios que lo avalen como un método de diagnóstico imagenológico ⁽⁴⁾. Este proyecto de investigación busca tanto aportar conocimientos en una materia no profundizada en Chile, lo cual permitiría cambiar el pronóstico y el tratamiento adecuado de los pacientes que poseen CaP clínicamente significativo, así como también, dirigir y orientar la biopsia transrectal prostática en la ubicación de una lesión clínicamente significativa, generando que se correlacionen los resultados de la RM mp con los hallazgos histológicos, y evitar el exceso de diagnóstico y tratamiento para tumores clínicamente no significativos que no aportaría en mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO 4: OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la validez diagnóstica de la clasificación PIRADS utilizada en la resonancia magnética multiparamétrica con respecto a los resultados histológicos de cáncer de próstata clínicamente significativo en los pacientes del Hospital Naval Nef.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los resultados de la clasificación PIRADS de RM mp prostática realizada de los pacientes de sexo masculino del hospital Naval Almirante Nef, en el primer semestre del año 2016.

- Describir los resultados histológicos prostáticos de los pacientes de sexo masculino del hospital Naval Almirante Nef, su biopsia transrectal prostática o prostatectomía radical.

- Determinar la sensibilidad / especificidad de la clasificación PIRADS utilizada en la RM mp con respecto a los resultados histológicos.

- Determinar los valores predictivos positivos y negativos de la clasificación PIRADS utilizada en la RM mp con respecto a los resultados histológicos.

- Determinar las razones de verosimilitud positiva y negativa de la clasificación PIRADS utilizada en la RM mp con respecto a los resultados histológicos.

CAPÍTULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Este estudio, según la intervención del investigador es de tipo observacional, ya que se observa y se realizan registros de los resultados de la RM mp y de la histología que comprende la biopsia transrectal prostática o prostatectomía radical.

Según el número de variables de interés es un estudio de tipo analítico, puesto que se comparan los resultados de la clasificación PIRADS de RM mp de próstata, con los resultados histológicos prostáticos.

El nivel de estudio es de tipo relacional, debido a que correlaciona los resultados de la RM mp según PIRADS y los resultados histológicos tanto de la biopsia transrectal prostática como de la prostatectomía, para lo cual, se utiliza la estadística como método principal para demostrar la correspondencia entre las variables que se analizan.

5.2 POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO

La población en estudio fueron pacientes de sexo masculino, entre los 40 a 80 años de edad, los cuales se realizaron tanto RM mp como biopsia transrectal prostática o prostatectomía radical, entre los periodos comprendidos entre Julio de 2013 y Marzo de 2016 en el Hospital Naval Almirante Nef, ubicado en la comuna de Viña del Mar, Región de Valparaíso.

5.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

En este estudio se utilizó un muestreo no probabilístico de tipo conveniencia, ya que se aplicó un procedimiento de selección no aleatoria, en donde se consideraron los pacientes que se realizaron RM mp, biopsia transrectal prostática o prostatectomía radical

entre las fechas de Julio de 2013 y Marzo de 2016 en el Hospital Naval Almirante Nef. Se analizaron las RM mp de 157 pacientes, de los cuales 55 pacientes formaron parte del estudio, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

5.4 VARIABLES

En esta investigación se utilizaron cuatro variables: La edad de los pacientes, resultados de la clasificación PIRADS, el resultado de la biopsia transrectal prostática o prostatectomía radical y el tipo de procedimiento realizado, ya sea biopsia transrectal o prostatectomía radical . Para las cuatro variables en estudio, se describió la definición conceptual y operacional como se detalla a continuación:

La edad es una variable cuantitativa continua y se define como el tiempo que ha vivido una persona, se obtiene a través de la imagen de resonancia magnética incluida como referencia para la posterior correlación de hallazgos tanto histológicos como de resonancia magnética.

El resultado de la clasificación PIRADS es considerada una variable cualitativa ordinal definida como la escala de clasificación de hallazgos prostáticos con diferentes probabilidades (baja, intermedia y alta) de ser cáncer prostático , su abreviación proviene de las siglas PIRADS que significa Prostate Imaging-Reporting and Data System. Esta variable es medida por un observador llamado medico radiólogo con experiencia en resonancia magnética, el cual analiza las imágenes del examen y asigna una puntuación con una escala del 1 a 5 según corresponda en las secuencias T2W, DWI y DCE.

El resultado de la biopsia transrectal prostática (grado Gleason y positivo/negativo) se define como una variable cualitativa nominal y ordinal, y corresponde al resultado de muestra histológica tomada de un ser vivo con fines diagnósticos. El resultado histológico se obtuvo de las muestras de biopsias transrectales prostáticas y prostatectomías radicales de los pacientes en estudio, a los cuales un profesional con

experiencia llamado patólogo, analizó y asignó una puntuación Gleason del 2 a 10, siendo un Gleason 2 a 6 catalogado como cancer de bajo riesgo y Gleason 7 a 10 cancer de alto riesgo, o negativo para CaP.

El tipo de procedimiento se define como una variable cualitativa nominal, y que corresponde al procedimiento realizado del cual se obtuvieron los resultados histológicos del cáncer de próstata, siendo la biopsia transrectal y la prostatectomía radical los tipos de procedimientos considerados.

5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.5.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes que tengan entre 40 y 80 años de edad.
- Pacientes que se hayan realizado una RM mp de próstata en el Hospital Naval Almirante Nef., las cuales hayan sido informadas por un médico radiólogo.
- Pacientes con resultados histológicos de biopsia transrectal prostática previa a la RM mp prostática o con resultados histológicos de prostatectomía radical.
- Pacientes que se hayan realizado una biopsia transrectal prostática en el Hospital Naval Almirante Nef., cuya realización no exceda los 6 meses después de haberse realizado una RM mp.

5.5.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con exámenes incompletos de RM mp prostática (se incluyen imágenes incompletas y presencia de artefactos en la imagen).
- Pacientes con resultados histológicos tanto de biopsias transrectales prostáticas o prostatectomías radicales incompletos.

5.6 FUENTES Y MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de los resultados de las RM mp de próstata se obtuvo del Servicio de Imagenología del Hospital Naval Almirante Nef., donde fueron informadas por el médico radiólogo Dr. Mario Santamarina, así mismo, la recolección de los resultados de las biopsias transrectales prostáticas o prostatectomías radicales, fueron obtenidas a través del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Naval Almirante Nef., en donde sólo tuvo acceso a la ficha clínica el Jefe del Servicio de Patología el Dr. Roberto Espinosa.

Para el análisis de la correlación de resultados tanto de RM mp como de biopsias transrectales prostáticas o prostatectomías radicales, se le asignó a cada paciente un número correspondiente que reemplazó todos los datos personales con el fin de identificarlos y evitar manipular información confidencial de los pacientes según lo estipulado (*Ver Anexo 5*).

5.7 PROCEDIMIENTOS Y ACTIVIDADES

Se informaron las RM mp de próstata de los pacientes con sospecha de CaP por el Dr. Mario Santamarina en el Servicio de Imagenología del Hospital Naval Almirante Nef, entre noviembre del 2015 y agosto del 2016. Los resultados obtenidos fueron tabulados en el programa Excel, en donde se registró la fecha de la realización del examen, la fecha en que se informó el examen de RM mp, los hallazgos encontrados en la próstata por medio de la RM mp y su correspondiente clasificación PIRADS en T2W, DW y DCE (*Ver Anexo 6*).

Los hallazgos encontrados en las diferentes potenciaciones y regiones de la glándula prostática se les asignaron una clasificación PIRADS (1 a 5) y posteriormente se les otorgó la clasificación PIRADS total.

Se recopilaron los resultados de la biopsia transrectal prostática o prostatectomía radical de los pacientes con las clasificaciones PIRADS y se tabularon en el programa Excel de acuerdo a sus resultados histológicos, y se correlacionaron las lesiones encontradas en la RM mp de próstata con aquellas que fueron diagnosticadas mediante biopsia transrectal o prostatectomía (*Ver Anexo 7*).

Luego de la obtención y la posterior tabulación de los resultados, se confeccionaron tablas tetracóricas (2x2) en la cual se expusieron tanto los resultados de la RM mp como los resultados histológicos. Posteriormente se realizó el estudio de validez diagnóstica con cada uno de los indicadores: sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, razón de verosimilitud positiva (RVP), razón de verosimilitud negativa (RVN) y curva ROC.

5.8 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron las RM mp de próstata de 55 pacientes con su correspondiente clasificación PIRADS y los resultados histológicos de biopsias transrectales prostáticas o prostatectomías radicales. Se realizó un análisis descriptivo de las variables: resultados de la RM mp, biopsias transrectales, prostatectomías y edad de los pacientes.

Para el análisis se utilizaron frecuencias de números y porcentajes en tablas de contingencia para dos variables con dos o más categorías.

Se calcularon los indicadores de validez diagnóstica tales como, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, razón de verosimilitud positivo, razón de verosimilitud negativo, y curva ROC, de acuerdo a las siguientes fórmulas ⁽⁴¹⁾:

		Criterio de verdad		Total
		Enfermos	No enfermos	
Prueba diagnóstica	Positivos	a	b	$a + b$
	Negativos	c	d	$c + d$
Total		N_1	N_2	$N = N_1 + N_2$

Los estimadores de la sensibilidad y especificidad vienen dados por las proporciones siguientes:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{N_1} \quad \text{y} \quad \text{Especificidad} = \frac{d}{N_2}$$

El valor predictivo de una prueba en la práctica clínica depende críticamente de la prevalencia de la enfermedad en los pacientes siendo probada y el diseño empleado para seleccionar a los pacientes que se someterán a la prueba. Los valores predictivos (VPP y VPN) se pueden calcular para cualquier prevalencia utilizando el teorema de Bayes, de la siguiente manera:

$$VPP = \frac{(\text{Sensibilidad} \times \text{prevalencia})}{(\text{Sensibilidad} \times \text{prevalencia}) + (1 - \text{Sensibilidad}) \times (1 - \text{prevalencia})}$$

$$VPN = \frac{(\text{Especificidad} \times (1 - \text{prevalencia}))}{(\text{Especificidad} \times (1 - \text{prevalencia})) + (1 - \text{Especificidad}) \times \text{prevalencia}}$$

Por otra parte, existen otros estimadores utilizados para medir el desempeño de un test. Así, además de los conceptos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se suele hablar del concepto de razón de verosimilitudes y de razón de probabilidad. Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad.

- Razón de verosimilitudes positiva o cociente de probabilidades positivo

Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos. Es, en definitiva, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad):

$$RVP = \frac{\textit{Sensibilidad}}{1 - \textit{Especificidad}}$$

- Razón de verosimilitudes negativa o cociente de probabilidades negativo

Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de la enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma. Se calcula por lo tanto, como el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad):

$$RVN = \frac{1 - \textit{Sensibilidad}}{\textit{Especificidad}}$$

Por último, en una prueba diagnóstica se calcula la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), la cual consiste en una representación conjunta de la sensibilidad y la especificidad (1 - especificidad) de un test, donde los diferentes puntos de la curva corresponden a diferentes puntos de corte utilizados para seleccionar el más adecuado de la prueba.

Los cálculos y análisis de las variables en estudio, se llevaron a cabo mediante los siguientes softwares: *Microsoft Excel Versión 15.0.47*, *XLStat Versión 2016.3*, *StataCorp* (2015). *Stata: Release 14. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LP.*

5.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según el autor T. Barrett et al ⁽⁴²⁾, se describen cuatro principios: Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia, y Justicia (*Ver Anexo 8*).

5.10 FINANCIAMIENTO

Las alumnas tesisistas no recibieron aportes monetarios para la realización de esta investigación y los gastos de locomoción, impresiones, entre otros, fueron financiados por las alumnas. Para el análisis estadístico se contrató a un estadístico que fue costado por las alumnas.

CAPITULO 6: RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE ANTECEDENTES:

La totalidad de pacientes estudiados (55), según sus resultados histológicos, tanto de biopsias transrectales prostáticas o prostatectomías radicales, fueron agrupados en dos categorías, Cáncer (29), que corresponden a pacientes que padecían CaP con grado Gleason de 2 a 10; y No cáncer (26), a aquellos pacientes cuyos resultados fueron patologías benignas como HPB y prostatitis. Así mismo, según RM mp prostática, se les asignó una clasificación PIRADS desde el valor 2 al 5, ya que no hubo pacientes clasificados como PIRADS 1 (*Tabla 6.1*).

TABLA 6.1. *Resultados histológicos (Cáncer/ No cáncer) de biopsias transrectales o prostatectomías y clasificación PIRADS en el total de pacientes.*

Clasificación PIRADS	Resultados Histológicos		Total
	Cáncer	No Cáncer	
P2	3	8	11
P3	6	7	13
P4	14	10	24
P5	6	1	7
Total	29	26	55

De la totalidad de pacientes estudiados (55), y según los resultados histológicos, se obtuvo que un 53% (29) presentaban Cáncer mientras que un 47% (26) no lo presentaba.

Los pacientes del estudio (55), de acuerdo a resultados histológicos de las prostatectomías o biopsias transrectales realizadas, se dividieron en: Cáncer clínicamente significativo de grado Gleason ≥ 7 (16) y/o volumen tumoral $>0.5 \text{ cm}^3$ y/o EPE, Cáncer de bajo grado o grado Gleason <7 (13) y patologías benignas (26) (*Tabla 6.2*).

TABLA 6.2. Descripción de resultados histológicos de prostatectomías, biopsias transrectales y clasificación PIRADS.

Clasificación PIRADS	Resultados Histológicos			Total
	Prostatectomía y biopsia			
	Cáncer Clínicamente significativo	Cáncer de bajo grado	Patologías benignas	
P2	1	2	8	11
P3	2	4	7	13
P4	8	6	10	24
P5	5	1	1	7
Total	16	13	6	55

De la totalidad de pacientes estudiados (55), según los resultados histológicos, se obtuvo que un 47% (26) presentaron Patologías benignas, un 29% (16) Cáncer clínicamente significativo y un 24% (13) Cáncer de bajo grado (*Gráfico 6.1*).

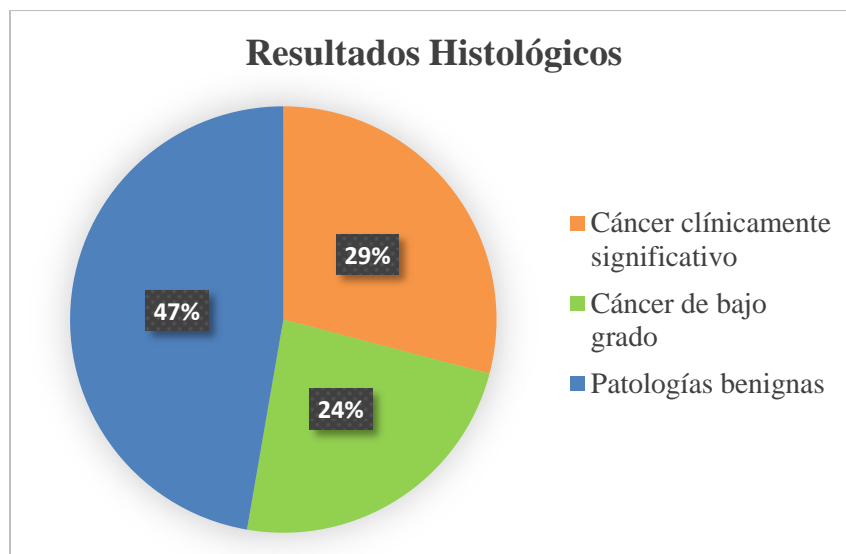


GRÁFICO 6.1 *Distribución de los resultados histológicos de prostatectomías y biopsias transrectales según grado Gleason y patologías benignas.*

Considerando el total de pacientes en estudio (55), según clasificación PIRADS de RM mp, un 20% (11) fueron clasificados como P2, un 24% (13) como P3, 43% (24) para P4 y un 13% (7) para P5. (Tabla 2, Gráfico 6.2)

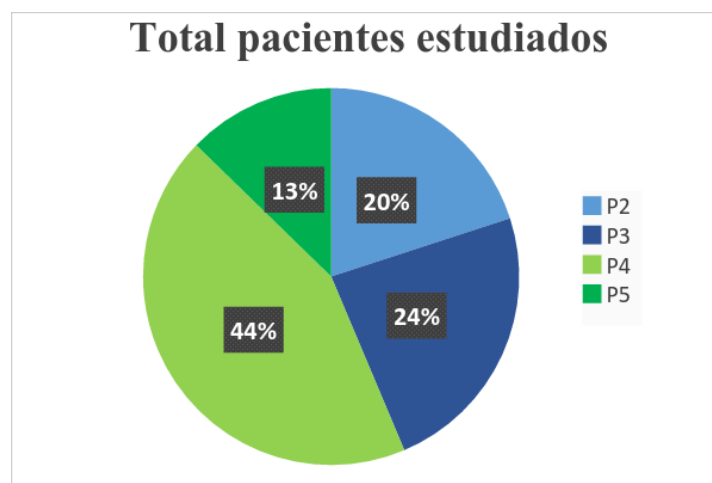


GRÁFICO 6.2 *Distribución del total de pacientes estudiados de acuerdo a cada clasificación PIRADS. Obtenida de Tabla 6.2.*

De acuerdo al *Gráfico 6.3*, y según la clasificación PIRADS de RM mp obtenida, de los pacientes que fueron clasificados como P2, un 9% (1) correspondían a un cáncer clínicamente significativo, un 18% (2) cáncer de bajo grado y un 73% (8) a patologías benignas. Para los pacientes P3, un 15% (2) de éstos fueron cáncer clínicamente significativo, 31% (4) cáncer de bajo grado y un 54% (7) a patologías benignas. Para los que fueron clasificados como P4, un 33% (8) pertenecen a cáncer clínicamente significativo, un 25% (6) para cáncer de bajo grado y un 42% (10) a patologías benignas. Para los pacientes clasificados como P5, un 72% (5) fueron cáncer clínicamente significativo, 14% tanto para cáncer de bajo grado (1) como para patologías benignas (1).

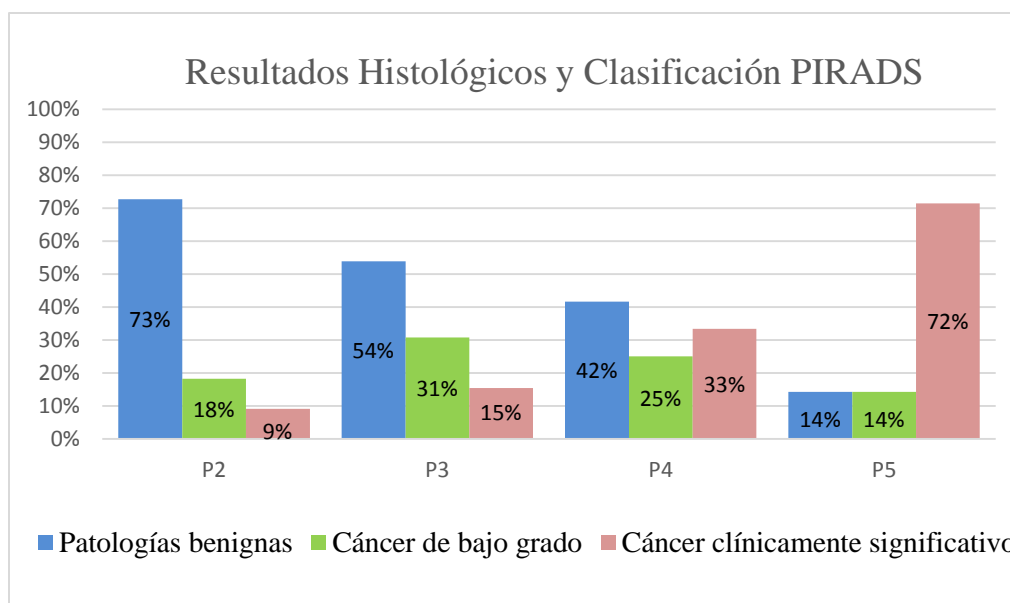


GRÁFICO 6.3 *Distribución de los pacientes que padecen Cáncer de próstata y patologías benignas según resultados histológicos y su respectiva clasificación PIRADS.*

Del total de los pacientes que padecían CaP (29) según los resultados histológicos de las prostatectomías o biopsias transrectales realizadas, se agruparon en aquellos con Cáncer clínicamente significativo (16), los cuales poseen grados Gleason ≥ 7 , y/o volumen tumoral 0.5cm^3 y/o EPE; y en aquellos pacientes que padecían Cáncer de bajo grado (13) que tuvieron como resultados histológicos grados Gleason < 7 (*Tabla 6.3*).

TABLA 6.3. Descripción de los pacientes que poseen Cáncer de próstata según resultados histológicos y clasificación PIRADS.

Clasificación PIRADS	Resultados Histológicos		Total
	Cáncer Clínicamente significativo	Cáncer de bajo grado	
P2	1	2	3
P3	2	4	6
P4	8	6	14
P5	5	1	6
TOTAL	16	13	29

De la totalidad de pacientes estudiados con Cáncer (29), según los resultados histológicos, se obtuvo que un 55% presentaban Cáncer clínicamente significativo y un 45% Cáncer de bajo grado.

Los resultados histológicos de los pacientes en estudio se obtuvieron a partir de dos procedimientos, prostatectomías radicales (16) o biopsia transrectales prostáticas (39) (Tabla 6.4).

TABLA 6.4 Descripción de los procedimientos realizados en el total de pacientes y clasificación PIRADS.

Clasificación PIRADS	Procedimientos		Total
	Prostatectomía	Biopsia Transrectal	
P2	1	10	11
P3	4	9	13
P4	11	13	24
P5	0	7	7
Total	16	39	55

De la totalidad de pacientes estudiados (55), según procedimiento, se obtuvo que un 71% de éstos se les practicaron biopsias transrectales prostáticas mientras que un 29% se realizaron prostatectomías radicales (*Gráfico 6.4*)

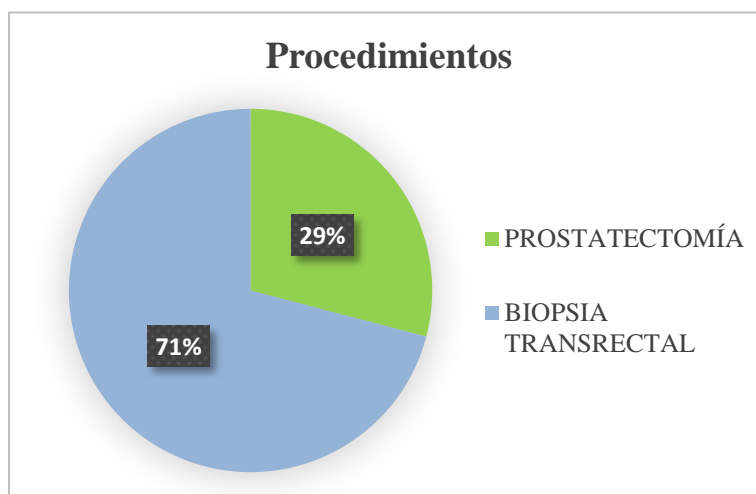


GRÁFICO 6.4 Distribución de procedimientos realizados en el total de pacientes.

De los pacientes con Cáncer clínicamente significativo (16), según procedimiento, un 50% (8) se les practicaron prostatectomías radicales y un 50 % (8) biopsias transrectales prostáticas (*Tabla 6.5*).

TABLA 6.5 Descripción del Cáncer clínicamente significativo (Gleason ≥ 7 , volumen $>0.5\text{cm}^3$ y/o EPE) según procedimiento realizado y clasificación PIRADS.

Clasificación PIRADS	Cáncer Clínicamente significativo		Total
	Prostatectomía	Biopsia Transrectal	
P2	0	1	1
P3	2	0	2
P4	6	2	8
P5	0	5	5
Total	8	8	16

La *Tabla 6.6* muestra la edad de los pacientes de sexo masculino que se realizaron los procedimientos, tanto de biopsia transrectal prostática o prostatectomía radical, entre las fechas de julio de 2013 y agosto de 2016 en el Hospital Naval Almirante Nef. El rango de edad de estos pacientes fue de 40 a 80 años.

Los pacientes del estudio (55) fueron clasificados según su edad y su respectivo diagnóstico histológico en patologías benignas, cáncer con grado Gleason <7 (cáncer de bajo grado) y cáncer con grado Gleason ≥ 7 (cáncer clínicamente significativo).

TABLA 6.6. Descripción del total de los pacientes según edad y resultados histológicos que se realizaron prostatectomía radical y biopsia transrectal.

Resultados histológicos	Edad (años)			Total
	Menor a 49	Entre 49-65	Mayor a 65	
Patologías benignas	3	12	11	26
Cáncer Gleason < 7	0	5	8	13
Cáncer Gleason ≥ 7	0	7	9	16
Total	3	24	28	55

En la categoría de edad Menor a 49 años, (3) pacientes padecían patologías benignas. Entre 49-65 años (24), de los cuales (7) correspondían a cáncer clínicamente significativo, (5) cáncer de bajo grado y (12) patologías benignas; y por último, en cuanto a Mayores de 65 años, (9) presentaban cáncer clínicamente significativo, (8) cáncer de bajo grado y (11) patologías benignas (*Gráfico 6.5*).

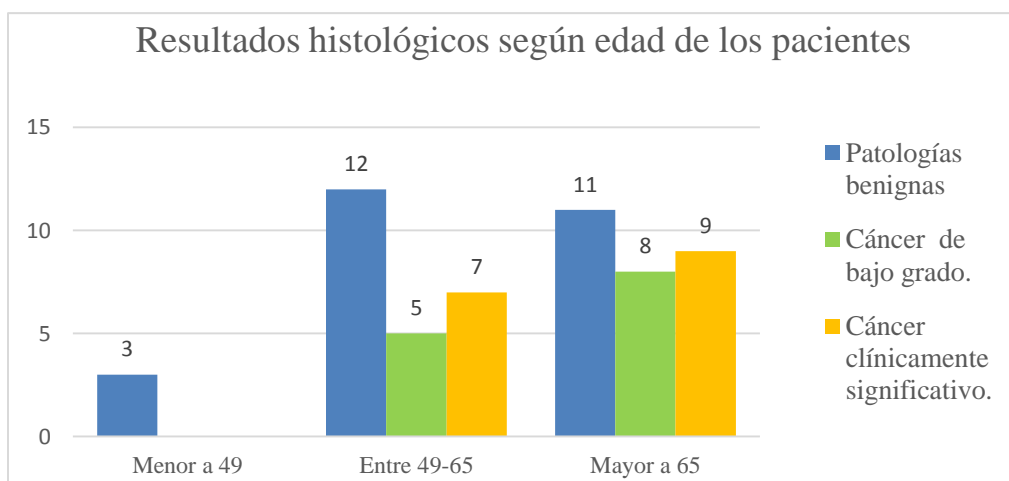


GRÁFICO 6.5. Distribución de los resultados histológicos según edad del total de pacientes.

Del total de los pacientes (55), se relacionó la edad que fue clasificada como Menor a 49 (3), Entre 49- 65 años (24) y Mayor a 65 años (28) y la clasificación PIRADS de RM mp.

De los 55 pacientes, (11) obtuvieron una clasificación P2, de estos 11 pacientes, (3) son menores de 49 años, (3) tienen entre 49 y 65 años, y (5) de estos pacientes son mayores de 65 años.

De los 55 pacientes, (13) pacientes fueron clasificados como una puntuación P3. La clasificación P3 corresponde a una categoría incierta, por lo tanto, 13 de los 55 pacientes no pudieron ser clasificados con un diagnóstico correspondiente de padecer o no padecer cáncer. De los (13), (5) son mayores de 65 años y (8) pacientes se encontraban entre los 45 a 65 años de edad.

A su vez (24) de los 55 pacientes en estudio, obtuvieron una clasificación P4 y (7) una clasificación P5 (*Tabla 6.7*).

TABLA 6.7 Descripción del total de los pacientes según edad y clasificación PIRADS.

Clasificación PIRADS	Edad (años)			Total
	Menor a 49	Entre 49-65	Mayor a 65	
P2	3	3	5	11
P3	0	8	5	13
P4	0	12	12	24
P5	0	1	6	7
Total	3	24	28	55

Según la categoría Menor a 49 años (3) pacientes fueron clasificados como P2; Para edades entre 49 y 65 años, P2 (3), P3 (8), P4 (12) y P5 (1); y para mayores de 65 años, P2 (5), P3 (5), P4 (12) y P5 (6) (*Gráfico 6.6*).

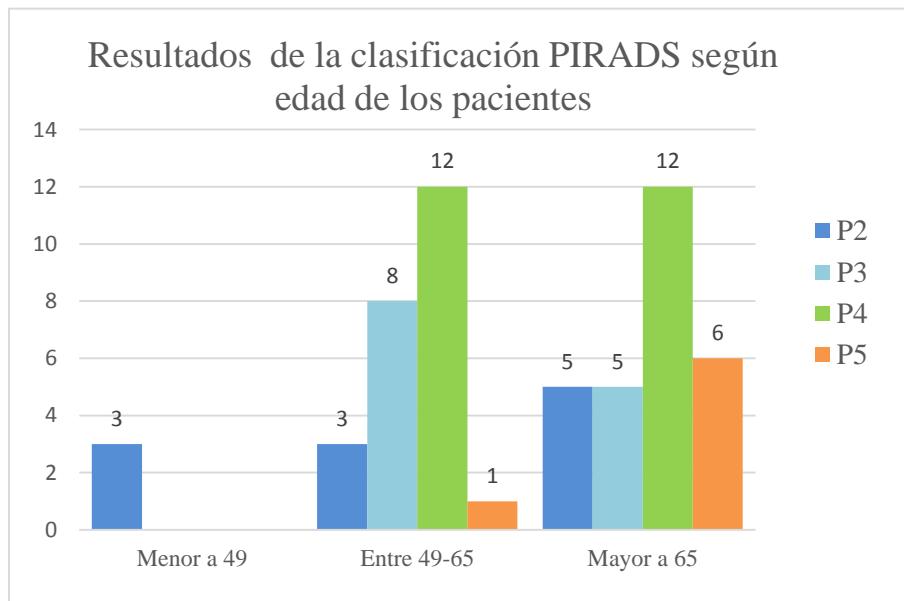


GRÁFICO 6.6. *Distribución de los resultados clasificación PIRADS y edad del total de pacientes.*

6.2 INDICADORES DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA

6.2.1 Sensibilidad y Especificidad:

En la *tabla 6.8*, se calcula sensibilidad y especificidad para cada valor de la clasificación de la prueba de RM mp, necesarios para calcular la curva ROC ⁽⁴¹⁾.

La sensibilidad de la prueba de RM mp para detectar a los pacientes que padecen cáncer clínicamente significativo es del 81,25%, en donde se considera a P4 y P5 como valores positivos, esto se obtiene dado que la sensibilidad para P4 y P5, es del 50% y 31,25% respectivamente. A su vez, la especificidad de la prueba de RM mp, es del 25,64%, es decir, la probabilidad de detectar correctamente a aquellos pacientes que no padecen cáncer, esto se obtiene al considerar a P2 como valor negativo.

En cuanto a la totalidad de pacientes clasificados correctamente de la prueba con la condición de padecen cáncer clínicamente significativo (P4 y P5) y no padecer cáncer (P2), que corresponden a (23/55), por lo tanto, la prueba RM mp clasificó correctamente al 41% de los pacientes.

En cuanto a la clasificación P3 por conocimientos previos se conoce que esta clasificación es incierta en la detección de un paciente que padece y no padece CaP clínicamente significativo, en la *tabla 6.8*, se observa que la sensibilidad para este criterio de la prueba de RM mp es del 12,5%, (2/16), y la especificidad es del 28,2% (11/39), lo que indica que este criterio ostenta baja sensibilidad y baja especificidad, por lo tanto esta clasificación no permite identificar a aquellas pacientes que padecen cáncer clínicamente significativo ni tampoco permite identificar a los pacientes que no padecen la enfermedad.

TABLA 6.8 *Sensibilidad y especificidad de RM mp según cada clasificación PIRADS.*

PIRADS	Sensibilidad	Especificidad
P2	6,25%	25,64%
P3	12,50%	28,21%
P4	50,00%	41,03%
P5	31,25%	5,13%
P4 y P5	81,25%	46,15%
Total	100,00%	100,00%

TABLA 6.9 *Medidas de sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica de RM mp requeridas para calcular la curva ROC.*

Criterios de la prueba	Sensibilidad	Especificidad	1-Especificidad
2	16/16=1	0	1
3	15/16=0,9375	10/39=25,64	0,7436
4	13/16=0,8125	21/39=0,5385	0,4615
5	5/16=0,3125	37/39=0,9487	0,0513
6	0	39/39=1	0

6.2.2 Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo:

Para determinar la proporción de pacientes que fueron clasificados correctamente, es decir, aquellos pacientes que efectivamente padecen cáncer y fueron diagnosticados con cáncer, y también aquellos pacientes que no padecen cáncer y fueron diagnosticados con no cáncer, se calcularon los VPP y VPN, utilizando la prevalencia del CaP en Chile correspondiente a un 0,92% ⁽¹⁾.

El VPP fue calculado para el criterio de P4, debido a que, si clasifica a un paciente con un criterio de 4 en la prueba de RM mp, necesariamente ha de clasificar a un paciente con un criterio de 5, así el criterio 4 en conjunto con criterio 5 alcanzan la mayor sensibilidad, es decir, diagnostican con una probabilidad del 81,25% a los pacientes que efectivamente padecen cáncer (*Tabla 6.8*). El resultado obtenido del VPP utilizando la prevalencia de la enfermedad es del 31%, que corresponden a la proporción de pacientes que padecen CaP clínicamente significativo y que fueron detectados correctamente por la prueba.

El VPN fue calculado utilizando la especificidad del 25,64%, que corresponden a la cantidad de pacientes que fueron clasificados como sanos de acuerdo a la clasificación PIRADS del total de los pacientes que no padecen cáncer. La proporción de pacientes que fueron clasificados como no enfermos correctamente en la prueba de RM mp es de un 77%.

6.2.3 Razón de Verosimilitud Positiva y Negativa:

Para el cálculo de la RVP y RVN se utilizó la sensibilidad y especificidad de la prueba, de un 81,25%, correspondiente a los pacientes que fueron diagnosticados con cáncer en la clasificación P4 y P5 del total de pacientes que padecen cáncer. La especificidad de la prueba utilizada fue de 25,64% correspondientes a aquellos pacientes que fueron diagnosticados como no enfermo según P2 del total de pacientes no enfermos. Por lo tanto, la razón verosimilitud positiva y negativa fueron calculadas como:

$$RV+ = \frac{81,25}{1 - 25,64} = 1,09$$

El test de RVP, indica que es 1,09 veces más probable que la clasificación PIRADS catalogue con un P4 o P5 a los enfermos que en los no enfermos.

$$RV- = \frac{1 - 81,25}{25,64} = 0,73$$

El test de RVN indica que es 0,73 veces más probable que el test sea negativo P2 en los enfermos que en los no enfermos.

6.2.4 Curva ROC:

Una forma de representar la sensibilidad y la especificidad de una prueba es mediante la curva ROC, que permite la representación conjunta de la sensibilidad frente a la especificidad (1 - especificidad) de una prueba de detección, donde los distintos puntos de la curva corresponden a diferentes puntos de corte utilizados para designar la escala de la prueba.

De acuerdo a la *Figura 6.1*, el área bajo la curva es de 0,7340. Esto significa que la prueba de RM mp, tiene una probabilidad del 73% de distinguir correctamente a un paciente sin CaP clínicamente significativo respecto de un paciente con cáncer clínicamente significativo, basado en el orden relativo de sus valores en la escala de la prueba.

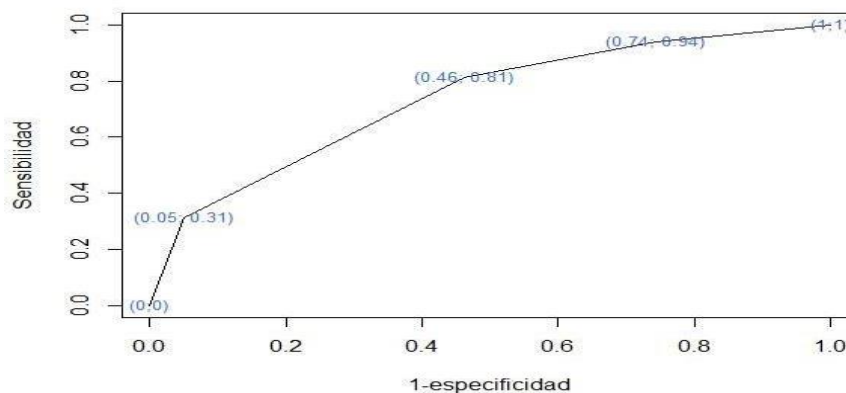


FIGURA 6.1 Curva ROC para el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo, respecto a la prueba de resonancia magnética multiparamétrica (RMmp).

CAPITULO 7: DISCUSIÓN

Actualmente la mayoría de los centros de salud a nivel nacional poseen de protocolo ante la sospecha de CaP la prueba del nivel de APE, tacto rectal y la biopsia transrectal prostática como método de diagnóstico en la búsqueda de alteraciones o lesiones sospechosas que sugieren CaP. Sin embargo, un estudio actual establece que el uso generalizado de la prueba del nivel APE ha aumentado drásticamente el número de CaP indolente. Hasta un 90% de los hombres con este tipo de diagnóstico, siendo muy poco probable que genere metástasis o EPE, se someten a un tratamiento que afecta su calidad de vida y que puede generarles complicaciones en un futuro ⁽⁴³⁾.

En este estudio piloto se evaluó la validez diagnóstica que posee RM mp, utilizando la clasificación PIRADS en el CaP clínicamente significativo y usando de referencia la histología, que involucra a la biopsia transrectal prostática y la biopsia de la prostatectomía radical siendo esta última el Gold estándar.

En un total de 55 pacientes, un 53% presentaba CaP mientras que un 47% de éstos presentaron patologías benignas tales como, prostatitis o hiperplasia benigna prostática. Un 29% presentó cáncer clínicamente significativo, es decir una patología cancerosa de grado Gleason ≥ 7 y/o volumen tumoral $>0.5 \text{ cm}^3$ con o sin extensión extra prostática, y un 24% fue cáncer de bajo grado o clínicamente no significativo, en otras palabras, un cáncer de grado Gleason <7 . Estos resultados son la referencia para la RM mp que utilizó la clasificación PIRADS, de los cuales se obtuvo un 20% de pacientes clasificados como PIRADS 2, es decir que no es probable que el cáncer este presente, un 24% clasificó en PIRADS 3, categoría incierta en que no descarta ni aprueba la presencia de cáncer clínicamente significativo, un 43% fue clasificado como PIRADS 4, esto es una alta probabilidad de la presencia del cáncer clínicamente significativo, y por último un 13% clasificó como PIRADS 5, o sea una muy alta probabilidad de la presencia de cáncer clínicamente significativo.

La clasificación PIRADS de RM mp, de los pacientes que clasificó como PIRADS 2, obtuvo un alto porcentaje para cáncer de bajo grado o clínicamente no significativo y patologías benignas, con un 18% y 73% respectivamente, y un bajo porcentaje que correspondía a cáncer clínicamente significativo (9%). De acuerdo a RM mp, un paciente fue clasificado como PIRADS 2, y según el resultado histológico era cáncer clínicamente significativo, sin embargo, este resultado no entregó información sobre el volumen tumoral y se obtuvo de la biopsia transrectal y no de la prostatectomía radical que es el real Gold estándar, ya que esta última entrega información completa de toda la glándula prostática al contrario de la biopsia transrectal que puede sub-muestrear la próstata y posee una sensibilidad de 59% en la detección del CaP ⁽²⁸⁾, a pesar de esto se revela en este estudio que obtuvo resultados favorecedores la clasificación PIRADS 2, que señala una baja probabilidad de presencia de cáncer clínicamente significativo, con un alto VPN y un bajo VPP según los resultados anteriores.

En cuanto a los clasificados como PIRADS 3 por RM mp, se obtuvo un alto porcentaje para cáncer clínicamente no significativo o de bajo riesgo y patología benignas con un 85%, mientras que para el cáncer clínicamente significativo se obtuvo un 15%. Sin embargo, la mayor información histológica fue de biopsia transrectal prostática con un 69.3% específicamente, en la cual lesiones pequeñas pudieron ser cáncer clínicamente significativo y las biopsias haber perdido estas lesiones por su tamaño. Los resultados de PIRADS 3 se asemeja a los resultados del estudio de Liddell et al ⁽⁴⁴⁾, en el cual de 92 lesiones clasificadas como PIRADS 3, el 93,4% fueron patologías benignas o cáncer de bajo riesgo y solo el 6,5% cáncer clínicamente significativo, de los cual se concluyó que las lesiones clasificadas en PIRADS 3 están asociadas con una baja probabilidad de presencia de CaP clínicamente significativo. Cabe añadir que el artículo se realizó en un equipo de resonancia magnética de 3 Tesla y el presente estudio en un equipo de 1.5 Tesla, en el cual al poseer mayor Tesla o campo magnético ofrece una mayor resolución espacial o temporal, mejorando la calidad de las imágenes ⁽³⁾.

En el caso de los clasificados como PIRADS 4 definido como alta probabilidad de cáncer clínicamente significativo, un 42% y 25% fueron patologías benignas y cáncer de

bajo grado respectivamente, mientras que un 33% fue catalogado como cáncer clínicamente significativo. Sin embargo, de los 24 pacientes clasificados como PIRADS 4, 11 de ellos se realizaron prostatectomías radicales, de los cuales seis tenían cáncer clínicamente significativo, y de los 13 con biopsias transrectales prostáticas, solo dos pacientes tenían cáncer clínicamente significativo. Estos resultados de PIRADS 4 se puede cuestionar ya que se utilizó un 54.2% de la referencia histológica por parte de la biopsia transrectal prostática, la cual pudo sub-muestrear la próstata perdiendo lesiones de cáncer clínicamente significativo y catalogando a los pacientes con cáncer de bajo grado. Cabe añadir que estudios recientes cuestionan el desempeño de la biopsia transrectal prostática debido a que pacientes con cáncer de bajo riesgo se subestimó el grado del tumor hasta en el 30% de los casos y la carga tumoral en el 50% tanto en la primera como en la segunda biopsia de repetición según el estudio de Porpiglia et al ⁽¹⁷⁾.

Para los pacientes clasificados en PIRADS 5 que se define con una muy alta probabilidad de cáncer clínicamente significativo, se obtuvo un alto porcentaje en los resultados histológicos para dicha patología, un 72%. Mientras que solo un 14% para patologías benignas y también un 14% para cáncer de bajo grado. Cabe añadir que según los resultados histológicos, cinco paciente tuvieron cáncer clínicamente significativo, un paciente tuvo cáncer de bajo grado y un paciente tuvo una patología benigna, pero a todos estos pacientes se le realizó biopsia transrectal prostática y no prostatectomía radical que es el Gold estándar, por lo que estos resultados de PIRADS 5 pueden tener sesgos. Los resultados que arrojó la biopsia transrectal prostática como negativos para el cáncer clínicamente significativo, pero fueron clasificados en la RM mp como PIRADS 5, ¿qué sucederá con ellos? Si la biopsia transrectal solo posee una sensibilidad de detección de 59% y el mejor predictor de CaP luego de una biopsia negativa es la RM mp según el estudio de Porpiglia et al ⁽⁴⁵⁾.

Del total de pacientes con CaP, el 55% tuvo cáncer clínicamente significativo y un 45% cáncer de bajo grado o clínicamente no significativo. Referente a estos resultados se obtuvo que un 71% fue información brindada por las biopsias transrectales de próstata mientras que solo un 29% fue de prostatectomías radicales, considerada el Gold estándar en el diagnóstico de CaP clínicamente significativo tal como lo establecen múltiples estudios,

entre uno de ellos el de Metzger et al ⁽⁴⁶⁾, que declara a la examinación histopatológica de la prostatectomía con el potencial de entregar la información más comprensible debido a que accede al tejido de la próstata completa y puede determinar la localización del tejido cancerosos y no cancerosos con el grado gleason más exacto. Del 55% de pacientes con cáncer clínicamente significativo, al 50% se les practico prostatectomías y al 50% biopsias transrectales prostáticas.

Los pacientes sometidos al estudio comprendían un rango de edad de 40 a 80 años. En el rango de hombres mayores a 65 años, se obtuvo una mayor cantidad que presentaba cáncer clínicamente significativo (56%) en comparación con los de menor edad (<65 años). Esto se corrobora con el estudio de Heidenreich et al ⁽⁴⁷⁾, que establece al CaP como patología que afecta a los hombres ancianos con mayor frecuencia que a los jóvenes, por lo que supone un mayor problema de salud en países desarrollados, ya que estos países cuentan con una mayor cantidad de hombres ancianos.

Para evaluar la validez diagnóstica de la RM mp con su clasificación PIRADS, se analizaron los distintos indicadores tales como: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, RVP, RVN y la curva ROC.

La RM mp obtuvo una alta sensibilidad, de 81,25% y una baja especificidad, de 25,64%. Estos resultados se contrarrestan con los diversos estudios que afirman una alta sensibilidad y especificidad para la RM mp en la detección del CaP clínicamente significativo tal como el estudio de Park et al ⁽⁴⁸⁾, que establece una sensibilidad y especificidad de la RM-mp con un 82,5% y 52,5% respectivamente. Sin embargo, este artículo fue realizado en un equipo 3 Tesla y utilizando de referencia solo la prostatectomía radical, es decir el Gold estándar, a diferencia del presente estudio, que utilizó de referencia la información de un 30% de prostatectomías radicales y un 70% de biopsias transrectales prostáticas, pudiendo producir ciertos sesgos.

La RM mp clasificó a los pacientes que padecían cáncer clínicamente significativo y aquellos que no padecían esa patología correctamente en un 41% de los pacientes.

Dentro de los indicadores para evaluar la validez diagnóstica de la RM mp se encuentra el VPP y VPN que en el presente estudio fue de 31% y 77% respectivamente. Sin duda estos resultados difieren con diversos estudios publicados en el extranjero, tal como el estudio de Wahsino et al ⁽⁴⁹⁾, que establece un VPP y VPN para el cáncer clínicamente significativo de 75% y 84%, respectivamente, ambos valores altos, pero con un VPN similar al presente estudio, que permiten una apropiada discriminación de aquellos pacientes enfermos de los sanos. Sin embargo este artículo utilizó un equipo de 3 Tesla y otro de 1.5 Tesla, además de utilizar de referencia histológica la biopsia transrectal prostática y el presente estudio utilizó un 70% de la referencia histológica por parte de la biopsia transrectal y un 30% de la prostatectomía radical, como se mencionó anteriormente.

Los resultados de la presente investigación se contrarrestan también con el estudio de Thompson et al ⁽⁵⁰⁾, que obtuvo un VPP y VPN de 73% y 94% respectivamente, en donde sólo se le realizaron biopsias transrectales prostáticas a los pacientes, y se utilizaron equipos de 1.5T y 3T, además las imágenes de RM mp fueron informadas por dos radiólogos. Siguiendo con el estudio Thompson et al ⁽⁵⁰⁾, que también obtuvo valores de especificidad bajos al igual que el presente estudio, debido a una gran cantidad de pacientes clasificados en PIRADS 3 que resultaron ser patologías benignas en una gran medida. En este artículo se recomienda mejorar esta categoría con una nueva como 2F, que permita realizar un seguimiento con RM-mp en 6-12 meses y así disminuir la cantidad de pacientes clasificados como PIRADS 3 que requieren biopsia, logrando aumentar el VPP sin comprometer el VPN, siendo una posible solución a los resultados del presente estudio.

La RVP de la RM mp fue de 1,09 indicando que existe 1,09 veces más probabilidad de que la clasificación PIRADS catalogue con un PIRADS 4 o 5 a los pacientes enfermos que a los no enfermos. La RVN fue de 0,73 indicando que existe 0,73 veces más probabilidad de que la clasificación PIRADS catalogue con un PIRADS 2 a los pacientes enfermos que no enfermos.

Por último existe la curva ROC, que en el presente estudio fue de 0.734, es decir que la RM-mp tiene un probabilidad del 73% de distinguir correctamente a un paciente sin CaP clínicamente significativo respecto de un paciente con cáncer clínicamente

significativo, este resultado de ROC es más bajo que los publicados en diversos estudios tal como el estudio de Porpiglia et al ⁽⁴⁵⁾, que establece un ROC de 93,6% para la RM-mp en la detección de la patología prostática significativa a diferencia del Pca3, un tipo de biomarcador para el CaP, que obtuvo un ROC de 32,5%. Cabe añadir que el artículo utilizó de referencia histológica la biopsia transrectal prostática, método cuestionado anteriormente y un equipo de RM de 1.5 Tesla tal como el presente estudio.

Es importante señalar las limitaciones que presentó el estudio y que influyeron en los resultados finales. Primero se utilizó un bajo número de muestra por lo que conlleva dificultades en los cálculos estadísticos y diferencias notables con estudios de mayor número de pacientes, por lo cual especula de una muestra poco representativa para conclusiones generales a la población masculina con sospecha de CaP. En segundo lugar el real Gold estándar que ha sido estudiado y validado en estudios extranjeros actualmente es la prostatectomía radical, la cual según el estudio ⁽⁴⁶⁾, establece que la examinación histopatológica de la prostatectomía tiene el potencial de entregar la más comprensible información, debido a que accede al tejido de la próstata completa dando el grado gleason más exacto, caso que la biopsia guiada por ecografía transrectal no accede a toda la próstata. El presente estudio incorporó información histológica de la muestra tanto de las prostatectomías radicales como de las biopsias transrectal prostáticas, actualmente las biopsias transrectales guiadas por ecografía son cuestionadas debido a que la localización anatómica del CaP es a menudo incorrecta en la biopsia sextante, si se compara con los resultados finales de prostatectomías, concluyendo que la biopsia no ubico el origen exacto de la muestra, según el estudio ⁽³⁾.

Otra habilidad cuestionada de la biopsia transrectal prostática por ecografía es la capacidad de visualizar completamente la próstata, por lo que en la práctica actual las biopsias transrectal guiadas por ecografía se realizan mediante un muestreo sistémico pero cegado de toda la glándula ⁽³⁾.

Otro tipo de limitación del estudio ocurre cuando una biopsia transrectal prostática resulta negativa se debe re-biopsiar y esto no se realizó, por lo que no existen

tales resultados incluidos en el presente estudio, esta información es de un artículo preliminar no publicado en el extranjero.

En último lugar, la evaluación de las imágenes de la RM mp en sus tres secuencias de adquisición y su clasificación PIRADS fueron realizados por un solo observador u radiólogo, lo que no generó variabilidad en los resultados finales.

CAPITULO 8: CONCLUSIÓN

La RM mp es una técnica no invasiva que posee una alta resolución de tejido blando y con sus capacidades multiplanares se pueden localizar lesiones sospechosas o sugerentes de CaP, por tanto, a través de ella permite definir tratamiento y pronóstico del cáncer clínicamente significativo. Una correcta selección de pacientes proporciona que se administre un tratamiento adecuado.

A través de los resultados obtenidos en este estudio piloto, la RM mp detectó el cáncer clínicamente significativo (definido como grado Gleason ≥ 7 y/o volumen tumoral $\geq 0.5 \text{ cm}^3$ y/o EPE) con una sensibilidad del 81,25%, y una especificidad del 25,64%, clasificando correctamente sólo al 41% de los pacientes que fueron estudiados, por lo que, la validez diagnóstica de la clasificación PIRADS mediante RM mp no se asemeja a los resultados histológicos de CaP clínicamente significativo

En Chile, no se cuentan con investigaciones respecto a la RM mp y la puntuación PIRADS, es por esto, que este estudio piloto es un pilar inicial para una nueva línea de investigación respecto de cómo la RM mp es capaz de detectar, localizar y proporcionar un tratamiento apropiado para el CaP clínicamente significativo.

Como es el primer estudio, recomendamos que sería importante seguir investigando sobre RM mp y clasificación PIRADS con una mayor cantidad de pacientes, así como también en un futuro poder incluir la fusión de RM mp y biopsia por ecografía transrectal que según estudios extranjeros permite orientar de manera consistente y selectivamente a la biopsia, detectando un cáncer de mayor grado y volumen por lo que se correlacionaría mejor con el Gold estándar, la prostatectomía radical.

CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA

1. MINSAL. Guía Clínica AUGÉ CÁNCER DE PRÓSTATA en personas de 15 años y más. 2º actualización. Santiago, Chile 2015.
2. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. 5º Edición. Asociación Europea de Urología 2010.
3. Katarzyna J. Macura. Advancements in Magnetic Resonance Imaging of the Prostate. *Top Magn Reson Imaging*. December 2008;19(6):2.
4. Jeffrey C. Weinreb, Jelle O. Barentsz, Peter L. Choyke, François Cornud, Masoom A. Haider, Katarzyna J. Macura, Daniel Margolis, Mitchell D. Schnall, Clare M. Tempany, Harriet C. Thoeny, Sadna Verma. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2º Edición, American College of Radiology. Reston, EEUU 2015.
5. AECC contra el cáncer. “Anatomía Cáncer de próstata”. Consultada, 30 de marzo de 2016. <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/anatomia.aspx>.
6. Urología Peruana. “Cáncer de próstata”. Consultada, 29 de marzo de 2016. <http://urologiaperuana.blogspot.cl/2011/07/cancer-de-prostata-anatomia.html>.
7. American Cancer Society. “Prostate cancer risk factors”. Consultada, 15 de marzo de 2016. <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-risk-factors>.
8. American Cancer Society. “Síndromes de cáncer en las familias”. Consultada, 17 de marzo de 2016. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/quesloquecausaelcancer/otrosagentescancerigenos/la-herencia-y-el-cancer>.
9. AECC. “Prevención, cáncer de próstata”. Consultada, 30 de marzo de 2016. <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/prevencion.aspx>.
10. Cristián Ramos G. Antígeno Prostático Específico y Detección Precoz de Cáncer Prostático. *Clínica Las Condes*. Abril 2002;13(2):1-4.

11. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Antígeno Prostático Específico, Guía Clínica sobre el cáncer de próstata, European Association of Urology 2010.
12. Juan Fullá, Danilo Sotelo , Vicente García , Felipe Oyanedel , Catherine Sánchez , Christian Ramos , Alejandro Mercado , Mauricio Ebensperguer , Heinz Nicolai , Daniela Fleck. Utilidad del tacto rectal en pacientes con cáncer de próstata y antígeno prostático menor a 4 ng/ml. Revista Chilena de Urología. 2014;79(4):64.
13. AECC. “Diagnóstico de cáncer de próstata. Tacto rectal”. Consultado, 30 de Marzo de 2016. <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/diagnostico.aspx>.
14. J. López Chente Casadoa, A. Soto Guzmán, M. del C. Candia Platab, J. Arriaga Aguilara, Y. Camacho Villa Almac y R. A. García-Vásquez. Valor clínico del tacto rectal y antígeno prostático específico en la detección oportuna del cáncer de próstata en Hermosillo, Sonora. Revista Mexicana de Urología. 2013;73(6):299-306.
15. Jaime Díaz Berrocal, Juan Guillermo Cataño, Carlos Alberto Latorre, Carlos Gustavo Trujillo. Biopsia transrectal de próstata ecodirigida. Comparación de la capacidad diagnóstica octantes versus sextantes. Unidad de Urología Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Central de la Policía Nacional. Santafé de Bogotá, Colombia 2005.
16. UroSalud. “Biopsia Prostática Transperineal”. Consultada, 11 de abril de 2016. <http://www.martinosesurologia.es/glossary/biopsia-prostatica-transperineal>.
17. Francesco Porpiglia, Filippo Russo, Matteo Manfredi, Fabrizio Mele, Cristian Fiori, Daniele Regge. Preoperative prostate biopsy and multiparametric magnetic resonance imaging: reliability in detecting prostate cancer. Int Braz J Urol. February 2015;41(1):124-133.
18. Cesar Eduardo Montalvo Arenas. Técnica Histológica. Agosto 2010;1-12.
19. Megias, M. Molist, P. Pombal, M. a. Journal Atlas de Histología Vegetal y Animal. Departamento. de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. España. Junio 2016;1-24
20. Unidad de Histología. Departamento de Patología. Epitelios glandulares. II-5 Próstata (Hematoxilina Eosina). Universidad de Valencia. 2015.

21. Cancer.Net. Cáncer de próstata – Estadios y Grados. Editorial Board; Enero 2016.
22. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Puntaje Gleason. Tratamiento de cáncer de próstata (PDQ)- Versión para profesionales de la salud. Mayo 2016;1-7.
23. American Cancer Society. Cirugía para el cáncer de próstata; Febrero 2016.
24. Clínica DAM Madrid. Especialidades Médicas. Prostatectomía radical; Marzo 2016.
25. Kim JY, Kim SH, Kim YH, Lee HJ, Kim MJ, Choi MS. Low-risk prostate cancer: The accuracy of multiparametric MR imaging for detection. *Radiology*. 2014;271(2):435–4.
26. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines, *European Radiology*. 2012;22(4):746–57.
27. Habchi H, Bratan F, Paye a., Pagnoux G, Sanzalone T. Value of prostate multiparametric magnetic resonance imaging for predicting biopsy results in first or repeat biopsy. *Clin Radiol*. 2014;69(3):120–8.
28. Marc A. Bjurlin, Neil Mendhiratta, James S. Wysock, Samir S. Taneja. Multiparametric MRI and targeted prostate biopsy: Improvements in cancer detection, localization, and risk assessment. *Central European Journal of Urology*. February 2016; 69:9-18.
29. Soffia S P. Difusión Por Resonancia Magnética: Bases Y Aplicaciones Oncológicas En Órganos Extracraneanos. *Rev Chil Radiol*. 2009;15(1):17–24.
30. Ahualli J. Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética. *Revista de Radiología Argentina*. 2010;74(3):227–37.
31. Kim CK, Park BK, Kim B. Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(6):1461–9.
32. Mauricio Canals L, Daniel Salas B, Andrea Canals C, Izquia Siches P, Roberto Van Cauwelaert R, Adolfo Barros R. Valor de la secuencia de difusión en el estudio de cáncer de próstata en pacientes con antígeno prostático específico elevado. *Revista chilena de radiología Scielo*. Mayo 2010;16(3):121-127.
33. Popa G, Scheau C, Preda a, Lupescu IG. Multiparametric MR Imaging in Prostate Cancer Diagnosis: make it easy. *Ecr2015*. 2015;1–42.
34. Hoeks CCM a, Barentsz JJO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SWTPJ, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011;261(1):46–66.

35. Timur H. Kuru, Matthias C. Roethke, Philip Rieker, Wilfried Roth, Michael Fenchel, Markus Hohenfellner, Heinz-Peter Schlemmer and Boris A. Hadaschik. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the Prostate. *BJU International*. August 2013;112(8):1080-1087.
36. Unidad de Imagenología. Protocolo de Resonancia Magnética. Hospital Naval Almirante Nef; 2016.
37. T. Barrett, B. Turkbey, P.L. Choyke. PI-RADS version 2: what you need to know, ELSEVIER. November 2015;70(11):1165-76.
38. Andrew B. Rosenkrantz, Luke A. Ginocchio, Daniel Cornfeld, Adam T. Froemming, Rajan T. Gupta, Baris Turkbey, Antonio C. Westphalen, James S. Babb, PhD Daniel J. Margolis. Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists, springer. April 2016.
39. Röthke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate, *Men's Health Clinical*. March 2013; 185:253-61.
40. John Kurhanewicz, Daniel B Vigneron. Advances in MR Spectroscopy of the Prostate. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. November 2008;16(4): 697-710.
41. Bernard Rosner. *Fundamentals of Biostatistics*. Canada: Brooks/Cole, Cengage Learning. 2010;888.
42. Juan Carlos Siurana. Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. *VERITAS*. 2010; 22:121-157-157.
43. Hoang Dinh, Christelle Melodelima, Rémi Souchon, Jérôme Lehaire, Flavie Bratan, Florence Mège-Lechevallier, Alain Ruffion, Sébastien Crouzet, Marc Colombel, Olivier Rouvière. Quantitative Analysis of Prostate Multiparametric MR Images for Detection of Aggressive Prostate Cancer in the Peripheral Zone: A Multiple Imager Study. *Radiology*. July 2016;280(1):117-127.
44. Heath Liddell, Rajeev Jyoti, Hodo Z. Haxhimolla. mp-MRI Prostate Characterised PIRADS 3 Lesions are Associated with a Low Risk of Clinically Significant Prostate

Cancer – A Retrospective Review of 92 Biopsied PIRADS 3 Lesions. *Current Urology*. December 2014;8(2):96-100.

45. Francesco Porpiglia, Filippo Russo, Matteo Manfredi, Fabrizio Mele, Cristian Fiori, Enrico Bollito, Mauro Papotti, Ivan Molineris, Roberto Passera and Daniele Regge. The Roles of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, PCA3 and Prostate Health IndexdWhich is the Best Predictor of Prostate Cancer after a Negative Biopsy? *Jurology*. July 2014;192(1):60-66.

46. Gregory J. Metzger, Chaitanya Kalavagunta, Benjamin Spilseth, Patrick J. Bolan, Xiufeng Li, Diane Hutter, Jung W. Nam, Andrew D. Johnson, Jonathan C. Henriksen, Laura Moench, Badrinath Konety, Christopher A. Warlick, Stephen C. Schmechel, Joseph S. Koopmeiners. Detection of Prostate Cancer: Quantitative Multiparametric MR Imaging Models Developed Using Registered Correlative Histopathology. *Radiology*. Jun 2016;279(3):805-816.

47. Aus G, Chapple C, Hanus T, Irani J, Lobel B, Loch T, Mitropoulos D, Parsons K, Plass K, Schmid HP. Guidelines Methodology: A Critical Evaluation. *The European Association of Urology*. November 2009;56(5):859-864.

48. Sung Yoon Park, Dae Chul Jung, Young Taik Oh, Nam Hoon Cho, Young Deuk Choi, Koon Ho Rha, Sung Joon Hong, Kyunghwa Han. Prostate Cancer: PI-RADS Version 2 Helps Preoperatively Predict Clinically Significant Cancers. *Radiology*. July 2016;280(1):108-116.

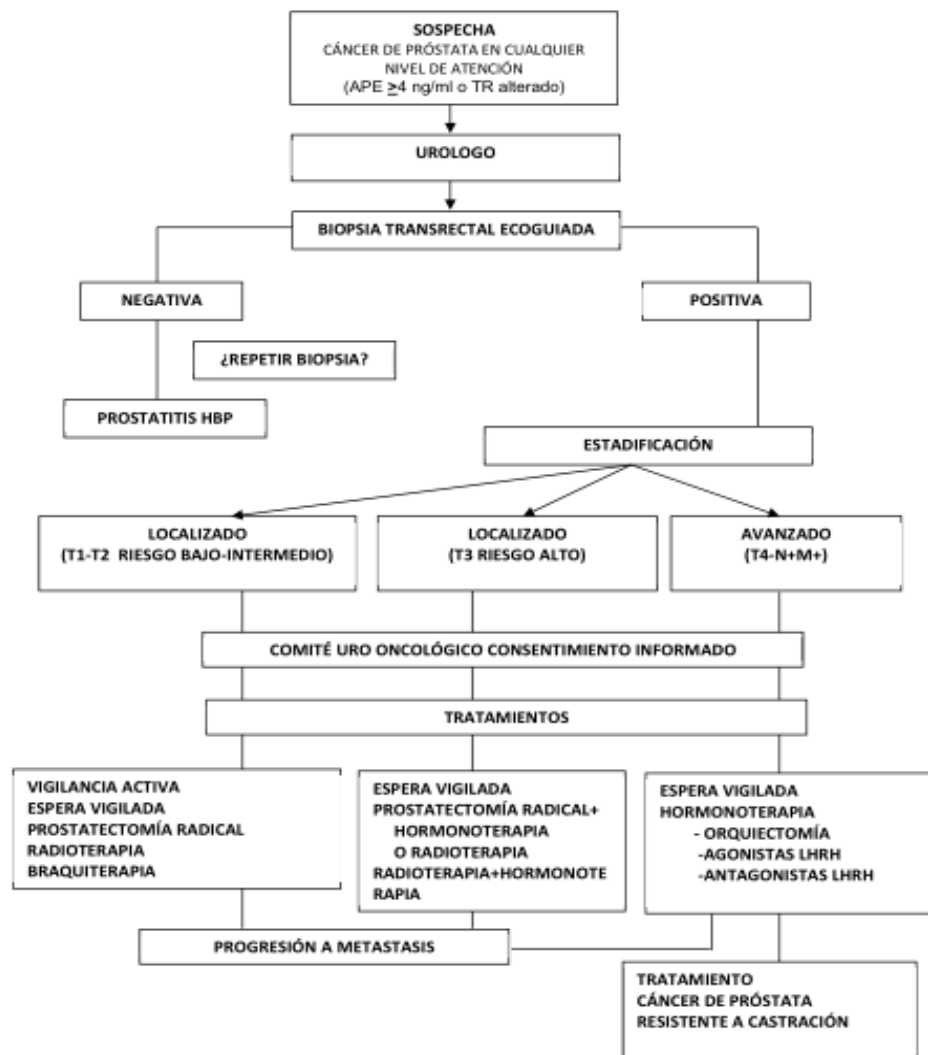
49. Satoshi Washino, Tomohisa Okochi, Kimitoshi Saito, Tsuzumi Konishi, Masaru Hirai, Yutaka Kobayashi, Tomoaki Miyagawa. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJUI international*2016.

50. James E. Thompson, Daniel Moses, Ron Shnier, Phillip Brenner, Warick Delprado, Lee Ponsky, Marley Pulbrook, Maret Bohme, Anne-Maree Haynes, Andrew Hayen and Phillip D. Stricker. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Guided Diagnostic Biopsy Detects Significant Prostate Cancer and could Reduce Unnecessary Biopsies and Over Detection: A Prospective Study. *The Journal of Urology*. July 2014; 192(1):67-74

CAPÍTULO 10: ANEXOS

10.1 ANEXO 1: FLUJOGRAMA GENERAL CÁNCER DE PRÓSTATA

FLUJOGRAMA GENERAL CÁNCER DE PRÓSTATA



10.2 ANEXO 2: BOBINA CARDIACA

FIGURA 10.1 *Bobina cardíaca de 5 canales utilizada en el resonador marca Philips Intera 1.5T para la realización de las resonancias magnéticas prostáticas en el Hospital Naval Almirante Nef.*

10.3 ANEXO 3: SECUENCIAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMETRICA APLICADAS A PIRADS V.2

- **Imágenes ponderadas en T1 y T2W:**

Las secuencias T1 y T2W se deben realizar en todas las RM mp de próstata. Las imágenes de T1 se utilizan para determinar presencia de hemorragia dentro de la próstata y las vesículas seminales, además de delinear el contorno de la glándula. Las imágenes T2W se utilizan para demostrar la anatomía prostática, para evaluar anomalías en el interior de la glándula, la invasión tumoral a vesículas seminales, EPE y la afectación ganglionar. En T2W el cáncer clínicamente significativo en la ZP generalmente se observa como una lesión redonda o focal de señal hipointensa bien definida, sin embargo, este aspecto no es específico ya que se puede observar en otras patologías benignas tales como prostatitis, hemorragia, atrofia glandular, cicatrices de biopsia, etc.

Las características de tumores en la secuencia T2W ubicados en la ZT incluyen lesiones no circunscritas, homogéneas, de señal moderadamente hipointensa (“borrón de carbón” o “huella digital borrosa”), márgenes espiculados, forma lenticular, ausencia de capsula hipointensa completa, invasión al esfínter uretral y/o estroma fibromuscular anterior. La mayor cantidad de estas características presentes aumenta a una mayor probabilidad de un cáncer clínicamente significativo en la ZT, el cáncer en esta zona puede ser difícil de identificar en las imágenes T2W ya que la ZT se compone de cantidad variable de estroma (vista en T2 hipointensa) y de tejido glandular (vista en T2 hiperintensa) mezclados entre sí, por lo que existe una intensidad de señal heterogénea. Los elementos benignos en el estroma son predominantes y pueden simular un CaP.

- **Imágenes de Difusión Ponderada:**

Las imágenes de las secuencias DWI reflejan el movimiento aleatorio de las moléculas de agua y es un componente clave en la RM mp de próstata. Esta secuencia debe incluir el mapa ADC de altos valor de B, el mapa ADC es muestra de los valores para cada vóxel en una imagen. En las implementaciones clínicas actuales se utiliza dos o más valores de b y un modelo monoexponencial de la caída de la señal con el aumento de los valores de b para el cálculo de los valores ADC.

La mayoría del cáncer clínicamente significativo restringe la difusión en comparación con los tejidos normales, por lo que aparecen en forma de señal hipointenso en mapas ADC en escalas grises. La evaluación visual cualitativa se utiliza como principal método para evaluar ADC.

Recomendaciones generales para DWI:

- Las conclusiones sobre DWI siempre deben ser correlacionados con T2W, T1W y DCE.
- El cáncer clínicamente significativo restringe la difusión y debe aparecer como señal hipointensa en el mapa ADC.
- La anatomía normal y algunos hallazgos benignos (cálculos, fibrosis, estroma fibromuscular denso, productos de sangre generalmente por biopsias previas) pueden exhibir ninguna señal o mínima en T2W y ADC, sin embargo, en el CaP clínicamente significativo, este proceso tumoral muestra una señal marcadamente hipointensa en todas las imágenes de DWI.
- Algunos nódulos de HPB en la ZT no están claramente encapsulados y pueden exhibir señal hipointensa en el mapa ADC e hiperintensidad en altos valores de B en DWI. Aunque las características morfológicas ayudan en la evaluación diagnóstica, en este caso es una limitación en la RM mp.
- Un nódulo redondo, encapsulado y circunscrito en la ZP es probable un nódulo extruido de HPB, incluso si es hipointensa en ADC, correspondería a una categoría PIRADS 2 este hallazgo.

- **Realce Dinámico de Contraste:**

Esta secuencia se define como la adquisición de gradiente T1W de rápida exploración antes, durante y después de la administración intravenosa de un bajo peso molecular a base de un agente de contraste gadolinio (GBCA). Como en muchos tumores malignos después de la inyección en bolo de GBCA, el CaP a menudo muestra un realce precoz o temprano en comparación con el tejido normal, sin embargo, la cinética de realce en el CaP es bastante variable y heterogénea. Algunos tumores malignos demuestran un lavado de contraste temprano, mientras que otros retienen contraste por un tiempo mayor, además cabe recalcar que el realce por sí solo no es una característica definitiva del cáncer clínicamente significativo de próstata y la ausencia de realce temprano no excluye la posibilidad.

La secuencia DCE debe incluirse en todas las RM mp de próstata para que no se pierda algún pequeño cáncer significativo. Los datos de esta secuencia deben siempre estar estrechamente inspeccionados para un realce temprano focalizado, si se distingue un realce corresponde correlacionar este hallazgo con las imágenes de T2W y DWI. En la actualidad el valor de DCE no está firmemente establecido, por lo que, aunque DCE debe ser un componente esencial en el examen, su papel en la determinación de la categoría PIRADS es secundario a T2W y DWI. La secuencia DCE es positiva cuando hay un realce focal, anterior o contemporáneo en comparación con los tejidos prostáticos normales adyacentes que por lo general corresponde a un hallazgo sospechoso en T2W y DWI. Un DCE negativo es una lesión que no tiene realce temprano en comparación con la próstata normal o presenta un realce de forma difuso, de modo que los márgenes de la zona realzada no corresponden a una constatación sobre T2W y / o DWI. Se puede catalogar un realce positivo de una lesión cuando ocurre dentro de los 10 segundos de la aparición de la GBCA inyectado en las arterias femorales (dependiendo de la resolución temporal utilizada en la adquisición de las imágenes, la tasa de inyección, la frecuencia cardíaca, etc.)

El método más ampliamente de analizar la secuencia DCE es la evaluación visual directa en cada corte de la RM mp en un desplazamiento manual o modo cine, esta evaluación visual del realce puede ser mejorado utilizando la supresión de grasa o técnicas

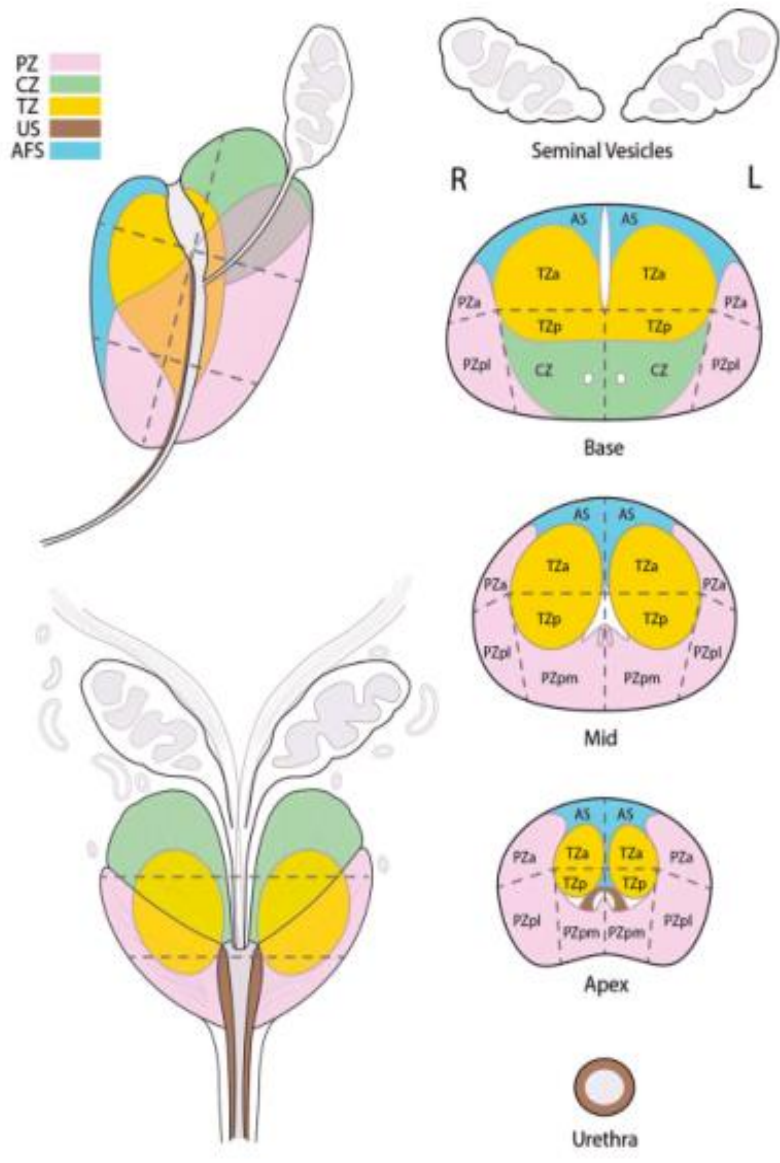
de sustracción (especialmente en la presencia de productos sanguíneos que son hiperintensa en realce pre- contraste T1W). Un método utilizado es la curva de la cinética del contraste en función del tiempo, pero debido a una gran heterogeneidad en el realce de contraste en el CaP, existe poca evidencia para apoyar el uso de este tipo de curvas específicas.

Recomendaciones generales para DCE:

- DCE siempre debe ser interpretado con T2W y DWI, el realce focal en el cáncer clínicamente significativo por lo general corresponde a hallazgos focales en T2W y/o DWI.
- DCE puede ser útil cuando la evaluación de DWI en parte o en totalidad de la próstata es técnicamente comprometida (es decir, categoría X) y al momento de priorizar múltiples lesiones en el mismo paciente (por ejemplo, todos los factores son iguales, la mayor lesión con DCE positivo puede ser considerada la lesión índice).
- DCE positivo de realce difuso se suele atribuir a inflamación (prostatitis), aunque en el cáncer infiltrativo también presentan un realce difuso, estos son pocos comunes y suelen demostrar una anomalía en el T2W y/o DWI.
- Existen casos en que el CaP histológicamente disperso se entremezcla con tejido prostático benigno y se pueden ocultar en T2W y DWI, pudiendo ser ocasionalmente evidentes solo en DCE.

10.4 ANEXO 4: DIVISIÓN PRÓSTATA SEGÚN PIRADS V.2

PI-RADS™ v2



10.5 ANEXO 5: ACTA DE EVALUACION DE ESTUDIO CLÍNICO

ARMADA DE CHILE
COMANDANCIA EN JEFE I. ZONA NAVAL
HOSPITAL NAVAL "ALMTE. NEF"
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

ACTA DE EVALUACION PROTOCOLO DE ESTUDIO CLINICO

Nombre estudio: "Estudio de validez diagnóstica del Prostate Imaging – Reporting and Data System (PIRADS) de Resonancia Magnética frente a los resultados histológicos en pacientes con sospecha de Cáncer Prostático en el Hospital Naval "Almte. Nef"

Investigador Responsable: Dr. Mario Santamarina

En Viña del Mar, con fecha 30 de Noviembre de 2015, el Comité Ético Científico del Hospital Naval Almirante Nef, con asistencia de sus miembros permanentes, que han declarado no tener conflicto de Interés con este estudio:

Presidente	Dra. Mónica Gutiérrez C.	Broncopulmonar
Licenciado en Leyes	Sr. Alberto Herrera S.	Abogado
Integrante comunidad	Sr. Daniel Birke L.	Laboratorista Dental
Integrante permanente	Dr. Gustavo Charme V.	Cardiólogo
Integrante permanente	Dr. Cristian Aviles C.	Internista
Integrante permanente	Dr. Leonardo Caimi G.	Cirujano
Integrante permanente	Dra. Paola Fuentes R.	Geriatra
Integrante permanente	Dr. Jorge Vega S.	Nefrologo
Integrante permanente	Dra. Elena Jarpa M.	Reumatóloga

Han revisado, analizado y discutido la apelación realizada por el investigador principal con fecha 30 de Noviembre de 2015, al rechazo de aprobación realizado al presente estudio en Reunión del 21 de Septiembre de 2015, debido a la falta del consentimiento informado para Revisión de Fichas Clínicas, declaran que:


- 1) El diseño se ajusta a las normas de Investigación en Seres Humanos.
- 2) La razón costo/ beneficio fue estimada aceptable.
- 3) No consideran solicitar la firma del formulario de Consentimiento Informado para la revisión de fichas clínicas, pero toman todas las medidas para mantener la confidencialidad de la información en bases de datos anónima.
- 4) Se garantiza contar con el financiamiento para la investigación.

ARMADA DE CHILE
COMANDANCIA EN JEFE I. ZONA NAVAL
HOSPITAL NAVAL "ALMTE. NEF"
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

- 5) Los antecedentes curriculares del Investigador Principal y/o Responsable garantizan la ejecución del Ensayo Clínico dentro de los marcos éticamente aceptables.

Dado que en la apelación se argumentan las causales de no solicitar el Consentimiento informado para la revisión de las fichas clínicas indicadas en el documento "ACCESO EXCEPCIONAL A LA FICHA CLÍNICA SIN CONSENTIMIENTO INFORMADO, CON FINES DE INVESTIGACIÓN". Análisis Normativo: Ético y Jurídico realizado por la Comisión Ministerial de Investigación en Salud - CMEIS publicado en Agosto de 2015, el Comité Ético Científico de Hospital Naval Almirante Nef. ha considerado aprobar por mayoría de los miembros asistentes a la Sesión, el estudio clínico: "Estudio de validez diagnóstica del Prostate Imaging - Reporting and Data System (PIRADS) de Resonancia Magnética frente a los resultados histológicos en pacientes con sospecha de Cáncer Prostático en el Hospital Naval "Almte. Nef"

Se deja constancia de la existencia de 2 votos en contra del Sr Daniel Birke L. y Sr Alberto Herrera S. cuyo voto de minoría se adjunta a esta Acta.



Dra. Mónica Gutiérrez C.
Presidente Comité Ético - Científico
Hospital Naval Almirante Nef.

- Investigador Principal.
- Secretaría C.E.C.

10.6 ANEXO 6: TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE PRÓSTATA.

EDAD	FECHA EXAMEN	FECHA INFORME	RM	T2W	DWI	DCI	PIRADS	HALLAZGOS
			ZP					
			BASE					
			anterior					
			posterolateral					
			MEDIAGLANDULA					
			anterior					
			posterolateral					
			posteromedial					
			APEX					
			anterior					
			posterolateral					
			posteromedial					
			ZT					
			BASE					
			anterior					
			posterior					
			MEDIAGLANDULA					
			anterior					
			posterior					
			APEX					
			anterior					
			posterior					

10.7 ANEXO 7: BASE DE DATOS

PACIENTE	EDAD	PROCEDIMIENTO	CÁNCER Sí /No	ESCALA GLEASON		ESCALA PIRADS	
			(Resultado histológico)	Nº GLEASON	≥ a 7 (agresivo) < a 7 (no agresivo)	Nº PIRADS	cáncer: 4 y 5 no cáncer: 1 y 2
1	89	Biopsia por punción	sí	4	< a 7 (no agresivo)	3	-
2	63	Prostatectomía	sí	0	< a 7 (no agresivo)	4	cáncer
3	56	Biopsia por punción	no	0	HPB	4	cáncer
4	67	Prostatectomía	sí	5	< a 7 (no agresivo)	4	cáncer
5	60	Biopsia por punción	no	0	HPB	4	cáncer
6	65	Prostatectomía	sí	8	≥ a 7 (agresivo)	4	cáncer
7	61	Biopsia por punción	no	0	HPB	4	cáncer
8	77	Biopsia por punción	no	0	HPB	4	cáncer
9	64	Biopsia por punción	no	0	HPB	4	cáncer
10	77	Biopsia por punción	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	5	cáncer
11	71	Biopsia por punción	sí	5	< a 7 (no agresivo)	4	cáncer
12	48	Biopsia por punción	no	0	HPB	2	no cáncer
13	59	Prostatectomía	sí	6	< a 7 (no agresivo)	4	cáncer
14	52	Biopsia por punción	no	0	HPB	2	no cáncer
15	67	Biopsia por punción	no	0	HPB	3	-
16	65	Prostatectomía	no	0	HPB	3	-
17	42	Biopsia por punción	si	0	< a 7 (no agresivo)	2	no cáncer
18	52	Biopsia por punción	sí	5	< a 7 (no agresivo)	3	-
19	65	Prostatectomía	sí	6	< a 7 (no agresivo)	4	cáncer
20	76	Biopsia por punción	sí	6	< a 7 (no agresivo)	5	cáncer
21	69	Biopsia por punción	no	0	HPB	3	-
22	51	Biopsia por punción	sí	5	< a 7 (no agresivo)	3	-
23	55	Biopsia por punción	no	0	HPB	3	-
24	41	Biopsia por punción	no	0	HPB	2	no cáncer
25	54	Biopsia por punción	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	4	cáncer
26	67	Prostatectomía	si	7	≥ a 7 (agresivo)	4	cáncer
27	65	Biopsia por punción	no	0	prostatitis	2	no cáncer
28	75	Biopsia por punción	sí	4	< a 7 (no agresivo)	2	no cáncer
29	72	Biopsia por punción	no	0	HPB	2	no cáncer
30	68	Biopsia por punción	no	0	HPB	3	-
31	61	Prostatectomía	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	3	-
32	67	Biopsia por punción	no	0	prostatitis	4	cáncer
33	70	Prostatectomía	no	0	HPB	2	no cáncer

34	65	Prostatectomía	no	0	HPB	3	-
35	72	Prostatectomía	sí	9	≥ a 7 (agresivo)	4	cáncer
36	79	Biopsia por punción	sí	5	< a 7 (no agresivo)	2	no cáncer
37	66	Prostatectomía	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	4	cáncer
38	70	Biopsia por punción	no	0	HPB	5	cáncer
39	69	Prostatectomía	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	4	cáncer
40	58	Biopsia por punción	no	0	HPB	4	cáncer
41	55	Biopsia por punción	sí	9	≥ a 7 (agresivo)	5	cáncer
42	64	Biopsia por punción	sí	4	< a 7 (no agresivo)	4	cáncer
43	78	Biopsia por punción	no	0	prostatitis	4	cáncer
44	50	Biopsia por punción	no	0	prostatitis	3	-
45	72	Biopsia por punción	no	0	HPB	4	cáncer
46	70	Prostatectomía	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	4	cáncer
47	70	Prostatectomía	sí	5	< a 7 (no agresivo)	4	cáncer
48	62	Prostatectomía	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	3	-
49	61	Biopsia por punción	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	4	cáncer
50	76	Biopsia por punción	sí	8	≥ a 7 (agresivo)	5	cáncer
51	68	Biopsia por punción	sí	6	< a 7 (no agresivo)	3	-
52	68	Biopsia por punción	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	5	cáncer
53	77	Biopsia por punción	sí	9	≥ a 7 (agresivo)	5	cáncer
54	63	Biopsia por punción	sí	7	≥ a 7 (agresivo)	2	no cáncer
55	72	Biopsia por punción	no	0	HPB	2	no cáncer

10.8 ANEXO 8: CONSIDERACIONES ÉTICAS

En esta investigación se utiliza el principio de beneficencia, ya que busca generar un beneficio para un grupo de pacientes, al utilizar un método no invasivo como es la RM mp en la detección del CaP clínicamente significativo, para definir tratamiento y pronóstico del cáncer clínicamente significativo, así como también, guiar a la biopsia transrectal prostática en la ubicación de lesiones sospechosas y evitar la repetición de éstas.

Otro de los principios bioéticos que se respetan en este estudio, es el de no maleficencia, es decir, no causar daño ⁽⁴⁵⁾. En esta investigación no se genera un maltrato al paciente ni se atenta contra su salud, ya que se respeta en todo momento su integridad física y psicológica, en donde no se interviene directamente al paciente, sino que se analizan los resultados de sus exámenes realizados con anterioridad; y además toda la información confidencial relacionada con sus datos personales es reemplazada por números para evitar manejar datos sensibles ⁽⁴⁶⁾. El principio de la justicia alude a “la distribución imparcial, equitativa y apropiada en la sociedad”, determinada por normas justificadas que estructuran los términos de la cooperación social” ⁽⁴⁵⁾, en este estudio lo podemos ver reflejado en que se utilizó un solo radiólogo para informar las resonancias y se usaron los mismo equipos imagenológicos para todos, y a la vez se empleó el protocolo determinado por el Hospital Naval Almirante Nef.