



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
SERVICIO DE IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

TÍTULO DE LA TESIS

**“CORRELACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE (ADC) CON LA
PUNTUACIÓN DE GLEASON POST BIOPSIA GUIADA POR ULTRASONIDO
MEDIANTE FUSIÓN DE IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN
PACIENTES CON SOSPECHA DE CÁNCER DE PRÓSTATA.”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN IMAGENOLOGÍA
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

PRESENTA

DR. MARCO ANTONIO DÍAZ ESCAREÑO¹

TUTOR

DRA. ANABEL SALDAÑA GONZÁLEZ²

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

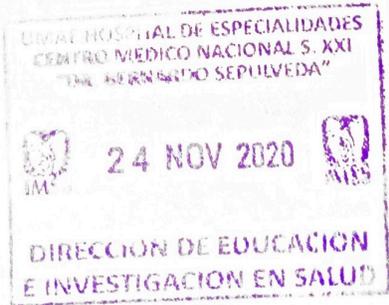
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR
FRANCISCO JOSE AVELAR GARNICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN IMAGENOLÓGÍA
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTORA
NOMBRE DEL TUTOR
DRA. ANABEL SALDAÑA GONZÁEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE IMAGENOLÓGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 03 de agosto de 2020

Dra. Anabel Saldaña González

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**CORRELACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE (ADC) CON LA PUNTUACIÓN DE GLEASON POST BIOPSIA GUIADA POR ULTRASONIDO MEDIANTE FUSIÓN DE IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE CÁNCER DE PRÓSTATA.**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-170

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Eddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A toda mi familia por el gran apoyo todos estos años.

ÍNDICE

	Paginas
● RESUMEN	6
○ Antecedentes:	
○ Objetivo:	
○ Material y métodos	
○ Resultados	7
○ Conclusiones	7
● MARCO TEÓRICO.	9
● PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	26
● JUSTIFICACIÓN.	26
● PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	26
○ Preguntas principales.	26
○ Preguntas secundarias.	27
● HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.	27
● OBJETIVO GENERAL.	27
● OBJETIVOS SECUNDARIOS.	27
● MATERIAL Y MÉTODOS.	27
○ DISEÑO DEL ESTUDIO:	28
○ UNIVERSO DE TRABAJO.	29
▪ Población blanco.	
▪ Población de estudio.	
○ CRITERIOS DE SELECCIÓN.	30
▪ Criterios de inclusión	
▪ Criterios de no inclusión/exclusión	
▪ Criterios de eliminación	
○ DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.	31
● ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	34
● FACTIBILIDAD.	34
● ASPECTOS ÉTICOS.	34
● RESULTADOS.	36
● DISCUSIÓN.	39
● CONCLUSIONES.	40
● REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	41
● ANEXOS.	45
● CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.	46
● HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	47

RESUMEN.

a) Antecedentes:

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada y la sexta causa principal de muerte por cáncer en los hombres. (1)

No hay síntomas iniciales o tempranos en la mayoría de los casos, los síntomas que llegan a existir, son mayormente a etapas tardías e incluyen: fatiga por anemia, dolor óseo y parálisis por metástasis en la columna vertebral e insuficiencia renal por obstrucción ureteral bilateral. (2)

Afortunadamente la mayoría de los cánceres de próstata son de crecimiento lento y bajo grado con agresividad limitada; cuando el cáncer se limita a la próstata se considera localizado y es potencialmente curable. (3)

Actualmente, las nuevas modalidades de diagnóstico incluyen entre otras la resonancia magnética multiparamétrica con empleo de la puntuación PIRADS versión 2.1 y biopsias guiadas por ultrasonido mediante fusión de imágenes por resonancia magnética. (4)

La incorporación de estudios funcionales ha mejorado la precisión de la resonancia magnética (RM) para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata. Los mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC), calculados a partir de imágenes de difusión (DWI) en RM, proporcionan un parámetro cuantitativo para evaluar zonas sospechosas de cáncer de próstata. Se ha visto que en el tejido neoplásico los valores de ADC son menores a los medidos en tejido prostático normal, y presumiblemente indican un puntaje de Gleason más alto. De esta forma en la práctica clínica esta relación es de relevancia de forma que podría compararse con la biopsia. (5)

b) Objetivo

Con base en esto, el objetivo de este estudio es evaluar la relación entre los valores cuantitativos de ADC y la puntuación de Gleason post biopsia guiada por ultrasonido mediante fusión de imágenes por resonancia magnética multiparamétrica de próstata en zonas sospechosas de cáncer clínicamente significativo (de acuerdo al sistema PIRADS versión 2.1).

c) Material y Métodos:

Dicho estudio se realizará de manera prospectiva en un periodo de 5 meses, se incluirán pacientes con indicación de biopsia prostática por sospecha de cáncer de próstata. Se efectuará un estudio de resonancia magnética multiparamétrica de próstata con medición del valor cuantitativo del ADC en zonas con sospecha de malignidad (de acuerdo al sistema PIRADS versión 2.1). Días después se programará para toma de biopsia guiada por ultrasonido mediante fusión de imágenes por resonancia

magnética en las zonas sospechosas de cáncer clínicamente significativo. Se analizará la correlación entre los parámetros de ADC y los valores de Gleason mediante una r de Spearman, dado que los valores adquiridos por la escala de Gleason se encuentra en una escala de medición ordinal. La relación entre el valor cuantitativo de ADC obtenido y los resultados anatomopatológicos de acuerdo a la escala de Gleason, mediante análisis de regresión.

d) Resultados:

Se espera encontrar una relación inversamente proporcional entre los valores cuantitativos de ADC y la puntuación de Gleason post biopsia guiada por ultrasonido mediante fusión de imágenes por resonancia magnética multiparamétrica de próstata en zonas sospechosas de cáncer clínicamente significativo (de acuerdo al sistema PIRADS versión 2.1).

e) Conclusiones:

Se pretende demostrar que el valor cuantitativo de ADC obtenido por resonancia magnética multiparamétrica de próstata en zonas con sospecha de cáncer clínicamente significativo (de acuerdo al sistema PIRADS versión 2.1), es de utilidad para discriminar entre cáncer de próstata clínicamente significativo del no significativo.

Apellido Paterno Apellido Materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/Especialidad No. De cuenta Correo Electrónico Matrícula	Díaz Escareño Marco Antonio 5518135623 Escuela Superior de Medicina (Ciudad de México) Instituto Politécnico Nacional Imagenología diagnóstica y terapéutica. 517210567 mdiazesc@gmail.com 97371566
DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s) Teléfono Correo Electrónico Matrícula	Saldaña González Anabel 5511536400 saga_8713@hotmail.com 98376905
DATOS DE LA TESIS	
Título: No. de paginas Año: NUMERO DE REGISTRO	“CORRELACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE (ADC) CON LA PUNTUACIÓN DE GLEASON POST BIOPSIA GUIADA POR ULTRASONIDO MEDIANTE FUSIÓN DE IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE CÁNCER DE PRÓSTATA.” 2020 R-2020-3601-170

1. MARCO TEÓRICO.

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada y la sexta causa principal de muerte por cáncer en los hombres. En 2012 el número ascendió a 1,100,000 casos diagnosticados y 307,000 muertes en todo el mundo por esta enfermedad. (1)

No hay síntomas iniciales o tempranos en la mayoría de los casos, los síntomas que llegan a existir, son mayormente a etapas tardías e incluyen: fatiga por anemia, dolor óseo y parálisis por metástasis en la columna vertebral e insuficiencia renal por obstrucción ureteral bilateral.

Afortunadamente la mayoría de los cánceres de próstata son de crecimiento lento y bajo grado con agresividad limitada; cuando el cáncer se limita a la próstata se considera localizado y es potencialmente curable. Si el cáncer se ha extendido y diseminado a otros órganos se puede usar tratamiento paliativo para el dolor, bifosfanatos, tratamiento hormonal, quimioterapia, inmunoterapia, radiofármacos, etc. (2)(4)

Actualmente, las nuevas modalidades de diagnóstico incluyen: antígeno prostático específico (PSA) libre y total, análisis de orina PCA3, puntuación del índice de salud de la próstata (PHI), prueba "4K", análisis genómico, resonancia magnética con empleo de la puntuación PIRADS y biopsias guiadas por ultrasonido mediante fusión de imágenes por resonancia magnética. (3)

El pronóstico y los resultados de esta enfermedad dependen de la edad, los problemas de salud asociados, la histología del tumor y la extensión del cáncer. (5)

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los principales factores de riesgo conocidos para el cáncer de próstata son: la edad, el origen étnico, la obesidad y los antecedentes familiares. Algunos otros factores son: edad avanzada, antecedentes familiares positivos, aumento de la estatura, obesidad, hipertensión, sedentarismo y niveles de testosterona persistentemente elevados. (6)

Genética

Es bien conocido que el origen étnico y los antecedentes familiares contribuyen al cáncer de próstata. Los hombres con un pariente de primer grado (padre o hermano) con cáncer de próstata, tienen el doble de riesgo de la población general y hasta cinco veces mayor si tienen dos familiares de primer grado afectados. (7) Aunque ningún gen es responsable del cáncer de próstata, se ha visto que mutaciones en el BRCA1 y BRCA2 se

han asociado con el cáncer de próstata, al igual que con el cáncer de mama. (8) Se ha visto que más de 100 polimorfismos de nucleótido único (SNP) y otros genes se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Incluyen: gen 1 del cáncer de próstata hereditario, varios receptores de andrógenos y vitamina D, HCP1, HCP2, HCPX, CAPB, homólogo mutL 1 (MLH1), etc. (9)

Dieta

El cáncer de próstata generalmente se ha visto más relacionado con el consumo de la dieta occidental típica. (10) Las dietas altas en grasas saturadas y productos lácteos parecen aumentar el riesgo, al igual que la carne roja y las carnes procesadas. (11)

Sustancias químicas

Las estatinas, la metformina y los AINE (en especial los que tienen actividad anti COX2) pueden disminuir el riesgo de cáncer de próstata. (12)

Aspectos de género e infecciones

Múltiples parejas sexuales y comienzo de vida sexual a edades tempranas aumenta el riesgo de cáncer de próstata, sin embargo, la eyaculación frecuente puede disminuir el riesgo de cáncer de próstata.

Las infecciones por clamidia, gonorrea o sífilis parece aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. (13)

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente (después del cáncer de pulmón) en hombres de todo el mundo, con 1,276,106 casos nuevos y causando 358,989 muertes (3.8% de todas las muertes causadas por cáncer en hombres) en 2018. La incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata en todo el mundo se correlaciona con el aumento de la edad promedio al momento del diagnóstico de 66 años.

Relativamente pocos pacientes con cáncer de próstata mueren a causa de la enfermedad, aunque en algunos lugares aun representa un porcentaje significativo. Las tasas internacionales de mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente en todo el mundo. En 2018, las tasas de mortalidad más altas se registraron en América Central (10.7 por cada 100,000 personas) seguidas por Australia, Nueva Zelanda y Europa occidental. Las tasas más bajas se informaron en Asia y África del Norte. La tasa de mortalidad aumenta con la edad, y casi el 55% de todas las muertes ocurren después de los 65 años. (14)

Aunque las tasas de incidencia de cáncer de próstata son altas, la mayoría de los casos de cáncer de próstata se detectan cuando el cáncer está confinado dentro de la próstata. La tasa general de supervivencia a 5 años es del 99% en Estados Unidos, mientras que en Europa, estudios han revelado que es alrededor de 83%. (15)

Ocurre más comúnmente en países desarrollados y las tasas han disminuido desde 1992 cuando las pruebas de PSA estuvieron disponibles.

En México según cifras del Globocan, en 2018 se diagnosticaron 190,667 casos nuevos de cáncer de los cuales 25,049 (13.1%) fueron de próstata, en el total de cáncer diagnosticado únicamente en varones fue del 23%, siendo la media de edad de 41 años. (16)

Para la prevención, teniendo en cuenta que la carcinogénesis prostática lleva muchas décadas, la modificación del estilo de vida puede representar un enfoque factible y rentable para retrasar el desarrollo del cáncer de próstata. La mayoría de los estudios demuestran claramente que una dieta rica en frutas, verduras y micronutrientes antioxidantes, y pobre en grasas saturadas y carnes rojas, puede reducir significativamente los riesgos de desarrollo de cáncer de próstata, así como el riesgo de enfermedades típicas el mundo industrializado.

FISIOPATOLOGÍA

La próstata mide aproximadamente 3 cm de largo y pesa alrededor de 20 gramos. Está compuesta por tejido glandular y su función es producir aproximadamente un tercio del líquido seminal total, las vesículas seminales producen el resto del líquido seminal. (17)

El cáncer comienza con una mutación en las células glandulares normales de la próstata, que generalmente comienza con las células basales periféricas. Es más común en la zona periférica, la cual es accesible y se puede palpar mediante un examen digital rectal. (18)

El cáncer de próstata es un adenocarcinoma, ya que se genera principalmente a partir de la parte glandular del órgano. Las células cancerosas crecen y comienzan a multiplicarse, extendiéndose inicialmente al tejido prostático circundante formando un nódulo tumoral, dicho tumor puede permanecer localizado dentro de la próstata o crecer fuera de ella (Extensión extracapsular). Comúnmente hay diseminación hacia los huesos como resultado de metástasis por medio del plexo venoso y hacia los ganglios linfáticos. (19)

HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El establecimiento de un diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata requiere un examen microscópico ligero de secciones de tejido teñidas con hematoxilina y eosina. Las muestras de tejido del parénquima prostático más comunes examinadas en laboratorios de patología son: tomas de biopsia con agujas de calibre 18, resecciones transuretrales, muestras de prostatectomía radical, muestras de prostatectomía abierta y aguja fina.

El puntaje de Gleason para el cáncer de próstata ha demostrado con el tiempo, ser el sistema de clasificación histológica más confiable y predictivo disponible, ha tenido una buena aceptación desde los años sesenta en que fue publicado por el Dr. Donald Gleason. (20)

Este sistema de clasificación se basa en la disposición microscópica de la arquitectura o el patrón de glándulas de la próstata, más que en las características celulares individuales que definen la mayoría de los otros tipos de cáncer. El patrón recibe una calificación de 1 a 5, donde 1 representa un patrón y aspecto glandular microscópico casi normal, y 5 donde no queda arquitectura glandular y solo hay láminas de células cancerosas anormales. Este sistema de puntaje siempre contiene dos calificaciones en forma de números y luego un puntaje total. El patrón de calificación de Gleason predominante es siempre el primer número del 1 al 5, y el segundo número sería cualquier patrón secundario o menor, también calificado de 1 a 5; por lo tanto el puntaje de Gleason de mejor y más bajo riesgo absoluto sería Gleason $1 + 1 = 2$, y la peor patología de alto grado sería Gleason $5 + 5 = 10$. En la vida real estos extremos histológicos casi nunca se ven. Si solo se ve un grado o patrón de Gleason, entonces el puntaje de Gleason consistiría en el mismo grado de Gleason repetido y sumado como Gleason $3 + 3 = 6$, éste puntaje es el más comúnmente encontrado. (21)

Los tumores de bajo grado serían cualquier puntaje de Gleason de $3 + 3 = 6$ o menos; los cánceres de grado intermedio corresponden a un puntaje de Gleason de $3 + 4 = 7$ y los de alto grado se consideran de $4 + 3 = 7$ o un puntaje mayor. (22)

Existe un nuevo puntaje de puntuación de Gleason propuesto en el 2016 por la OMS. Este sistema basado en la experiencia clínica del sistema original, el cuál sugería muy poca diferencia en los resultados clínicos en pacientes con puntaje de Gleason más bajo, pero diferente en los grados más altos, englobando los grados de Gleason en los siguientes grupos:

Grado 1: Gleason menor o igual a seis. Glándulas individuales bien formadas discretas.

Grado 2: Gleason $3 + 4 = 7$. Glándulas predominantemente mal formadas, fusionadas o cribiformes con un componente menor de glándulas bien

formadas.

Grado 3: Gleason 4 + 3 = 7. Glándulas predominantemente mal formadas, fusionadas o cribiformes con un componente menor de glándulas bien formadas.

Grado 4: Gleason de 4 + 4 = 8. Sólo glándulas mal formadas, fusionadas, cribiformes; o glándulas predominantemente bien formadas con un componente menor que carecen de glándulas; o predominantemente sin glándulas con un componente menor de glándulas bien formadas.

Grado 5: Gleason 9 o 10. Carece de formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas mal formadas, fusionadas o cribiformes.

Clínicamente el grado 1 se considera de bajo grado, el grado 2 de grado intermedio y el grado 3, 4 y 5 de alto grado. De igual forma, el puntaje de Gleason también tiene importante valor pronóstico que se describirá posteriormente. El cáncer de próstata clínicamente significativo generalmente se define como puntaje de Gleason 3 + 4 = 7 o superior. (23)

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) mayores de 4 ng/ml en sangre periférica es la forma inicial de manifestación en aproximadamente 80% de los casos de cáncer de próstata, sin embargo, se recomiendan al menos 2 niveles elevados de PSA o la presencia de nódulo palpable en tacto rectal para realización de biopsia o un examen adicional. (24)

Existen pruebas adicionales para el diagnóstico que mejoran la prueba de PSA previas a una biopsia como:

- PSA libre y total: el porcentaje de PSA libre es un indicador útil, más cuando el PSA total está entre 4 y 10 ng/ml. Se calcula multiplicando el nivel de PSA libre por 100 y dividiéndolo por el valor total de PSA. Se considera de manera general un riesgo menor el 10% cuando el PSA libre es superior al 25% y riesgo del 50% si el porcentaje de PSA libre es inferior al 10%.

- Densidad del antígeno prostático: se obtiene dividiendo el PSA total entre el volumen prostático determinado por resonancia magnética (RM) o ultrasonido. La densidad del PSA está destinada a minimizar el efecto del agrandamiento prostático benigno. Si la densidad es mayor a 0.15, se considera sugestiva de malignidad. (25)

- Velocidad del PSA: compara los niveles séricos del PSA anuales en serie. Un aumento anual de PSA superior a 0.75 ng/ml o

superior al 25% sugiere un posible cáncer de próstata cuando el PSA total se encuentra entre 4 y 10 ng/ml. Si el PSA total es de 2.6 a 4 ng/ml, un aumento anual de 0.35 ng/ml se considera sospechoso. (26)

- PCA3 (Antígeno de cáncer de próstata 3): es una prueba genética basada en ARN realizada a partir de una muestra de orina obtenida inmediatamente después de un masaje prostático. Está regulado al alza 66 veces en el cáncer de próstata, por lo que si está elevado es sugestivo de cáncer de próstata. Se utiliza mejor para determinar la necesidad de repetir una biopsia después de la histología negativa inicial y es útil también para monitorear pacientes con cáncer de próstata de bajo grado en vigilancia activa. (27)

- Índice de salud de la próstata (PHI): es un análisis de sangre que incluye PSA libre, PSA total y la isoforma (-2) proPSA de PSA libre. Combina matemáticamente estos resultados y obtiene un puntaje PHI. Esta prueba parece ser superior al PSA, PSA libre y total y PCA3 en la predicción del cáncer de próstata. (28)

- La prueba "4K" mide el PSA total en suero, el PSA libre, el PSA intacto y el antígeno 2 de calicreína humana. Incluye resultados clínicos, así como información de cualquier biopsia previa. Estos resultados se comparan con una base de datos muy grande, de la misma edad y se calcula un porcentaje de riesgo de cáncer de próstata "significativo". Un análisis de riesgo del 10% o más generalmente sugiere proceder con una biopsia. (29)

- "ExoDx Prostate Intelliscore (EPI)" utiliza PCA3 y TMPRSS2 urinario para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo. La prueba analiza el ARN exosómico para tres biomarcadores que se sabe que se expresan en la orina de hombres con cáncer de próstata de alto grado. Luego se utiliza un algoritmo patentado para asignar un puntaje de riesgo que predice la presencia de cáncer de próstata de alto grado (Gleason Score = 7). A diferencia de otras pruebas de orina para el cáncer de próstata, no se requiere un examen rectal digital ni un masaje prostático. El valor predictivo negativo es 91.3% con una calificación de sensibilidad de 91.9%. (30)

En general, las pruebas predictivas que incluyen variables clínicas (Select MDx y "4K") se consideran algo más confiables que las pruebas que no lo hacen (PHI, ExoDx y PCA3). (31)

PRUEBAS DE IMAGEN

El ultrasonido y la resonancia magnética son las principales modalidades de imagen utilizadas para la detección y diagnóstico inicial del cáncer de próstata.

El ultrasonido transrectal ocasionalmente puede visualizar áreas hipoecogénicas potencialmente sospechosas, sin embargo la ecografía por sí sola no es una prueba confiable para malignidad prostática, sin embargo se utiliza mejor para dirigir la biopsia prostática.

La resonancia magnética prostática tiene una resolución de tejidos blandos superior al ultrasonido y puede identificar áreas de la glándula que presenten sospecha de malignidad, con alto grado de precisión y fiabilidad con un valor predictivo positivo superior al 90%. La resonancia magnética prostática también se utiliza para la planificación quirúrgica en pacientes quienes se consideren candidatas a prostatectomía radical y como guía de biopsia cuando existe la sospecha de cáncer a pesar de haber tenido una biopsia inicial guiada por ultrasonido negativa. De igual forma la resonancia magnética prostática puede desempeñar un papel fundamental en la vigilancia activa como alternativa a las biopsias repetidas.

La resonancia magnética prostática se está convirtiendo en una modalidad de imagen estándar para el diagnóstico de cáncer de próstata. Puede identificar y clasificar los nódulos de próstata sospechosos para ayudar con la estadificación y la localización, verificar la extensión extracapsular, evaluar las vesículas seminales para detectar la posible afectación tumoral y determinar el agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales que podrían indicar una enfermedad metastásica temprana. Las imágenes de resonancia magnética generalmente se deben de realizar en un resonador con campo magnético de 3 teslas (3 T) y utilizan contraste endovenoso, el cual demostraría un realce de zonas focales sospechosas de malignidad y un lavado rápido de estas lesiones en relación con el tejido prostático normal. (32)(33)

PIRADS

Existe un sistema de Información y reporte de imágenes de próstata (PI-RADS), el cual proporciona un conjunto de pautas prácticas para la interpretación y reporte de imágenes de resonancia magnética prostática. En 2012, basándose en una iniciativa del grupo de trabajo internacional de resonancia magnética prostática de la fundación AdMeTech, la sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) publicó pautas clínicas para imágenes de resonancia magnética multiparamétrica que se basaron en revisiones literarias y opiniones de expertos. (34)

Posteriormente el Colegio Americano de Radiología, la ESUR y la Fundación AdMetech colaboraron para desarrollar una versión actualizada,

conocida como PI-RADS versión 2, la cuál estableció como objetivos los siguientes: 1) Establecer parámetros técnicos mínimos aceptables para la adquisición de RM prostática, 2) Estandarizar los informes radiológicos para mejorar la comunicación entre radiólogos y médicos de referencia, 3) Desarrollar categorías de evaluación que resumen los niveles de sospecha o riesgo de cáncer de próstata clínicamente significativo, de modo que pueden usarse para clasificar a los pacientes para un manejo adecuado y 4) Asegurarse de la calidad del reporte que finalmente conducirá a un buen resultado para el paciente. (35)

Posteriormente se realizó una nueva versión PI-RADS 2.1 que es la actualmente utilizada. Ésta última versión está diseñada para mejorar la detección, localización, caracterización y estratificación de riesgos en pacientes con sospecha de cáncer de próstata que actualmente no han recibido tratamiento. Los objetivos específicos de esta versión son:

- Establecer parámetros técnicos mínimos aceptables para el estudio de RM prismática
- Simplificar y estandarizar la terminología y el contenido de los informes radiológicos
- Facilitar el uso de los datos de la RM para guiar la biopsia
- Desarrollar categorías de evaluación que resuman los niveles de sospecha o riesgo y que puedan usarse para seleccionar pacientes candidatos a biopsia y el manejo de los mismos (por ejemplo, estrategia de observación vs. Intervención inmediata)
- Mejorar la recopilación de datos y el monitoreo de resultados
- Educar a los radiólogos sobre el informe de resonancia magnética prostática y reducir la variabilidad en la interpretación de las imágenes
- Mejorar la comunicación interdisciplinaria con los médicos de referencia

El PI-RADS v 2.1 no es un documento completo de diagnóstico de cáncer de próstata y debe usarse junto con otros recursos actuales. (36)

Una combinación de hallazgos en las imágenes de RM principalmente potenciadas en T2, DWI (Difusión) y realce dinámico con el medio de contraste, predicen la probabilidad de un cáncer que es clínicamente significativo, que se define como la presencia de cualquiera de los siguientes:

- Puntuación de Gleason ≥ 7 (incluyendo 3 + 4 con componente Gleason 4 prominente pero no predominante)
- Volumen > 0.5 ml
- Extensión extra prostática

Una puntuación PIRADS de 1 o 2 es muy poco probable que sea cáncer. Un puntaje PIRADS de 4 o 5 es altamente sospechoso para una enfermedad clínicamente significativa (Gleason 3 + 4 = 7 y superior). El PIRADS 3 es equívoco, por lo que se recomienda la confirmación histológica con una biopsia para todas las lesiones PIRADS 3, así como para las lesiones PIRADS 4 y 5. (37)

Las lesiones PIRADS 3 generalmente muestran histología benigna en la biopsia, pero el cáncer de próstata de bajo grado es posible y no puede excluir de manera confiable la patología de grado intermedio o alto. Alrededor del 20% (17% a 25%) de todos los pacientes con PIRADS 3 a los que se les realizó una biopsia mostrará una patología de cáncer de próstata de grado intermedio o alto. (38)

Estudios recientes de lesiones PIRADS 3 han identificado varios factores de riesgo clínico que se asociaron claramente con una enfermedad significativa de mayor grado (puntuación de Gleason 3 + 4 = 7 y superior). (39)

Los factores de riesgo identificados para las lesiones PIRADS 3 incluyen: (39)

1. 70 años o más
2. Volumen de próstata más pequeño (menos de 36 ml)
3. Presencia de un nódulo palpable en DRE
4. Tamaño de la lesión o nódulo mayor de 0.5 cm.

Los estudios informaron que el 100% de los pacientes de PIRADS 3 con todos los factores de riesgo positivos anteriores mostraron enfermedad clínicamente significativa, 0% si no tenían factores de riesgo. La incorporación de estos y otros factores de riesgo, así como las pruebas de análisis genómico en un algoritmo clínico viable para pacientes con lesiones PIRADS 3 mejoraría en gran medida nuestra capacidad de identificar a aquellos con enfermedad agresiva y clínicamente significativa, evitando al mismo tiempo biopsias incómodas e innecesarias en el resto. (40) Actualmente existen estudios que dicen que el 20% de las lesiones PIRADS 3 mostrarán una enfermedad clínicamente significativa (Gleason 4) en la biopsia, que se considera un número demasiado alto como para pasar por alto. De igual forma se ha informado que el valor predictivo negativo (VPN) es tan bajo como 72% a 76%, es por eso que se recomienda la confirmación histológica en este estadio. (41)

El PI-RADS v2.1 no contiene recomendaciones de manejo, ya que estas decisiones también dependen de otros factores como el antígeno prostático

específico, el contexto clínico, la experiencia local y las preferencias del paciente. Sin embargo, en general, la biopsia debe considerarse para las lesiones PI-RADS 4 o 5, pero no para las lesiones PI-RADS 1 o 2.

Cada lesión que se evalúa en la RM de próstata, de acuerdo al sistema PIRADS, se puede puntuar de 1 al 5 en secuencias DWI y T2W, así como por la presencia o ausencia de realce con el contraste dinámico. La contribución de estos puntajes a la evaluación general del PIRADS difiere dependiendo de si la lesión se encuentra en la zona de transición o en la zona periférica de la próstata. Para la zona de transición, la evaluación PIRADS está determinada principalmente por la puntuación T2W, y a veces, modificada por la puntuación DWI. Para la zona periférica, la evaluación PI-RADS está determinada principalmente por la puntuación DWI y, a veces, modificada por la presencia de realce en las secuencias dinámicas. (36)

Puntuación de imágenes ponderadas en T2

Zona de transición

- 1: zona de transición de apariencia normal (rara) o un nódulo redondo, completamente encapsulado ("nódulo típico" de hiperplasia prostática benigna)
- 2: un nódulo principalmente encapsulado o un nódulo circunscrito homogéneo sin encapsulación ("nódulo atípico"), o un área homogénea levemente hipointensa entre nódulos
- 3: intensidad de señal heterogénea con márgenes oscurecidos; incluye a otros que no califican como 2, 4 o 5
- 4: lenticular o no circunscrito, homogéneo, moderadamente hipointenso y <1.5 cm en su mayor dimensión
- 5: igual que 4, pero $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión o extensión extraprostática definida / comportamiento invasivo

Para las lesiones de la zona de transición, la evaluación general de PI-RADS generalmente sigue el puntaje T2W, pero el DWI puede mejorar los puntajes de 2 o 3.

Zona periférica

- 1: intensidad de señal alta uniforme (normal)
- 2: hipointensidad lineal o en forma de cuña o hipointensidad leve difusa, generalmente margen indistinto
- 3: intensidad de señal heterogénea o hipointensidad moderada, no circunscrita, redondeada; incluye a otros que no califican como 2, 4 o 5
- 4: hipointensidad moderada, homogénea, circunscrita, y <1.5 cm en su mayor dimensión
- 5: igual que 4 pero $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión o extensión

extraprostática definida / comportamiento invasivo

Para las lesiones de la zona periférica, la puntuación T2W solo se usa para la evaluación general de PI-RADS si el DWI es inadecuado o está ausente. Se pueden mejorar las puntuaciones de 3 mediante la presencia de un realce de contraste dinámico.

Puntuación de imágenes ponderadas en difusión (DWI)

La intensidad de señal en la lesión se compara visualmente con la señal promedio del tejido prostático normal en otra parte de la misma zona histológica.

Zona de transición o zona periférica

- 1: sin anomalías en ADC o DWI de alto valor b
- 2: lineal / en forma de cuña, hipointensidad en ADC y / o hiperintensidad en DWI de alto valor b
- 3: focal (discreta y diferente del fondo), hipointensidad leve / moderada en ADC y / o hiperintensidad leve / moderada en DWI de alto valor b; puede ser marcadamente hipointenso en ADC o marcadamente hiperintenso en DWI de alto valor b, pero no ambos
- 4: hipointensidad focal, marcada en ADC e hiperintensidad marcada en DWI de alto valor b; <1.5 cm en su mayor dimensión
- 5: igual que 4 pero $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión o extensión extraprostática definida / comportamiento invasivo

Para las lesiones de la zona periférica, la evaluación general de PI-RADS generalmente sigue la puntuación DWI, pero se puede mejorar una puntuación de 3 por la presencia de realce de contraste dinámico.

Para las lesiones de la zona de transición con un puntaje T2W de 2 o 3, se usa un puntaje DWI que es dos más alto (es decir, 4 o 5, respectivamente) para mejorar la evaluación general de PI-RADS en un punto (es decir, a 3 o 4, respectivamente).

Realce con el contraste dinámico

(-) negativo:

- no realce temprano
- realce multifocal difuso que no corresponde a un hallazgo focal en T2W y / o DWI, o
- realce focal correspondiente a una lesión que muestra características de hiperplasia prostática benigna en T2W (incluidas características de nódulo de hiperplasia prostática benigna)

(+) positivo:

- focal y
- anterior con el realce de los tejidos prostáticos normales adyacentes, y
- corresponde a hallazgos sospechosos en T2 y / o DWI

Para las lesiones de la zona periférica con una puntuación DWI de 3, la presencia de realce con el contraste dinámico se utiliza para actualizar la categoría general de evaluación PI-RADS a 4.

UTILIDAD DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La incorporación de estudios funcionales ha mejorado la precisión de la resonancia magnética y permitió el análisis de nuevos parámetros como la agresividad tumoral que inspira el uso de la resonancia magnética nuclear en la vigilancia activa. Los mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC), calculados a partir de imágenes de difusión (DWI) proporcionan un parámetro cuantitativo para evaluar zonas sospechosas de cáncer de próstata. Ésta técnica de imagen funcional evalúa el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en diferentes medios físicos. Es posible mediante la aplicación de gradientes sensibilizados de difusión con distintas fuerzas, conocidos como valores b y medidos en segundos por milímetros cuadrado (s/mm^2). (42) Significa que con un valor b de 0 s/mm^2 , no hay gradiente y la intensidad de la señal se basa en la ponderación T2. A valores altos de b , como 1000 s/mm^2 , las moléculas de agua dentro de un tejido altamente celular retienen su señal alta y persisten brillantes en DWI, como puede ocurrir dentro de un tumor. En contraste, los tejidos que contienen agua que se mueven libremente, como la vejiga, perderán su señal. DWI permite un análisis cuantitativo a través del cálculo del coeficiente de difusión aparente (ADC), medido en milímetros cuadrados por segundo. (43) Esta cuantificación se muestra paramétricamente en un mapa en escala de grises, donde las áreas de difusión restringida aparecen con un tono más oscuro de gris - negro (valores de ADC más bajos) y los tejidos con agua que se mueve libremente muestran tonos claros de gris - blanco (valores de ADC más altos). (44)

En el tejido neoplásico los valores de ADC son menores a los medidos en el tejido prostático normal, esto puede explicarse por el alto nivel de celularidad tumoral, que es representativo de la agresividad del tumor. Actualmente no hay umbrales definidos que hayan sido aceptados por la comunidad científica radiológica para discriminar a pacientes sanos y enfermos, o para determinar el grado de cáncer de próstata.

Algunos estudios han demostrado una correlación negativa significativa

entre los valores de ADC de los tumores de próstata y los puntajes de Gleason de muestras de prostatectomía, en especial en tumores ubicados en la zona periférica en los que DWI es la secuencia principal para hacer el diagnóstico. (45) Además, los valores de ADC parecen funcionar mejor que los puntajes de Gleason de la biopsia guiada por ecografía transrectal en asociación con los puntajes de Gleason de prostatectomía. De esta forma los valores de ADC pueden permitir una estratificación del riesgo y una guía correcta para la vigilancia activa de los pacientes con bajo riesgo. (46)

Algunos informes han sugerido que el ADC puede estar asociado con características histopatológicas del cáncer de próstata. En algunos estudios se ha mostrado que el ADC puede predecir la clasificación tumoral y la agresividad del cáncer de próstata (47)(48)(49). En la práctica clínica, la posibilidad de discriminar tumores de alto grado de bajo grado basados en estudios de imágenes es muy importante. En particular, las relaciones entre el ADC y la puntuación de Gleason, son de importancia clínica. Presumiblemente, esto podría ser una asociación inversa entre los valores de ADC y el puntaje de Gleason porque un puntaje de Gleason mayor indica más desdiferenciación del tumor con pérdida de estructuras glandulares y mayor celularidad (49).

BIOPSIA

Cuando una resonancia magnética identifica un área sospechosa, hay varias formas de realizar la biopsia:

1- El reconocimiento cognitiva: Se realiza mediante guía ecográfica transrectal estándar, una vez comprendida la ubicación anatómica de la lesión sospechosa y dirigiendo la punción a esa zona.

2- La guía mediante fusión MR-Ecografía transrectal que actualmente está disponible en algunos centros, permite que la lesión sospechosa identificada en la RM se fusione electrónicamente con la imagen de ecografía transrectal, proporcionando así un objetivo visual claro para la biopsia guiada por ultrasonido, ésta técnica ha mostrado grandes beneficios. (50)

3- Guía directa mediante resonancia magnética. Es costoso, es un procedimiento largo y requiere un equipo especial de biopsia que se puede usar durante las imágenes de resonancia magnética. Por tal motivo es menos utilizada.

El patrón aún más utilizado para la toma de biopsia es conocido como biopsia “sextante” con aguja de corte mediante ultrasonido transrectal. Se realiza obteniendo dos muestras de cada una de las zonas identificadas en la próstata (base, zona media y ápice) de cada lóbulo prostático,

obteniendo así doce muestras que permiten identificar mejor la extensión y la ubicación exacta del tumor. (51) Se necesita una pistola para la toma de biopsia, que utiliza una aguja con un núcleo hueco que se puede insertar en la próstata, avanzar y abrir y cerrar rápidamente en una fracción de segundo para capturar una muestra de tejido prostático corto y delgado.

Se recomienda ingerir fluoroquinolonas durante tres días iniciando el día previo a la realización de la biopsia para prevenir complicaciones, así como un enema poco tiempo antes de la biopsia para ayudar a limpiar el recto.

La única prueba que puede confirmar de manera confiable y concluyente el diagnóstico de cáncer sigue siendo la biopsia prostática histológicamente positiva, que sigue siendo el estándar de atención recomendado.

Las muestras de tejido se pueden analizar para varios marcadores tumorales genómicos. Varias pruebas genómicas comerciales ahora pueden estimar de manera confiable el pronóstico de un paciente, la agresividad del tumor y el riesgo genético relativo de una sola muestra de tejido de cáncer de próstata. Es probable que estos marcadores genómicos se utilicen mejor para pacientes con cánceres de riesgo bajo e intermedio (Gleason 3 + 3 = 6 y Gleason 3 + 4 = 7) para ayudar con la selección del tratamiento, particularmente para aquellos pacientes que podrían ser candidatos para la vigilancia activa. La intención es confirmar que los pacientes que son elegibles y seleccionan la vigilancia activa también tienen marcadores genómicos de bajo riesgo. Si su análisis genómico muestra un mayor riesgo, deben ser aconsejados en consecuencia. (52)

TRATAMIENTO

La primera decisión en el manejo del cáncer de próstata es determinar si se necesita algún tratamiento. El cáncer de próstata, especialmente los tumores de bajo grado, a menudo crecen tan lentamente que con frecuencia no se requiere ningún tratamiento; particularmente en pacientes de edad avanzada y aquellos con comorbilidades que razonablemente limitarían la esperanza de vida a 10 años adicionales o menos.

Una parte importante de la evaluación del cáncer de próstata es determinar la etapa. El sistema de estadificación más utilizado es la clasificación TNM (tumor / ganglios / metástasis). Sus componentes incluyen el tamaño y la extensión del tumor, la presencia de ganglios linfáticos afectados, el nivel de PSA, el puntaje de Gleason (de una biopsia o muestra quirúrgica) y la presencia de metástasis. Cuando las células cancerosas se propagan desde la próstata a otras partes del cuerpo, con mayor frecuencia van a los huesos y los ganglios linfáticos.

La distinción clave en la estadificación del cáncer de próstata es si el cáncer está confinado o no a la próstata y, por lo tanto, es potencialmente curable.

- Los cánceres T1 y T2 se limitan solo a la próstata y se consideran "localizados".

- El cáncer T3 se ha diseminado fuera de la cápsula prostática pero no ha llegado al recto ni a la vejiga. El cáncer también puede haberse diseminado a las vesículas seminales (estadio T3c), y esto tiende a ser un signo ominoso.

- Los cánceres T4 se han extendido fuera de la próstata a estructuras regionales adyacentes como la vejiga. También pueden hacer metástasis en los pulmones, los ganglios linfáticos o el hígado, que se identificarían por sus puntuaciones N (ganglios) o M (metástasis). Los cánceres de próstata en estadio T4 con metástasis a distancia tienen una tasa de supervivencia general a 5 años de solo el 29%. (53)

Vigilancia activa

Muchos casos de bajo riesgo ahora pueden seguirse con vigilancia activa. En la vigilancia activa, generalmente se requiere que los pacientes se realicen pruebas periódicas de PSA y al menos una biopsia adicional de 12 a 18 meses después del diagnóstico original. La vigilancia activa es apropiada para hombres con cáncer de próstata de bajo grado (Gleason 3+3 =6 o menos con un PSA inferior a 20) y cánceres de tamaño limitado. Las pruebas genéticas pueden considerarse en estos casos, pero pueden ser más útiles cuando el PSA está en el rango de 10 a 20 ng/ml, o si hay aumento en el volumen del tumor. (54)

La resonancia magnética prostática también puede utilizarse para seguir a estos pacientes y evitar la incomodidad de las biopsias repetidas. El objetivo de la observación minuciosa es identificar a aquellos pacientes, generalmente alrededor del 25% del total, que aumentarán significativamente los niveles de PSA, progresarán clínicamente o se actualizarán a un puntaje de Gleason más alto. Esto indica una posible conversión a un cáncer más agresivo y luego se puede ofrecer un tratamiento definitivo de manera adecuada, mientras que la gran mayoría se ahorra de manera segura los costos, las molestias, los efectos secundarios y las complicaciones de la terapia curativa. (55)

Enfermedad localizada

En la enfermedad localizada, debe entenderse que para la mayoría de los pacientes, la selección del tratamiento hace muy poca diferencia en la supervivencia general durante al menos los próximos 10 años. Por lo tanto, la terapia definitiva solo debe ofrecerse a aquellos pacientes que se espera razonablemente que vivan otros diez años o más según la edad y las

comorbilidades.

El tratamiento definitivo de la enfermedad localizada ahora incluye radioterapia (colocación de semillas radiactivas de haz externo y / o braquiterapia), prostatectomía radical y crioterapia (generalmente reservadas para fallas de radioterapia). La radioterapia tiende a tener muchos menos efectos secundarios (aproximadamente 50% menos) que la cirugía de prostatectomía radical con una supervivencia general muy similar. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes con una enfermedad localizada potencialmente curable, un buen estado funcional, una calidad de vida razonablemente buena y una expectativa de vida superior a 10 años, la elección del tratamiento debe ser una decisión informada del paciente tomada después de discusiones que incluyen urología y radioterapia.

Debido a que la terapia definitiva puede tener efectos secundarios significativos, como la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria, las discusiones a menudo se centran en equilibrar los objetivos de la terapia (posible cura del cáncer, la posibilidad de una mayor supervivencia, psicológicamente "deshacerse" del cáncer) con los riesgos del estilo de vida alteraciones (efectos secundarios del tratamiento, complicaciones, costo, posible falta de beneficio final de supervivencia y mejora cuestionable de la calidad de vida por no hacer nada). (56)

Cáncer de próstata avanzado

El cáncer de próstata puede extenderse directamente a la vejiga por debajo del trigonal, causando hidronefrosis y eventualmente insuficiencia renal si ambos uréteres se obstruyen. Cuando esto sucede, se debe tomar una decisión sobre si procede o no con el tratamiento. Esto generalmente es tardío en el curso de la enfermedad y generalmente es indoloro, ya que ocurre de manera lenta e incremental.

El aumento gradual de la insuficiencia renal suele ser una forma indolora y natural de expirar pacíficamente. Los pacientes lentamente se vuelven más letárgicos y eventualmente simplemente se duermen. Esto puede ser preferible a obligarlos a soportar un dolor cada vez más severo y debilitante debido al avance de la enfermedad y las metástasis óseas. El tratamiento del bloqueo ureteral puede mejorar la supervivencia temporalmente, pero generalmente durante unos pocos meses.

Este es un importante punto de decisión para el paciente y su familia. Los cuidados paliativos y / o los servicios de hospicio ciertamente deberían estar involucrados en este punto si no se han contratado previamente. (57)

Si bien se prefiere una biopsia positiva antes del tratamiento, surgen situaciones en las que puede no ser práctica u obtenible. Con el uso de imágenes de resonancia magnética, pruebas de análisis genómico,

normogramas prostáticos validados y todas las otras pruebas predictivas previas a la biopsia, no es irrazonable considerar iniciar algún grado de tratamiento del cáncer de próstata en casos seleccionados, incluso sin confirmación absoluta de malignidad si la probabilidad de cáncer es suficientemente alta. (58)

PRONÓSTICO, SUPERVIVENCIA Y ESPERANZA DE VIDA

En los Estados Unidos, los pacientes con enfermedad localizada o regional en el momento del diagnóstico tienen una tasa de supervivencia a 5 años de casi el 100%, mientras que los pacientes que presentan metástasis a distancia tienen una tasa de supervivencia general a 5 años de solo el 29%.

En los pacientes que se someten a tratamiento, los indicadores pronósticos más importantes son la edad del paciente y el estado general de salud en el momento del diagnóstico, así como la etapa del cáncer, el nivel de PSA previo a la terapia y el puntaje de Gleason.

Un peor pronóstico se asocia con una enfermedad de mayor grado, una etapa más avanzada, una edad más joven, un aumento de los niveles de PSA y un "tiempo de duplicación del PSA" más corto. (59)

La elección del tratamiento tiene relativamente poco efecto sobre la esperanza de vida. (60)

- Es poco probable que los pacientes con enfermedad localizada de bajo grado (Gleason 2 + 2 = 4 o menos) mueran de cáncer de próstata dentro de los 15 años.

- Después de 15 años, los pacientes no tratados tienen más probabilidades de morir de cáncer de próstata que cualquier otra enfermedad o trastorno identificable.

- Los hombres mayores con enfermedad de bajo grado tienen aproximadamente un 20% de supervivencia general a los 15 años, debido principalmente a la muerte por otras causas no relacionadas.

- Los hombres con enfermedad de alto grado (Gleason 4 + 4 = 8 o más) generalmente experimentan tasas más altas de mortalidad por cáncer de próstata dentro de los 15 años posteriores al diagnóstico.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente el gold estándar para el diagnóstico de cáncer de próstata sigue siendo la biopsia, siendo un procedimiento invasivo y con cierto porcentaje de complicaciones. Se ha visto que la resonancia magnética de próstata tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer, sin embargo, ésta no contempla aun en la mayoría de los centros, la cuantificación del valor de ADC.

Esto ha llevado a la búsqueda de datos adicionales en resonancia magnética que sean de utilidad y aumenten la certeza diagnóstica del cáncer de próstata y su grado de diferenciación para un diagnóstico temprano y tratamiento definitivo.

3. JUSTIFICACIÓN.

La resonancia magnética de próstata es una de las mejores técnicas de imagen para el diagnóstico de cáncer de próstata ya que permite obtener diferentes parámetros como morfológicos, funcionales y moleculares.

La secuencia de difusión (DWI) es la única técnica de imagen funcional que brinda información sobre la microestructura celular y los cambios en el tejido neoplásico que DWI puede señalar, informando un movimiento de agua más restringido caracterizado por valores de ADC disminuidos.

El valor de ADC podría ayudar a los médicos tratantes a estratificar a los pacientes a través de la agresividad del tumor, convirtiéndose en un biomarcador en la diferenciación de hombres con carcinoma prostático de bajo, intermedio y alto grado.

En México aún no contamos con estudios que evalúen la utilidad de la cuantificación del ADC y su correlación con el grado de diferenciación celular del carcinoma prostático. En base a lo anterior se propone la implementación de la cuantificación de ADC en zonas sospechosas de neoplasia dentro de la próstata para el diagnóstico de carcinoma prostático y así comparar su sensibilidad y especificidad con los resultados del estudio histopatológico.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

PREGUNTA PRINCIPAL

¿Cuál es la relación entre los valores cuantitativos de ADC y la puntuación de Gleason post biopsia guiada por ultrasonido mediante fusión de imágenes por resonancia magnética multiparamétrica de próstata en zonas sospechosas de cáncer clínicamente significativo (de acuerdo al sistema

PIRADS versión 2.1)?

PREGUNTA SECUNDARIA

¿Cuál es el rango de corte del valor cuantitativo de ADC que se correlaciona con la puntuación Gleason para distinguir entre cáncer clínicamente significativo del no significativo?

5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.

Existe una correlación inversamente proporcional entre el valor cuantitativo de ADC medido en zonas sospechosas de cáncer de próstata clínicamente significativo (de acuerdo al sistema PIRADS versión 2.1) y el grado de diferenciación celular de acuerdo a la escala Gleason.

Un punto de corte para la detección de cáncer prostático clínicamente significativo debe ser menor a $900 \text{ mm}^2/\text{seg}$.

6. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la relación entre los valores cuantitativos de ADC y la puntuación de Gleason post biopsia guiada por ultrasonido mediante fusión de imágenes por resonancia magnética multiparamétrica de próstata en zonas sospechosas de cáncer clínicamente significativo (de acuerdo al sistema PIRADS versión 2.1).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Demostrar la utilidad de la cuantificación del valor de ADC en zonas sospechosas de cáncer clínicamente significativo (de acuerdo al sistema PIRADS versión 2.1) en el protocolo de resonancia magnética multiparamétrica de próstata para discriminar entre cáncer clínicamente significativo del no significativo.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

a) DISEÑO DE ESTUDIO.

Transversal analítico: La muestra será analizada únicamente en un espacio temporal (transversal) y se evalúa una posible relación entre factores (analítico).

Observacional: Los factores de estudio no se manipulan experimentalmente a priori.

Prospectivo: El inicio del estudio es anterior al acontecer de los hechos estudiados.

b) PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Se realizará en un periodo de cinco meses comprendido entre Marzo de 2020 y Julio de 2020, a pacientes referidos con diagnóstico probable de Cáncer de próstata. A dichos pacientes se les realizará una evaluación mediante resonancia magnética multiparamétrica en donde se evaluará morfología, tamaño, aspecto y comportamiento en las diferentes secuencias y con el medio de contraste, así como presencia de hallazgos sospechosos de cáncer clínicamente significativo de acuerdo al sistema PIRADS versión 2.1.

Se seleccionarán zonas sospechosas de malignidad con las siguientes características. Para la zona de transición: zonas lenticulares o no circunscritas, homogéneas, moderadamente hipointensas en T2 con hipointensidad marcada en ADC, <1.5 cm en su mayor dimensión (PIRADS 4) o $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión o extensión extraprostática definida / comportamiento invasivo (PIRADS 5).

Para la zona periférica: Zonas de hipointensidad moderada en T2 e hipointensidad marcada en ADC, homogéneas, circunscritas, <1.5 cm en su mayor dimensión (PIRADS 4) o $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión o extensión extraprostática definida / comportamiento invasivo (PIRADS 5).

La evaluación por resonancia magnética se realizará con un equipo de 3.0 T, SIEMENS MAGNETOM SKYRA® (Munich, Germany). Se empleará una antena pélvica con matriz en fase de 16 canales. Para cada paciente el protocolo de examen se incluirán: imágenes ponderadas en T2 y T1 en plano transversal, difusión con valores b de 0 y 1500 s/mm², amplitud del gradiente de difusión (G) = 24 mT/m, duración del gradiente de difusión (δ) = 18.4 ms, y el tiempo entre (δ) = 18.4 ms, y el tiempo entre los márgenes de los pulsos del gradiente de difusión (Δ) = 29.1 ms, y las imágenes potenciadas en T1 con contraste dinámico y supresión grasa (3D-VIBE).

Los valores de ADC se calcularán por el método de dos puntos que utiliza valores b de 0 y 1500 s/mm² con la fórmula: $ADC = \ln [S_0/1500] / 1500$, donde S₀ y S₁₅₀₀ son intensidades de señal con ponderaciones de difusión de b₀ y b₁₅₀₀, respectivamente. Los mapas de ADC serán calculados automáticamente por el software del equipo.

Los resultados de la resonancia multiparamétrica de próstata serán evaluados en monitores de alta resolución por dos radiólogos expertos en resonancia magnética. Las regiones de interés (ROIs) se dibujarán en el

mapa de ADC y se analizará el valor de ADC de cada ROI de la siguiente forma: se realizará una medición en la región del tumor con el ROI ovalado lo más grande posible dentro de la región de sospecha sin incluir los márgenes externos de dicha zona y se efectuará otra medición más en un área menor de 5 mm en una zona de tejido normal.

Se tomará como parámetro el valor del ROI en la región de sospecha y adicionalmente se realizará un coeficiente de correlación de Pearson entre el valor de ADC del tumor y el valor de ADC del área normal para evaluar la relación entre el ADC tumoral y el ADC normal.

Adicionalmente se cuantificará el volumen de la próstata.

Las zonas con sospecha de malignidad serán sometidas a biopsia guiada por ecografía mediante la fusión de imágenes por resonancia magnética. El equipo de ultrasonido que se utilizará será de la marca General Electric®, modelo E9 con transductor endorrectal y aguja gruesa de 18 G (Gauge) x 20 cm.

El resultado histopatológico será el parámetro de referencia para dictar el grado de diferenciación de Gleason de las zonas sospechosas de cáncer clínicamente significativo para hacer la correlación con el valor de ADC previamente medido.

La captura de datos de cada paciente se llevará a cabo en los momentos previos a la adquisición del estudio de resonancia mediante interrogatorio directo, incluyendo edad, sexo y valor de antígeno prostático específico con posterior medición de la densidad de antígeno prostático; los cuales serán referidos en la hoja de recolección de datos (ANEXO II).

c) UNIVERSO DE TRABAJO.

POBLACIÓN BLANCO.

Se realizará resonancia magnética multiparamétrica de próstata a pacientes derechohabientes de la UMAE de Especialidades del CMN SXXI del IMSS, Ciudad de México. Que sean referidos para protocolo diagnóstico de cáncer de próstata en el periodo comprendido de Marzo de 2020 a Julio de 2020.

Tamaño de la muestra

Tipo de muestra: Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizará la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra de una proporción:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Los componentes de la fórmula incluyen:

Z^2 = El nivel de confianza (100 (1 - Alpha) %).

p = Proporción hipotetizada en la población de estudio.

q = 1 - p.

d = Amplitud del intervalo de confianza (precisión).

Utilizaremos el antecedente de una incidencia reportada del 21.4 %, considerando un intervalo de confianza del 99%.

Conociendo que: Z^2 para un nivel de confianza del 90% es de 1.65 al elevar al cuadrado es igual a 2.7225

$$n = \frac{2.7225 \cdot 0.214 \cdot 0.95}{0.01}$$

n = 55 pacientes

d) CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes adultos derechohabientes de esta UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI., México DF. Que se encuentren en evaluación por cualquier servicio tratante de esta institución, para protocolo diagnóstico de cáncer de próstata, que hayan sido remitidos al servicio de resonancia magnética en el periodo de tiempo comprendido entre Marzo de 2020 a Julio de 2020 para la realización de resonancia magnética y que acepten su participación en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes no derechohabientes del IMSS.

Pacientes que no acepten la participación en el presente estudio.

Pacientes que tengan antecedente de biopsia prostática menor a 6 semanas.

Pacientes que presenten contraindicación absoluta para la realización del estudio de resonancia magnética.

Pacientes que no acepten la administración del medio de contraste endovenoso.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes con estudio de imagen incompleto o que no se puede llevar a cabo por las condiciones del mismo.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición	Operacional	Medida	Tipo de Variable	Indicador
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento actual, se expresa en años, meses y días.	Se efectuará mediante la aplicación de uno de los instrumentos de trabajo (Interrogatorio o clínico)	Mayores 40 años	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Valor de antígeno prostático específico	Sustancia proteica sintetizada por las células de la próstata. Pueden estar elevadas en hombres con cáncer de próstata.	Se obtuvo mediante análisis de sangre que previamente se realizó el paciente.	Nivel normal : < 2.5 ng/ml	Cuantitativa independiente	Valor obtenido (Nanogramos / mililitro)
Densidad del antígeno	Relación que guarda el valor del antígeno	Se obtiene dividiendo el volumen prostático	Valor normal : 0.18 +/-	Cuantitativa dependiente	Valor obtenido (Ng/ml/cc)

prostático	prostático específico con el volumen prostático total.	entre el valor del antígeno prostático.	0.09	e	
Volumen de la próstata	Magnitud total de la próstata.	Se obtiene midiendo la próstata en sus ejes mayores (longitud, ancho y alto) multiplicado por 0.523.	Valor normal de 20 cm ³	Cuantitativa continua dependiente	Valor en cm ³
Grado PIRADS	Grado de acuerdo a la clasificación del sistema PIRADS.	Se obtiene a partir de las características morfológicas y funcionales de la próstata en la evaluación por resonancia magnética.	I, II, III, IV, V	Cuantitativa discreta dependiente	I II III IV V
Valor de ADC	Coefficiente de difusión aparente como medida de restrictividad de la difusión de las moléculas de agua que indica alta celularidad en la zona medida.	Se obtiene mediante la medición con un ROI (Región de interés) ovalado realizado en la computadora del equipo.	No existe aún rangos validados de valores normales	Cuantitativa continua dependiente	Valor (mm ² /seg)
Índice de	Relación que guarda	Se obtiene realizando una	No existe	Cuantitativa continua	Valor obtenido

ADC	el valor de ADC de una zona sospechosa de neoplasia con una zona prostática de características normales.	correlación de Pearson entre el valor de ADC sospechoso de neoplasia y ADC de un área prostática normal.	n aún rangos validados de valores normales	dependiente	
Puntuación de Gleason	Sistema para la clasificación histológica del cáncer de próstata.	Se obtiene analizando las poblaciones celulares en una muestra histopatológica adquirida mediante biopsia.	De 1 al 10, dependiendo del grado de diferenciación celular	Cuantitativa discreta dependiente	Grado del 1 al 6 (Bien diferenciado) Grado 7 (Moderadamente diferenciado) Grado 8 al 10 (Pobrementemente diferenciado)
Cáncer clínicamente significativo	Es aquel con alta probabilidad de diseminación extra prostática.	Se obtiene clasificando a los pacientes con cáncer de próstata con puntaje de Gleason mayor o igual a 7.	Puntuación Gleason de 7 a 10		Puntuación Gleason 7 = 3 + 4 / 4+3 8= 4+4 / 3+5 / 5+3 9= 4+5/ 5+4 10 = 5 + 5

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizará con estadística descriptiva las características clínicas y sociodemográficas de la muestra.

Para analizar la correlación entre los parámetros de ADC y los valores de Gleason se realizará una r de Spearman, dado que los valores adquiridos por la escala de Gleason se encuentran en una escala de medición ordinal.

Los análisis estadísticos serán realizados mediante el Software SPSS versión 26.

9. FACTIBILIDAD

El servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez de la unidad médica de alta especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuenta con un equipo de resonancia magnética de 3 T Magnetom Skyra (SIEMENS, Alemania) con capacidad para realizar resonancia magnética multiparamétrica prostática. Y un equipo de ultrasonido General Electric modelo E9 con transductor endorectal.

El recurso humano consistió en dos médicos radiólogos, médico patólogo y un técnico adscritos al Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, así como los pacientes referidos al servicio de imagenología para realizar el procedimiento.

No se requirió financiamiento extra ya que el procedimiento a investigar se realiza de forma rutinaria con los recursos humanos y tecnológicos con los que ya cuenta el Hospital de Especialidades.

10. ASPECTOS ÉTICOS.

En concordancia con los principios éticos para investigación médica en seres humanos, buscamos identificar y comprender las manifestaciones de una enfermedad y sus efectos, para así mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas en un futuro cercano. Con el objetivo de promover y vigilar la salud de los participantes, es compromiso velar por la salud de nuestros pacientes, quienes tendrán un acceso apropiado a la investigación, respetando sus derechos establecidos en la carta de los derechos de los pacientes quienes tendrán la libertad, previa explicación suficiente, clara y oportuna, de otorgar o no su consentimiento. Esto se empleará mediante el uso de la carta de consentimiento informado elaborado por el equipo de investigación.

De acuerdo a lo establecido, los riesgos son mínimos y no se enfocará en una población vulnerable. Los posibles riesgos mínimos pueden incluir: sangrado, hematoma, o infección; así como claustrofobia al realizar estudio de resonancia magnética.

Los pacientes se beneficiaran con una mejor correlación diagnóstica entre los hallazgos en su estudio de resonancia complementando con el resultado de patología, mejorando la posibilidad de un diagnóstico oportuno, certero y un tratamiento adecuado. De igual forma se informará al médico tratante mediante informe en el sistema PACS de la unidad, la existencia de alguna otra patología prostática que pudiera existir y ofrecer un manejo ideal.

Para la sociedad en general la realización del estudio permitirá a la comunidad conocer y aplicar esta nueva herramienta en la evaluación de pacientes con sospecha de cáncer de próstata, permitiendo la diferenciación entre cáncer de bajo, intermedio o alto grado y así tener diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

Adicionalmente se tomaron las precauciones pertinentes para resguardar la intimidad de la persona que participara en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Nuestra investigación se apega a los criterios del Reglamento de la Ley General de Salud, en relación a los aspectos Éticos de la investigación en seres humanos; los cuales señalan la confidencialidad de los datos obtenidos y responsabilidad legal del investigador por consecuencia de la investigación.

11. RESULTADOS.

En el periodo comprendido de Marzo a Julio de 2020 se adquirió un total de 71 pacientes con una media de edad de 73.3 (rango de 60 a 82) (*Ilustración 1*).

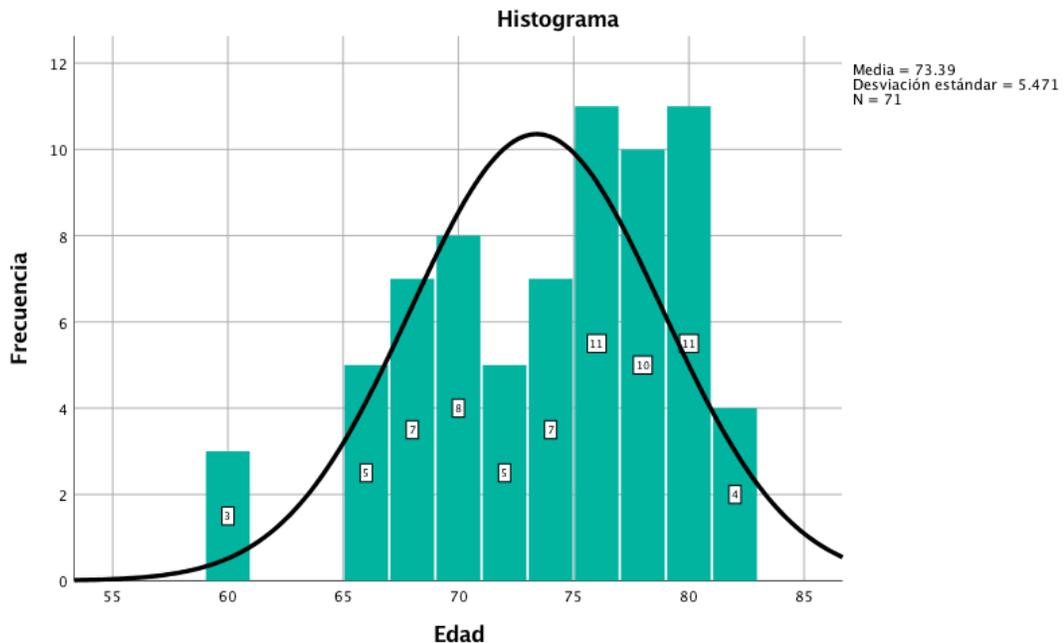


Ilustración 1. Grupo de edad

Todos los pacientes fueron evaluados mediante resonancia magnética de próstata multiparamétrica y posteriormente enviados a biopsia guiada por ultrasonido de las zonas con sospecha de cáncer, recabando posteriormente el resultado de patología de las biopsias realizadas.

En la resonancia magnética se realizó una evaluación global de la próstata, haciendo énfasis en la medición con un ROI de las zonas sospechosas; posteriormente se hizo la correlación de estas zonas con el resultado de la biopsia incluyendo el puntaje de Gleason correspondiente a cada una de ellas.

Los valores de ADC de las zonas con sospecha variaron con un rango de 417 a 1200 con una media de 719.01; éstos fueron agrupados en grupos de 400 a 600, de 600 a 800, de 800 a 1000 y de 1000 a 1200 como se muestra en la *ilustración 2*.

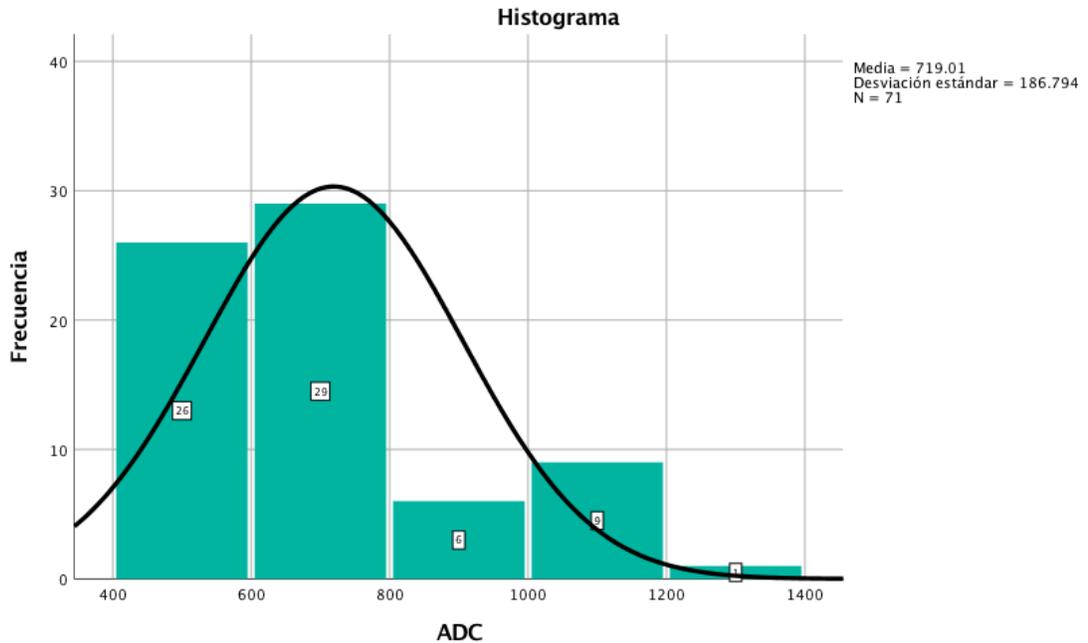


Ilustración 2. Valores de ADC

Los valores de puntuación de Gleason estuvieron desde 6 a 10, siendo el valor más frecuente el valor de 8, mostrado en la *ilustración 3*.

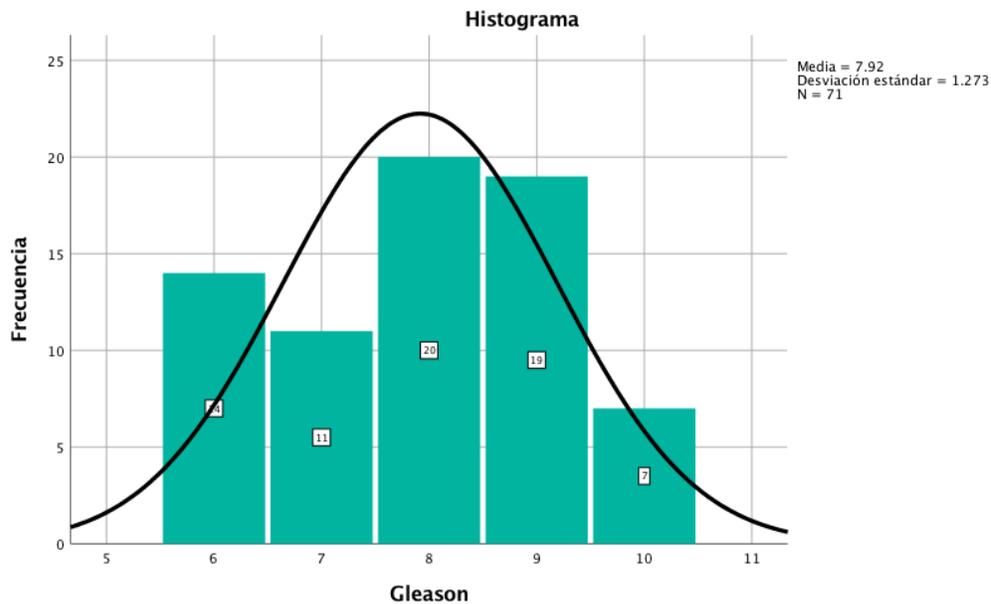


Ilustración 3. Valores de Gleason

De esta forma podemos señalar que para una puntuación de Gleason de 6 los valores de ADC tuvieron una media de 1013, para un valor de Gleason 7 de 784, para un valor de Gleason de 8 de 693, para un valor de Gleason de 9 de 575 y para un valor de Gleason de 10 de 496. *Ilustración 4*.

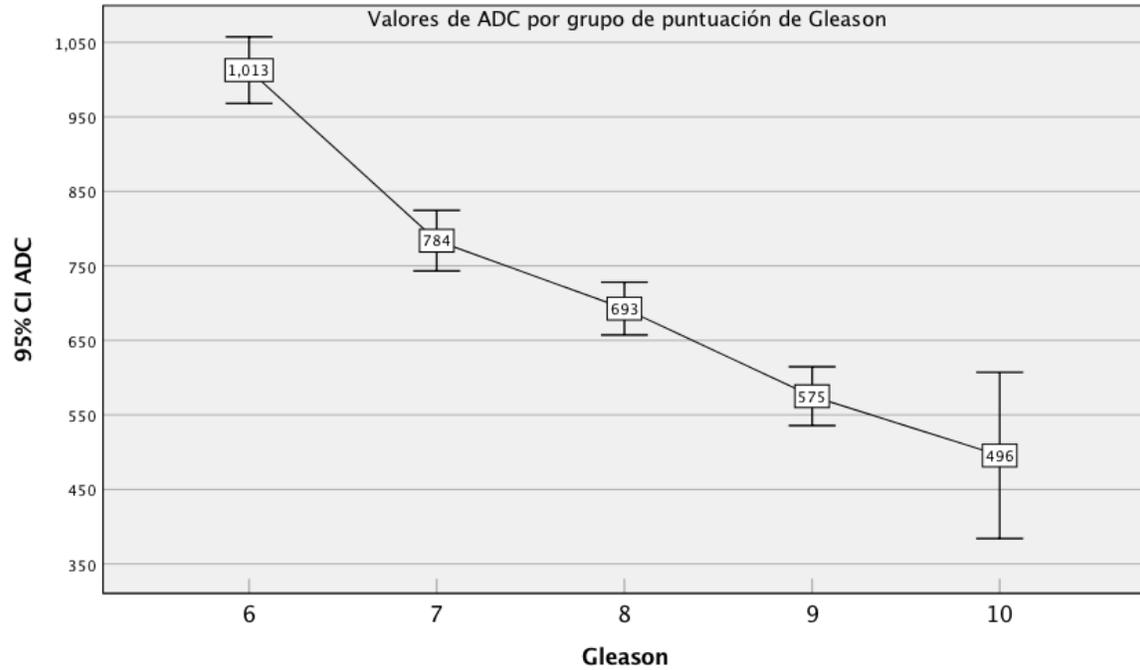


Ilustración 4. Valores de ADC por grupo de puntuación de Gleason

Para analizar la correlación entre los parámetros de ADC y los valores de Gleason se realizó una r de Spearman, dado que los valores adquiridos por la escala de Gleason se encuentran en una escala de medición ordinal. Se obtuvo una correlación con significancia de 0.01 bilateral, encontrando una correlación negativa de 0.876. *Tabla 1.*

Correlaciones

		ADC	Gleason
Rho de Spearman	ADC	1.000	-.876**
	Sig. (bilateral)	.	.000
	N	71	71
Gleason	Coeficiente de correlación	-.876**	1.000
	Sig. (bilateral)	.000	.
	N	71	71

Tabla 1. Correlación R de Spearman entre medición de ADC y puntaje de Gleason.

12. DISCUSIÓN.

Se estudiaron un total de 71 pacientes con las pruebas estudiadas que dieron positivo a cáncer de próstata en alguna de sus diferenciaciones de acuerdo al puntaje de Gleason.

En la prueba r de Spearman se encontró una correlación inversamente proporcional entre los valores de ADC y el puntaje de Gleason con una significancia de 0.01 bilateral negativa de 0.876, siendo que se acerca al 1, nos indica que existe una asociación de alta a muy alta e inversamente proporcional entre los valores cuantitativos de ADC y la puntuación de Gleason post biopsia guiada por ultrasonido.

Esto nos traduce la importancia que tiene emplear el valor de ADC en zonas con sospecha para diferenciar un cáncer de próstata clínicamente significativo del no significativo. Nuestros parámetros observados con una media indicada para cada grupo de Gleason indicados en la ilustración 4 nos dan un valor en el cual nos podemos guiar para poder definir si un cancer puede ser clínicamente significativo o no significativo y ya que por definición el cáncer de próstata clínicamente significativo corresponde a un Gleason 7 o superior, podemos decir que de acuerdo a los valores de Gleason obtenidos, un valor medio de 784 o menor de ADC nos podría indicar un cáncer clínicamente significativo, mientras que valores mayores a éste punto indican un cáncer de próstata clínicamente no significativo.

Esto es de relevancia clínica ya que en adyuvancia con el sistema PIRADS, la cuantificación del valor de ADC en zonas sospechosas de cáncer, podría ayudar a una discriminación más certera del cáncer y así ofrecer un panorama mas claro en cuanto a conducta terapéutica y vigilancia del paciente.

13. CONCLUSIONES

De esta forma y de acuerdo a nuestra hipótesis, podemos confirmar que existe una correlación inversamente proporcional entre el valor cuantitativo de ADC medido en zonas sospechosas de cáncer de próstata y el grado de diferenciación celular de acuerdo a la escala Gleason con una asociación de alta a muy alta, de acuerdo a lo observado en el modelo de correlación de Spearman.

Con esto en cuenta podemos dar un valor medio de corte de ADC de $784 \text{ mm}^2/\text{seg}$; menor a este valor puede tratarse de un cáncer clínicamente significativo (Gleason 7 o superior) y mayor a éste valor puede corresponder a un cáncer no significativo.

Éste estudio nos permite tener un panorama mas claro para la diferenciación del tipo de cáncer de próstata por medio de la resonancia magnética que podría ser de utilidad al momento de dictar una conducta terapéutica y de seguimiento para los pacientes con esta patología.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108.
- 2 Roberts MJ, Teloken P, Chambers SK, Williams SG, Yaxley J, Samaratinga H, Frydenberg M, Gardiner RA'. Prostate Cancer Detection. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Jun 11, 2018.
- 3 Sivaraman A, Bhat KRS. Screening and Detection of Prostate Cancer-Review of Literature and Current Perspective. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Jun;8(2):160-168.
- 4 Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Cullkin D, Wheeler T., Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.
- 5 Vargas H, Akin O, Franiel T. et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*. 2011; 259: 775–784.
- 6 Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 5:S3-S10.
- 7 Benafif S, Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer. *Br. Med. Bull*. 2016 Dec;120(1):75-89.
- 8 Tan SH, Petrovics G, Srivastava S. Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 22;19(4).
- 9 Chen H, Liu X, Brendler CB, Ankerst DP, Leach RJ, Goodman PJ, Lucia MS, Tangen CM, Wang L, Hsu FC, Sun J, Kader AK, Isaacs WB, Helfand BT, Zheng SL, Thompson IM, Platz EA, Xu J. Adding genetic risk score to family history identifies twice as many high-risk men for prostate cancer: Results from the prostate cancer prevention trial. *Prostate*. 2016 Sep;76(12):1120-9.
- 10 Lin PH, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC Med*. 2015 Jan 08;13:3.
- 11 Pettersson A, Kasperzyk JL, Kenfield SA, Richman EL, Chan JM, Willett WC, Stampfer MJ, Mucci LA, Giovannucci EL. Milk and dairy consumption among men with prostate cancer and risk of metastases and prostate cancer death. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2012 Mar;21(3):428-36.
- 12 Coogan PF, Kelly JP, Strom BL, Rosenberg L. Statin and NSAID use and prostate cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Jul;19(7):752-5.
- 13 Spence AR, Rousseau MC, Parent MÉ. Sexual partners, sexually transmitted infections, and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2014 Dec;38(6):700-7.
- 14 Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- 15 Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Internet]. SEER, 2018.
- 16 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
- 17 Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development*. 2017 Apr 15;144(8):1382-1398.
- 18 Garraway IP, Sun W, Tran CP, Perner S, Zhang B, Goldstein AS, Hahm SA, Haider M, Head CS, Reiter RE, Rubin MA, Witte ON. Human prostate sphere-forming cells represent a subset of

- basal epithelial cells capable of glandular regeneration in vivo. *Prostate*. 2010 Apr 01;70(5):491-501.
- 19 Castillejos M, Gabilondo N. Prostate cancer. *Salud Publica Mex*. 2016 Apr;58(2):279-84.
 - 20 Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Berardi R, Galosi AB, Cheng L, Lopez-Beltran A, Briganti A, Montorsi F, Scarpelli M. Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(4):433-40.
 - 21 Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol*. 2017 Apr;41(4):e1-e7.
 - 22 Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013 May;111(5):753-60.
 - 23 Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin. J. Cancer Res*. 2016 Feb;28(1):58-64.
 - 24 Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, Eeles RA, Ford LG, Hamdy FC, Holmberg L, Ilic D, Key TJ, La Vecchia C, Lilja H, Marberger M, Meyskens FL, Minasian LM, Parker C, Parnes HL, Perner S, Rittenhouse H, Schalken J, Schmid HP, Schmitz-Dräger BJ, Schröder FH, Stenzl A, Tombal B, Wilt TJ, Wolk A. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):e484-92.
 - 25 Yanai Y, Kosaka T, Hongo H, Matsumoto K, Shinjima T, Kikuchi E, Miyajima A, Mizuno R, Mikami S, Jinzaki M, Oya M. Evaluation of prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer combined with magnetic resonance imaging before biopsy in men aged 70 years and older with elevated PSA. *Mol Clin Oncol*. 2018 Dec;9(6):656-660.
 - 26 King MT, Nguyen PL, Boldbaatar N, Yang DD, Muralidhar V, Tempany CM, Cormack RA, Hurwitz MD, Suh WW, Pomerantz MM, D'Amico AV, Orio PF. Evaluating the influence of prostate-specific antigen kinetics on metastasis in men with PSA recurrence after partial gland therapy. *Brachytherapy*. 2019 Mar - Apr;18(2):198-203.
 - 27 Narayan VM. A critical appraisal of biomarkers in prostate cancer. *World J Urol*. 2019 Apr 16.
 - 28 Lopes Vendrami C, McCarthy RJ, Chatterjee A, Casalino D, Schaeffer EM, Catalona WJ, Miller FH. The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods. *Urology*. 2019 Jul;129:153-159.
 - 29 Loeb S. Biomarkers for Prostate Biopsy and Risk Stratification of Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients. *Urol Pract*. 2017 Jul;4(4):315-321.
 - 30 Raja N, Russell CM, George AK. Urinary markers aiding in the detection and risk stratification of prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018 Sep;7(Suppl 4):S436-S442.
 - 31 Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8).
 - 32 Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, Rosenkrantz AB. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):343-356.
 - 33 Brizmohun Appayya M, Adshead J, Ahmed HU, Allen C, Bainbridge A, Barrett T, Giganti F, Graham J, Haslam P, Johnston EW, Kastner C, Kirkham APS, Lipton A, McNeill A, Moniz L, Moore CM, Nabi G, Padhani AR, Parker C, Patel A, Pursey J, Richenberg J, Staffurth J, van der Meulen J, Walls D, Punwani S. National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection - recommendations from a UK consensus meeting. *BJU Int*. 2018 Jul;122(1):13-25.
 - 34 Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–757.

- 35 Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP et-al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology*. 2013;269 (2): 482-92.
- 36 American College of Radiology. Prostate Imaging – Reporting and Data System. 2019. Version 2.1.
- 37 Schlenker B, Apfelbeck M, Armbruster M, Chaloupka M, Stief CG, Clevert DA. Comparison of PIRADS 3 lesions with histopathological findings after MRI-fusion targeted biopsy of the prostate in a real world-setting. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2019;71(2):165-170.
- 38 Liddell H, Jyoti R, Haxhimolla HZ. 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. *Curr Urol.* 2015 Jul;8(2):96-100.
- 39 Schoots IG. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):70-82.
- 40 Sheridan AD, Nath SK, Syed JS, Aneja S, Sprenkle PC, Weinreb JC, Spektor M. Risk of Clinically Significant Prostate Cancer Associated With Prostate Imaging Reporting and Data System Category 3 (Equivocal) Lesions Identified on Multiparametric Prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Feb;210(2):347-357.
- 41 Brown LC, Ahmed HU, Faria R, El-Shater Bosaily A, Gabe R, Kaplan RS, Parmar M, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham A, Oldroyd R, Parker C, Bott S, Burns-Cox N, Dudderidge T, Ghei M, Henderson A, Persad R, Rosario DJ, Shergill I, Winkler M, Soares M, Spackman E, Sculpher M, Emberton M. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. *Health Technol Assess.* 2018 Jul;22(39):1-176.
- 42 Bittencourt LK, Barentsz JO, Miranda LCD. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *Eur Radiol*, 22 (2012), pp. 468-475
- 43 Chen M, Dang HM, Wang J, Zhou C, Li S, Wang W, *et al.* Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. *Acta Radiol*, 49 (2008), pp. 602-610
- 44 Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics*, 29 (2009), pp. 1797-1810
- 45 Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014; 24: 1929–1941
- 46 Surov A, Meyer HJ, and Wienke, A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8: 59492–59499
- 47 Hambrook T, Hoeks C, Hulsbergen-van de Kaa C. et al. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *Eur Urol.* 2012; 61: 177–184
- 48 Desouza, NM, Riches SF, Vanas NJ et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging: a potential noninvasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol.* 2008; 63: 774–782
- 49 Vargas HA, Akin O, Franiel T et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology.* 2011; 259: 775–784
- 50 Boesen L. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image fusion guidance of prostate biopsies: current status, challenges and future perspectives. *Scand J Urol.* 2019 Apr - Jun;53(2-3):89-96.

- 51 Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, Rosenkrantz AB. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):343-356.
- 52 Clinton TN, Bagrodia A, Lotan Y, Margulis V, Raj GV, Woldu SL. Tissue-based biomarkers in prostate cancer. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2017;2(5):249-260.
- 53 Herden J, Heidenreich A, Weißbach L. [TNM-Classification of localized prostate cancer : The clinical T-category does not correspond to the required demands]. *Urologe A*. 2016 Dec;55(12):1564-1572.
- 54 Romero O, García G, Duarte O, Rodríguez A, Vilaseca A, Carlsson S, Touijer K. Active surveillance for prostate cancer. *Int. J. Urol*. 2016 Mar;23(3):211-8.
- 55 Eggener S, Karsh LI, Richardson T, Shindel AW, Lu R, Rosenberg S, Goldfischer E, Korman H, Bennett J, Newmark J, Denes BS. A 17-gene Panel for Prediction of Adverse Prostate Cancer Pathologic Features: Prospective Clinical Validation and Utility. *Urology*. 2019 Apr;126:76-82.
- 56 Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018 Sep 01;32(17-18):1105-1140.
- 57 Schallier D, Rappe B, Carpieux M, Vandenbroucke F. Ureteral Metastasis: Uncommon Manifestation in Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Nov;35(11):6317-20.
- 58 Introini C, Puppo P. [Prostate biopsy: assessment of current indications and techniques]. *Arch Ital Urol Androl*. 2000 Dec;72(4):150-60.
- 59 Uchio E, Aslan M, Ko J, Wells CK, Radhakrishnan K, Concato J. Velocity and doubling time of prostate-specific antigen: mathematics can matter. *J. Investig. Med*. 2016 Feb;64(2):400-4.
- 60 Hawken SR, Auffenberg GB, Miller DC, Lane BR, Cher ML, Abdollah F, Cho H, Ghani KR., Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative. Calculating life expectancy to inform prostate cancer screening and treatment decisions. *BJU Int*. 2017 Jul;120(1):9-11.

ANEXO I.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

El presente estudio se llevará a cabo en el servicio de Imagenología diagnóstica y terapéutica de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G”.

P= PROGRAMADO

R= REALIZADO

ACTIVIDAD 2020	ENERO	FEBRERO	MARZO	MARZO	MARZO	ABRIL	ABRIL	MAYO	MAYO	JUNIO	JUNIO	JULIO
DELIMITACIÓN DEL TEMA A ESTUDIAR	R	R										
		R										
INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA		R	R									
		R	R									
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO HASTA PRESENTACIÓN AL COMITE			R	R								
					R	R						
REVISIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN						R						
							R					
REGISTRO DEL NÚMERO DE PROTOCOLO							P	P	P			
							P	P	P			
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN									P	P		
									P	P		
ANÁLISIS DE RESULTADOS									P	P	P	
									P	P	P	
PRESENTACIÓN FINAL DEL TRABAJO										P	P	
											P	P

ANEXO II.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

 <p style="font-size: small; text-align: center;">SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</p>	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PSRA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ADULTOS)</p>	
Nombre del estudio:	"CORRELACIÓN DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE (ADC) CON LA PUNTUACIÓN DE GLEASON POST BIOPSIA GUIADA POR ULTRASONIDO MEDIANTE FUSIÓN DE IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA."	
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica	
Lugar y fecha:	CIUDAD DE MEXICO, ____ / ____ / ____	
Número de registro:		
Objetivo y justificación del estudio:	El objetivo de este estudio es evaluar la relación entre el coeficiente de difusión aparente (ADC) y la puntuación de Gleason post biopsia guiada por ultrasonido mediante fusión de imágenes por resonancia magnética, en pacientes con cáncer de próstata de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez Centro Médico Nacional Siglo XXI, comparando el valor del coeficiente de ADC de zonas neoplásicas y grado de Gleason obtenido mediante análisis histopatológico.	
Procedimientos:	Su participación consiste en que nos permita la realización del estudio de resonancia magnética prostática y días después la biopsia guiada por ultrasonido de zonas sospechosas de cáncer que se realizarán en el servicio de Imagenología diagnóstica y terapéutica de la UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.	
Posibles riesgos y molestias:	TIPO DE RIESGO: RIESGO MÍNIMO: Riesgo mínimo de sangrado, hematoma o infección. Molestia probable claustrofobia.	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se beneficiara con una mejor correlación diagnóstica entre los hallazgos en su estudio de resonancia complementando con el resultado de patología, mejorando la posibilidad de un diagnóstico oportuno , certero y un tratamiento adecuado . De igual forma se informará la existencia de alguna otra patología prostática que pudiera existir y ofrecer un manejo ideal.	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento	Se informará a médico tratante mediante sistema PACS institucional los resultados obtenidos sobre su padecimiento y se discutirá con el mismo la alternativa de tratamiento.	
Participación o retiro:	Usted se puede retirar del estudio en el momento que lo decida, sin que afecte la atención que recibe en esta unidad.	
Privacidad y confidencialidad:	Usted tendrá la seguridad de que la información obtenida no será divulgada ni se hará mal uso de ella.	
Beneficios al término del estudio:	Su participación permitirá a la comunidad científica conocer y aplicar esta nueva herramienta en la evaluación de pacientes con sospecha de cáncer de próstata, permitiendo la diferenciación entre cáncer de bajo, intermedio o alto grado y así tener diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.	
<p>Declaración de consentimiento: Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:</p> <p><input type="checkbox"/> No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.</p> <p><input type="checkbox"/> Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p><input type="checkbox"/> Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.</p>		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:		
Investigador Responsable:	<p style="text-align: center;">DRA. ANABEL SALDAÑA GONZÁLEZ MBRX Tel: 5511536400 HHospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Bloque "B" Radiología e Imagen, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720.</p>	
Colaboradores:	<p style="text-align: center;">DR. MARCO ANTONIO DÍAZ ESCARENO R4RX. Tel: 5511536400 Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Bloque "B" Radiología e Imagen, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720.</p>	
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.</p>		
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1 Nombre, relación, dirección y firma	Testigo 2 Nombre, relación, dirección y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio		
Clave: R-2020-3601-170		

ANEXO III

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre:

Fecha:

Edad:

COMPLEMENTO DEL INTERROGATORIO:

APE (Antígeno Prostático Específico) en suero (fecha):

Biopsia previa (fecha y resultados):

Estudio previo (fecha y resultados):

Terapia previa o actual. (Radiación, hormonas..):

LLENADO CON EL REPORTE DEL ESTUDIO:

Volumen de próstata:

Densidad de APE:

Valor cuantitativo de ADC:

PIRADS:

Localización (# Sector afectado):

Resultado histopatológico:

Gleason (localización):

