



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
EJÉRCITO DE NICARAGUA
Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños**

Tesis para optar al título de:

Especialista en Radiología

***“Correlación entre hallazgos imagenológicos por resonancia magnética (IRM)
con secuencias de difusión y PSA, para evaluar actividad tumoral en pacientes
con metástasis óseas por cáncer de próstata del programa de Oncología del
HMEADB.***

Período Abril, 2019 – Abril, 2020.

Autor:

Dra. Michelle González Putoy.
Residente de Radiología.

Tutor:

Dr. Sergio Napoleón Cano Portocarrero.
Especialista en Radiología.
Alta Especialidad en Radiología Oncológica.

Managua – Marzo, 2021

Índice General

Agradecimientos	V
Dedicatoria	VI
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Antecedentes	4
Justificación.....	8
Planteamiento del problema.....	9
Caracterización y delimitación.....	9
Formulación.....	9
Sistematización	9
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos.....	10
Marco teórico.	11
Hipótesis	26
Hipótesis general.....	26
Hipótesis alternativa	26
Hipótesis nula.....	26
Diseño Metodológico.....	27
Tipo de estudio	27
Área de estudio	27
Universo	27

Muestra	27
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	28
Variables	28
Método y técnica e instrumento de recolección de la información:	28
Fuente de información.....	28
Validación del instrumento	28
Análisis de la información.....	29
Consideraciones éticas	29
Operacionalización de las Variables	30
Resultados	34
Datos sociodemográficos	34
Antecedentes patológicos y no patológicos personales	35
Cáncer prostático	36
Resonancia magnética.....	38
Correlación entre estudio de imagen (IRM) y resultado de laboratorio (PSA) .	40
Discusión.....	42
Principales datos obtenidos.....	42
Limitaciones	42
Relación con los resultados obtenidos en otros estudios	43
Conclusiones.....	45
Recomendaciones.....	46
Bibliografía	47
Anexos	49
Ficha de recolección de datos.....	50

Índice de tablas y figuras

Tabla 1 <i>Grupos de edad, medidas de tendencia central y dispersión de la población estudiada</i>	34
Tabla 2 <i>Procedencia, ocupación y escolaridad de los pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa de oncología del HMEADB.</i>	35
Tabla 3 <i>Antecedentes patológicos y no patológicos de los pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa oncológico del HMEADB.</i>	36
Tabla 4 <i>Protocolo de resonancia magnética utilizados para valorar depósitos secundarios en pacientes con cáncer de próstata</i>	39
Tabla 5 <i>Número y localización de los depósitos secundarios en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa oncológico del HMEADB.</i>	39
Tabla 6 <i>Correlación entre patrón de restricción en difusión y valores de PSA en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa oncológico del HMEADB</i>	41
Figura 1 <i>Tiempo de evolución en años, desde el diagnóstico de cáncer prostático hasta el momento del estudio en pacientes atendidos en el programa de oncología.</i> ..	37
Figura 2 <i>Tipo histológico del cáncer prostático en pacientes atendidos en el programa oncológico del HMEADB.</i>	37
Figura 3 <i>Comparación de los niveles de PSA inicial respecto a los controles en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa de oncología del HMEADB</i>	38
Figura 4 <i>Patrón de restricción en secuencias de difusión en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa de oncología del HMEADB</i>	40

Agradecimientos

Al Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños,

Por haberme abierto las puertas y brindarme la oportunidad de formarme como
especialista.

Eternamente agradecida por haber sido parte de esta familia.

Y por aportarme todas las fuentes para la obtención de información para la elaboración
de mi tesis.

Al Dr. Sergio Cano,

Que con cada una de sus valiosas aportaciones científicas y metodológicas hicieron
posible la culminación de este sueño.

Muchas gracias por el tiempo, dedicación y labor docente.

A todos los Médicos Radiólogos del servicio de Radiología del HMEADB,

Por todo su apoyo, paciencia, respeto y trabajo en equipo que contribuyo de manera
directa o indirecta en mi formación como profesional.

Dedicatoria***A Dios todo poderoso,***

Creador de la vida, del cielo y la tierra, que me han hecho cumplir cada sueño de mi vida.

Con mucho cariño principalmente a mi madre,

Que ha estado conmigo en todo momento. Gracias mamá por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, por todo esto le agradezco de todo corazón el que esté conmigo a mi lado y poder gozar cada triunfo juntas.

A nuestros pacientes,

La razón de ser y por la cual mejoramos cada día para brindarles una atención de calidad y humanismo.

Resumen

Tema y tipo de estudio: “Correlación entre hallazgos imagenológicos por IRM con secuencias de difusión y PSA, para evaluar actividad tumoral en pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata del programa de Oncología del HMEADB”. Período Abril, 2019 – Abril, 2020. El diseño del estudio es serie de casos, descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal. **Objetivo general:** Analizar la correlación entre hallazgos imagenológicos por IRM con difusión y PSA, para evaluar actividad tumoral en pacientes con metástasis óseas. **Muestra y muestreo:** se estudiaron un total de 13 pacientes, y se escogieron a través de un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Conclusión: El 61.5% son adultos mayores maduros, la media de edad fue de 70.7 ± 8.2 años. El 84.6% son de procedencia urbana. El 23.1% son comerciantes y jubilados. El 46.2% posee educación secundaria. El 31.3% son hipertensos crónicos. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 30.8% para 1 año y del 46.2 % para 2 años. El 100% de los diagnósticos patológicos correspondían con adenocarcinoma prostático (100%). El PSA de control, mostro disminución de sus valores, excepto en uno que presento aumento en relación a su conteo inicial. Todos los pacientes (100%), el protocolo básico consistía en T1, T2, Difusión. Las secuencias adicionales, fueron las secuencias STIR + T1 contrastado (84.6%) y FAT SAT (15.4%). En el 84.6% de los pacientes se observaron múltiples depósitos secundarios. Se observó patrón de restricción en el 75 % de los casos. El índice de concordancia de Kappa fue de 0.53, que indica un moderado nivel de acuerdo.

Palabras claves: resonancia magnética, cáncer de próstata, difusión y ADC.

Introducción

El cáncer de próstata es la neoplasia más común en hombres en todo el mundo. En la actualidad representa el segundo tumor más frecuente en hombres, por detrás del cáncer de pulmón, diagnosticándose unos 700.000 nuevos casos al año de manera global; lo que representa el 11,7% de todos los tumores masculinos. Los factores asociados al cáncer de próstata han sido investigados y publicados a partir de la evidencia arrojada por sucesivas investigaciones analíticas y metanálisis y hoy son reconocidos por la comunidad un conjunto de factores de riesgo predisponentes a esta enfermedad, tales como: antecedentes familiares en primer grado de cáncer prostático, síntomas urinarios, raza negra, índice de masa corporal > 30, dieta alta en grasas exposición al plomo, cadmio y zinc, entre otros. (Organización Panamericana de la Salud, 2014)

A consecuencia de esto, en los últimos años se ha hecho especial énfasis en los programas y estrategias de abordaje o manejo, con los cuales se ha conseguido una importante disminución de la mortalidad por esta patología; sin embargo, aún persiste como uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. En los países desarrollados su frecuencia ha aumentado muy rápidamente en la última década, probablemente por el diagnóstico precoz, y en muchos países es el primero en frecuencia entre los hombres, muy por delante del cáncer de pulmón (Norteamérica, Australia y Europa del Norte principalmente), mientras que en los países en vías de desarrollo es el sexto tumor más habitual (por detrás del cáncer de pulmón, estómago, hígado, esófago y colon).

El cáncer de próstata se presenta en mayores de 50 años. Cada año cerca de 365 hombres en Nicaragua se les diagnostica esta enfermedad. En Nicaragua el cáncer de próstata ocupó la cuarta causa de muerte por enfermedad maligna en el 2007, 2008 y 2009. Las metástasis óseas son un factor pronóstico para evaluar la respuesta al tratamiento reconocido en los pacientes con CaP (Cáncer de Próstata). (MINSA-Nicaragua, 2010)

Actualmente, la GO (gammagrafía ósea) con Tc99 es la técnica de imagen más utilizada para su detección, demostrando una elevada sensibilidad pero una especificidad limitada. Por ello, se han introducido nuevas técnicas de imagen morfológicas y principalmente funcionales basadas en la PET y la RM, para mejorar la detección de las metástasis, la estimación de la carga tumoral total y la monitorización terapéutica.

La resonancia magnética ha surgido como una técnica muy prometedora en la detección y monitorización terapéutica de las metástasis óseas del CaP, ya que no utiliza radiación ionizante ni necesita de la administración de contraste. La incorporación de la difusión con RM a los protocolos morfológicos de RM-CC (resonancia magnética de cuerpo completo) aporta información funcional, mejorando la sensibilidad en la detección de lesiones oncológicas en general y de las metástasis óseas del CaP en particular. Su integración en protocolos con secuencias morfológicas y su cuantificación mediante mapas ADC (coeficiente de difusión aparente) permite comprender mejor los patrones de enfermedad metastásica ósea y sus cambios con las diferentes terapias. Además, permite evaluar de forma temprana la respuesta a tratamiento con ventajas evidentes sobre otras técnicas de imagen y sobre aproximación puramente morfológica con RM. (Luna , Vilanova, & Alcalá, 2015)

Antecedentes

En el año 2010, Reischauer. Et al, en el Departamento de Radiología, Royal Marsden Hospital, Sutton, Inglaterra; se realizó un estudio de cohorte prospectivo, con el objetivo de estudiar “Metástasis óseas del cáncer de próstata, evaluación de la respuesta al tratamiento mediante el uso de imágenes ponderadas por difusión y mapas de coeficiente de difusión (ADC)”. Se incluyeron nueve hombres sin tratamiento previo (edad media, 73 años; rango, 66-86 años) con metástasis en el hueso pélvico. Las imágenes se realizaron antes del tratamiento con antiandrógenos y luego 1, 2 y 3 meses después. Las imágenes incluyeron una secuencia de imágenes DW MR , niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) y medidas de ADCs de cada metástasis se midieron en el tiempo, y se realizaron comparaciones por pares (pruebas t de muestras pareadas) de niveles de PSA y ADC antes y después de la terapia con el nivel de significación establecido en $P < .017$ (corrección de Bonferroni). Para determinar la relación entre el nivel de PSA sérico y el promedio de ADC promedio en cada paciente, los dos parámetros se correlacionaron a lo largo del tiempo. Dentro de los resultados obtenidos los niveles séricos de PSA disminuyeron en más del 90% durante terapia. Los promedios de ADCs de metástasis aumentaron significativamente en 1 ($P, .001$), 2 ($P = .002$) y 3 ($P = .011$) meses después de la terapia en comparación con los valores previos al tratamiento. Después de 1 mes de terapia, 47.3% de todos los voxels tumorales analizados mostraron un aumento significativo de ADCs, mientras que el 46,5% se mantuvo sin cambios y el 6,2% disminuyó en comparación con los valores de pretratamiento. A los 3 meses después de la terapia, la proporción de voxels mostró aumento de ADC y fue mayor (13.7%) que a 1 mes. (Carolin Reischauer, 2010)

En el año 2011, Messiou, C y Otros. En el Instituto de Investigación del Cáncer y Fideicomiso de la Fundación Royal Marsden NHS, se realizó un estudio prospectivo donde se evaluaron 26 pacientes, con el objetivo de determinar si los cambios en el ADC de las metástasis óseas secundarias al carcinoma de próstata son significativamente diferentes en los respondedores en comparación con los progresores en quimioterapia. Se sometieron a una IRM ponderada por difusión de la columna lumbar y la pelvis al

inicio del estudio y 12 semanas después de la quimioterapia. Se utilizó la evaluación RECIST de la estadificación CT y PSA tomadas en los mismos puntos de tiempo para clasificar a los pacientes como respondedores, progresores o estables. La media de ADC/ADC slow en las lesiones de los respondedores y progresores mostró un aumento significativo. Aunque la mayoría de las lesiones demostraron un aumento lento de ADC/ADC slow, algunas lesiones tanto en respondedores como en progresores demostraron una caída en ADC más allá de los límites de reproducibilidad. Es probable que la heterogeneidad de los cambios en el ADC esté relacionada con la composición de la médula ósea con cambios que tienen efectos opuestos sobre el ADC. (Messiou, y otros, 2011)

En el año 2016, Pérez López, R, en el Hospital Royal Marsden en Londres; se realizó un ensayo clínico, prospectivo, donde se estudió el efecto de la olaparib en cáncer de próstata, que incluyó técnicas de imagen para su evaluación, en este caso resonancia magnética. Se realizó DWI (imagen ponderada por difusión) de cuerpo entero al inicio del estudio y después de 12 semanas de administración de olaparib usando Imágenes de RM 1.5-T (resonador de 1.5 Tesla). Se definieron áreas de intensidad de señal anormal en relación con metástasis óseas. Se evaluó el coeficiente de difusión aparente (ADC) con la respuesta al tratamiento mediante la prueba de Mann-Whitney y la regresión logística; la correlación fue con el nivel de antígeno específico de la próstata y el recuento de células tumorales circulantes y se evaluaron mediante el uso de la correlación de Spearman. Se incluyeron 21 pacientes, de esos, seis fueron respondedores a olaparib, se mostró una disminución en el Tdv (Volumen total de difusión), mientras que no hubo disminución observada en todos los no respondedores; esta diferencia entre respondedores y no respondedores fue significativo ($p = 0,001$). Los incrementos en la mediana de ADC se asociaron con un aumento probabilidades de respuesta (razón de probabilidades OR de 1,08; intervalo de confianza del 95% [CI]: 1,00- 1,15; $P = 0.04$). Una asociación positiva fue detectada entre cambios en tDV y cambios en el porcentaje, del nivel de antígeno prostático específico y recuento de células tumorales circulante, ($r = 0,63$ [IC del 95%: 0,27- 0,83] y $r = 0,77$ [IC 95%: 0,51- 0,90], respectivamente). Al evaluar cinco lesiones diana (metástasis óseas) una

disminución de volumen total de difusión se asoció con respuesta (odds ratio para aumento de volumen 0,89; IC 95%: 0,80-0,99; P = 0,037). (Raquel Perez Lopez, 2016)

En el año 2016, Sungmin, W; Sang Youn, K; Seung Hyup, K y Jeong Yeon, C. En el Centro de Investigación Médica de la Universidad Nacional de Seúl, Corea. Se realizó un estudio retrospectivo donde se estudiaron 308 pacientes con cáncer de próstata con el objetivo de evaluar si la IRM de próstata de rutina es adecuada para la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado. Se encontró que veintiún (6,8%) pacientes tenían metástasis ósea. Tenían niveles de PSA significativamente más altos ($p = 0,015$) y puntuaciones de Gleason ($p < 0,001$) que aquellos sin metástasis ósea. El rendimiento diagnóstico de la resonancia magnética fue el siguiente: sensibilidad, 95,2%; especificidad, 99-100%; valor predictivo positivo, 86,9-100%; valor predictivo negativo, 99,7%. Para 119 pacientes con alto riesgo de metástasis ósea, estos valores fueron 95%, 100%, 100% y 99%. Solo 1 de los 21 (4,8%) pacientes tuvo metástasis ósea solo en un área no explorada con RM de próstata, es decir, la columna torácica. El rendimiento diagnóstico de la IRM de próstata de rutina para identificar metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado fue excelente. (Sungmin, Sang Youn, Seung Hyup, & JeongYeon, 2016)

En el año 2016 se publicó otro estudio acerca de “Detección de la resistencia antiandrogénica usando imagen ponderada por difusión en las metástasis óseas en el cáncer de próstata”, realizado en el Hospital de Santa Ana en Suiza y el Instituto de Radiología y Medicina Nuclear. El objetivo fue evaluar las mediciones del coeficiente de difusión aparente (ADC) de las metástasis óseas en el cáncer de próstata para determinar la resistencia a los antiandrógenos y estimar el tiempo hasta la progresión. La imagen ponderada por difusión (DWI) se realizó a 1.5 T en nueve pacientes con tratamiento y sin tratamiento. Se analizaron los cursos de tiempo de los ADC cuando se promediaron lesiones completas y en mapas de difusión. A partir de 1 mes, el análisis reveló una disminución de los ADC medios ($P0.001$) con el tiempo. Simultáneamente, el porcentaje de voxels con ADCs significativamente más altos disminuyó ($P0.004$), mientras que el porcentaje de voxels con un ADC significativamente mayor, disminuyó

más rápidamente con el tiempo en pacientes con un intervalo libre de progresión (PFI) más corto. En conclusión la evolución de los mapas de ADC en el tiempo permite una temprana identificación de resistencia anti-androgénica en las metástasis óseas. (Carolin Reischauer, et al., 2016)

En febrero del 2018, en la universidad de Johns Hopkins, Estados Unidos; se publicó un estudio titulado “Caracterización de la micro estructura de las metástasis óseas en el cáncer de próstata mediante imagen ponderada por difusión”. El ADC se correlacionó significativamente ($p < 0.004$) con el coeficiente de difusión intracelular ($r = 0,48$), fracción de volumen intracelular ($r = -0,21$) y fracción de perfusión ($r = 0,46$) parámetros de VERDICT, lo que sugiere que todos estos factores contribuyen al contraste ADC. (Andreia Vasconcellos Faria, 2018).

Se realizó otro estudio que fue publicado en Febrero de 2018 sobre “Análisis de los mapas de coeficientes de difusión aparentes para la evaluación de la respuesta al tratamiento en metástasis óseas de cáncer de próstata” realizado en el instituto de Radiología y Medicina Nuclear en Suiza. El análisis se realizó en 12 pacientes sin tratamiento previo con metástasis antes tratamiento y uno, dos y tres meses después del inicio de la terapia de privación de andrógenos. Se calculó los mapas de ADC en cada lesión en cada momento. Las características estadísticas mostraron fuertes correlaciones con los niveles séricos de PSA a lo largo del tiempo. Los hallazgos en el presente trabajo indicaron que el análisis de los mapas de ADC de todo el tumor puede ser utilizado para la evaluación de la respuesta en metástasis óseas de cáncer de próstata. (Carolina Reischauer, 2018)

Justificación

Las técnicas de imagen estándar, es decir, la tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía ósea con tecnecio-99m, no evalúan con precisión la carga de metástasis óseas ni detectan cambios en la respuesta al tratamiento. De hecho, los criterios de evaluación de respuesta ampliamente utilizados en tumores sólidos (RECIST), no definen la respuesta en metástasis óseas, considerándolas como enfermedades no medibles. A pesar de que la gammagrafía es el gold estándar para evaluar lesiones metastásicas por Cáncer de próstata en hueso, esta no establece ningún criterio de respuesta al tratamiento.

Por lo tanto, las respuestas tumorales en pacientes con enfermedad metastásica solo del hueso dependen únicamente de las caídas del antígeno prostático específico (APE) y no se ha demostrado que este último sea un sustituto para mejorar la supervivencia. Existe una urgente necesidad no satisfecha de identificar, desarrollar y validar biomarcadores de respuesta no invasiva para las metástasis óseas en el cáncer de próstata.

Se requiere de armas de estadificación muy precisas, que incluye pruebas de imagen, por ello, se han evaluado nuevas técnicas de imagen morfológicas y principalmente funcionales basadas en la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) y la RM, para mejorar la detección de las metástasis, la estimación de la carga tumoral total y la monitorización terapéutica.

En nuestro país no disponemos de PET por lo que realizar este estudio para estadificar y valorar un paciente en un contexto clínico completo supone altos costos para el sector salud y para el paciente mismo, razón por la cual consideramos pertinente demostrar la viabilidad de la resonancia magnética en la secuencia de difusión como herramienta imagenológica para evaluar la respuesta al tratamiento correlacionándolo con los hallazgos de laboratorio.

Planteamiento del problema

Caracterización y delimitación

En Nicaragua el cáncer de próstata fue la cuarta causa de defunción de todas las neoplasias, la detección temprana y oportuna permite una mayor supervivencia en estos pacientes. Actualmente, con los avances en la tecnología y el acceso gratuito a la salud, permiten un mayor manejo y seguimiento de este tipo de pacientes, sin embargo, es necesario determinar qué estudio es el ideal para evaluar la presencia de depósitos secundarios y que permita dar un mejor seguimiento en el tiempo de los depósitos óseos. Los estudios de IRM con secuencias de difusión han venido tomando relevancia para el seguimiento de la actividad tumoral en comparación con la gammagrafía ósea o el PSA.

Formulación

¿Cuál es la diferencia en relación con los resultados obtenidos en la Imagen ponderada por difusión como biomarcador en relación con el PSA para la evaluación de actividad tumoral de metástasis óseas en pacientes del programa de oncología del HMEADB durante el período de abril 2019- abril 2020?

Sistematización

1. ¿Cuáles son las principales características sociodemográficas de los pacientes con cáncer de próstata?
2. ¿Cuáles son los principales antecedentes patológicos y hábitos tóxicos de los pacientes con cáncer prostático?
3. ¿Cómo es el comportamiento de la enfermedad en los pacientes con cáncer de próstata al momento de la realización del estudio de IRM?
4. ¿Existe una adecuada correlación clínica y de imagen para la valoración de la actividad tumoral en pacientes con depósitos óseos que padecen cáncer prostático?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la correlación entre hallazgos imagenológicos por IRM con secuencias de difusión y PSA, para evaluar actividad tumoral en pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata del programa de Oncología del HMEADB. Período Abril, 2019 – Abril, 2020.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Identificar antecedentes patológicos y no patológicos de los pacientes con cáncer de próstata.
3. Detallar tiempo de evolución, tipo histológico y valores séricos de PSA de los pacientes con cáncer de próstata.
4. Detallar protocolos de IRM utilizados, patrón de restricción, número y localización de depósitos secundarios en pacientes con cáncer de próstata.
5. Analizar la correlación entre patrón de restricción en secuencias de difusión y valores de PSA como indicadores de actividad tumoral.

Marco teórico.

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente (después del cáncer de pulmón) en hombres en todo el mundo, con 1.276.106 casos nuevos y 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 correlacionan con el aumento de la edad, siendo la edad promedio en el momento del diagnóstico de 66 años.

Muchos cánceres de próstata se detectan sobre la base de niveles plasmáticos elevados de antígeno prostático específico (PSA > 4 ng / ml), una glicoproteína que normalmente se expresa en el tejido prostático. Sin embargo, debido a que también se han encontrado hombres sin cáncer con PSA elevado, una biopsia de tejido es el estándar de atención para confirmar la presencia de cáncer. (Rawla, 2019).

Más del 95 % de los cánceres son adenocarcinomas. El otro 5-10% corresponde a carcinoma de células transicionales o sarcomas neuroendocrinos.

El cáncer de próstata suele ser multifocal en la anatomía patológica, originándose en el 80-85% en la zona periférica (accesible al tacto rectal), en el 10-15% en la zona transicional y en el 5-10% en la próstata central.

El cáncer de próstata se clasifica en grupos de riesgo (bajo, intermedio, elevado) en función de las cifras del antígeno prostático específico (PSA), la escala de Gleason y el estadio clínico. Algunos autores, limitan la clasificación de riesgo a la enfermedad localizada en la próstata (pT2), mientras que otros incluyen en los de alto riesgo a los carcinomas que infiltran el tejido periprostático (pT3a). En el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) se dividen los grupos de riesgo en 5 categorías.

Clasificación clínica simplificada TNM de la extensión local del cáncer de próstata (revisión 8.ª de 2017).

Tumor primario: rasgo T, evaluación clínica		
Tx		El tumor primario no se puede evaluar.
T0		El tumor primario no se detecta
T1	El tumor es clínicamente silente (no palpable en el examen rectal, indetectable en las pruebas de imagen)	
	T1 a	Tumor diagnosticado de forma accidental en un examen histológico, y afecta $\leq 5\%$ del tejido prostático extirpado
	T1b	Tumor diagnosticado de forma accidental en un examen histológico, y afecta $>5\%$ del tejido prostático extirpado
	T1c	Tumor no palpable diagnosticado en una biopsia con aguja de uno o ambos lóbulos de la próstata (p. ej. realizada por un aumento de concentraciones de PSA)
T2	El tumor es palpable y se limita a la próstata	
	T2a	El tumor compromete no más de la mitad de un lóbulo prostático.

	T2b	El tumor compromete más de la mitad de un lóbulo, pero no se extiende a ambos lóbulos
	T3c	El tumor se extiende a ambos lóbulos
T3	El tumor sobrepasa la cápsula prostática.	
	T3a	El tumor sobrepasa la cápsula prostática por uno o ambos lados T3b.
	T3b	El tumor infiltra a una o a ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o infiltra las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales (p. ej. el esfínter externo de la uretra, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y/o la pared pélvica).	
Tumor primario: rasgo T, evaluación patológica		
Pt2	El tumor se limita a la próstata.	
Pt3	Infiltración que sobrepasa los límites de la próstata	
	Pt3a	Infiltración que sobrepasa los límites de la próstata o del cuello de la vejiga confirmada por el examen microscópico
	Pt3b	Infiltración de una o ambas vesículas seminales
Pt4	Infiltración del recto, los músculos elevadores y/o la pared pélvica.	

Ganglios linfáticos regionales: rasgo N, evaluación clínica (evaluación patológica)		
NX (pNX)	Los ganglios linfáticos regionales no se han evaluado (no se han extraído muestras de los ganglios linfáticos regionales para un examen histopatológico).	
N0 (pN0)	No se detectan metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el examen histopatológico.	
N1 (pN1)	Se detectan metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el examen histopatológico	
Metástasis a distancia: rasgo M		
M0	No se detectan metástasis a distancia.	
M1	Se detectan metástasis a distancia.	
	M1a	Se detectan metástasis a distancia.
	M2b	En los huesos
	M3b	Metástasis a distancia con o sin metástasis óseas

Estratificación de riesgo inicial del Cáncer de próstata.

Grupo de riesgo	Características Clínicas/patológicas	Estudios de imagen
Muy bajo	<p>Cumple con los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1c • Grupo grado 1 • PSA menor de 10 ng/ml. • Menos de 3 fragmentos de biopsia positivos/menos del 50% del cáncer en cada fragmento. • Densidad del PSA menor de 0.15 ng/ml/g 	<p>Considerar biopsia de próstata confirmatoria +/- mpMRI para establecer si el paciente es candidato a vigilancia activa.</p>

Bajo	<p>Cumple los siguientes, pero no califica para muy bajo riesgo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1-T2a. ▪ Grupo grado 1. ▪ PSA menor de 10 ng/ml. 		<p>Considerar biopsia de próstata confirmatoria +/- mpMRI para establecer si el paciente es candidato a vigilancia activa.</p>	
Intermedio	<p>Tiene todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No tiene características de grupos de alto ni muy alto riesgo. • Tiene uno o más de los factores de riesgo intermedio: <ul style="list-style-type: none"> -T2b-T2c. -Grupo Grado 2-3. -PSA de 10-20 ng/ml. 	Intermedio favorable	<p>Tiene todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 IRF. ▪ Grupo grado 1-2. ▪ Menor del 50% biopsia positiva. 	<p>Considerar biopsia de próstata confirmatoria +/- mpMRI para establecer si el paciente es candidato a vigilancia activa.</p> <p>-Imágenes óseas no se recomiendan para estadiaje.</p> <p>-Estudio de imagen pélvicos/abdomen: recomendados si el nomogram predice + del 10% de probabilidad de ganglios linfáticos involucrados.</p>

				-Si hay metástasis regional o a distancia.
		Intermedio desfavorable	<p>Tiene uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 o 3 IRFs. ▪ Grupo grado 3. ▪ Más del 50% de la biopsia positiva. 	<p>-Estudios de imagen en hueso recomendados si es T2 y PSA es mayor de 10 ng/ml.</p> <p>-Estudio de imagen pélvicos/abdomen: recomendados si el nomogram predice + del 10% de probabilidad de ganglios linfáticos involucrados.</p> <p>-Si hay metástasis regional o a distancia.</p>
Alto	<p>No tiene características de muy alto riesgo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T3a OR. ▪ Grupo grado 4 o 5 OR. ▪ PSA mayor de 20 ng/ml. 			<p>-Estudios de imagen ósea recomendados.</p> <p>-Estudio de imagen pélvicos/abdomen: recomendados</p>

Muy alto	Tiene al menos una de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4. • Gleason de 5. • 2-3 características de alto riesgo. 	-Estudios de imagen ósea recomendados. -Estudio de imagen pélvicos/abdomen: recomendados
----------	---	---

NCCN Guías de práctica clínica en oncología. Febrero 2021

Diagnóstico

-Examen físico:

Tacto digito rectal (TR): es un examen simple y seguro con menos costos para la detección de cáncer de próstata. El examen puede ser realizado con el paciente en decúbito lateral o en posición genupectoral. Alrededor de un tercio de los nódulos prostático palpados al examen son confirmados como malignos a la biopsia.

Los hallazgos al examen digito rectal que pueden indicar cáncer de próstata:

- Asimetría de la glándula
- Presencia de un nódulo en la glándula
- Induración de una parte o toda la glándula
- Disminución de la movilidad por adherencia, o petrificación de la glándula
- Vesículas seminales palpables.

Sin embargos los hallazgos antes mencionados también pueden presentarse en los siguientes casos: hipertrofia prostática benigna, cálculos prostáticos, prostatitis (xantogranulomatosa), anomalías de los conductos eyaculadores y anomalías de las vesículas seminales.

-Exámenes de laboratorio: PSA (Antígeno prostático específico)

El PSA es producido por el epitelio prostático, se encuentra normalmente en el semen y no es más que una proteasa de serina que sirve para separar y licuar el coágulo seminal que se forma tras la eyaculación. En los varones normales solo existe una cantidad mínima de PSA circulando en el suero. Aparecen niveles elevados de PSA en formas localizadas y avanzadas de cáncer de próstata y es actualmente el mejor factor predictivo que se dispone para diagnosticar dicho cáncer. Aunque es un buen marcador tumoral dista bastante de ser el marcador ideal de cribado. (López, 2017)

El diagnóstico del cáncer de próstata se basa en la evaluación del antígeno prostático específico en sangre y en el tacto rectal, aunque ambos tienen una precisión subóptima. El tacto rectal está influenciado por la variabilidad interexaminador y se limita a la evaluación de los tumores de la zona periférica; sin embargo, es fundamental para el diagnóstico como parte de la exploración clínica, debido a su disponibilidad, a que no representa costos y a su capacidad para identificar el tumor hasta en un 14% de los casos. Un tacto rectal negativo no excluye definitivamente la presencia del cáncer.

Un valor de antígeno prostático específico por encima de 4 ng/mL se considera anormal, aunque en el 70-80% de estos casos se debe a condiciones benignas como hiperplasia prostática benigna o prostatitis. Los valores del antígeno prostático específico se incrementan con la edad en aproximadamente 3.2% anual (0.04 ng/mL al año). El diagnóstico de cáncer de próstata no es específico ni exclusivo del antígeno prostático, valores normales no descartan cáncer y con concentración normal de antígeno prostático específico el tumor no será palpable en 15.2% de los casos (clínicamente silentes).

La determinación de la fracción libre baja del antígeno prostático específico es un método determinante en los pacientes con niveles limítrofes de 4.0 a 10 ng/mL con sospecha de cáncer de próstata (zona gris), ya que el porcentaje de antígeno prostático específico libre respecto al ligado a proteínas proporciona información sobre la causa de la elevación. Además del antígeno prostático específico total se utiliza su velocidad de

incremento, de tal forma que valores de 0.4 a 0.75 ng/mL/año se consideran sospechosos de cáncer de próstata.

Se han propuesto algunas modificaciones en el valor de los niveles séricos de PSA con el objetivo de mejorar la especificidad de PSA en la detección precoz del cáncer, entre estos parámetros tenemos:

- a. Densidad del PSA: valora PSA total dividido por el volumen prostático. Su valor normal es de 0.15 ng/mL. Es una herramienta útil para determinar que pacientes requieren biopsias. En pacientes con PSA de densidad de 0.1 a 0.15 existe una probabilidad de cáncer del 15%; cuando este rango es mayor a 0.15 entonces se asocia a una probabilidad del 60%.
- b. Velocidad del PSA: en pacientes sin cáncer el PSA a 0.04 ng/mL/ año, en pacientes con cáncer de próstata el PSA aumenta a 0.75 ng/mL/año y en pacientes con hipertrofias prostática benigna aumenta a 0.2 ng/mL/año.
- c. Cociente PSA total/PSA libre: se puede diferenciar significativamente entre los procesos malignos y benignos en un grado mejor que el PSA total de forma aislada. Su valor de referencia es de 0.15%, los pacientes con valores por debajo a esta cifra deben ser sometidos a biopsia de próstata.

-Ultrasonido transrectal: La próstata normal es bien definida simétrica y rodeada por su cápsula hipoecoica. El cáncer se puede observar en el estudio de ultrasonido de manera diferente. La clásica imagen es un área hipoecogénica en la zona periférica de la próstata, sin embargo no es siempre visible. Cabe destacar que muchos tumores son isoecoicos y sólo son detectables a través de biopsias sistemáticas.

-Biopsia de próstata

Constituye la exploración esencial para el diagnóstico de este cáncer ya que permite la obtención de tejido prostático para su estudio anatomopatológico, que determina la existencia o no de células tumorales y gradación según la escala de Gleason. La biopsia puede realizarse a través de un abordaje transrectal, con control ecográfico o con

transductor de haz oblicuo, esta última es la más aceptada, especialmente para las lesiones pequeñas y localizadas en la periferia.

Para confirmar el diagnóstico se necesita una biopsia transperineal o transrectal, donde son utilizados el trocar *Tru-Cut* calibre 14 o el más recientemente introducido de calibre 18 *spring-driver biopsy gun*, usualmente empleado en la biopsia transrectal, con o sin guía ultrasonográfica, el cual por su calibre posibilita la toma de múltiples muestras.

Recientemente algunos investigadores demuestran que las biopsias dirigidas más lateralmente a la zona periférica de la próstata (donde el 80% de los carcinomas prostáticos se originan) pueden incrementar la detección en un rango del 9% al 30% más que con la técnica tradicional del sextant. Se propone que sistemáticamente como mínimo ocho muestras deberían ser tomadas para incluir bilateralmente el ápex, media glándula medio lobar, media glándula parasagital y base bilateral. Desde que se describiese la biopsia de próstata sextante hasta la actualidad, se desarrollan distintos esquemas de biopsia ampliados a 8-12 punciones con los que se consigue un aumento en la tasa de detección de cáncer del 8%-15%, que reduce la tasa de falsos negativos en la primera biopsia de próstata. (López, 2017)

Puntuación de Gleason

La puntuación de Gleason es el sistema más utilizado para gradar el adenocarcinoma de próstata. Solo puede evaluarse en material de biopsia (biopsia con trocar o piezas quirúrgicas) y no deben utilizarse preparaciones citológicas.

Consta de 5 grados (GG): grado 1 (GG1: Gleason ≤ 6); grado 2 (GG2: Gleason 3 + 4= 7); grado 3 (GG3: Gleason 4 + 3= 7); grado 4 (GG4: Gleason 8), y grado 5 (GG5: Gleason 9-10)

(Farré, 2017)

Tabla. Características morfológicas de los grados de grupos pronósticos

Grados	Puntaje de Gleason	Patrones de Gleason	Características
1	≤ 6	1,2 y 3	Únicamente glándulas individuales y bien diferenciadas
2	3 + 4 = 7	3 y 4	Predominio de glándulas bien formadas con un componente menor de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes
3	3 + 4 = 7	3 y 4	Predominio de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes con un componente menor de glándulas bien formadas*
4	8	4	Únicamente glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes (patrón combinado 4+4)
		3 y 5	Predominio de glándulas bien formadas con un componente menor no glandular** (patrón combinado 3+5)
		3 y 5	Predominio de componente no glandular con un menor componente de glándulas bien formadas** (patrón combinado 5+3)
5	9-10	4 y 5	Ausencia de formación glandular (o con necrosis) con/sin glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes*

Metástasis. Evaluación por estudios de imagen.

Una metástasis ocurre en más del 90% de los pacientes con cáncer de próstata avanzado. Una alta carga de enfermedad metastásica se asocia con una mala supervivencia. Hasta el 80% de los pacientes con enfermedad metastásica exhibirá una respuesta objetiva a la ablación de andrógenos, con una mediana de supervivencia global libre de progresión de 23 a 37 meses. El nivel de antígeno prostático específico en suero (PSA) suele ser elevado en pacientes con cáncer de próstata metastásico y es un biomarcador bien establecido que permite monitorizar la respuesta al tratamiento antiandrógeno.

Una disminución en los niveles de PSA en más del 50% se aceptan, en general, como respuesta al tratamiento. Sin embargo, el cáncer de próstata progresivo puede volverse resistente a la ablación de andrógenos y clínicamente más agresivo. En este

subtipo biológico, los pacientes pueden tener niveles de PSA en suero relativamente bajos (10 ng / ml). En tales pacientes, por lo tanto, el monitoreo de la respuesta al tratamiento puede tener que depender de otros parámetros, incluidos los hallazgos de imágenes, para la evaluación de la enfermedad (Carolin Reischauer, 2010).

Un desafío de la imagen es la precisión, en la evaluación no invasiva de la respuesta al tratamiento. Los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), tal como se aplican a la tomografía computarizada convencional (TC) y las imágenes por resonancia magnética (RM) consideran que las metástasis óseas sin componente de tejido blando asociadas no son medibles. Aunque la gammagrafía ósea marcada con tecnecio 99m (99m Tc) es sensible para el diagnóstico en las metástasis óseas de la próstata, la evaluación de la respuesta suele realizarse de forma visual en lugar de cuantitativa. Por lo tanto, los cambios sutiles pueden ser pasados por alto. Los cánceres de próstata demuestran una captación variable de flúor 18-fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (PET) y, por lo tanto, la técnica no es útil para tumores con menor actividad trazadora.

Por ende, existe una necesidad urgente de desarrollar y validar biomarcadores de respuesta de imagen para metástasis óseas.

Difusión

Las imágenes de RM ponderadas por difusión (DW, por sus siglas en inglés), una técnica establecida por primera vez en el cerebro para el diagnóstico de accidente cerebrovascular agudo, ahora se han utilizado ampliamente en imágenes corporales. La DW es una técnica de imagen cuantitativa que detecta diferencias en el movimiento browniano de las moléculas de agua entre los tejidos, informando la organización del tejido a nivel microscópico.

Esta secuencia ofrece un perfil molecular útil para distinguir el tejido prostático sano del infiltrado por el cáncer de próstata. La difusión es el proceso de desplazamiento molecular inducido térmicamente al azar (movimiento browniano). Las propiedades de

difusión del tejido están relacionadas con la cantidad de agua intersticial libre y con la permeabilidad. En general, el cáncer tiene más restringida la difusión que el tejido normal por la alta densidad celular y la abundancia de membranas intra- e intercelulares, observándose como áreas de señal elevada, con una sensibilidad de 81 a 84%. (Sotelo-Martínez, 2014;)

Las muestras de tejido tumoral muestran Difusión restringida y demuestra menores coeficientes de difusión aparentes (ADC) en comparación con el tejido no neoplásico. Resultados de estudios en carcinoma de células escamosas de la región de cabeza y cuello, los gliomas cerebrales de alto grado, las metástasis hepáticas y el cáncer cervical han demostrado que los ADC aumentan, lo que refleja la muerte celular y la necrosis, en los pacientes que responden a la quimioterapia y / o radioterapia.

Más recientemente, el uso del mapa de difusión funcional se ha propuesto como un método de análisis de ADC para caracterizar y cuantificar la heterogeneidad de la respuesta dentro de tumores individuales. Con este método, se realiza un análisis estadístico de los cambios de ADC en base a voxel, y los resultados se comparan con el tratamiento previo. De esta manera, los voxels tumorales se pueden segmentar en tres áreas distintas de aumento significativo, disminución significativa y ADCs sin cambios.

Al utilizar las secuencias DWI y ADC en un estudio de resonancia se puede obtener un rendimiento diagnóstico con 54-98% de sensibilidad y 58- 100% de especificidad. (Sotelo-Martínez, 2014;)

En nuestro hospital (Hospital Militar Escuela Dr Alejandro Dávila Bolaños) se realizan resonancias de columna en pacientes oncológicos utilizando protocolos que incluyen difusión con el objetivo de valorar la actividad metabólica de las lesiones metastásicas. Disponemos de un equipo Vantage Titan 3T, Toshiba, que es un sistema de resonancia magnética (RM) de 3T, cómodo y silencioso, con una apertura expansible de 71 cm de diámetro y un túnel ultracorto que minimizan la claustrofobia y permiten obtener imágenes de pacientes de gran tamaño. Su tecnología Pianissimo incorpora un

hardware que reduce significativamente el ruido en todas las secuencias, a diferencia de los equipos convencionales que utilizan soluciones de software y se limitan a modificar las secuencias de pulso.

La secuencia de difusión se adquiere adaptando una secuencia T2 SE epi añadiendo un par de gradientes bipolares. La razón por la cual se escogió una secuencia potenciada en T2 es que se requiere un tiempo de eco (TE) lo suficientemente largo como para poder intercalar dos gradientes. Las moléculas de agua en movimiento, a diferencia de aquellas que están estáticas, no logran refasarse tras la aplicación del segundo gradiente, por lo que se produce un cambio de señal, que es proporcional a la amplitud de las gradientes. Asimismo, la sensibilidad de la secuencia de difusión al movimiento molecular se puede variar modificando la amplitud de las gradientes bipolares, así como su duración. El parámetro que se usa para variar la amplitud y duración de las gradientes bipolares se denomina valor b (b-value). En la práctica clínica, la sensibilidad de la secuencia se modifica con el valor b, siendo éste inversamente proporcional.

Para cuantificar la difusión se utiliza el coeficiente de difusión aparente (Apparent Diffusion Coefficient ADC). Este resulta de la pendiente de la línea que une el logaritmo de la intensidad de señal para los dos valores b escogidos, típicamente 0 y otro entre 1 y 1000 mm². El ADC es un valor independiente de la intensidad del campo magnético y contribuye a reducir el efecto shine through. El computador calcula el ADC para cada pixel de la imagen y lo muestra como un mapa paramétrico, en color o escala de grises. Manualmente, es posible dibujar un área de interés (ROI) sobre la imagen y así obtener el valor de ADC para un determinado tejido. Las áreas tisulares de difusión restringida, debido a una alta celularidad, muestran valores de ADC bajos, por lo que en general, hay que comprender que la señal de difusión es inversa a la señal del mapa de ADC.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea es una técnica de imagen funcional que informa sobre el metabolismo óseo. La gammagrafía ósea se emplea actualmente en múltiples afecciones, especialmente debido a la alta sensibilidad para detectar lesiones.

Su aplicación no se limita únicamente al estudio de tumores primarios óseos o a la detección de metástasis óseas, sino que además tiene utilidad en la mayoría de procesos osteoarticulares benignos.

El radiotrazador más utilizado para la realización de la GO y de la mayor parte de exploraciones de medicina nuclear es el tecnecio-99 metaestable (^{99m}Tc). Este radiotrazador se une a un compuesto difosfonado (metilendifosfonato, hidroximetilendifosfonato) que se fija en los huesos mediante quimioabsorción en los cristales de hidroxiapatita y constituye el radiofármaco que se administra al paciente. La GO se realiza tras la administración intravenosa de 25 mCi de ^{99m}Tc difosfonato.

El ^{99m}Tc -difosfonato tiene una vida media de 6 h, por lo que en 24 h prácticamente se ha eliminado la dosis en el organismo. Esto significa que la irradiación del paciente es muy baja.

La gammagrafía ósea es clásicamente la técnica de elección de las metástasis óseas del cáncer de próstata. Está indicada en la estadificación de pacientes de alto riesgo, según los normogramas predictivos y en pacientes con recidiva bioquímica, definida según los criterios aceptados tras la terapia radical. Sin embargo, es conocida su especificidad subóptima en la diferenciación de lesiones benignas y malignas, inherente a su mecanismo de captación, en relación con el aumento del recambio celular, si bien cabe destacar que la valoración de las diferentes características de la captación, que requieren una curva de aprendizaje, suponen una mejora en la discriminación entre estos tipos de lesiones. (García, 2014). La sensibilidad ha sido reportada en el rango de 62 a 100% y la especificidad de 72 a 80%.

Hipótesis

Hipótesis general

Existe una buena concordancia entre los hallazgos por IRM con las secuencias de difusión y los valores de PSA en pacientes con depósitos óseos por cáncer prostático atendidos en el programa oncológico del HMEADB.

Hipótesis alternativa

Existe una mala concordancia entre los hallazgos por IRM con las secuencias de difusión y los valores de PSA en pacientes con depósitos óseos por cáncer prostático atendidos en el programa oncológico del HMEADB.

Hipótesis nula

No existe concordancia entre los hallazgos por IRM con las secuencias de difusión y los valores de PSA en pacientes con depósitos óseos por cáncer prostático atendidos en el programa oncológico del HMEADB.

Diseño Metodológico.

Tipo de estudio

De acuerdo al método de investigación, el presente estudio es observacional, y según el nivel de profundidad del conocimiento es correlacional. De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista (2014), el tipo de estudio es no experimental. Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo. De acuerdo al período y secuencia del estudio, es de corte transversal. Y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es descriptivo (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

Área de estudio

Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, localizado en Managua, Nicaragua. En el servicio de oncología.

Universo

Todos los pacientes del programa de oncología con Cáncer de Próstata. El servicio actualmente cuenta con un total de 850.

Muestra

El tamaño de la muestra en el presente estudio, se corresponde con el criterio de censo de todos los pacientes disponibles para la población de estudio que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Total 13 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes que pertenezcan al programa de oncología del HMEADB con diagnóstico histopatológico de Ca de próstata.
- Pacientes con Ca de próstata en estadio IV con metástasis ósea.
- Pacientes que cumplan con el protocolo de estudios de imagen de resonancia y estudios de laboratorio (PSA).

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión.

Variables

- Patrón de restricción en difusión.
- PSA

Protocolo de adquisición

Se obtuvieron estudios de resonancia magnética de columna dorsal y lumbosacra realizados en un equipo Vantage Titan 3T, Toshiba. Secuencias ponderadas en T1, T2, T1 post contraste y difusión.

Método y técnica e instrumento de recolección de la información:

El método fue la observación. La técnica de revisión fue documental. Para obtener la información se elaboró una ficha de recolección por paciente que contempla los aspectos o variables en estudio extraído de los expedientes clínicos del HMEADB.

Fuente de información

Fue una fuente secundaria debido a que la información se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes.

Instrumento: Ficha de recolección.

Validación del instrumento

Se realizó por el autor y dos médicos radiólogos que trabajan en el área. Forma de recolección de la información: Una vez validado el instrumento, se procedió a recolectar los datos, no hay necesidad de brindar consentimiento informado a los pacientes.

Control de sesgos: En cuanto al sesgo de información se tomó en cuenta al especialista, cuando hubo dudas del diagnóstico. Cada ficha fue verificada por el tutor, los datos fueron introducidos en una base de datos.

Análisis de la información

Luego de recolectada toda la información en la ficha de recolección se diseñó en el programa SPSS versión 22.0, en una base de datos para procesarla. Los resultados se presentarán en tablas de frecuencia, el análisis será estratificado y se aplicarán pruebas estadísticas para cada variable.

Para la realización de las tablas y gráficos se utilizó el programa de Microsoft Excel 2010; en los que posteriormente serán editados e impresos, una vez obtenida la información en la base de datos se analizará en Microsoft Word.

Consideraciones éticas

El presente trabajo se realizó en el Hospital Militar Escuela Alejandro Dávila Bolaños con la autorización de las autoridades competentes de dicha unidad de salud. Dicha investigación se realizó con fines académicos e investigativos y en ella se mantuvo la confidencialidad de los pacientes sin daños a terceras personas. Los resultados de la investigación fueron reportados y entregados a los sujetos interesados con el fin de darle una posible solución a la temática en cuestión.

Operacionalización de las Variables

Objetivo	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
Describir las características sociodemográficas de la población a estudio.	Edad	Es el tiempo transcurrido (en años) desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de la entrevista	Referido por el paciente en los datos de filiación	<55 años 55-64 años 65-74 años 75-84 años >85 años
	Procedencia	Lugar o zona geográfica de donde actualmente reside o vive	Referido por el paciente en los datos de filiación	Urbana Rural
	Ocupación	Actividad laboral que desempeña de acuerdo a su conocimientos y habilidades	Referido por el paciente en los datos de filiación	Comerciante Médico Ninguna Agricultor
	Escolaridad	Ultimo año o curso alcanzado	Referido por el paciente en los datos de filiación	Analfabeto Primaria Secundaria Universitario
Identificar antecedentes patológicos y no patológicos de los pacientes con	Patologías de base	Existencia de una enfermedad crónica que predispone a	Referido por el paciente en los datos de filiación	HTA Crónica Diabetes Obesidad Epilepsia Asma

cáncer de próstata.		complicaciones a corto o largo plazo		
	Hábitos tóxicos	Conductas perjudiciales para la salud, que predisponen a una enfermedad aguda o crónica	Referido por el paciente en los datos de filiación	Fumar Tomar licor
Detallar tiempo de evolución, tipo histológico y cambios en los valores séricos de PSA de los pacientes con cáncer de próstata.	Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la realización del estudio	Expediente clínico	Un año Dos años Tres años Etc.
	Tipo histológico	Características histológicas que determinar el tipo de células implicadas en el proceso tumoral	Expediente clínico	Adenocarcinoma Otros
	Valores de PSA	Biomarcador molecular prostático específico que se eleva en condiciones neoplásicas	Expediente clínico	Reducción Aumento

Detallar protocolos de IRM utilizados, patrón de restricción, número y localización de depósitos secundarios en pacientes con cáncer de próstata.	Protocolo de IRM	Secuencia de imágenes ponderadas que estudian el comportamiento de los protones de Hidrógeno del tejido vivo para la obtención de imágenes.	Expediente clínico	T1 pre y post contraste T2 STIR Difusión FAT SAT
	Patrón de restricción	Grado de movimiento browniano de las partículas de agua en un voxel determinado	Expediente clínico	Si No
	Numero de depósitos secundarios	Cantidad en números absolutos de lesiones óseas de origen metastásico	Expediente clínico	Única Múltiple
	Localización de depósitos secundarios	Sitios anatómico específico donde se observa una determinada lesión	Expediente clínico	V. Torácica V. Lumbar V. Sacra Pelvis

<p>Analizar la correlación entre patrón de restricción en secuencias de difusión y valores de PSA como indicadores de actividad tumoral.</p>	<p>Índice de Kappa</p>	<p>Medida de concordancia en se basa en comparar la concordancia observada en un conjunto de datos</p>	<p>Realizado en SPSS</p>	<p><0 no hay acuerdo 0.0– 0.2 Insignificante 0.2 – 0.4 Bajo 0.4 – 0.6 Moderado 0.6 – 0.8 Bueno 0.8 – 1.0 Muy bueno</p>
--	------------------------	--	--------------------------	--

Resultados

Se analizaron un total de 13 casos de pacientes con metástasis ósea por cáncer prostático atendidos en la unidad de oncología, obteniendo los siguientes resultados:

Datos sociodemográficos

Más de la mitad de los pacientes son adultos mayores maduros, comprendidos entre el rango de edad entre 65 y 74 años (61.5%), seguido de los adultos mayores (23.1%). La media de edad fue de 70.7 ± 8.2 años, mediana de 70 años, moda de 70 años, edad mínima de 50 años y edad máxima de 86 años (Tabla 1).

Tabla 1

Grupos de edad, medidas de tendencia central y dispersión de la población estudiada

		N	%
Grupos de edad	Adulto joven(0-54 años)	1	7.7
	Adulto mayor joven (55-64 años)	0	0
	Adulto mayor maduro (65-74 años)	8	61.5
	Adulto mayor (75-84 años)	3	23.1
	Anciano (>85 años)	1	7.7
	Tendencia central y dispersión		
	Media		70.7
	Mediana		70
	Moda		70
	Mínimo		50
	Máximo		86
	Desviación estándar		8.2
Total		13	100

Fuente: ficha de recolección de datos (N=13).

Once son de procedencia urbana (84.6%) y dos de procedencia rural (15.4%). Tres de los pacientes eran comerciantes y tres estaban jubilados (23.1%), cuatro de ellos referían ninguna ocupación o estar jubilados (30.8%). De acuerdo a la escolaridad, seis

referían que había cursado hasta la educación secundaria (46.2%), tres habían cursado estudios primarios e igual cantidad referían estudios superiores (23.1%) (Tabla 2).

Tabla 2

Procedencia, ocupación y escolaridad de los pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa de oncología del HMEADB.

		N	%
Procedencia	Urbana	11	84.6
	Rural	2	15.4
Ocupación	Agricultor	1	7.7
	Comerciante	3	23.1
	Jubilado	4	30.8
	Medico	1	7.7
	Ninguna	4	30.8
Escolaridad	Analfabeta	1	7.7
	Primaria (C/I)	3	23.1
	Secundaria (C/I)	6	46.2
	Universitario (C/I)	3	23.1
	Total	13	100

Fuente: ficha de recolección de datos (N=13).

Antecedentes patológicos y no patológicos personales

Cinco pacientes eran hipertensos crónicos (31.3%) y Cuatro referían ser diabéticos (25%), en menor proporción: uno refería tener hábitos tóxicos (6.2%) al igual que uno de ellos era obeso (6.2%) (Tabla 3).

Tabla 3

Antecedentes patológicos y no patológicos de los pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa oncológico del HMEADB

	N*	%
HTA Crónica	5	31.3
Diabetes Mellitus	4	25.0
Obesidad	1	6.2
Hábitos tóxicos	1	6.2
Negados	5	31.3
Total	16	100

Fuente: ficha de recolección de datos (N=16).

** Cálculos realizados en base al total de patologías referidas por paciente.*

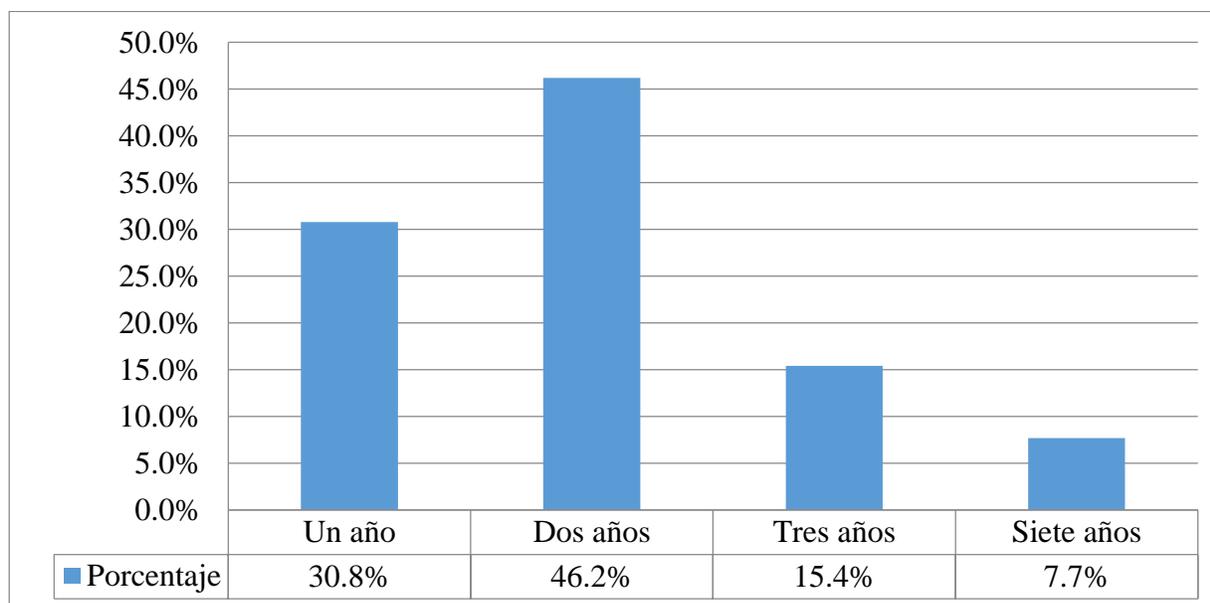
Cáncer prostático

La mayoría de los pacientes tenían poco tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento en que se realizó el estudio, cuatro pacientes tenían 1 año de padecerla (30.8%) y seis pacientes tenían 2 años de padecer la enfermedad (46.2%), dos tenían 3 años (15.4%) y uno tenía aproximadamente 7 años (7.7%) (Figura 1).

En cuanto al diagnóstico patológico, todos eran adenocarcinoma prostático (100%). En cuanto al PSA inicial y el de control realizado en el mismo período del estudio de imagen, se observa disminución de sus valores (Figura 2 y 3).

Figura 1

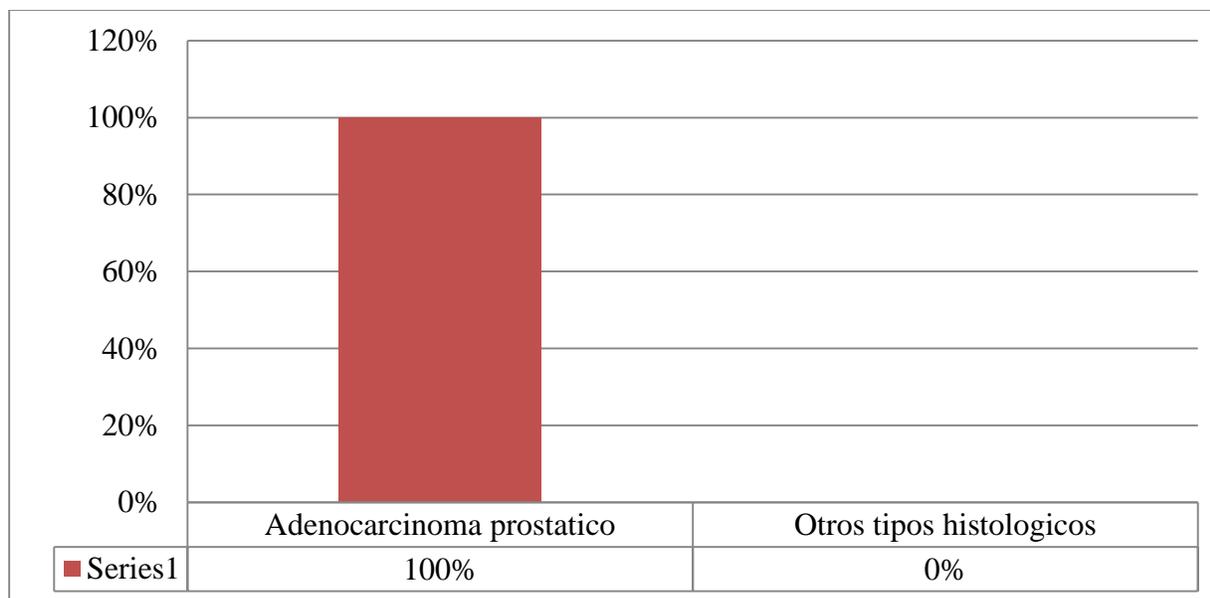
Tiempo de evolución en años, desde el diagnóstico de cáncer prostático hasta el momento del estudio en pacientes atendidos en el programa de oncología.



Fuente: ficha de recolección de datos (N=13).

Figura 2

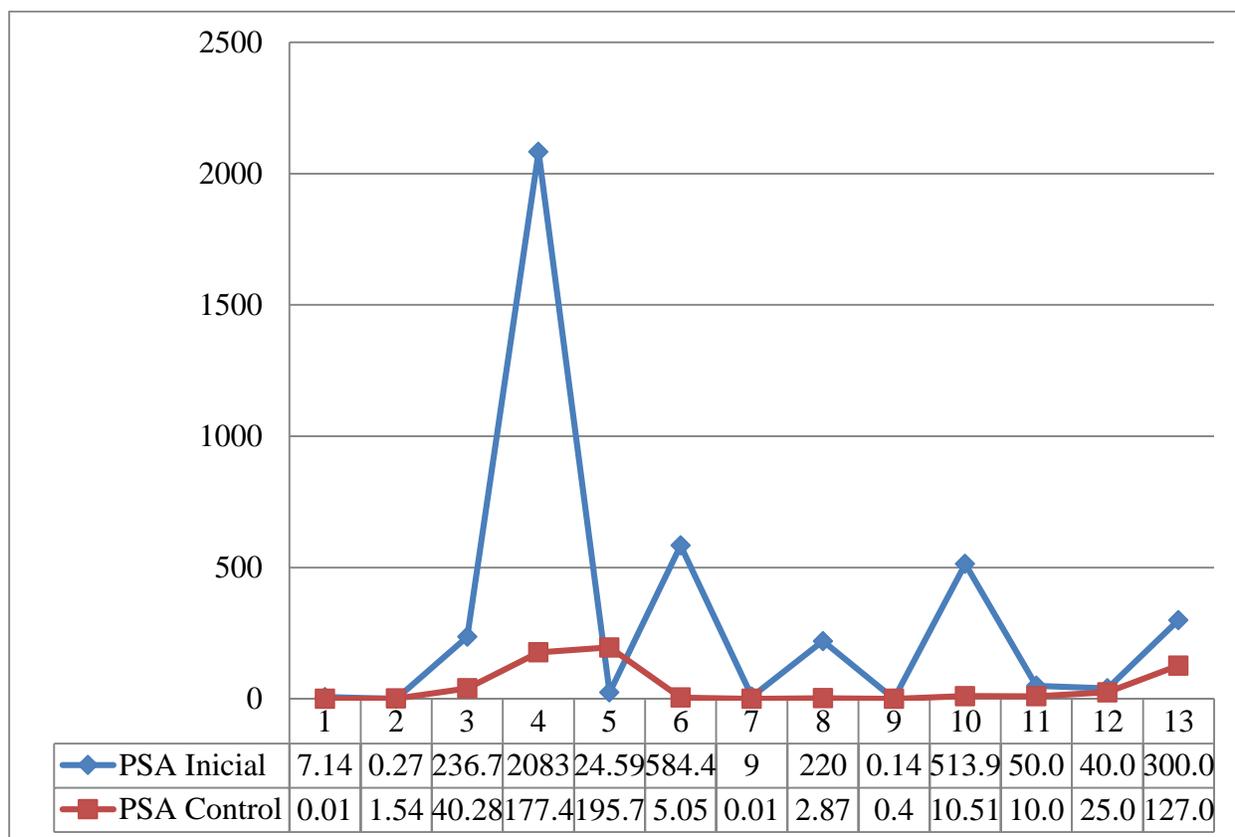
Tipo histológico del cáncer prostático en pacientes atendidos en el programa oncológico del HMEADB



Fuente: ficha de recolección de datos (N=13).

Figura 3

Comparación de los niveles de PSA inicial respecto a los controles en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa de oncología del HMEADB



Fuente: ficha de recolección de datos (N=13).

Resonancia magnética

En todos los pacientes (100%), el protocolo básico consistía en las secuencias T1 y T2 en cortes longitudinales, sagitales y axiales y Difusión. Las secuencias adicionales, fueron las secuencias STIR mas T1 post contraste en once casos (84.6%) y FAT SAT en dos casos (15.4%) (Tabla 4).

Al analizar las imágenes y determinar número y localización de los depósitos secundarios, en once pacientes se observaron múltiples depósitos secundarios (84.6%) y apenas en dos (15.4%) se encontró una imagen sugerente de depósito secundario. En doce casos las lesiones se localizaron en las vértebras lumbares (60.0%), en tres se

observaron a nivel de la pelvis (15.0%), en cuatro casos en las vértebras sacras (20.0%) y en un caso en las vértebras torácicas (5.0%) (Tabla 5).

Tabla 4

Protocolo de resonancia magnética utilizados para valorar depósitos secundarios en pacientes con cáncer de próstata

		N	%
Protocolo de base utilizado	T1 y T2, Difusión	13	100
	FAT SAT	2	15.4
Secuencias adicionales	STIR y T1 contrastado	11	84.6
	Total	13	100

Fuente: ficha de recolección de datos (N=13).

Tabla 5

Numero y localización de los depósitos secundarios en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa oncológico del HMEADB

		N	%
Numero de depósitos	Único	2	15.4
	Múltiples	11	84.6
	Total	13	100
Localización de los depósitos	Vértebras torácicas	1	5.0
	Vértebras lumbares	12	60.0
	Vertebras sacras	4	20.0
	Pelvis	3	15.0
	Total	20	100

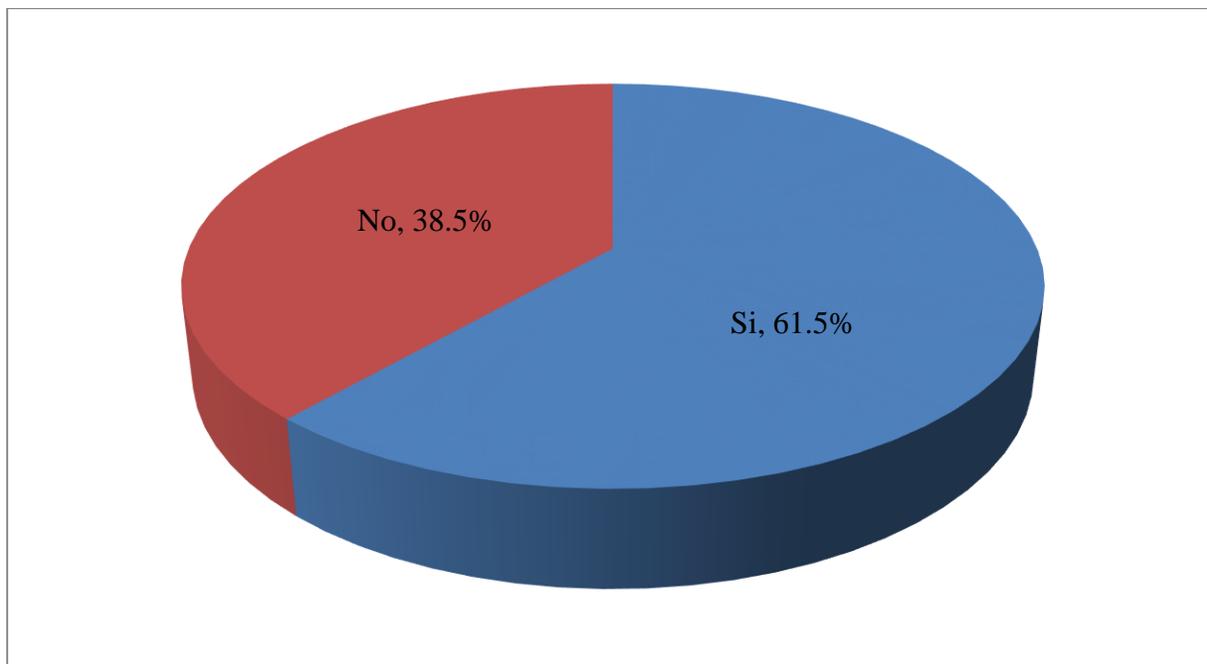
Fuente: ficha de recolección de datos.

Según el patrón de restricción de las lesiones, estudiadas en las secuencias de difusión, se observó que más de la mitad de los pacientes presentaban patrón de

restricción al momento del estudio (61.5%), que orienta a que las lesiones son activas (Figura 4).

Figura 4

Patrón de restricción en secuencias de difusión en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa de oncología del HMEADB



Fuente: ficha de recolección de datos (N=13).

Correlación entre estudio de imagen (IRM) y resultado de laboratorio (PSA)

Seis de los pacientes con patrón de restricción en la difusión, presentaron también valores alterados de PSA (75.0%), y dos con patrón de restricción en difusión presentaron valores normales de PSA (25.0%). De los cinco pacientes que no presentaban patrón de restricción en difusión, uno de ellos presentaba valores alterados de PSA (20.0%) y cuatro presentaban valores normales (80.0%) (Tabla 6).

Al calcular índice de concordancia de Kappa se obtuvo un valor de 0.53, el cual nos indica un moderado nivel de acuerdo entre ambas variables. En cuanto al Test exacto de Fisher, se obtuvo un nivel de significancia de 0.103, el cual afirma que no existe asociación entre ambos. La sensibilidad alcanzada para el PSA de control fue de 86% con una especificidad de 67%, valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo

negativo de 80%, aunque se obtiene una sensibilidad aceptable, observamos una especificidad cuestionable en el cual podemos inferir que existe un 33% de pacientes con lesiones activas con resultados de PSA normal. (Tabla 6).

Tabla 6

Correlación entre patrón de restricción en difusión y valores de PSA en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el programa oncológico del HMEADB

		N	Patrón de restricción		Total
			Si	No	
PSA de control	Alterado (>4 ng/ml)	% Dentro del Patrón de Restricción	75.0	20.0	53.8
		% del Total	30.0	10.0	40.0
		N	6	1	7
	Normal (0-4 ng/ml)	% Dentro del Patrón de Restricción	25.0	80.0	46.2
		% del Total	20.0	40.0	60.0
		N	2	4	6
Total	% Dentro del Patrón de Restricción	100	100	100	
	% del Total	50.0	50.0	100	
	N	8	5	13	
Medida de concordancia	Índice de Kappa	0.53			
	Nivel de confianza (95%)	0.207 – 1.00			
Medida de asociación	Test Exacto de Fisher	0.103			
Indicadores de Pruebas Diagnosticas	Sensibilidad	86%			
	Especificidad	67%			
	VPP	75%			
	VPN	80%			

Fuente: ficha de recolección de datos (N=13).

Discusión

Principales datos obtenidos

Más de la mitad (61.5%) de los pacientes son adultos mayores maduros, comprendidos entre el rango de edad entre 65 y 74 años (50.0%), seguido de los adultos mayores (23.1%). La media de edad fue de 70.7 ± 8.2 años, mediana de 70 años, moda de 70 años, edad mínima de 50 años y edad máxima de 86 años. La mayoría de procedencia urbana (84.6%). Tres de los pacientes eran comerciantes y tres estaban jubilados (23.1%). De acuerdo a la escolaridad, seis referían que había cursado hasta la educación secundaria (46.2%).

Cinco pacientes eran hipertensos crónicos (31.3%) y cuatro referían ser diabéticos (25%). La mayoría de los pacientes tenían poco tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento en que se realizó el estudio. En cuanto al diagnóstico patológico, todos eran adenocarcinoma prostático (100%). En cuanto al PSA inicial al diagnóstico y el de control al momento de estudio, persistió elevado, pero en menor cuantía.

Se observaron múltiples depósitos secundarios (84.6%), en su mayoría localizados a nivel lumbar (60%). En más de la mitad (61.5%) se observó patrón de restricción en difusión. El índice de concordancia de Kappa se obtuvo un valor de 0.53, el cual nos indica un moderado nivel de acuerdo entre ambas variables. En cuanto al Test exacto de Fisher, se obtuvo un nivel de significancia de 0.103, el cual afirma que no existe asociación entre ambos. La sensibilidad alcanzada para el PSA de control fue de 86% con una especificidad de 67%, valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 80%.

Limitaciones

La principal limitación es, la poca cantidad de pacientes que cuentan con un estudio de resonancia magnética para su valoración. Sería ideal que los pacientes con cáncer de próstata, cuenten con un estudio previo al tratamiento y otros de seguimiento de la mano con el conteo de PSA para valorar la respuesta al tratamiento y su actividad tumoral. Lo que permitiría un mejor manejo y seguimiento del paciente oncológico.

Relación con los resultados obtenidos en otros estudios

Reischauer, en su estudio determinó que su muestra estaba conformada por nueve hombres sin tratamiento previo (edad media, 73 años; rango, 66-86 años) con metástasis en el hueso pélvico. Las imágenes incluyeron una secuencia de imágenes DW MR, niveles séricos de PSA y medidas de ADCs de cada metástasis se midieron en el tiempo. Dentro de los resultados obtenidos los niveles séricos de PSA disminuyeron en más del 90% durante terapia. Los promedios de ADCs de metástasis aumentaron significativamente en 1 (P, .001), 2 (P = .002) y 3 (P = .011) meses después de la terapia en comparación con los valores previos al tratamiento. Se valora que tan sensible es el estudio de imagen con el marcador tumoral. Al igual que en el presente estudio donde ambos se correlacionan. (Carolin Reischauer, 2010).

Los hallazgos obtenidos por Difusión y valores de PSA establecen una moderada concordancia para detectar lesiones metastásicas activas. Al igual que un estudio realizado en 2016, Sungmin, W; Sang Youn, K; Seung Hyup, K y Jeong Yeon, C, en el Centro de Investigación Médica de la Universidad Nacional de Seúl, Corea; donde el rendimiento diagnóstico de la resonancia magnética fue el siguiente: sensibilidad, 95,2%; especificidad, 99-100%; valor predictivo positivo, 86,9-100%; valor predictivo negativo, 99,7%. El rendimiento diagnóstico de la IRM de próstata de rutina para identificar metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado fue excelente.

Pérez López, R. Se incluyeron 21 pacientes, de esos, seis fueron respondedores a olaparib, Los incrementos en la mediana de ADC se asociaron con un aumento probabilidades de respuesta (razón de probabilidades OR de 1,08; intervalo de confianza del 95% [CI]: 1,00- 1,15; P = .04). Al evaluar cinco lesiones diana (metástasis óseas) una disminución de volumen total de difusión se asoció con respuesta (odds ratio para aumento de volumen 0,89; IC 95%: 0,80-0,99; P = 0,037). En el presente estudio no es posible evaluar la secuencia temporal de la evolución del tratamiento sin embargo, los

valores de control de PSA muestran adecuada correlación con la difusión para valorar actividad tumoral (Kappa=0.40). (Raquel Perez Lopez, 2016)

Conclusiones

1. El 61.5% de los pacientes son adultos mayores maduros, la media de edad fue de 70.7 ± 8.2 años. El 84.6% son de procedencia urbana. El 23.1% son comerciantes y jubilados. El 46.2% posee educación secundaria.
2. El 31.3% son hipertensos crónicos y el 25% son diabéticos; el 6.2% referían tener hábitos tóxicos.
3. La mayoría de los pacientes tenían 1 (30.8%) a 2 años (46.2%) desde el diagnóstico hasta el momento del estudio. El 100% de los diagnósticos patológicos correspondían con adenocarcinoma prostático (100%). El PSA de control, mostro disminución de sus valores en la mayoría de los casos, excepto en uno que presento aumento en relación a su conteo inicial.
4. En todos los pacientes (100%), el protocolo básico consistía en T1, T2 y Difusión. Las secuencias adicionales, fueron las secuencias STIR mas T1 post contraste (84.6%) y FAT SAT (15.4%). En el 84.6% de los pacientes se observaron múltiples depósitos secundarios. En el 60%, las lesiones se localizaron a nivel lumbar. Se observó patrón de restricción en el 75 % de los casos.
5. Al evaluar IRM vs PSA, el 75% de los que presentaban restricción en difusión también presentaron valores alterados de PSA. El índice de concordancia de Kappa fue de 0.53, que indica un moderado nivel de acuerdo. El Test exacto de Fisher, reportó un nivel de significancia de 0.103, el cual afirma que no existe asociación entre ambos. La sensibilidad del PSA de control fue de 86%, especificidad de 67%, VPP de 75% y VPN de 80%.

Recomendaciones

- Fomentar en los pacientes la asistencia puntual a los controles médicos.
- Ampliar la muestra en próximos proyectos de investigación para aumentar la significancia estadística.
- Gestionar realización de resonancias magnéticas de columna y pelvis previo al inicio y posterior al tratamiento para valorar respuesta.
- Estandarizar la medición del valor de ADC en el protocolo de resonancias de columna y pelvis para medir la respuesta de manera más objetiva.

Bibliografía

- Andreia Vasconcellos Faria, e. a. (2018). Caracterización de las microestructuras del cancer de próstata con imagen ponderada por difusión. *Frontiers in Oncology*, 8(26), 1-8. doi:10.3389/fonc.2018.00026
- Carolin Reischauer, e. a. (2010). Metástasis óseas de la próstata. Evaluación de la respuesta al tratamiento usando imagen ponderada por difusión y mapas de ADC. *Radiology*, 257(2), 523-531.
- Carolin Reischauer, et al. (2016). Detección de resistencia antiandrogénica usando imagen ponderada por difusión en las metástasis óseas en cáncer de próstata. *Imagen por resonancia*, 43, 1407-1416. doi:10.1002/jmri.25102
- Carolina Reischauer, e. a. (2018). Análisis de losn mapas de ADC para la evaluación de la respuesta al tratamietno en metástasis óseas de cancer de próstata. *European Journal of Radiology*, 101, 184-190. doi:10.1016/j.ejrad.2018.02.024
- Farré, X. (2017). Nueva clasificación del cáncer de próstata basada en grupos pronosticos. *Revista Cubana de Urología* , 6(1).
- García, J. (2014). Rendimiento diagnóstico de la gammagrafía ósea y la PET/TAC para metástasis oseas de ca de prostata. *Revista española de medicina nuclear* , 3.
- López, A. I. (2017). Actualización sobre cáncer de próstata. *Scielo*, 21.
- Luna , A., Vilanova, J., & Alcalá, L. (2015). RM de cuerpo entero en la detección precoz de las metástasis óseas y su indicación frente a la gammagrafía ósea y otras técnicas de imagen. *Nuevas técnicas de imagen diagnosticas en el Ca de próstata.*, 68(3), 371-390.
- Messiou, C., Collins, D., Giles, S., de Bono, J., Bianchini, D., & de Souza, N. (2011). Assessing response in bone metastases in prostate cancer with diffusion weighted MRI. *European Society of Radiology*, 21, 2169-2177.
- MINSA-Nicaragua. (2010). Norma y Protocolo para el abordaje del Cáncer de Próstata. *MINSA*, 1-50.
- Organizacion Panamericana de la Salud. (2014). Prevención y control de enfermedades, análisis de salud. *OPS*, 20(3), 2-12.

- Raquel Perez Lopez, e. a. (2016). Imágenes ponderada por difusión como biomarcador para evaluar la respuesta al tratamiento de las lesiones metastásicas óseas en el cáncer de próstata. *Radiology*, 1-10.
- Rawla, P. (2019). Epidemiología del cáncer de próstata. *World Journal of oncology*, 63-89.
- Sotelo-Martínez. (2014;). Cáncer de próstata: guía radiológica. *Anales de Radiología México*, 13:230-24.
- Sungmin, W., Sang Youn, K., Seung Hyup, K., & JeongYeon, C. (2016). Identification of Bone Metastasis With Routine Prostate MRI: A Study of Patients With Newly Diagnosed Prostate Cancer. *AJR (American Journal of Radiology)*, 206, 1156-1163.

Anexos

Ficha de recolección de datos

Hallazgos imagenológicos de difusión en comparación con el PSA para evaluar la actividad tumoral en pacientes con metástasis ósea por cáncer de próstata del programa de oncología del HMEADB.

Período de Abril 2019 – Abril 2020.

I. Datos sociodemográficos

ID: _____: Fecha: ____/____/____. Edad: ____ años.

Procedencia: Urbano Rural

Ocupación: _____.

Escolaridad: Analfabeto Primaria (C/I)
 Secundaria (C/I) Universitario (C/I)

II. Antecedentes patológicos y no patológicos

HTA Crónica Diabetes Epilepsia

Obesidad Hábitos tóxicos

Otros, ¿Especifique?: _____.

III. Cáncer prostático

Fecha del diagnóstico: ____/____/____.

Tiempo de evolución: _____ (meses/años).

Diagnostico patológico: _____.

Valores de PSA: inicial: _____ (ng/ml). Control: _____ (ng/ml).

