

Proyección de imagen espectroscópica de la resonancia magnética en la evaluación diagnóstica del cáncer de la próstata

José Arturo Rodríguez Rivera,* Carlos Ramírez Aldrete,** Guillermo Ramos Ochoa,*** Rodolfo Rivas Gómez*

RESUMEN

La proyección de imagen espectroscópica de la resonancia magnética (MRSI) es un método no invasivo para detectar los marcadores moleculares pequeños (históricamente los metabolitos colina y citrato) dentro del citosol y de los espacios extracelulares de la próstata, conjuntamente con proyecciones de imágenes anatómicas de alta resolución que permiten diagnosticar y estatificar a aquellos cánceres de la próstata de difícil diagnóstico, así como conocer su extensión extracapsular y su agresividad. **Objetivo.** Demostrar si la imagen de espectroscopia de la resonancia magnética permite diagnosticar aquellos cánceres de la próstata “ocultos”, que se han escapado a la biopsia transrectal guiada por ultrasonido. **Material y método.** De febrero a septiembre del 2004 fueron evaluados 22 pacientes con elevaciones repetidas y consecutivas del antígeno prostático específico que habían sido sometidos, al menos en dos ocasiones, a biopsias transrectales de próstata guiadas por ultrasonido, mínimo 10 muestras, y cuyo resultado histológico era negativo a malignidad. **Resultado.** Con la aplicación de espectroscopia y resonancia magnética por vía transrectal de próstata se encontró en cuatro pacientes disminución de la colina y elevación del citrato en al menos alguna zona de la glándula prostática, la biopsia tomada directamente de dicha área demostró adenocarcinoma de la próstata en estos pacientes. Los restantes 18 pacientes encontraron niveles normales de los marcadores moleculares y las biopsias tomadas de las áreas “sospechosas” por imagen de resonancia, únicamente, resultaron negativas para cáncer. **Discusión.** Los estudios recientes han indicado que la información metabólica proporcionada por la imagen espectroscópica en la resonancia magnética (MRSI) combinado con la información anatómica resultante de la resonancia magnética (MRI) puede mejorar perceptiblemente el diagnóstico, grado de localización y cantidad de cáncer dentro de la próstata, así como extensión extracapsular y la agresividad del tumor. **Conclusión.** Los estudios clínicos de la MRSI demuestran que es un método no invasor, único, por el cual se puede estudiar el metabolismo y la anatomía celulares de la próstata. Esta tecnología tiene el potencial de definir el volumen del tumor con proyección de imagen funcional o metabólica, mejorando nuestra comprensión de la agresividad del cáncer. La imagen de MRI

* Servicio de Urología Hospital General de Occidente, ** Núcleo Diagnóstico CARE, *** Hospital de la Santísima Trinidad. Guadalajara, Jalisco, México.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José Arturo Rodríguez Rivera

Servicio de Urología Hospital General de Occidente.

combinada con MRSI han demostrado ya un potencial para el diagnóstico, la estadificación y la planeación de tratamiento para los pacientes con cáncer de la próstata. Los estudios adicionales revelarán los aspectos positivos y los desafíos clínicos de la imagen espectroscópica de la resonancia magnética.

Palabras clave: Resonancia magnética, espectroscopia, cáncer de próstata.

ABSTRACT

*Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (MRSI) provides a noninvasive method of detecting small molecular markers (historically the metabolites choline and citrate) within the cytosol and extracellular spaces of the prostate, and is performed in conjunction with high-resolution anatomic imaging provided by Magnetic Resonance Imaging (MRI) can significantly improve the assessment of cancer location and extent within the prostate, extracapsular spread and cancer aggressiveness. **Objective.** To demonstrate if the image of spectroscopy of the magnetic resonance allows to diagnose those prostatic cancer "hidden", that have escaped to the transrectal ultrasound biopsy. **Material and method.** From February to September of the 2004, 22 male patients with repeated and consecutive elevations of the specific prostate antigen that had been put under, in two occasions evaluated themselves at least, transrectal biopsies of prostate guided by ultrasound, minimum 10 samples, and whose histology results were negative to malignancy. **Results.** With the application of spectroscopy and magnetic resonance by transrectal coil, we demonstrated prostate diminution of the choline and elevation of the citrate in at least one periphery zone of the prostate gland in 4 patients, the biopsy taken directly from this area demonstrated adenocarcinoma of the prostate in these patients. The other 18 patients found normal levels of the molecular markers and the biopsies taken from "the suspicious" areas by resonance image, solely, were negative for cancer. **Discussion.** The recent studies have indicated that the metabolic information provided by MRSI combined with the anatomical information provided by magnetic resonance (MRI) can perceptibly improve the diagnosis, degree of location and amount of cancer within the prostate, as well as the extracapsular extension, and the aggressiveness of the tumor. **Conclusion.** The clinical studies of the MRSI demonstrate that it is a non invasive method, by which it is possible to be studied the cellular metabolism and the anatomy of the prostate. This technology has the potential to define the volume of the tumor with projection of functional of metabolic image, improving our understanding of the aggressiveness of the cancer. The image of MRI combined with MRSI has demonstrated a potential already for diagnose, the staging, and to planning the treatment for patients with prostatic cancer. The additional studies will reveal the positive aspects and the clinical challenges of the spectroscopic image of the magnetic resonance.*

Key words: Magnetic resonance, spectroscopy, prostatic cancer.

INTRODUCCIÓN

El manejo de los estadios tempranos de cáncer de próstata es controversial porque todavía no podemos distinguir a los pacientes con una enfermedad indolente e incidental de aquellos con enfermedad progresiva que afecta la vida. Asimismo, elaborar el diagnóstico de cáncer de próstata en aquellos pacientes con elevaciones incipientes del antígeno prostático específico que se han llevado a varias series de biopsias las

cuales han resultado negativas, es un problema por resolver. Los métodos actuales de evaluación de un paciente sospechoso de cáncer incluyen tacto rectal, antígeno prostático específico, eco-sonograma transrectal con biopsias sextantes, el número promedio de éstas es actualmente de 10, las limitaciones de estos métodos parecen cambiar con el desarrollo de la resonancia magnética (MRI) y una modalidad adicional que es la imagen por espectroscopia de resonancia magnética (MRSI).¹

Las aplicaciones de la combinación de MRI y MRSI se han expandido en los últimos 10 años y han llegado al punto de robustecer la significancia clínica de su uso. La imagen por espectroscopia de la resonancia magnética extiende la evaluación prostática más allá del campo morfológico incursionando en el fisiopatológico a través de la detección de los metabolitos celulares. La información anatómica y metabólica en forma combinada nos permite precisar el diagnóstico, localización, extensión y agresividad del cáncer de próstata (CaP) y también nos ayuda a conocer estos parámetros en el postratamiento. La MRSI es una gran promesa en la detección de cánceres de difícil diagnóstico y ha demostrado la habilidad para mejorar los planes terapéuticos de cada paciente en forma individual.²

El objetivo de esta presentación es describir los aspectos prácticos técnicos del MRSI en el diagnóstico y localización de cáncer de próstata, en la literatura se ha evaluado su valor en estadificación, planeación de tratamiento y el seguimiento postratamiento de pacientes con cáncer de próstata. La diferencia fundamental de los estudios de resonancia magnética, en especial la espectroscopia, es el poder realizar no únicamente un estudio de imagen que nos permita conocer las estructuras anatómicas, sino que nos facilite conocer en forma dinámica la fisiología y fisiopatología de las células prostáticas, al encontrar y demostrar con este método el metabolismo tisular alterado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisa una serie de 22 pacientes que de febrero a septiembre del 2004 fueron evaluados por elevaciones repetidas y consecutivas del antígeno prostático específico que habían sido sometidos, al menos en dos ocasiones, a biopsias transrectales de próstata guiadas por ultrasonido, mínimo 10 muestras, y cuyo resultado histológico era negativo a malignidad, hacemos énfasis en los cambios metabólicos encontrados en cuatro de estos pacientes y que al biopsiar el tejido alterado se demostró cáncer en el tejido prostático, los restante 18 pacientes tenían metabolismo tisular prostático dentro de los rangos de la normalidad

en el estudio MRSI y las biopsias tomadas de las áreas “sospechosas” por imagen de resonancia, resultaron negativas para malignidad (*Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7*).

RESULTADOS

Aspectos técnicos del MRSI

La imagen de resonancia magnética usa campos magnéticos fuertes para inducir rotación con cohesión de los protones de hidrógeno y luego aplica pulsos de radiofrecuencia que generan un mapa de la intensidad de la señal del protón por su localización espacial. La intensidad de la señal de todos los protones de hidrógeno está combinada aunque las señales de los protones de hidrógeno de las diversas moléculas tienen leves diferencias en su frecuencia (una propiedad conocida como cambio químico), la espectroscopia es una forma avanzada de imagen de resonancia magnética que explota este cambio químico para producir un mapa de señales de intensidad contra las señales de frecuencia (un espectro) y su localización espacial. Los ejes “X” y “Y” del trazo espectral de cada caja individual (entendiendo como caja el espacio tridimensional que se ha focalizado en la MRSI) representa la frecuencia y la intensidad, respectivamente. Por consenso, el eje X es considerado como la parte baja de la frecuen-

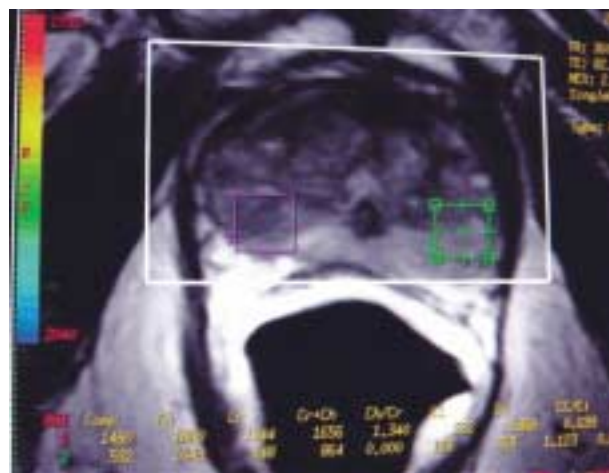


Figura 1. Imagen de resonancia donde se aprecian zonas hipodensas en área de la periferia prostática, se realizó espectroscopia de ambas “cajas”.

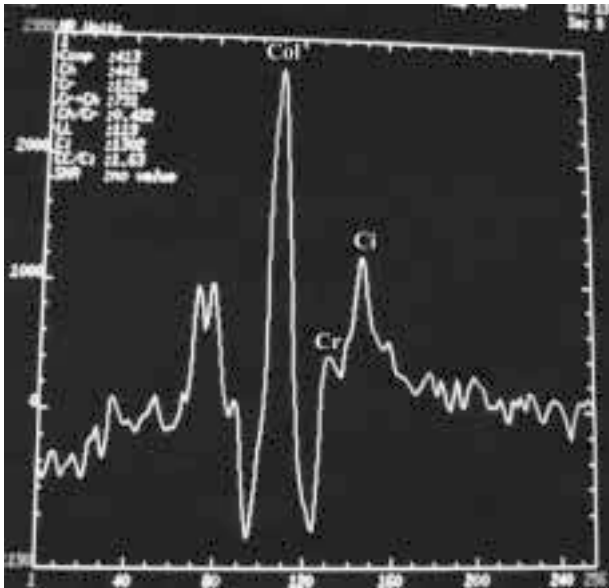


Figura 2. Imagen espectroscópica de ambas cajas de la figura 1, podemos apreciar elevación en los niveles de colina (Col) y disminución de creatina (Cr) y el citrato (Ci).



Figura 3. La “caja” espectroscópica de la derecha muestra una gran zona periférica hipodensa en la resonancia magnética.

cia de cambio en relación con el agua expresada en partes por millón (este denominador ajusta la fuerza del campo magnético para que así las unidades del eje X sean corregidas sin relación con el tipo de escáner MRI usado). Las sustancias químicas con mayor grado de cambio se pegan

después hacia la izquierda del eje y los de menor grado de cambio se pegan a la derecha del mismo para dar un espectro tridimensional.³

Los picos metabólicos relevantes en la espectroscopia prostática son la colina, la creatina y el

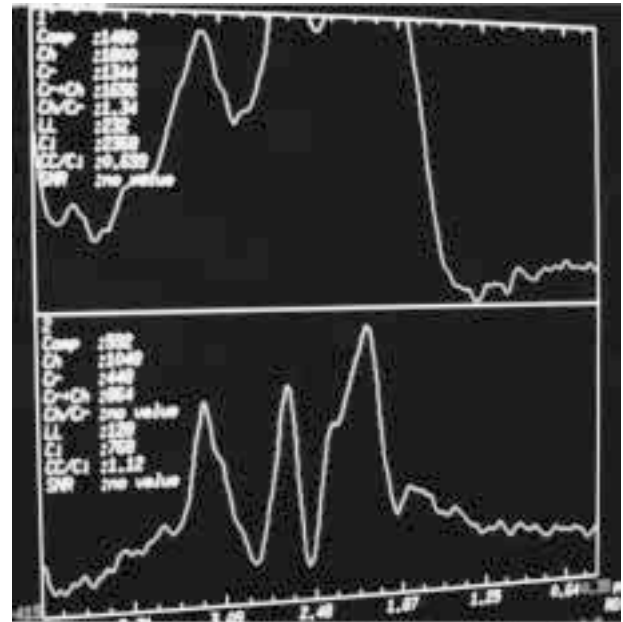


Figura 4. Imagen espectroscópica de la “caja” de la derecha de la resonancia de la figura 3, con metabolismo tisular prostático muy alterado, el cual correlacionó con un grado histológico de Gleason de 8 (5 más 3).

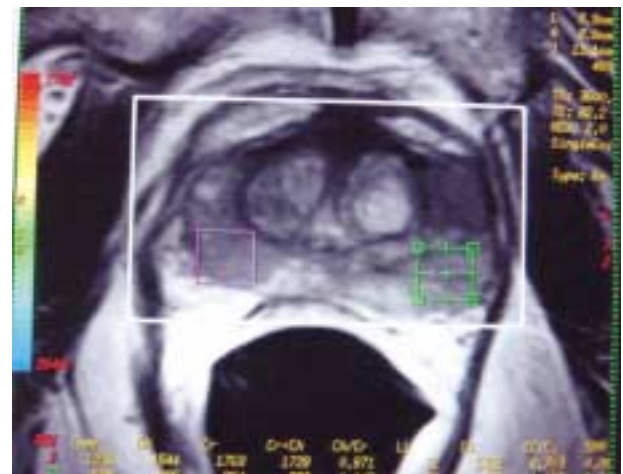


Figura 5. Zonas con discreta hipodensidad periférica en la imagen de resonancia magnética.

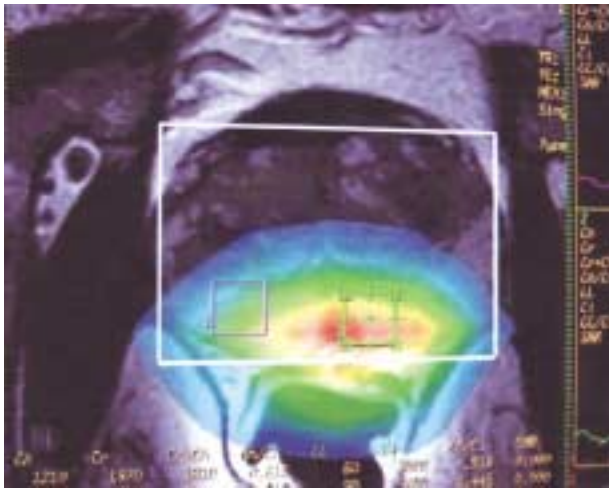


Figura 6. Las imágenes de color se superponen sin dar un patrón de alteración.

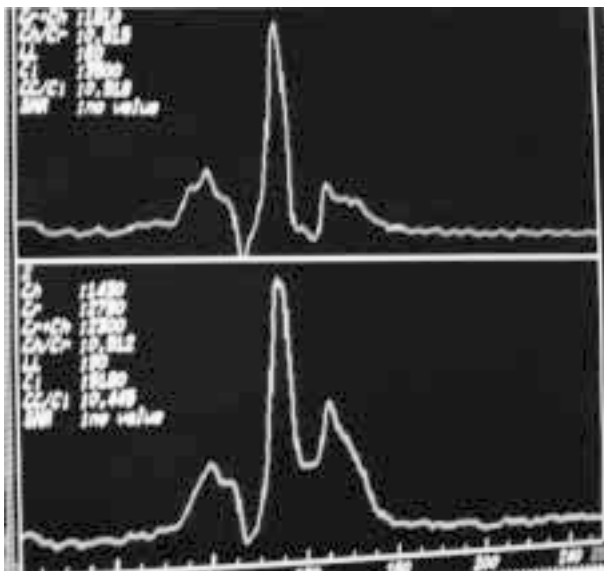


Figura 7. Espectroscopia del paciente de las figuras 5 y 6 donde se aprecia un patrón metabólico normal.

citrato, los cuales aparecen en “cambios” de aproximadamente 3.2, 3.0 y 2.0 partes por millón (Figura 8). La investigación ha mostrado que el cáncer de próstata se caracteriza, en la espectroscopia, por un incremento en la colina (un constituyente de la membrana celular normal, el cual se eleva en muchos tumores) y/o un citrato reducido (constituyente normal del tejido prostático) (Figu-

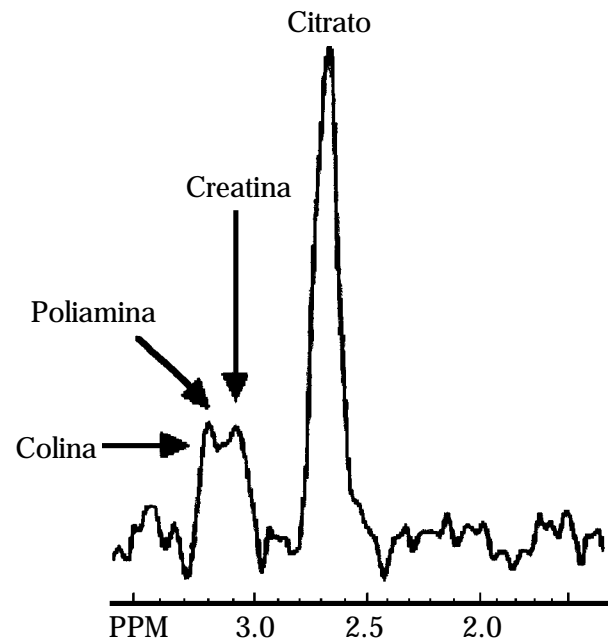


Figura 8. Trazo espectral en la resonancia magnética obtenido de la zona periférica de una próstata con tejido normal.

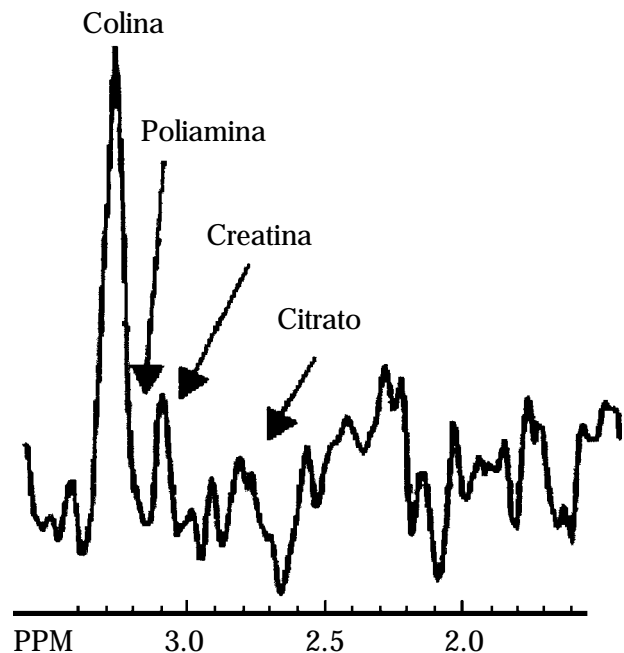


Figura 9. Trazo espectral en la resonancia magnética en un cáncer de próstata que la biopsia resultó en Gleason de 7 en la zona periférica, los cambios metabólicos incluyen la elevación de la colina con disminución de poliaminas, citrato y creatina.

ra 9). El ratio de colina y creatina a citrato en los sextantes del tejido prostático normal ha sido establecido en 0.22 ± 0.13 . La creatina se incluye con la colina porque los picos espectrales de estos dos componentes a menudo se superponen y pueden ser inseparables, la inclusión de la creatina en este ratio no se considera un recurso potencial de error dado que la creatina aparece como un remanente de nivel constante tanto en tejido prostático sano como en el canceroso.^{4,5}

El eje Y carece de unidades absolutas, cada espectro se deriva de un pequeño volumen de tejido que se conoce como la “caja”. Algunos mecanismos han sido desarrollados para superponer la información espectral de las cajas en las imágenes anatómicas correspondientes incluido en el código del enrejado o malla (Figura 10) y las superposiciones del color. El ratio de colina y creatina al citrato se relaciona bien con el grado de Gleason del tumor (Figura 11), ninguna otra modalidad de imagen nos puede proporcionar una evaluación directa de la agresividad del tumor. El uso de MRSI para detectar el metabolismo tumoral está conceptualmente apareciendo y en

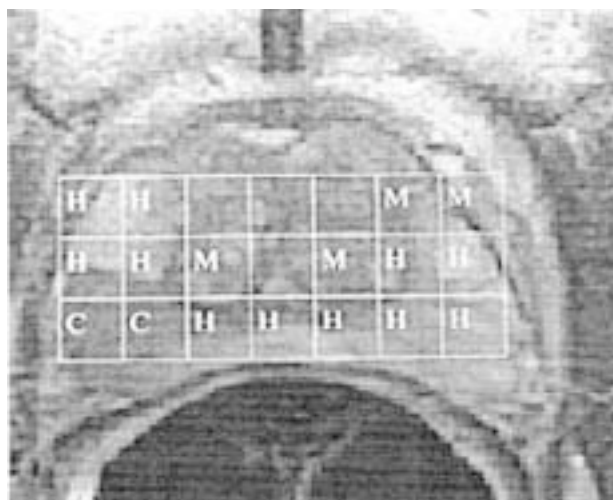


Figura 10. Enrejado o malla que corresponde con las imágenes anatómicas desde donde la información espectral de la resonancia en T2 nos permite marcar las zonas con alteraciones metabólicas, así C es cáncer, H es tejido sano y M son áreas con metabolismo alterado, pero sin neoplasia en la biopsia.

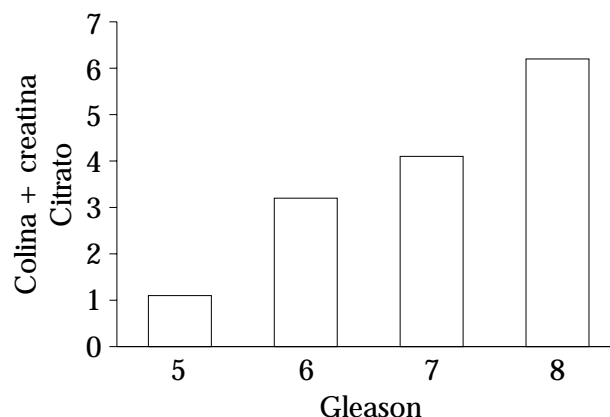


Figura 11. Relación entre el ratio de colina más creatina y niveles de citrato en relación con el grado histológico de Gleason en la biopsia. Los tumores más agresivos con mayor puntaje de Gleason muestran una anomalía metabólica mayor.

la neuroimagen el término de “biopsia virtual” ha sido acuñado para referirse a la habilidad del MRSI de proveer una caracterización tisular de los tumores cerebrales. Tal terminología optimista podría no ser apropiada en el MRSI prostático, ya que se encuentra restringido por obstáculos técnicos y el número pequeño de estudios que validen esta terminología. Alguno de los retos técnicos para obtener espectros de resonancia magnética de la próstata podrían ser el considerar toda la resolución requerida en los ejes X y Y. El giro de los protones de citrato es justo 2.6 MHz por Tesla menos que los protones de agua, los cuales tienen una frecuencia de 42.6 MHz por Tesla, la concentración detectada de metabolitos por MRSI es uno a 10 mM, lo cual es cerca de 10,000 a 100,000 veces menos que la concentración molar de los protones de agua, por ésta y otras razones los volúmenes de muestra posibles que pueden ser interrogados con la tecnología actual de MRSI son pequeños y las cajas relativamente largas. Por ejemplo, con nuestro protocolo estándar endorrectal del tamaño de la caja es de 0.34 cc, por lo que un tumor esférico deberá tener al menos 0.66 cc de tamaño para llenar completamente nuestra caja asumiendo que en el escenario ideal el tumor y la caja tuvieran el mismo centro geométrico, de otra forma el llenado in-

completo de la caja por el tumor puede resultar en un artefacto parcial de volumen.

MRI y MRSI pueden ser realizados en un estudio único combinado que toma un total de 60 minutos, un dispositivo endorrectal es esencial para realizar la espectroscopia y ha mostrado que mejora el resultado del componente de MRI. Se requiere de un software especial para realizar MRSI el cual está actualmente disponible, incluso con una opción de mejora (up grade), a través del sistema médico de General Electric, aunque otras compañías están desarrollando mejoras similares del MRSI y se podrá disponer de ellas en un futuro próximo.

El papel de MRI y MRSI en la detección de cáncer de próstata

Los hallazgos de la MRI en el cáncer de próstata fueron descritos a inicios de los 80, los reportes iniciales eran poco precisos y no se describía adecuadamente la apariencia que tenía el cáncer prostático en la resonancia, esto era entendible por las limitaciones en la resolución espacial y de contraste de la tecnología de MRI disponible en ese tiempo, con la investigación futura se ha establecido que el cáncer de próstata se caracteriza por una señal isointensa en T1 e hipointensa en T2, cuando normalmente es una señal hiperintensa en la zona periférica. Sin embargo, la presencia de una señal de intensidad en T2 baja en la zona periférica tiene una sensibilidad limitada porque algunos tumores son isointensos. Los hallazgos son también de especificidad limitada porque existen otras causas de intensidad de señal baja en la zona periférica como son la hemorragia, prostatitis, cicatrices, efectos de la radioterapia, criocirugía y hormonoterapia.⁶

Sólo pocos estudios han investigado la precisión del MRI en el diagnóstico del cáncer de próstata, ya que generalmente este estudio se guarda para la estadificación cuando la biopsia ha mostrado el cáncer. En un estudio de 33 pacientes con una elevación del APE y al menos una biopsia sextante negativa antes del MRI, dos lectores del MRI interpretaron como riesgo de malignidad baja, intermedia o alta, las biopsias repetidas demostraron el cáncer en uno de 18 casos de baja probabilidad en uno de ocho de probabilidad intermedia y en cinco

de siete de probabilidad alta.⁷ Un estudio reciente en 38 pacientes con biopsia previa negativa encontró a 12 con posibilidad positiva de cáncer en el MRI, lo que demostró una sensibilidad de 83% y un valor predictivo positivo de 50%; estos resultados sugieren que el MRI puede ser usado en aquellos pacientes que tengan probabilidad de cáncer para poder así realizar una nueva biopsia.⁸ El beneficio potencial del MRSI para incrementar la sensibilidad y especificidad no ha sido reportado, pero basado en los resultados de la localización tumoral uno podría esperar un impacto positivo que reducirían los falsos positivos y falsos negativos del MRSI solo.

El papel que esta jugando MRI y MRSI en la localización del cáncer de próstata cuando éste ya ha sido diagnosticado está permitiendo tener un pronóstico para estos pacientes y permitiendo tomar decisiones con base en la información obtenida por estos estudios.

Así, el papel que estos dos estudios juegan en la estadificación, en la planeación y en el seguimiento postratamiento sean los que más se usen en un futuro inmediato.

DISCUSIÓN

La indicación primaria actual para el uso de MRI y MRSI en cáncer de próstata es en la evaluación de hombres con cáncer de reciente diagnóstico y riesgo moderado/alto de extensión extracapsular, lo que permitirá determinar si este sujeto es candidato a cirugía o radioterapia. Su uso en el diagnóstico del cáncer de próstata está bajo investigación para definir su rol en forma completa. Las áreas de interés, con investigación activa, incluyen la localización volumétrica del cáncer, los hallazgos en vivo de campos con alta fuerza (3 Tesla, *in vitro* los hallazgos son de 7 a 11 Tesla), nuevos marcadores espectroscópicos como son las poliaminas y la espermina, así como el uso de la resonancia para la toma de biopsias y la decisión terapéutica.

CONCLUSIÓN

La imagen espectroscópica en la resonancia magnética es una técnica relativamente nueva y

de una implementación exitosa, que nos facilita realizar una evaluación anatómica y metabólica del cáncer prostático y nos permite conocer la agresividad y el estadio. Esta tecnología se encuentra en evolución y continúa avanzando en la eficiencia, por lo que se espera que su uso sea cada vez mayor.

REFERENCIAS

1. Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. *J Urol* 2003; 170(6): S69-76.
2. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, Swanson MG, Yu KK, Hiricak H. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(1): 115-38 VIII-IX.
3. Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16(4): 451-63.
4. Kurhanewicz J, Swanson MG, Wood PJ, Vigneron DB. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging: Improved patient selection and potential for metabolic intermediate endpoints in prostate cancer chemoprevention trials. *Urology* 2001; 57(4 Suppl. 1): 124-8.
5. Roach M 3rd, Kurhanewicz J, Carroll P. Spectroscopy in prostate cancer: hope or hype? *Oncology (Huntingt)* 2001; 15(11): 1399-410. Discussion 1415-6, 1418.
6. Rajesh A, Coakley FV. MR imaging and MR spectroscopic imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004; 12(3): 557-79, VII.
7. Perrotti M, Han KR, Epstein RE, Kennedy EC, Rabbani F, Badani K, et al. Prospective evaluation of endorectal magnetic resonance imaging to detect tumor foci in men with prior negative prostatic biopsy: a pilot study. *J Urol* 1999; 162: 1314.
8. Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US guided quadrant of sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology* 2002; 224: 701.