

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

Título del Trabajo de Titulación

**Malignidad prostática en RM multi-paramétrica en pacientes mestizos
ecuatorianos**

Nombre del autor

Manuel Jose del Río Vanegas

**Dr. Fabricio González-Andrade
Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito
para la obtención del título de Especialista en Imagenología

Quito, 10 de Agosto del 2022

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Malignidad prostática en RM multi-paramétrica en pacientes mestizos
ecuatorianos

Manuel Jose del Río Vanegas

Nombre del Director del Programa: Verónica Espinoza Arregui
Título académico: Directora
Director del programa de: Especialización en Imagenología

Nombre del Decano del colegio Académico: **Edison Iván Cevallos Miranda**
Título académico: Director Académico
Decano del Colegio: Escuela de Especialidades Médicas

Nombre del Decano del Colegio de Posgrados: Hugo Burgos Yánez
Título académico: Decano Colegio de Posgrados

Quito, Agosto 2022

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombre del estudiante: Manuel del Río Vanegas

Código de estudiante: 00213357

C.I.: 0104129259

Lugar y fecha: Quito, 10 de agosto de 2022

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

DEDICATORIA

A toda mi familia y amigos, quienes me brindaron su apoyo constante y el contingente necesario emocional, afectivo y comprensivo para lograr esta meta propuesta en mi vida profesional.

Mis padres y hermana, quienes me dieron su apoyo incondicional en cada día y que me inspiran a ser mejor cada día.

Fabricio, quien nunca dejo de apoyarme, motivarme y brindarme el soporte emocional durante todos estos años de estudio, enseñándome a nunca rendirme.

Amados Tíos, Yuyu y Juanqui, fueron quienes más se sacrificaron en darme el gran contingente de aliento diario y constante para soportar cada jornada extenuante que hoy cristalizaron en este gran título de postgrado.

Con Cariño Manu.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia a la Universidad San Francisco de Quito, quienes a través de sus profesionales Docentes en el área médica impartieron conocimientos valiosos para lograr llegar a esta meta tan anhelada.

Los doctores Fabricio González Andrade y Cristian Armijos, quienes a través de sus conocimientos lograron instruir en mí, las base que hoy se consolidan a culminar esta carrera de postgrado en Imagenología.

Al personal del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín del IESS, quienes permitieron forjarme a nivel teórico práctico durante mi formación académica en estos largos tres años; al Hospital Metropolitano que permitió la toma de las muestras que hoy son expuestas en el presente trabajo de titulación de postgrado en imagenología.

RESUMEN

Contexto: El adenocarcinoma prostático es la neoplasia maligna más frecuente en hombres, los esquemas diagnósticos tradicionales tienen pobre sensibilidad y especificidad, por lo que el uso de la RM brinda una mejor caracterización de las lesiones prostáticas.

Objetivo: Identificar factores predictores de malignidad prostática mediante el uso de resonancia magnética multiparamétrica de próstata.

Resultados: La mediana de la edad fue de 65 años, con predominio de etnia mestiza hasta en el 95%. La mediana del antígeno prostático específico fue de 7 ng/dL, se observó diferencias significativas entre los pacientes con o sin adenocarcinoma de próstata. La RM fue realizada en un 35,64% versus ecografía en un 64,36%, con diferencias significativas en la proporción de adenocarcinoma de próstata por tipo de estudio, donde la RM fue 83,33% vs 13,85% para ecografía. La valoración PI-RADS indicó diferencias significativas, siendo el valor PI-RADS 4 en un 90,91% el mejor predictor de malignidad.

Conclusiones: La resonancia magnética permite la caracterización de las lesiones prostáticas de forma adecuada frente al ultrasonido. Los pacientes con PI-RADS 4 y 5 presentaron 49.79 y 27.53 veces respectivamente, mayor probabilidad de presentar adenocarcinoma de próstata respecto al PI-RADS 3. Se lograron identificar los principales factores predictores asociados de malignidad como la edad avanzada, etnia y el antecedente familiar de cáncer.

Palabras clave: Hiperplasia Prostática; Antígeno Prostático Específico; Neoplasia Uro-genital; Resonancia Magnética; Biopsia; PI-RADS; Estratificación de Riesgo Multivariables.

Abreviaturas:

CA = cancer

RM= Resonancia magnética

Mp-MRI= resonancia magnética multiparamétrica

PSA = Antígeno prostático específico

ABSTRACT

Context: Prostatic adenocarcinoma is the most common malignant neoplasm in men, traditional diagnostic schemes have poor sensitivity and specificity, so the use of MRI provides a better characterization of prostate lesions.

Aim: To identify predictive factors of prostate malignancy through the use of multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate.

Results: The median age was 65 years, with a predominance of Hispanic ethnicity in up to 95.04%. The median PSA was 7 ng/dL, significant differences were observed between patients with or without prostate adenocarcinoma. MRI was performed in 35.64% versus ultrasound in 64.36%, with significant differences in the proportion of prostate adenocarcinoma by type of study, where MRI was 83.33% vs. 13.85% for ultrasound. The PI-RADS assessment indicated significant differences, with the PI-RADS 4 value being the best predictor of malignancy in 90.91%.

Conclusions: Magnetic resonance allows the characterization of prostate lesions adequately compared to ultrasound. Patients with PI-RADS 4 and 5 presented 49.79 and 27.53 times, respectively, greater probability of presenting prostate adenocarcinoma compared to PI-RADS 3. The main associated predictive factors of malignancy such as advanced age, ethnicity and familiar cancer were identified.

Keywords: Prostatic Hyperplasia; Prostate-Specific Antigen; Urogenital Neoplasms; Magnetic Resonance Imaging; Biopsy; PI-RADS; Multivariable Risk Stratification.

TABLA DE CONTENIDO**Contenido**

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 8 |
| ABSTRACT | 9 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 11 |
| INTRODUCCIÓN | 12 |
| METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN..... | 13 |
| RESULTADOS..... | 15 |
| DISCUSIÓN..... | 20 |
| CONCLUSIONES..... | 27 |
| REFERENCIAS..... | 28 |
| ÍNDICE DE ANEXOS..... | 31 |

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de los pacientes por presencia o no de adenocarcinoma de próstata según características clínicas. 15

Tabla 2 Distribución de los pacientes por presencia o no de adenocarcinoma de próstata según hallazgos imagenológicos. 17

Tabla 3 Relación multivariante para predecir adenocarcinoma de próstata basada en PI-RADS y PSA..... 18

INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático constituye la segunda malignidad más frecuente en varones de edad avanzada en el mundo [1,2]. Otros lo consideran como la primera causa de malignidad. El adenocarcinoma es el tipo más común. A nivel mundial se observa la presencia de cáncer de próstata principalmente en países de Asia, el norte de Europa y Europa Occidental. Esta enfermedad se presenta alrededor de los 65 años, y aumenta su incidencia con la edad siendo mayor a los 79 años. Se han observado en estudios las tasas de incidencia ajustadas por envejecimiento podrían aumentar en países de Asia y en países occidentales, por el aumento de población de edad avanzada en estas regiones [3,4].

Dentro de la resonancia magnética se utiliza la valoración por PI-RADS, donde se utiliza una escala de cinco puntos para la valoración del nódulo prostático en cuestión. Una puntuación igual o superior a 4 indica una alta probabilidad de cáncer prostático (sensibilidad: 85-89%, especificidad: 71-73%). Las lesiones que presentan puntuaciones más altas tienen mayor probabilidad de probarse mediante biopsia dirigida, mientras que las que presentan puntuaciones bajas no amerita la misma [5,6]. La zona más afectada de la glándula prostática por cáncer es la zona periférica, donde se encuentra hasta el 70% de tejido glandular prostático [7].

Dentro de los tipos de cáncer prostático el Adenocarcinoma es el más frecuente (90%). En cuanto a los valores de PSA que se realiza a los hombres para la valoración, un valor superior a 3 ng/ml es altamente sospechoso de malignidad. En relación al valor PI-RADS obtenido en RM, las categorías 4 y 5 brindan el diagnóstico de lesión altamente sospechosa (sensibilidad: 90% y especificidad: 62% [8,9].

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio: Observacional, epidemiológico, transversal.

Número de participantes: n= 141

Escenarios: Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador, durante el período de septiembre 2020 a septiembre 2021.

Participantes: Se incluyeron los estudios de hombres entre 45 y 75 años de edad, sin distinción de etnia, en los que se realizó estudios de tamizaje diagnóstico por sospecha de cáncer de próstata, se escogieron todos los estudios con biopsia y resultado histopatológico disponible.

VARIABLES: Las características demográficas analizadas fueron edad, etnia, IMC, antecedente de cáncer en la familia, antecedentes personales como enfermedades crónico degenerativas, historia de cáncer personal, enfermedades uro-genitales y valores de antígeno prostático específico, biopsia y el resultado histopatológico.

Fuentes de datos: Base de datos anonimizada brindada del Hospital Metropolitano de Quito.

Mediciones: Se realizó la evaluación radiológica utilizando resonador marca Philips modelo Achieva de 3 T del servicio de imagen del Hospital Metropolitano siguiendo el protocolo del servicio.

Control del sesgo: Una sola persona se encargó de compilar la información necesaria y crear la base de datos anonimizada. La presencia o ausencia de nódulo visible se determinó por lo establecido en el informe radiológico realizado por un radiólogo abominó-pélvico con más de 9 años de experiencia.

Tamaño del estudio: n:141

Variables: Las variables cualitativas incluidas fueron: historia familiar o personal de cáncer, valores superiores a 3 ng/dL, lesión nodular caracterizable intraprostática, resultado histopatológico.

Métodos estadísticos: Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 28, se utilizaron estadísticas descriptivas, utilizando tablas, representando los variables absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas. En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para determinar las variables a considerar en el análisis multivariante, en este sentido para las variables cuantitativas se empleó la prueba de Mann Whitney (no normalidad), mientras para las variables cualitativas se aplicó la prueba Chi-cuadrado y estadístico exacto Fisher. Se empleó el análisis multivariado de regresión logística para predecir el resultado maligno de la histología. La significancia estadística para comparar proporciones, medianas y variables predictoras se estableció para p-valor <0,05.

Aspectos éticos: Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco De Quito “CEISH-USFQ”, el 28 de abril del 2022 con código 2022-028TPG.

RESULTADOS

Para identificar factores predictores de malignidad prostática en RM multiparamétrica de pacientes masculinos la muestra quedó conformada por 141 pacientes atendidos en el Hospital Metropolitano de Quito en el periodo 2020-2021.

Tabla 1. Distribución de los pacientes por presencia o no de adenocarcinoma de próstata según características clínicas.

| Características clínicas | Total | Adenocarcinoma de próstata | | p-valor |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|---------|
| | | Sí 46 (32,62%) | No 95 (67,38%) | |
| Edad (mediana (IQR)) ^{1/} | 65 (59-70) | 65 (61-72) | 66 (60-71) | 0,260 |
| Etnia (n (%)) ^{2/} | | | | |
| Mestizo | 134 (95,04) | 40 (29,85) | 94 (70,15) | 0,001* |
| Otra | 7 (4,96) | 6 (85,71) | 1 (14,29) | |
| IMC (mediana (IQR)) ^{1/} | 23,30 (20,18-26,23) | 21,55 (19,95-25,58) | 22,80 (20,15-26,35) | 0,238 |
| Antecedentes familiares (n (%)) ^{2/} | | | | |
| CA Próstata | | | | |
| Sí | 13 (9,22) | 6 (46,15) | 7 (53,85) | 0,353 |
| No | 128 (90,78) | 40 (31,25) | 88 (68,75) | |
| CA Gastrointestinal | | | | |
| Sí | 14 (9,93) | 2 (14,29) | 12 (85,71) | 0,146 |
| No | 127 (90,07) | 44 (34,65) | 83 (65,35) | |
| CA mama | | | | |
| Sí | 5 (3,57) | 1 (20) | 4 (80) | 1,000 |
| No | 135 (96,43) | 45 (33,33) | 90 (66,67) | |
| Antecedentes personales (n (%)) ^{2/} | | | | |

| | | | | |
|---|-------------|-------------------|-------------------|--------|
| Enf. Crónicas (HTA/DM) | | | | |
| Sí | 56 (39,72) | 20 (35,71) | 36 (64,29) | 0,525 |
| No | 85 (60,28) | 26 (30,59) | 59 (69,41) | |
| Cáncer | | | | |
| Sí | 16 (11,35) | 10 (62,5) | 6 (37,5) | 0,007* |
| No | 125 (88,65) | 36 (28,8) | 89 (71,2) | |
| Enf. Uro-genital | | | | |
| Sí | 55 (39,01) | 11 (20) | 44 (80) | 0,010* |
| No | 86 (60,99) | 35 (40,7) | 51 (59,3) | |
| PSA ng/mL (mediana (IQR)) ^{1/} | 7 (4-15) | 9,60 (5,13-17,43) | 5,54 (2,39-12,18) | 0,009* |

Nota: IQR=Rango intercuartílico; * diferencias significativas, 1/ prueba de Mann Whitney, 2/ prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

La mediana de la edad fue de 65 años; la distribución por etnia fue 95,04% mestiza y 4,96% otras etnias, al comparar la proporción de adenocarcinoma de próstata por etnia se observó las proporciones 29,85% para mestizo vs 85,71% otras etnias.

En cuanto a los antecedentes familiares con cáncer se observó con mayor frecuencia CA gastrointestinal 9,93%, seguido de CA próstata 9,22% y CA mama 3,57%. Mientras los antecedentes personales se observó enfermedades crónicas 39,72%, enfermedades urogenitales 39,01% y cáncer 11,35%; la presencia o no de enfermedades urogenitales presentó diferencias significativas en la proporción de adenocarcinoma de próstata con p-valor 0,010, donde la proporción fue de 20% para la presencia vs 40,7% para la ausencia; asimismo la presencia o no de cáncer presentó diferencias significativas con p-valor 0,007, siendo las

proporciones de adenocarcinoma de próstata de 62,50% para presencia vs 28,80% para ausencia.

La mediana de PSA fue de 7 ng/dL, se observó diferencias significativas entre los pacientes con o sin adenocarcinoma de próstata con p-valor 0,009, siendo las medias de 9,60 para la presencia del CA vs 5,54 para la ausencia del CA.

Tabla 2 Distribución de los pacientes por presencia o no de adenocarcinoma de próstata según hallazgos imagenológicos.

| Hallazgos imagenológicos | Total | Adenocarcinoma de próstata | | p-valor |
|----------------------------|------------|----------------------------|------------|---------|
| | | Sí | No | |
| Técnica de estudio (n (%)) | | | | |
| RM | 36 (35,64) | 30 (83,33) | 6 (16,67) | <0,001* |
| Ecografía | 65 (64,36) | 9 (13,85) | 56 (86,15) | |
| PI-RADS RM (n (%)) | | | | |
| Pi-RADS 2/3 | 5 (13,51) | 1 (20) | 4 (80) | 0,004* |
| Pi-RADS 4 | 22 (59,46) | 20 (90,91) | 2 (9,09) | |
| Pi-RADS 5 | 10 (27,03) | 9 (90) | 1 (10) | |
| Localización (n (%)) | | | | |
| Zona Transición | 3 (9,68) | 3 (100) | 0 (0) | 0,002* |
| Periferia | 20 (64,52) | 20 (100) | 0 (0) | |
| Central | 8 (25,81) | 4 (50) | 4 (50) | |

Nota: * diferencias significativas, prueba Chi-cuadrado

Fuente: Hospitales participantes, elaboración propia

En la tabla 2 se presenta la relación de la presencia o no de adenocarcinoma de próstata y los hallazgos imagenológicos observándose lo siguiente:

Al 35,64% se le realizó RM y 64,36% ecografía, se observó diferencias significativas en la proporción de adenocarcinoma de próstata por tipo de estudio con p-valor <0,001, donde la proporción fue de 83,33% con RM vs 13,85% para ecografía.

La valoración PI-RADS mediante RM presentó diferencias significativas en la proporción de adenocarcinoma de próstata con p-valor 0,004, siendo la proporción 13,51% para Pi-RADS 2/3, 90,91% para Pi-RADS 4 y 90% para Pi-RADS 5.

En cuanto a la localización de cáncer también se observó diferencias significativas en la proporción de adenocarcinoma de próstata con p-valor 0,002, siendo las proporciones de 100% tanto para la zona de transición como periférica y 50% para localización central.

Tabla 3 Relación multivariante para predecir adenocarcinoma de próstata basada en PI-RADS y PSA

| Variables | B | Wald | p-valor | OR | IC-OR 95% | |
|-----------------------------|------|------|---------|---------|-----------|----------|
| | | | | | Inferior | Superior |
| PI-RADS RM | | | | | | |
| Pi-RADS 2/3 (referencia) | | | | | | |
| Pi-RADS 4 | 3,91 | 6,08 | 0,014* | 49,79** | 2,23 | 1110,75 |
| Pi-RADS 5 | 3,32 | 4,19 | 0,041* | 27,53** | 1,15 | 657,93 |
| PSA | | | | | | |
| ≤7 ng/mL (referencia) | | | | | | |
| >7 ng/mL | 1,26 | 0,76 | 0,383 | 3,51 | 0,21 | 58,75 |

Nota: * variable significativa p-valor<0,05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística.

Fuente: Hospitales participantes; elaboración de los autores

En la tabla 3 se presenta la relación multivariantes de los predictores PI-RADS y PSA en adenocarcinoma de próstata, donde el PI-RADS resulto ser significativo con p-valor 0,014 para PI-RADS 4 y p-valor 0,041 para PI-RADS 5. Pacientes con PI-RADS 4 o 5 presentaron 49,79 y 27,53 veces más probabilidad de presentar adenocarcinoma de próstata con respecto al PI-RADS3. En la relación multivariante el PSA no fue significativo.

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es el segundo más frecuente a nivel mundial, después del cáncer de pulmón [1,2]. En el presente estudio se observa una prevalencia de adenocarcinoma prostático en la población obtenida, con un total de 46 de 141 casos (32.62%), de los cuales el 83.33% se diagnosticaron por RM multiparamétrica. La RM multiparamétrica es una prueba con alta especificidad (86%) para el diagnóstico de cáncer de próstata porque es un método que permite el diagnóstico detallado de nódulos que pueden ser malignos.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer prostático los más importantes son la edad avanzada, antecedente familiar de cáncer prostático y la etnia afroamericana [3] y dentro de estos la edad avanzada. En nuestro estudio el promedio de edad al diagnóstico de cáncer de próstata fue de 65 años, porque la edad avanzada asociada al adenocarcinoma prostático se explica por el aumento gradual de tamaño de la glándula prostática con la edad debido a la expansión de sus células progenitoras luminales, además del acúmulo de mutaciones (como por ejemplo, SPOP) en las células del tejido prostático envejecido [2,3]. Además, se ha observado que mutaciones puntuales en el genoma nuclear aumenta 0.01 el riesgo por cada año de edad [10].

En cuanto a la etnia, el 95,04% del grupo de pacientes correspondió a etnia mestiza, en comparación con el 4,96% que abarcan otros grupos de etnias que se obtuvieron de los datos de nuestra muestra. El mayor porcentaje de etnia mestiza se explica por el país y el lugar dónde se tomó la muestra, donde la mayor parte de población fue mestiza. Los estudios encontrados a nivel mundial demuestran que la etnia que más frecuentemente desarrolla adenocarcinoma prostático es la afro-americana. Esto está relacionado a problemas sociales y ambientales

asociados a nutrición, acceso a atención médica y contaminantes ambientales [2,3]), hasta en un 60% más frecuente que en población blanca ¹¹ y población asiática [3]. Además, se notifica que la etnia afro-americana tiene hasta dos veces mayor probabilidad de fallecer por adenocarcinoma prostático en relación a otras etnias [2], porque se ha comprobado que la mayor susceptibilidad de esta etnia es por factores genéticos, como las deleciones de PTEN, menor fusión de TMPRSS-ERG, metilación de genes (SNRPN, SHANK-2, MST1R, ABCG5, a la disminución del receptor de quimiocinas (DARC) que se encuentran en los glóbulos rojos donde se remueven las quimiocinas de la próstata de un microambiente tumoral, incrementando la incidencia y mortalidad en esta etnia [12]. En otras investigaciones realizadas por países se observa la mayor incidencia de cáncer prostático en países como Australia, Estados Unidos, norte y este de Europa, Sudáfrica y menor incidencia en Asia porque los factores ambientales y nutricionales favorecen a su desarrollo [13].

El índice de masa corporal promedio tanto en la muestra como en los pacientes que tuvieron cáncer prostático fue similar. Esto se podría explicar ya que el promedio de IMC en los participantes de nuestro estudio estuvo en normo-peso. Existen estudios donde demuestran que la obesidad constituye un factor de riesgo para neoplasia prostática, ya que, el aumento de adipocitos produce incremento de la morbilidad por la presencia de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), hormonas sexuales y adipoquinas, sobre todo la adiponectina. Además de mecanismos anti-proliferativos, AMP-K y vías de señalización Wnt. Incluso se está considerando a las adiponectinas como potenciales biomarcadores en el cáncer prostático [12] porque incrementan la proliferación celular, la angiogénesis y alteración de la señalización glandular.

En cuanto a los antecedentes familiares de cáncer, en nuestro estudio se observó que el cáncer gastrointestinal se presentó hasta en un 9.93%, seguido por el cáncer de próstata (9,22%) y mama (3,57%). A pesar de que este grupo de resultados no fueron estadísticamente significativos, la presencia de cáncer prostático familiar (en padre o hermano) coincide como uno los factores de riesgo asociado a la presencia de la enfermedad, y aumenta el riesgo de aparición de la misma hasta cuatro o cinco veces [3,11]. Estudios demuestran que el antecedente de cáncer de mama en la familia aumenta en 21% el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, debido a la presencia del gen BRCA en la familia que puede proporcionar un mecanismo biológico para la agrupación familiar entre estos dos tipos de cáncer, además de estudios donde hay asociación del genoma (GWAS) con más de 180 polimorfismos de un nucleótido (SNP) independientes asociados con el riesgo de cáncer de próstata familiar, porque se produce relación y cruce entre los mismos. Se han encontrado otras asociaciones para el desarrollo de cáncer prostático como con TNF-alfa, IL-10, IL-1b, porque son factores críticos en la regulación de la inflamación y estos se han asociado a genotipos de polimorfismos de nucleótidos únicos. Por ejemplo, la IL-10 es una citocina inflamatoria que inhibe al factor vascular de crecimiento epitelial, contribuye a la angiogénesis y supervivencia de las células tumorales. Se identificó una asociación positiva entre el cáncer de próstata y el polimorfismo 308 de TNF alfa [10,12]. En un estudio se observó que en familias con múltiples familiares con neoplasia prostática tuvieron un riesgo significativamente mayor de tener cáncer de mama (población femenina) RR: 1.37, riñón (RR: 2.32), tumores del sistema nervioso (RR: 1.77), mieloma (RR: 2.44), melanoma (1.82) y tumores endócrinos (RR: 2.18) [13,14] por su asociación a través de estudios del genoma completo (GWAS).

En cuanto a los antecedentes personales, se observó que las enfermedades crónicas degenerativas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo), son las más frecuentemente asociadas en hasta un 39,72%, en probable relación a la dieta rica en carbohidratos y al estilo de vida sedentario que aumenta la morbilidad general del organismo; sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo. Esto puede ser debido a que no se ha encontrado un mecanismo fisiopatológico de estas enfermedades respecto al cáncer de próstata en otros estudios, porque no existe una vía directa de asociación a malignidad.

Se encontraron participantes que presentaron algún tipo de cáncer como antecedente personal. Dentro de los factores genéticos y mutaciones asociadas al cáncer prostático se encuentran las mutaciones BRCA2 y HOXB13. Sin embargo, no se encontraron datos de un cáncer primario asociado a cáncer de próstata como tumor secundario, sino como asociación familiar, porque los genes no se relacionan de forma directa entre algún cáncer primario con cáncer prostático.

Las enfermedades uro-genitales que se encontraron en segundo lugar fueron resultados estadísticamente significativos. Esto indica la importancia y la asociación de estas variables al cáncer prostático. En cuanto a las enfermedades uro-genitales se observó que, para desarrollar un adenocarcinoma prostático, no es necesario haber padecido una enfermedad urogenital, mayor incidencia tiene el haber padecido un trauma prostático como toma de biopsia o directamente haber presentado previamente cáncer prostático [15].

En relación al valor de antígeno prostático específico (PSA), la mediana de PSA fue de 7 ng/dL en toda la muestra, y 9.6 ng/dL en pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma

prostático. Se debe considerar que valores superiores a 3 ng/dL son altamente sugestivos de cáncer prostático. Esto se asocia a mayores valores de PSA y el mayor paso de este marcador hacia la circulación sanguínea, lo que es visible en lesiones tumorales de alto grado. Los valores más bajos o inferiores a 3 ng/dL se presentan en procesos benignos como la prostatitis o la hiperplasia prostática benigna [8].

En cuanto a la técnica de estudio imagenológica usada y acercamiento diagnóstico del cáncer de próstata, 65 de nuestros pacientes fueron sometidos a estudio ecográfico mientras que solo 36 tuvieron un estudio de resonancia magnética multiparamétrica por el método de estudio diagnóstico ya indicado directamente por el médico tratante del paciente.

En el caso del grupo con estudio de resonancia magnética, 30 pacientes fueron diagnosticados con lesión sospechosa y posterior confirmación histopatológica de cáncer de próstata (83.3%), brindando así una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer prostático. Por otra parte, al grupo que tuvo estudio ecográfico que fue la mayoría de nuestros pacientes solo 9 de los 65 fueron diagnosticados con lesión sospechosa y posterior confirmación histopatológica (13%). Esto demuestra la mayor especificidad (86%) que presenta la resonancia magnética, con todos sus parámetros para la detección de lesiones sospechosas.

El sistema PI-RADS para la detección del cáncer de próstata presenta una alta sensibilidad y especificidad (89% y 73% respectivamente) [9]. En relación al valor PI-RADS obtenido de las lesiones identificables por resonancia magnética, concuerda con otros estudios similares, la categoría PI-RADS 4 es la que mejor caracterización brinda para el diagnóstico de lesión altamente sospechosa de cáncer de próstata (sensibilidad: 90% y especificidad: 62% [9],

ya que categoriza lesiones dudosas tipo 2/3 (sensibilidad: 96%, especificidad: 29%), y diferencia de la categoría 5 que se ve influida por el tamaño del nódulo únicamente.

Se han observado otros estudios donde las tasas de detección de cáncer de próstata para lesiones PI-RADS 3, 4 y 5 fueron de 12, 60 y 83% respectivamente, [16] o porcentajes que oscilan entre 3-27% (PI-RADS 3), 23-65% (PI-RADS 4), 40-80% (PI-RADS 5) [6]. En nuestro estudio el 61% de resonancias fueron categorizadas como PI-RADS 4, de las cuales el 90% resultó positivo para cáncer de próstata al estudio anatómo-patológico, lo que demuestra la validez de los hallazgos de PI-RADS 4, porque estos resultan lesiones de alto riesgo para el desarrollo de cáncer prostático.

Tres son los sitios más comunes de desarrollo de neoplasia prostática: la zona de transición, periférica y central. En nuestro estudio el lugar más afectado fue la zona periférica (20 pacientes) observada en la resonancia magnética y con confirmación histopatológica de cáncer prostático. Esto coincide con la bibliografía y se asocia a la presencia de las glándulas principales y la presencia del 70% de tejido glandular en esta zona [17]. Así mismo, los nódulos localizados en la zona central son los que más variabilidad tienen en ser de origen maligno, puesto que en nuestro estudio de los 8 casos que se informó con lesión a nivel central, solo la mitad se observaron con resultado positivo para cáncer prostático, porque en la zona central se concentra únicamente el 25% de tejido glandular prostático.

Sobre la relación multivariante basada en PI-RADS y PSA para predecir adenocarcinoma. Los pacientes con PI-RADS 4 y 5 presentaron 49.79 y 27.53 veces respectivamente, mayor probabilidad de presentar adenocarcinoma de próstata respecto al PI-

RADS 3. Esto coincide con la literatura, donde se ha observado en varios estudios la probabilidad de diagnosticar cáncer prostático de 49% con PIRADS 4 y 77% con PIRADS 5[16]. En nuestro estudio la mayor probabilidad se observó en el PI-RADS 4, Esto puede deberse a la mejor caracterización de la lesión sospechosa ya previamente mencionada [9], ya que en la categoría 5 básicamente se evalúa el tamaño de la lesión. En caso del PI-RADS 3 la importancia de las lesiones es controvertida sobre todo respecto a la necesidad de realizar biopsia [18,19] porque la posibilidad de recategorización a PI-RADS 2 o 4 es alta.

CONCLUSIONES

La resonancia magnética permite la caracterización de las lesiones prostáticas de forma adecuada frente al ultrasonido. Los pacientes con PI-RADS 4 y 5 presentaron 49.79 y 27.53 veces respectivamente, mayor probabilidad de presentar adenocarcinoma de próstata respecto al PI-RADS 3. Se lograron identificar los principales factores predictores asociados de malignidad como la edad avanzada, etnia y el PSA.

REFERENCIAS

1. Chin HW, Kim J, Rasp G, Hristov B. Prostate Cancer in Seniors. 2015;(May):41-44.
2. Villers A, Grosclaude P. Épidémiologie du cancer de la prostate. Article de revue. *Med Nucl.* 2008;32(1):2-4. doi:10.1016/j.mednuc.2007.11.003
3. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12). doi:10.1101/CSHPERSPECT.A030361
4. Teoh JYC, Hirai HW, Ho JMW, Chan FCH, Tsoi KKF, Ng CF. Global incidence of prostate cancer in developing and developed countries with changing age structures. *PLoS One.* 2019;14(10):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0221775
5. Park SY, Cho NH, Jung DC, Oh YT. Prostate imaging-reporting and data system version 2: Beyond prostate cancer detection. *Korean J Radiol.* 2018;19(2):193-200. doi:10.3348/kjr.2018.19.2.193
6. Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists. *Eur Urol Focus.* 2019;5(4):592-599. doi:10.1016/j.euf.2017.11.010
7. Diagnóstico Y. UROLOGÍA CÁNCER DE PRÓSTATA : 2016;(620):707-710.
8. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(1):57-63. doi:10.1038/s41391-017-0024-7
9. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017;72(2):177-188. doi:10.1016/j.eururo.2017.01.042
10. Freeland J, Crowell PD, Giafaglione JM, Boutros PC, Goldstein AS. Aging of the

- progenitor cells that initiate prostate cancer. *Cancer Lett.* 2021;515:28-35. doi:10.1016/j.canlet.2021.05.014
11. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2009;6(2):87-95. doi:10.1038/ncpuro1290
 12. Lim Ng K. The Etiology of Prostate Cancer. *Prostate Cancer.* Published online 2021:17-28. doi:10.36255/exonpublications.prostatecancer.etiology.2021
 13. Culp MBB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38-52. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.005
 14. Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K. Familial Associations Between Prostate Cancer and Other Cancers. *Eur Urol.* 2017;71(2):162-165. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.031
 15. Chaparro LP. Disfunción miccional en el cáncer de próstata. *Arch Esp Urol.* 2009;62(10):770-772. doi:10.4321/s0004-06142009001000002
 16. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* Published online 2018:1767-1777. doi:10.1056/nejmoa1801993
 17. Hoeks CMA, Scheenen TWJ, Vos PC. Prostate Cancer : Multiparametric MR Imaging for Detection ,. *Radiology.* 2011;261(1):46-66.
 18. Liddell H, Jyoti R, Haxhimolla HZ. Mp-MRI prostate characterised pirads 3 lesions are associated with a low risk of clinically significant prostate cancer-a retrospective review of 92 biopsied pirads 3 lesions. *Curr Urol.* 2014;8(2):96-100. doi:10.1159/000365697
 19. Sathianathen NJ, Konety BR, Soubra A, et al. Which scores need a core? An evaluation of MR-targeted biopsy yield by PIRADS score across different biopsy indications.

Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(4):573-578. doi:10.1038/s41391-018-00

ÍNDICE DE ANEXOS

| | |
|---|-----------|
| ANEXO A. Protocolo de aprobación CEISH | 32 |
| ANEXO B. Protocolo de investigación | 33 |
| ANEXO C. Certificado de aprobación de protocolo de investigación | 34 |

ANEXO A. Protocolo de aprobación CEISH



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Oficio N°. CE013-2022-CEISH-USFQ
Quito, 28 de abril de 2022

Señor
Mammel José del Río
Investigador Principal
Universidad San Francisco de Quito USFQ
Presente

De nuestra consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito "CEISH-USFQ", notifica a usted que analizó la investigación "*Identificación de factores predictores de malignidad prostática en RM multiparamétrica de pacientes masculinos atendidos en el Hospital Metropolitano de Quito en el periodo 2020-2021*" con código 2022-028TPG determinando que es "*exenta*", de acuerdo con las regulaciones internacionales que rigen las investigaciones en seres humanos.

El CEISH-USFQ otorga este certificado, toda vez que la investigación cumple con uno o más criterios elegibles para una exención:

- Investigación con recopilación y/o análisis de datos anonimizados obtenidos de registros existentes.
- Investigación con recopilación y/o análisis de datos disponibles públicamente.
- Investigación con recolección de datos de manera anonimizada.
- Investigación que evalúe anónimamente programas públicos o prácticas educativas.
- Investigación que evalúe anónimamente el sabor y/o calidad de alimentos, o estudios de aceptación del consumidor

Datos de la investigación:

| | | | |
|---|---|---------------------|------------------------------------|
| Título del estudio | Identificación de factores predictores de malignidad prostática en RM multiparamétrica de pacientes masculinos atendidos en el Hospital Metropolitano de Quito en el periodo 2020-2021. | | |
| Código CEISH-USFQ | 2022-028TPG | | |
| Área de Investigación | Ciencias de la Salud | | |
| Duración de la Investigación | Cuatro (4) meses | | |
| Investigadores e instituciones participantes | Rol | Nombre | Institución |
| | Investigador principal | Mammel José del Río | Universidad San Francisco de Quito |
| | Director de tesis | Fabrizio Gonzalez | Hospital Metropolitano de Quito |
| | Coinvestigador | Christian Armijos | Hospital Metropolitano de Quito |

Documentación de la investigación:

| Documentación | Versión | Fecha | # Pág. |
|------------------------------|---------|-------------|--------|
| 1 Protocolo de investigación | E3.0 | 11 abr 2022 | 05 |

ANEXO B. Protocolo de investigación



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

2022-028TPG
VE3.0, 11 abril 2022

Formato para la presentación de investigaciones con riesgo mínimo

| A. DATOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN | | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------------|--|--|---------------------------|
| 1. Título de la Investigación | | | | | |
| Identificación de factores predictores de malignidad prostática en RM multiparamétrica de pacientes masculinos atendidos en el Hospital Metropolitano de Quito en el periodo 2020-2021. | | | | | |
| 2. Investigadores e instituciones participantes | | | | | |
| Rol | Nombre completo | Cédula de ciudadanía/ Pasaporte | Entidad a la que pertenece | Correo electrónico personal e institucional | Teléfono celular |
| Investigador principal | Mamuel José del Río Vanegas | 0104129259 | USFQ | mderio@estad.usfq.edu.ec | 0996621438 |
| Director de Tesis | Fabrizio González | 1709779423 | USFQ | fgonzalez@iasig.com.ec | 0984536414 |
| Coinvestigador | Christian Armijos | 17091656722 | Hospital Metropolitano de Quito | carmijos@hmetro.med.ec | 0999151118 |
| Nombre Institución | Tipo Pública/privada | Dirección Postal | Persona de Contacto | Correo electrónico Persona contacto | Teléfono Persona contacto |
| Hospital Metropolitano de Quito | Privada | 170521 | Dr. Christian Armijos | carmijos@hmetro.med.ec | 0999151118 |
| 3. Información de la investigación | | | | | |
| Persona de contacto: | | | Mamuel José del Río Vanegas | | |
| Nombre director de tesis y correo electrónico: | | | Fabrizio González fgonzalez@iasig.com.ec | | |
| 4. Tiempo de ejecución de la investigación | | | | | |
| Fecha estimada de inicio de la investigación: | | | Abril 2022 | | |
| Fecha estimada de término de la investigación: | | | Agosto 2022 | | |
| Periodo de duración: | | | Cuatro (4) meses | | |
| 5. Financiamiento de la investigación | | | | | |
| Monto total del financiamiento del proyecto: | | | \$1.000 | | |
| Fuentes de financiamiento: | | | NA | | |
| B. DETALLE DE LA INVESTIGACIÓN | | | | | |
| 1. Justificación | | | | | |
| <p>El adenocarcinoma prostático es la neoplasia maligna más frecuente en hombres, superando al cáncer pulmonar y de colon. En los últimos cinco años, la supervivencia para la enfermedad localizada fue de 100% y para metastásica 33%; alrededor de 90% son descubiertos en etapa local y/o regional. La supervivencia a cinco años es cerca de 100% y la sobrevida general calculada a 10 y 15 años es de 92 y 61%, respectivamente.</p> <p>En el Ecuador el cáncer de próstata es el de mayor incidencia con 35,7 casos por cien mil habitantes, en la ciudad de Quito - Ecuador en el año 2017 se estimó una incidencia de 61,9 casos por cien mil habitantes, estimando que 8 de cada 10 hombres desarrollará la enfermedad a lo largo de su vida. El examen rectal digital tradicional, la detección de antígeno prostático específico (PSA) y la biopsia guiada por ultrasonido transrectal son técnicas tradicionalmente usadas como protocolo de detección, diagnóstico y vigilancia para el cáncer de próstata. Sin embargo, tienen una sensibilidad y especificidad limitadas.</p> <p>La resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) cada día asume un rol más importante en el diagnóstico, evaluación inicial y en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata. La resonancia magnética multiparamétrica se considera actualmente la técnica de</p> | | | | | |

ANEXO C. Certificado de aprobación de protocolo de investigación



Universidad San Francisco de Quito
Colegio de Ciencias de la Salud
Escuela de Especialidades Médicas

Certificado de aprobación de protocolo de investigación

La Escuela de Especialidades Médicas del CoCSa-USFQ CERTIFICA que el protocolo de investigación, que se describe a continuación, fue aprobado por cumplir con los requisitos metodológicos y éticos exigidos por la normativa existente de la Universidad San Francisco de Quito y del Consejo de Educación Superior (CES). El presente certificado cumple además con el requisito exigido por los establecimientos de salud, tanto de la Red Pública Integral de Salud (RPIS) como de la red privada, con el fin de facilitar el acceso a la información de los pacientes y a los pacientes, según lo propuesto en cada protocolo.

| | |
|----------------------|---|
| Nombres completos | Manuel José Del Río Vanegas |
| Especialización | Imagenología |
| Año de posgrado | R4 |
| Tema aprobado | Uso de la RM multiparamétrica (3 Tesla) ante sospecha de malignidad prostática, en relación con valores de PSA y score PI-RADS en pacientes masculinos atendidos en el periodo septiembre 2020 - febrero 2021 en el Hospital Metropolitano. |
| Lugar de realización | Quito, Hospital Metropolitano |
| Diseño del estudio | Epidemiológico, descriptivo/observacional, transversal con 2 cohortes de pacientes. |
| Fecha de aprobación | 22 de Julio del 2021 |

Dicha aprobación incluye lo siguiente:

1. El respaldo institucional de la USFQ al mencionado proyecto de investigación, para facilitar la coordinación intra y extra institucional.
2. La autorización para que otros investigadores asociados puedan participar de las actividades vinculadas en la investigación.
3. La aplicación de la metodología propuesta en los sujetos de estudio.

Atentamente,

Coordinador de Investigación de la
Escuela de Especialidades Médicas
CoCSa-USFQ