VALOR DE LA SECUENCIA DE DIFUSIÓN EN EL ESTUDIO DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN PACIENTES CON ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO ELEVADO

Drs. Mauricio Canals L^(1,2,3), Daniel Salas B⁽²⁾, Andrea Canals C⁽⁴⁾, Izquia Siches P⁽³⁾, Roberto Van Cauwelaert R⁽⁵⁾, Adolfo Barros R⁽²⁾.

1. Facultad de Ciencias, Universidad de Chile.
2. Departamento de Imagenología. Fundación Arturo López Pérez. Chile.
3. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
4. Facultad de Matemáticas, Pontificia Universidad Católica de Chile.
5. Departamento de Urología: Fundación Arturo López Pérez. Chile.

VALUE OF DIFFUSION-WEIGHTED SEQUENCES IN THE STUDY OF PROSTATE CANCER IN PATIENTS WITH INCREASED PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVELS

Abstract: In prostatic carcinoma, the glandular architecture is replaced by cancer cells producing barriers to water motion, anomaly that can be studied through diffusion-enhanced MRI technique. To assess the contribution of these sequences in the prostate cancer exploration, we conducted a descriptive and inferential study using diffusion-enhanced MRI technique in 26 patients with abnormal digital rectal examination (DRE) and increased prostate specific antigen (PSA) values. We analyzed sensitivity, specificity and ROC curves based on apparent diffusion coefficient (ADC). Seven out of 14 biopsies were positive in patients undergoing prostate biopsy. When applying $ADC < 1000 \mu m^2/se$, high sensitivity with low specificity levels, as well as moderate predictive values were obtained. By incorporating T2-weighted images, improved diagnostic accuracy, specificity and predictive values were achieved. When comparing ADC values in tissues with and without cancer, average and minimum ADC appeared to exhibit different values. ROC curves depicted increased and significant values, suggesting cutoff values of $1059 \mu m^2/s$ and $969 \mu m^2/s$ for healthy and malignant tissues, respectively; LR (+) for cut-off value: 6.97 and 5.23, respectively. Our results enable

us to propose that improved diagnostic outcomes are attained through combined interpretation of T2-weighted images and diffusion-weighted sequences and that the ADC permits discrimination between normal and malignant tissues. Therefore, we strongly support that these criteria should be taken into account when performing prostate explorations.

Keywords: Diffusion, Prostate cancer, MRI.

Resumen: En el carcinoma prostático la arquitectura glandular es reemplazada por células cancerosas, produciendo barreras al movimiento del agua, que pueden ser estudiadas con resonancia magnética potenciada en difusión. Para evaluar el aporte de estas secuencias en el estudio de la próstata, realizamos estudio descriptivo e inferencial, utilizando difusión en 26 pacientes con tacto rectal anormal y antígeno prostático elevado. Se analizó sensibilidad, especificidad y curvas ROC basadas en coeficiente aparente de difusión (CAD). Se realizó biopsia prostática en 14 pacientes; 7 resultaron positivos. Con $CAD < 1000 \mu m^2/s$, se encontraron altas sensibilidades con bajas especificidades y valores predictivos moderados. Incorporando T2 mejoraron: certeza diagnóstica, especificidad y valores predictivos. Al comparar los valores CAD en zonas con y sin cáncer, obtuvimos diferencias para CAD promedio y mínimo. Las curvas ROC mostraron áreas elevadas y significativas, sugiriéndose valores de corte de $1059 \mu m^2/s$ y $969 \mu m^2/s$ entre "normales" y con cáncer; LR(+) para valores de corte: 6,97 y 5,23 respectivamente. Nuestros resultados permiten proponer que se obtiene mayor ganancia diagnóstica en la interpretación conjunta de imágenes T2 y secuencias de difusión y que CAD permite diferenciar entre tejido normal y cáncer, por lo que se debiera incorporar en el estudio prostático.

Palabras clave: Cáncer de próstata, Difusión, Resonancia magnética.

Canals M y cols. Valor de la secuencia de difusión en el estudio de cáncer de próstata en pacientes con antígeno prostático específico elevado.

Rev Chil Radiol 2010; 16(3): 121-127.

Correspondencia: Dr. Mauricio Canals L.

Casilla 653, Santiago-Chile.

mcanals@uchile.cl

Trabajo recibido el 20 de enero de 2010, aceptado para publicación el 10 de mayo de 2010.

Introducción

Actualmente, el cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por enfermedad neoplásica en nuestro país. La mortalidad en Chile ha aumentado progresivamente en los últimos años llegando a 17,4 por cien mil hombres en 2002⁽¹⁾. Con el aumento de las proyecciones de vida de la población, este problema será mayor en las próximas décadas. La mayor parte de los pacientes con cáncer prostático se detectan a través de un examen de antígeno prostático específico (APE) en conjunto con el examen clínico (tacto rectal).

Los estudios de imágenes juegan un rol en la delimitación de la lesión y la dirección de la biopsia prostática, aunque en ocasiones tienen una alta sensibilidad diagnóstica^(2,3). El estudio de próstata por resonancia magnética (RM) posibilita delimitar y diferenciar las zonas anatómicas de la glándula prostática⁽²⁻⁴⁾, permitiendo definir si existe o no invasión de la cápsula prostática y el probable compromiso peri-prostático⁽⁴⁾. El estudio habitual con RM se basa en imágenes potenciadas en T2, identificando la zona periférica de la próstata, la cual presenta una alta intensidad de señal, en contraste con la baja señal en las zonas central y de transición. Para secuencias T2 con bobinas de cuerpo se han reportado buenas sensibilidades y especificidades para la detección de cáncer prostático⁽⁵⁾.

Con la aparición de las imágenes de RM potenciadas en difusión (DWI: difusión weighted image), el estudio por RM de la próstata ha tenido un avance con respecto al estudio con secuencias potenciadas en T2. El principio de la difusión está basado en el movimiento molecular, o movimiento browniano. Las propiedades de difusión de los tejidos están relacionadas con la cantidad de líquido libre intersticial y su permeabilidad. En agua por ejemplo, el movimiento browniano del protón (H1) se realiza a una tasa de $1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$ ($= 1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), lo que indica que protones que inicialmente estaban en el centro, después de un segundo se pueden encontrar en un círculo de $1000 \mu\text{m}^2$. Esta medida de desplazamiento se denomina coeficiente de difusión⁽⁶⁻⁷⁾. En general, el tejido neoplásico tiende a restringir la difusión del protón, por la presencia de células de mayor densidad y la abundancia de membranas intracelulares, lo que se expresa como una baja en su coeficiente de difusión. En RM, sin embargo, la baja en la difusión es medida a través de la caída en la señal secundaria al movimiento molecular en relación a una señal de referencia. Cuando existe difusión, existe movimiento molecular y por tanto más interacción spin-spin y nuevas interacciones con momentos magnéticos locales que son los responsables de la caída de la señal. Si la señal inicial en spin-eco es S_0 , después de aplicar un gradiente en la dirección de la difusión la señal decae según $S = S_0 \cdot e^{-bD}$ don-

de b es llamado factor de difusión que depende de parámetros del gradiente. En la secuencia clásica de Stejskal-Tanner⁽⁸⁾ que consiste en dos gradientes de intensidad G y duración δ , antes y después del pulso de refase, separados por un intervalo de tiempo Δ , el valor de b es: $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$, donde γ es la constante giromagnética del protón. En el movimiento molecular influyen otros factores como la perfusión capilar, por lo que se habla del coeficiente aparente de difusión (CAD). Así, teniendo S_0 y S se puede tener el CAD: $\text{CAD} = \ln(S_0/S)/b$. Mientras mayor es b , la imagen representa mejor la difusión. En RM se obtienen imágenes directas de la caída de la señal debida a la difusión (DWI) y mapas a partir del valor ADC en cada voxel⁽⁹⁾.

Como complemento al estudio en T2, se han propuesto recientemente secuencias con imágenes de difusión, las cuales combinadas aumentarían la sensibilidad y especificidad del estudio de RM de próstata⁽¹⁰⁾, secuencias dinámicas con medio de contraste y estudio de espectroscopía^(6,11). Las diferencias de valores de CAD del tejido normal y el tejido canceroso propiciarían una mayor exactitud de la RM, en comparación de realizar sólo el estudio en T2. Aquí trabajamos con la hipótesis general que es posible diferenciar entre tejido prostático normal y neoplásico a través de la difusión del protón, lo que debería redundar en una buena certeza diagnóstica para el diagnóstico del cáncer de próstata mediante RM. Nuestro objetivo es determinar la contribución de las secuencias de difusión al diagnóstico del cáncer prostático y determinar las diferencias entre los valores CAD entre tejido normal y prostático.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo a 26 pacientes derivados de la unidad de urología de la FALP hacia el servicio de imágenes de la misma entidad, desde mayo de 2008 hasta septiembre del mismo año. Todos los pacientes, mediante un consentimiento informado verbal dado por el médico urólogo que los atendió, estaban en conocimiento de las implicancias de este estudio. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: i) edad mayor que 40 años, ii) tacto rectal anormal, iii) APE igual o mayor a 3,5 ng/ml. Como criterio de exclusión se utilizó el antecedente de biopsia prostática reciente (menos de tres meses antes del examen).

A todos los pacientes se les efectuó un estudio por resonancia magnética, con secuencias T2 y de difusión (DWI). El estudio completo consistió en proyecciones coronal T2, sagital T2, transversal T2 y transversal DWI, en equipo Philips, Intera (1,5 Tesla), con bobina body SENSE. Con las imágenes en DWI se obtuvo una mapa CAD, en el cual se midieron los coeficientes aparentes de difusión de 15 áreas de la glándula prostática, clasificándolos según dirección

horaria y zona prostática comprometida. Los datos fueron almacenados junto con todas las imágenes del estudio en formato digital (DVD) y enviadas a respaldo a un sistema PACS. Posteriormente, las imágenes fueron analizadas por un solo radiólogo, quien emitió un informe escrito para cada uno de los pacientes, determinando si había lesión sospechosa neoplásica prostática en las imágenes en T2 y revisando las secuencias DWI y el mapa CAD que confirmaran la lesión. Siempre se siguió el mismo orden. Como valor preliminar para determinar existencia de restricción se utilizó como límite el valor de difusión del protón en agua: $1,00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($= 1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$)⁽⁶⁾. Así se configuraron tres criterios de sospecha de cáncer: i) algún valor CAD (valor promedio de la ROI) en cualesquiera de las 15 ROI menor a $1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$, ii) algún valor CADmin (valor mínimo de la ROI) en cualesquiera de las 15 ROI menor a $1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$, iii) imagen sospechosa en el conjunto T2-DWI-mapa CAD, entendida ésta como una imagen focal de baja señal en T2 asociada a restricción en DWI o en el mapa CAD.

Se registró el valor del CAD promedio y mínimo (CADmin) en cada una de las 15 regiones de interés (ROI) para cada paciente, registrando su posición horaria y zona (periférica o central+transición). A 14 de éstos pacientes se les realizó una biopsia prostática, que sirvió como "gold standard" para el estudio de la certeza diagnóstica.

El análisis se realizó en dos partes: a) Sobre la base de pacientes: para cada criterio se calcularon las sensibilidad (S), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y certeza diagnóstica (C) con sus respectivos intervalos de confianza (IC0,95) y b) Sobre la base de las regiones de interés: se compararon los valores CAD promedio y CADmin de las ROI con y sin cáncer y se estudiaron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Se calculó el área bajo cada curva probando si esta difería de 0,5, valor esperado cuando no hay diferencia entre las distribuciones (i.e "cáncer" vs "normales") con prueba z para proporciones, y se compararon los criterios CAD y CADmin con una prueba z para diferencias entre proporciones. Se utilizó el programa estadístico MedCalc.

Resultados

Los pacientes tenían en promedio $63 \pm 8,3$ años, con APE de $6,93 \pm 3,44 \text{ ng/ml}$. Catorce pacientes fueron a biopsia, resultando 7 positivos para cáncer de próstata, cuatro en la zona periférica, dos mixtos y uno central (Tabla I) (Figura 1). Al usar CADmin bajo $1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$ como criterio, resultaron 13 casos sospechosos (92,6%) (Tabla II), usando el CAD promedio resultaron sospechosos 11 (78,6%) (Tabla III). Cuando se consideró la interpretación conjunta se encontraron 9 casos sospechosos (64,3%) (Tabla IV).

Tabla I. Localización de las biopsias positivas a cáncer prostático.

Localización	Localización horaria
Periférico-medial	6--8
Periférico-apex der/parte media lóbulo der	8
Mixto-ambos lóbulos.	4--6--8--11
Zona de transición	6--10--11
Mixto-ambos lóbulos	2--6--11
Periférico-medial der	9
Periférico-medial der/medial izq/apex izq	6--10

Figura 1. Secuencia T2 de próstata en transversal (a) y sagital (b). En la imagen se aprecia una baja en la intensidad de la señal en el lóbulo derecho entre los radios de las 7 y 10 horas y en la zona periférica izquierda aproximadamente en el radio de las 4 horas. Los valores de CAD promedio fueron $941,05$ y $896,17 \mu\text{m}^2/\text{s}$ respectivamente. La biopsia mostró una neoplasia de localización mixta (periférica y central) en ambos lóbulos.

Tabla II. Concordancia entre la prueba diagnóstica con criterio CAD min $<1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$ y la biopsia prostática biopsia (gold standard).

	Biopsia (+)	Biopsia (-)	Total
CAD min.(+)	7	6	13
CAD min.(-)	0	1	1
Total	7	7	14

Tabla III. Concordancia entre la prueba diagnóstica con criterio CAD promedio $<1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$ y la biopsia prostática biopsia (gold standard).

	Biopsia (+)	Biopsia (-)	Total
CAD pr(+)	6	5	11
CAD pr (-)	1	2	3
Total	7	7	14

Tabla IV. Concordancia entre la prueba diagnóstica con criterio mixto T2-Difusión y la biopsia prostática biopsia (gold standard).

	Biopsia (+)	Biopsia (-)	Total
Informe (+)	6	3	9
Informe (-)	1	4	5
Total	7	7	14

Pacientes

Al considerar el CADmin < 1000 $\mu\text{m}^2/\text{s}$, se obtuvo sensibilidad (S)= 1,0; especificidad (Sp)= 0,142 ($\text{IC}_{0,95}$ (0-0,4)); Valor predictivo positivo (VPP)= 0,538 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,267-0,809)); Valor predictivo negativo (VPN)= 1,0 y una certeza (C)= 0,571 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,312-0,830)). Para el CAD promedio < 1000 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ se obtuvo S= 0,857 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,328-1,0)); Sp= 0,286 ($\text{IC}_{0,95}$ (0-0,619)); VPP= 0,545 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,179-0,911)); VPN= 0,666 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,133-1,0)); C= 0,571 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,312-0,830)).

Con la interpretación conjunta con el T2 se obtuvo: S= 0,857 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,328-1,0)); Sp= 0,571 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,248-0,894)); VPP= 0,666 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,360-0,973)); VPN= 0,80 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,449-1,0)); C= 0,714 ($\text{IC}_{0,95}$ (0,478-0,95)).

Regiones de interés

Al comparar los valores CAD de las zonas con y sin cáncer (n= 31 y n= 108 respectivamente) se obtuvieron diferencias tanto para CAD promedio (1412, 5 $\pm$ 303,8 vs 920,1 $\pm$ 265,5; t_{137} = 8,17, p << 0,001 y CADmin (1250, 4 $\pm$ 304,8 vs 744,1 $\pm$ 282, 3; t_{137} = 8,28, p << 0,001). Al comparar los valores CAD de los pacientes con cáncer entre la zona central (ZT+CZ) y la periférica (PZ) no se obtuvieron diferencias (852,0 $\pm$ 183,8 vs 966, 8 $\pm$ 316,6; t_{28} = 1,16, p= 0,25). Lo mismo ocurrió para los valores de CADmin (681,0 $\pm$ 199,2 vs 795, 4 $\pm$ 336,8; t_{28} = 1,08, p= 0,28).

Las curvas ROC para CAD y CADmin mostraron áreas elevadas y significativas (0,909; z= 16,71, p << 0,001 y 0,921; z= 18,66, p << 0,001), sugiriéndose valores de corte de 1059 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ y 969 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ entre "normales" y con cáncer respectivamente (Figuras 2 y 3). Las curvas para CAD promedio y mínimo no difirieron significativamente (z= 0,655; p= 0,512).

Para estos valores de corte en el caso del CAD promedio se obtuvo: S= 0,903 $\text{IC}_{0,95}$ (0,742-0,98), Sp= 0,870 $\text{IC}_{0,95}$ (0,792-0,927), LR(+) = 6,97; VPP= 0,667 y VPN= 0,969. Para el CADmin S= 0,968 $\text{IC}_{0,95}$ (0,833-0,968), Sp= 0,815 $\text{IC}_{0,95}$ (0,729-0,883), LR(+) = 5,23; VPP= 0,600 y VPN= 0,989.

Discusión

En el análisis sobre la base de pacientes obtuvimos buenas sensibilidades y valores predictivos

Figura 2. A. Curvas ROC para CAD promedio, mostrando la relación entre la sensibilidad (S) y el complemento de la especificidad (100-Sp). la línea punteada muestra el valor esperado por simple azar, el que se obtendría si el valor CAD no aportara ninguna información; B. Variaciones de la sensibilidad y especificidad en función del valor CAD; C. Diferencias entre los valores de CAD para tejido con biopsia normal (0) y neoplasia (1).

Figura 3. A. Curvas ROC para CADmin, mostrando la relación entre la sensibilidad (S) y el complemento de la especificidad (100-Sp). la línea punteada muestra el valor esperado por simple azar, el que se obtendría si el valor CAD no aportara ninguna información; B. Variaciones de la sensibilidad y especificidad en función del valor CAD; C. Diferencias entre los valores de CAD para tejido con biopsia normal (0) y neoplasia (1).

negativos con el criterio CADmin, pero con un valor predictivo positivo bajo. De 13 pacientes sospechosos usando este criterio, sólo un 53,8% realmente tenían un cáncer, existiendo 6 falsos positivos lo que indica

que el valor $1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$ para el tejido prostático es excesivo como valor de corte en los valores mínimos de CAD. Al usar el CAD promedio, fue menor la sensibilidad y el valor predictivo negativo, manteniendo aproximadamente el mismo valor predictivo positivo, disminuyendo los falsos positivos a 5. Sin embargo, al analizar primero la imagen ponderada en T2, y luego corroborar con la imagen en DWI y el mapa CAD, aumentó la certeza diagnóstica (71,4%), la sensibilidad fué alta (0,857), mejoró la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo. En este caso sólo hubo 3 falsos positivos. Así, estos valores sugieren que el mejor rendimiento se obtiene usando en forma complementaria ambas informaciones (T2 y difusión).

Las secuencias ponderadas en T2, aportan una alta definición espacial en el cáncer de próstata ya que permite delimitar y diferenciar las zonas anatómicas, mucho mejor que las demás técnicas de imagen (TC y ecotomografía)^(2,3). En base a ello, la RM a permitido definir si existe o no invasión de la cápsula prostática y el probable compromiso peri-prostático. Además, si el enfoque de estudio se define para la región pelviana o el cuerpo completo, es posible el hallazgo de compromiso ganglionar y metastático⁽²⁻⁴⁾. La zona periférica de la próstata, presenta una alta intensidad de señal, en contraste con la baja señal en las zonas central y de transición. Esta buena visualización de la zona periférica es de gran utilidad ya que en esta se desarrolla el 70% de las neoplasias de próstata. En imágenes potenciadas en T2, el carcinoma en la zona periférica aparece como una zona de baja intensidad de señal, contrastando con la alta señal de tejido normal⁽²⁻⁴⁾. Para secuencias T2 con bobinas de cuerpo se ha reportado una sensibilidad de un 45%, y una especificidad de un 73%⁽⁵⁾. Nuestro resultado es mejor ya que incorpora la secuencia de difusión, lo que llevaría a duplicar la sensibilidad coincidiendo con resultados previos⁽¹⁰⁾ aunque en nuestro caso la especificidad fue menor. Sin embargo, el número de casos no es muy alto y los intervalos de confianza son amplios.

El análisis sobre la base de las ROI's es más fino ya que en este caso la unidad de análisis es el tejido. El tejido neoplásico tiende a restringir la difusión del protón, por la presencia de células de mayor densidad y la abundancia de membranas intracelulares y estroma fibrótico, lo que se expresa como una baja en su coeficiente de difusión. Cuando existe difusión, existe movimiento molecular y por tanto más interacción spin-spin y nuevas interacciones con momentos magnéticos locales que son los responsables de la caída de la señal, pero cuando existen barreras, disminuye la interacción spin-spin y la relajación de la señal es más coherente⁽²⁻⁴⁾.

Obtuvimos valores diferentes para el CAD y el CADmin entre el tejido normal y canceroso (1412,

5 vs 920,1 y 1250, 4 vs 744,1, respectivamente), lo que indica una reducción entre 492 y 506 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ en la tasa de difusión. Esta diferencia, que es simétrica, indica que el considerar CAD o CADmin es simplemente cambiar el "set point" ya que los valores de CADmin son alrededor de 200 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ más bajos que el CAD. Otros autores previamente han estimado los valores del CAD para tejido neoplásico y normal obteniendo valores diversos. En este estudio obtuvimos valores muy similares a los de Tamada et al 2008⁽¹²⁾ (Tabla V).

Las curvas ROC mostraron áreas elevadas, mayores a 0,9, es decir tanto el CAD como el CADmin son capaces de distinguir adecuadamente entre el tejido normal y patológico. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos métodos, por lo que basta con el valor del CAD promedio para una adecuada diferenciación de los tejidos. El punto de corte es diferente; para CAD resultó 1059 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ y para CADmin 969 $\mu\text{m}^2/\text{s}$, el primero sobre y el segundo bajo el coeficiente de difusión del protón en agua (1000 $\mu\text{m}^2/\text{s}$). A pesar de las diferencias estadísticas siempre existe un traslape entre los valores del tejido normal y patológico, por lo que el sólo uso de estos criterios es insuficiente para asegurar un diagnóstico. Pero también es destacable que el LR(+) para el valor de corte en el CAD es 6,97, es decir, un valor CAD menor a 1.059 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ en una zona prostática aumenta 7 veces la "chance" ("odds") que esa zona particular sea neoplásica. Por ejemplo si un paciente tiene a priori una probabilidad $p = 0,6$ de tener un cáncer de próstata por sus antecedentes clínicos y un APE elevado lo que equivale a una chance u "odds" = $0,6/(1-0,6) = 1,5$ (o "tres a dos que tiene cáncer") presenta una zona prostática con un valor CAD menor que 1059 $\mu\text{m}^2/\text{s}$, eleva su chance a 10,5 (o "21 a dos que tiene cáncer"), lo que equivale a una probabilidad $p = 21/(21+2) = 0,91$.

Los hallazgos son prometedores y coincidentes con el estudio más reciente⁽¹²⁾, lo que sugiere que el estudio cuantitativo del mapa CAD debiera incorporarse en el estudio RM de la próstata, contribuyendo al diagnóstico y localización del cáncer pudiendo dirigir biopsias especialmente en pacientes con APE elevado y con biopsias previas negativas. En éste último caso, teniendo el cuidado de establecer un lapso de tres meses entre la última biopsia y la RM⁽²⁾. Además, esta técnica sumada a otras técnicas con secuencias dinámicas con medio de contraste y estudio de espectroscopía buscando dirigidamente *peak* de colina y aumentos de la razón colina-creatina/citrato^(6,11,13), pueden convertir a la RM en la técnica de elección en su estudio.

Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación López Pérez la contribución al mantener el archivo en que se basó este estudio.

Tabla V. Valores de CAD para tejido normal y neoplásico ($\mu\text{m}^2/\text{s}$) (modificada de Tamada et al 2008⁽¹⁹⁾). N1= número de pacientes normales; N2= número de pacientes con tumor.

N1	N2	Tumor PZ	Tumor TZ	Normal PZ	Normal CG	Glándula normal	Referencia
125	90	1020 $\pm$ 250	940 $\pm$ 210	1800 $\pm$ 270	1340 $\pm$ 140		12
8	9	2730 $\pm$ 700	1250 $\pm$ 230	1170 $\pm$ 180			14
7	19	1380 $\pm$ 520		1910 $\pm$ 460	1630 $\pm$ 300		15
	11	1430 $\pm$ 350					16
	10	1340 $\pm$ 380					17
6	23	1080 $\pm$ 390	1130 $\pm$ 420	1930 $\pm$ 240	1680 $\pm$ 260		18
	14	990 $\pm$ 160					19
9	49	1380 $\pm$ 320		1600 $\pm$ 250	1270 $\pm$ 140		20
	62	1190 $\pm$ 260					21
	33			1500 $\pm$ 200	900 $\pm$ 100		22
7	44	930 $\pm$ 110		1720 $\pm$ 350	1460 $\pm$ 160		23
39	42	1030 $\pm$ 300					24
	33	1300 $\pm$ 300					25
	35	1320 $\pm$ 240	1370 $\pm$ 290				26
114				1640 $\pm$ 270	1260 $\pm$ 120		27
7	7	967 $\pm$ 317	852 $\pm$ 184			1413 $\pm$ 304	Este estudio

Bibliografía

- MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Cáncer de Próstata 1st Ed. Santiago: Minsal, 2006.
- Vilanova JC, Comet J, Barceló J, Villalón M, Rusca-dele N. Papel actual de la resonancia magnética en el estadiaje local del cáncer de próstata. Arch Esp Urol 2006; 59(19): 1001-1010.
- Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho K. Functional MR imaging of prostate cancer. RadioGraphics. 2007; 27: 63-77.
- Cornud et al. [Magnetic resonance imaging and prostate cancer]. Prog Urol 2008; 18(10): 621-633.
- Kim JK, Hong SS, Choi YJ, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. J Magn Res Imaging 2005; 22: 639-646.
- Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen JV, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. RadioGraphics 2006; 26: S205-S223.
- Soffia P. Difusión por resonancia magnética: bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneanos. Rev Chil Radiol 2009; 15 Supl(1): s17-s24.
- Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. Journal of Chemical Physics 1965; 42: 288-292.
- Kumar et al. Apparent diffusion coefficient of the prostate in men prior to biopsy: determination of a cut-off value to predict malignancy of the peripheral zone. NMR Biomed 2007; 20 (5): 505-11.
- Haider et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. AJR American Jour Roentgenol 2007; 189 (2): 323-8.
- Manenti et al. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissue using thin-slice echo-planar imaging. Rad Med 2006; 111 (8): 1124-33.
- Tamada et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI 2008; 28(3):

- 720-6.
13. Chen et al. Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. *Acta radiologica* 2008; 49(5): 602-10.
14. Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med* 2001; 46: 1054-1058.
15. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 196-200.
16. Chan I, Wells W III, Mulkern RV, et al. Detection of prostate cancer by integration of line-scan diffusion, T2-mapping and T2-weighted magnetic resonance imaging; a multichannel statistical classifier. *Med Phys* 2003; 30: 2390-2398.
17. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 654-661.
18. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 258-262.
19. Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis-correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 108-113.
20. Pickles MD, Gibbs P, Sreenivas M, Turnbull LW. Diffusion-weighted imaging of normal and malignant prostate tissue at 3.0 T. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 130-134.
21. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Diffusion imaging of the prostate at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2006; 41: 185-188.
22. Kumar V, Jagannathan NR, Kumar R, et al. Correlation between metabolite ratios and ADC values of prostate in men with increased PSA level. *Magn Reson Imaging* 2006; 24: 541-548.
23. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 146-152.
24. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and ¹H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 91-98.
25. de Souza NM, Reinsberg SA, Scurr ED, Brewster JM, Payne GS. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *Br J Radiol* 2007; 80: 90-95.
26. Kim CK, Park BK, Han JJ, Kang TW, Lee HM. Diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T for differentiation of malignant and benign tissue in transition and peripheral zones: preliminary results. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 449-454.
27. Sodickson DK, McKenzie CA. A generalized approach to parallel magnetic resonance imaging. *Med Phys* 2001; 28: 1629-1643.