

A IMPORTÂNCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA NO RASTREIO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

THE IMPORTANCE OF MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IN PROSTATE CANCER SCREENING

Julia Vargas de Barros ^(a) Tatiana Laender Gomide Leite ^(b) Kelly Moraes Cangussú ^(c) Paulo César Bastos Freire ^(d)

^a Bacharelada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campos

^b Bacharelada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campos

^c Bacharelada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campos

^d Professor auxiliar IV da Faculdade de Medicina de Campos

RESUMO

O câncer prostático é o segundo tumor em incidência e mortalidade dentre as neoplasias malignas masculinas. Há muito tempo a combinação de exame digital retal e dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) é utilizada no screening do tumor prostático. Avanços recentes nos procedimentos de detecção incluem técnicas adicionais de imagem de ressonância magnética funcional e fisiológica (imagem ponderada em difusão, espectroscopia por RM e

imagem de perfusão), que permitem a extensão da informação adquirida para além da avaliação anatômica. A utilização destas técnicas associadas aumenta a acurácia do diagnóstico e permite uma melhor definição do câncer de próstata. Neste artigo revisaremos os aspectos técnicos e o emprego clínico dos componentes do estudo de ressonância magnética multiparamétrica da próstata, buscando evidências na literatura acerca de sua importância para a detecção, estadiamento e melhor indicação de tratamento para a doença.

Palavras chave: câncer de próstata, ressonância magnética, imagem

Keywords: prostate cancer, magnetic resonance, image

INTRODUÇÃO

O câncer prostático (CaP) é o segundo tumor em incidência e mortalidade dentre as neoplasias malignas masculinas, superado apenas pelo câncer de pele não melanoma em incidência. Com o aumento da expectativa de vida mundial, estima-se que caminhamos para um aumento proporcional no número de casos novos, ressaltando que os indivíduos comumente acometidos pela doença estão na faixa acima dos 50 anos, o que nos revela decididamente a necessidade de uma detecção precoce para aumento das possibilidades de cura.¹ Há mais de três décadas a combinação do exame digital retal e dosagem sanguínea do antígeno prostático específico (PSA) são a principal ferramenta no rastreo do câncer de próstata, e a biópsia da glândula por meio de ultrassonografia (US) transretal firmou-se como meio suficiente para confirmação histológica do carcinoma.²

Entretanto, tais métodos usualmente empregados não apresentam especificidade. O toque retal apresenta limitações quando a lesão prostática não é palpável (estádios iniciais), e quando alterado, a diferenciação entre lesão maligna e benigna é difícil, já a dosagem sérica do PSA, que é o marcador mais utilizado para o rastreo do CaP, possui baixa especificidade diante da sua zona de dúvida com intervalo inferior atualmente diminuído para 2,6 ng/mL, o que acarreta inclusão de mais pacientes em suspeita que serão submetidos desnecessariamente à biópsias.^{3,4}

Dentro desta perspectiva, a RM multiparamétrica (mpMRI) vem se destacando como a melhor escolha em comparação com os métodos de imagem individuais usados na avaliação do CaP.⁵ O fornecimento de imagens em alta resolução associado à técnicas funcionais que otimizam a detecção, localização, e estadiamento do tumor, bem como melhor direcionamento para o tratamento, fazem da RM uma revolução nos métodos de diagnóstico em imagem focados no rastreo do câncer de próstata. Nesta revisão nos propomos a apresentar a aplicabilidade do recurso de imagem aliado às suas ferramentas de incremento, a fim de confirmar e evidenciar a importância da mpMRI para o rastreo do CaP.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética é um método diagnóstico em imagem diferente dos demais, uma vez que seu princípio físico se baseia na manipulação das moléculas do organismo, permitindo a aquisição de

imagens em alta resolução e sem emprego de radiação ionizante. Estudos têm demonstrado que a ressonância magnética (RM), com sua elevada resolução anatômica, acrescenta relevantes informações aos nomogramas clínicos no estadiamento local do CaP.⁶

O exame é realizado em aparelho de alto campo magnético (1,5 e 3 T) permitindo a aquisição de imagens em alta resolução, com sinal ampliado pelo uso da bobina de fase pélvica^{7,8}. O uso da bobina tem demonstrado melhores resultados, principalmente na avaliação morfológica e no estadiamento local em aparelhos de 1,5 T, entretanto existem ressalvas quanto ao valor aquisitivo e o desconforto ao paciente. Ainda assim, fica evidente que o uso do aparelho gera um sinal de maior amplitude e consequentemente uma maior resolução espacial, e mais a diminuição dos artefatos de movimentação pela expansão da bobina.

A obtenção de imagens de qualidade em RM começa com o preparo ideal do paciente para o exame, recomendando-se: preparo intestinal com uso preferencial do fleet, uso de anestesia geral profunda para diminuição da contratilidade retal, intervalo de 6-8 semanas antes da realização de biópsia, diminuindo assim artefatos de sangramento⁹.

CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA DA IMAGEM EM T2

A avaliação multiparamétrica da próstata por ressonância magnética engloba a análise morfológica e anatômica com as sequências T2 de alta resolução, associada a pelo menos duas outras técnicas funcionais (difusão, perfusão ou espectroscopia) com resultados superiores ao toque e a ultrassom retal na localização e identificação de extensão extraprostática.^{8,10}

O protocolo para avaliação específica da próstata, assim como das vesículas seminais, pós introdução da bobina endorectal, deve incluir sequências de alta resolução ponderadas em T2 nos planos axial, coronal e sagital, abrangendo desde o fundo das vesículas seminais até o ápice prostático. Figura 1. Sugere-se sequências realizadas com 3-4 mm de espessura, e pouco ou nenhum espaçamento, de 0-1 mm.⁶

Nas imagens pesadas em T2 (Figura 2), a zona periférica normal tem hipersinal homogêneo, apresentando-se em forma de “crescente” ou “chifre” no plano axial. A cápsula prostática é caracterizada por uma delgada imagem linear hipointensa, que é um marco crucial para avaliação do estadiamento tumoral. Em ausência de hiperplasia prostática benigna (HPB), as zonas central, transicional e periuretral não se



Figura 1. Imagens de RM endorectal de alta resolução ponderada em T2, em destaque os plano axial em (A), coronal em (B) e sagital em (C).

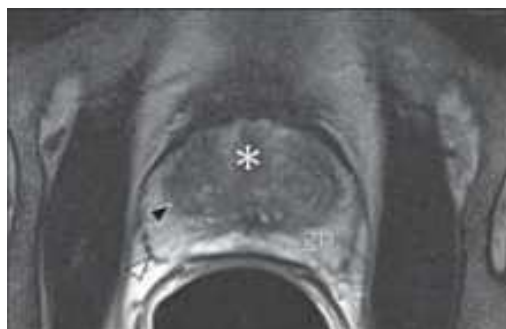


Figura 2. RM da próstata normal. T2WI no plano axial mostra a cápsula prostática (cabeça de seta branca), a zona periférica (ZP), a cápsula cirúrgica (cabeça de seta preta) e a glândula interna (asterisco).

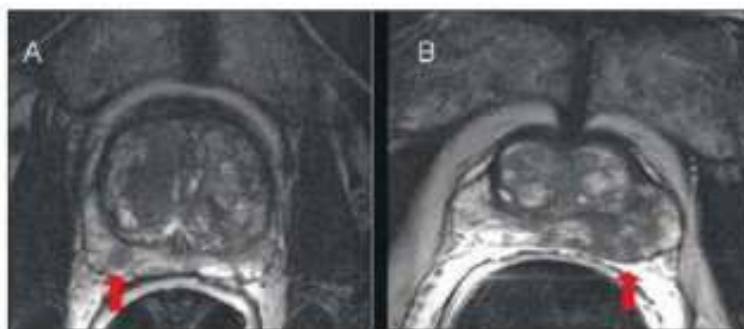


Figura 3. Imagens ponderadas de RM em T2 demonstrando exemplos de CaP nodular em (A) e mal definido em (B).



Figura 4. Imagens de RM endorectal ponderadas em T2 no plano axial demonstrando exemplos de CaP com extensão extracapsular manifestada sob forma de tecido sólido extraprostático (A), abaulamento irregular do contorno capsular (B) e obliteração do ângulo retroprostático.

diferenciam claramente, sendo, portanto, avaliadas em conjunto, com a denominação genérica de glândula ou “central”. A glândula interna normal mostra intensidade de sinal intermediária em T2. Delimitando a zona periférica, há a “cápsula cirúrgica”, uma camada hipointensa em T2 que separa a porção central da zona periférica e representa um padrão crucial para cirurgia da HPB.¹¹

O carcinoma prostático apresenta-se em hipossinal em T2 em meio ao hipersinal na zona periférica normal, podendo este hipossinal apresentar-se difuso e mal definido como também nodular e bem definido¹² (Figura 3). Sinais de extensão extracapsular podem ser

percebidos pela nítida saída do tumor para fora da glândula, ultrapassando o limite da cápsula, abaulamento da linha capsular gerando aspecto denteado e a obliteração do ângulo-prostático (Figura 4).¹³

TÉCNICAS FUNCIONAIS ASSOCIADAS

A detecção do tumor na zona periférica da próstata se baseia na identificação de áreas com baixo sinal em T2, daí decorre a baixa especificidade da RM, uma vez que zonas de baixo sinal podem representar inúmeras outras lesões, dentre elas: prostatite, hemorragia, HBP (com ocorrência na zona periférica), displasia intraglandular, trauma e terapia local.¹⁴

Diante da necessidade de aumento da especificidade nesta detecção e melhora da acurácia do método de estadiamento local, visto que a análise das imagens em T2 isoladas não são suficientes para fechar o diagnóstico, buscou-se a associação da interpretação das imagens anatômicas com técnicas funcionais, garantindo assim um questionamento multiparamétrico de associações, daí a nomenclatura de ressonância magnética multiparamétrica.

ESPECTROSCOPIA

Esta técnica se baseia no princípio de destaque de determinadas regiões do tumor devido à concentração de certos metabólitos de produção endógena, funciona como um biomarcador para detecção e caracterização.¹⁵

Através das imagens anatômicas obtidas das imagens de RM, é possível demonstrar os indicadores metabólicos observados na glândula, sendo eles a colina, o citrato, a creatina, e recentemente a poliamina, cuja importância em crescendo. As análises são feitas através de gráficos de amplitude x frequência, sendo estas últimas específicas para determinados metabólitos, as áreas resultantes de cada pico representam a concentração de cada um deles na glândula prostática.^{16, 17-21}

Os metabólitos analisados fazem toda parte do metabolismo normal do epitélio glandular, e o indicativo de anormalidade em suas concentrações sugerem condição suspeita. Para a análise espectral aplica-se a razão (colina + creatina)/citrato. Quando obtemos (colina + creatina)/citrato > 0,5 existe suspeição para malignidade (quanto maior esta relação, maior a possibilidade de câncer).

Além do aumento na especificidade da RM, a associação com a espectroscopia permite maior inferência quanto à agressividade e volume tumoral, além de melhora no estadiamento.²²⁻²⁴

ESTUDO DE PERFUSÃO (REALCE DINÂMICO PÓS GADOLÍNIO)

A RM dinâmica com contraste auxilia na detecção de áreas suspeitas para comprometimento neoplásico, baseando-se nas disparidades hemodinâmicas entre o tumor e o tecido prostático adjacente, permitindo cálculo de parâmetros relacionados à vascularização e neovascularização do tumor.²⁵

A técnica utiliza sequências 3D ponderadas em T1, pré e pós injeção intravenosa de gadolínio (0,1 mmol de gadopentetato dimeglumina/kg de peso), via

bomba de injeção a pelo menos 2,5 ml/s, seguida de 15 ml de solução salina. Inicialmente obtém-se uma série sem contraste (“máscara”), seguida de repetidas séries pós-contraste de alta resolução temporal menor que 20 segundos por série, durante cerca de 5 a 10 minutos, buscando avaliar o comportamento hemodinâmico de todo o tecido prostático.

O grande conforto da utilização da perfusão é que ela dispensa o uso da bobina endorretal, uma vez que se deseja resolução de contraste e não espacial, havendo uma melhora de 85% em acurácia para o método como um todo.

DIFUSÃO

A difusão é utilizada para identificar focos de tecido neoplásico. O tecido neoplásico possui densidade celular maior que os tecidos adjacentes normais, o que determina dificuldade para as moléculas de água se difundirem livremente. A RM com difusão permite a detecção e mensuração desta restrição à difusão pela água característica dos tumores.²⁶⁻²⁷

A sequência não exige o uso de contraste, havendo formação de uma múltipla sequência de imagens que dá lugar a um mapa de coeficiente de difusão, o ADC (coeficiente de difusão aparente). Em condições normais, a próstata apresenta estruturas repletas de líquido, possibilitando assim a difusão sem restrições das moléculas de água, tendo consequentemente valores altos de ADC.²⁸

Na manifestação do câncer prostático temos um aumento da densidade celular uma vez que há proliferação de células tumorais em substituição ao tecido sadio do parênquima celular normal, passando a haver desta forma restrição à difusão da água.²⁹⁻³⁰ Esta sequência melhora a especificidade da sequência T2, sendo uma das mais importantes atualmente na avaliação da zona periférica.

A difusão acrescenta acurácia à RM na detecção tumoral, especialmente quando combinada à espectroscopia, útil na detecção de neoplasias localizadas na glândula interna da próstata, tendo, porém, menos impacto na região em relação à zona periférica.

CONCLUSÃO

Apesar de suas limitações, como difícil detecção de tumores pequenos, sendo menores que 0,5 cm³ e de baixo grau com Gleason menor que 6, a RM ainda se configura como o método de imagem ideal para a detecção e estadiamento do câncer de próstata. Atualmente, já podemos contar com o a RM em

aparelho 3 Tesla, com capacidade para proporcionar melhores imagens pelo aumento do campo e sem uso da bobina endorectal, o que nos abre caminhos para novas perspectivas.

A RM multiparamétrica se confirma em tom determinante na realidade clínica dos pacientes, com

dados de pesquisa contundentes, e técnicas cuja associação aumentam seu espectro elucidativo e consequentemente representa um auxílio preciso na definição do manejo terapêutico.

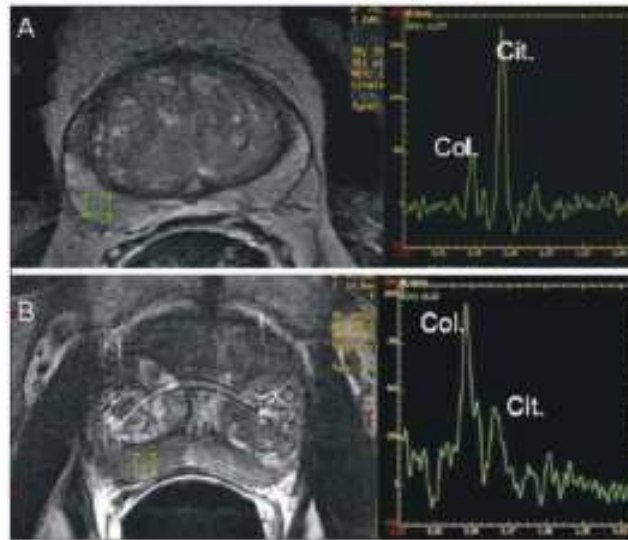


Figura 5. Zona periférica normal com alto sinal de RM ponderada em T2, com gráfico espectral demonstrando colina baixa e citrato alto (A). CaP na zona periférica com baixo sinal de RM em T2, com gráfico espectral mostrando colina alta e citrato baixo (B).

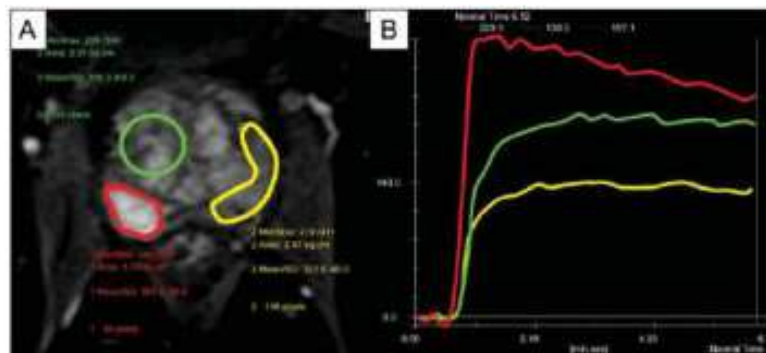


Figura 6. Curva de intensidade de sinal versus tempo numa lesão tumoral típica. A imagem A representa a fase arterial precoce na avaliação do DCE, mostrando uma área focal de realce precoce na zona periférica à direita (marcada pela linha vermelha). Áreas normais também foram demarcadas na zona periférica contralateral (amarelo) e na glândula interna (verde). As curvas resultantes (B) mostram que a lesão suspeita (curva vermelha) é caracterizada por uma subida intensa e íngreme (wash-in) seguida por uma queda significativa (wash-out), com um comportamento significativamente distinto das outras curvas.

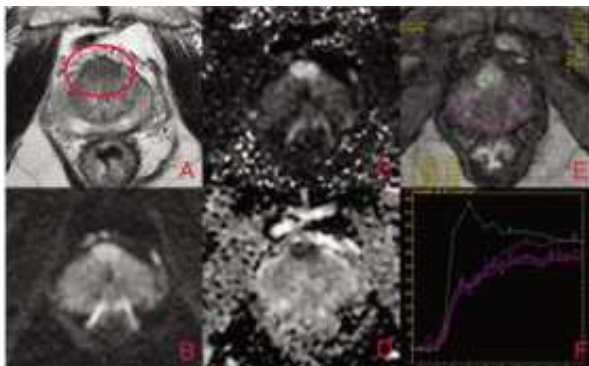


Figura 7. Exemplo de lesão suspeita de neoplasia na zona periférica. Em A temos uma sequência em T2, onde identificamos uma lesão com baixo sinal, com leve extensão extracapsular. B, C e D representam o ADC, a difusão de $b=1000$ e $a=1500$, onde se verifica restrição à difusão com hipersinal em C e D, associado ao baixo sinal em A. A perfusão é representada em E e a curva derivada da sequência em F, onde se observam sinais de fluxo rápido, suspeito com realce precoce e clareamento tardio (curva verde).

REFERÊNCIAS

- 1 Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
- 2 BARONI RH, NOVIS M, MOTOYAMA AH, CERRI LMO, et al. Ressonância magnética da próstata: uma visão geral para o radiologista. *Radiol Bras.* 2009; 42:185–192.
- 3 Meeks JJ, Loeb S, Helfand BT, et al. Characteristics of prostate cancers detected at prostate specific antigen levels less than 2.5 ng/ml. *J Urol.* 2009;181:2515-9.
- 4 Castro HAS, Iared W, Shigueoka DC et al. Contribuição da densidade do PSA para prever o câncer da próstata em pacientes com valores de PSA entre 2,6 e 10,0 ng/ml. *Radio Bras vol.44 no.4 São Paulo July/Aug 2011.*
- 5 Kumar V, Bora GS, Kumar R et al Multiparametric (mp) MRI of prostate cancer. *Apr;Prog Nucl Magn Reson Spectrosc 2018*
- 6 Baroni RH, Novis MI, Caiado AHM et al. Ressonância magnética da próstata: uma visão geral para o radiologista. *Radiol Bras vol.42 no.3 São Paulo May/June 2009*
- 7 Barentsz JO, , Richard J, , Choyke P et al ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr; 22(4):746–757.
- 8 Lima RV, Filho HML et al. Papel da ressonância magnética no diagnóstico e acompanhamento do câncer de próstata. *Revista URO – ABC Set/Dez 14 V 4 N 3*
- 9 Demirel HC and Davis JW Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions *Turk J Urol.* 2018 Mar; 44(2): 93–102.
- 10 Hricak H, Doores GC, McNeal JE, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148:51-8.
- 11 Liu L, Tian Z, Zhang Z, and Fei B Computer-Aided Detection of Prostate Cancer with MRI: Technology and Applications *Acad Radiol.* 2016 Aug; 23(8): 1024–1046.
- 12 Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007;243:28–53.
- 13 Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, et al. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology.* 1988;169:339-46.
- 14 Toner L, Weerakoon M, Bolton DM, Ryan A et al. Magnetic resonance imaging for prostate cancer: Comparative studies including radical prostatectomy specimens and template transperineal biopsy *Prostate Int.* 2015 Dec; 3(4): 107–114.
- 15 Heerschap A, Jager GJ, van der Graaf M, et al. Proton MR spectroscopy of the normal human prostate with an endorectal coil and a double spin-echo pulse sequence. *Magn Reson Med.* 1997;37:204-13.
- 16 Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:59-85.
- 17 Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging - clinicopathologic study. *Radiology.* 1999;213:473-80.
- 18 Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1079-83
- 19 Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 1999;213:481-8.
- 20 Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, et al. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38:115-38.
- 21 Westphalen AC, Coakley FV, Qayyum A, et al. Peripheral zone prostate cancer: accuracy of different interpretative approaches with MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 2008;246: 177-84
- 22 Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging - clinicopathologic study. *Radiology.* 1999;213:473-80
- 23 Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology.* 2005; 234:804-14.
- 24 Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, et al. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 2002;223:91-7.
- 25 Padhani AR, Harvey CJ, Cosgrove DO. Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2:596-607.
- 26 Langer DL, Der Kwast Van TH, Evans AJ et al. Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: Logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weight imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Aug 1; 30(2):327-34.
- 27 Tamada T, Sone T, Jo Y et al. Diffusion-weight MRI and its role in prostate cancer. *NMR Biomed.* 2013 May 27; :n/a-n/a.
- 28 Kim CK, Park BK, Han JJ, et al. 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;31:449-54.
29. Anderson AW, Xie J, Pizzonia J, et al. Effects of cell volume fraction changes on apparent diffusion in human cells. *Magn Reson Imaging.* 2000;18:689-95.
30. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, et al. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics.* 2011;31:677-703.
31. Jung SI, Donati OF, Vargas HA, Goldman D et al. Transition Zone Prostate Cancer: Incremental Value of Diffusion-weight Endorectal MR Imaging in Tumor Detection and Assessment of Aggressiveness. *Radiology* 2013 Oct 23;269(2): 493-503