

Resonancia multiparamétrica y biopsia prostática transrectal dirigida por estimación visual. Nuestra experiencia en 150 casos

Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Visually Targeted Prostate Biopsy. Our Experience in 150 cases

Pablo Contreras, Leandro Blas, Mauro Mieggi, Hernando Ríos Pita, Gonzalo Vitagliano, Carlos Ameri

Servicio de Urología, Hospital Alemán de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Objetivos: La próstata es el único órgano del cuerpo humano en donde las biopsias se realizan sin una imagen específica. Nuestro objetivo es establecer, la precisión de la resonancia multiparamétrica (RMNmp) de 1,5 T seguida de la biopsia transrectal dirigida por estimación visual (BPD) en nuestra institución, para predecir la presencia de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.

Materiales y métodos: Se analizaron los datos de pacientes a quienes se les realizó entre enero de 2013 y junio de 2016 una RMNmp seguida de BPD. Se dividió a la próstata en 6 zonas; base, media y pico, derecho e izquierdo. Se tomaron tres biopsias en cada zona (2 periféricas y 1 de transición) y 3 accesorias de la zona sospechosa. Se determinaron variables demográficas, se analizó el Antígeno Prostático Específico (APE) medio, el volumen prostático, la tasa de detección, la sensibilidad, la especificidad y valores predictivos positivos y negativos para diferentes combinaciones de variables de la RMNmp, dividiéndolos en score Gleason 6 y Gleason 7 o mayor (clínicamente significativo).

Resultados: La edad promedio fue de 63 años (48-81), APE promedio de 8,74 ng/dl (0,75-36), volumen prostático de 41.89 gramos (15-147). La tasa de detección fue de 57% (86 pacientes), los cuales 58% (50 pacientes) presentaron Gleason 6 y 42% (36 pacientes) Gleason 7 o mayor. La concordancia entre la localización por RMNmp y el estudio anatomopatológico fue del 68% para cualquier Gleason 6 y 86% para Gleason 7 o mayor. Los valores 4 y 5 de difusión poseen mayor sensibilidad (84%) y un valor predictivo negativo del 92% para los correspondientes al cáncer de próstata clínicamente significativo. Su combinación con resultados positivos de las secuencias T2 periférico y contraste positivo incrementa la especificidad del hallazgo (74%) sin variar significativamente la sensibilidad (63%).

Conclusiones: La asociación de PI-RADS 4,5 en difusión, T2 periférico y contraste positivo, fue altamente sugestiva de cáncer de próstata clínicamente significativo en la biopsia transrectal dirigida por estimación visual.

PALABRAS CLAVE: cáncer de próstata, resonancia magnética, biopsia de próstata.

Objectives: Prostate is the only organ in the human body where biopsies are performed without a specific image. Our goal is to establish the accuracy of multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI) of 1.5 Tesla followed by transrectal visually targeted biopsy (VTB) at our institution to predict presence of clinically significant prostate cancer.

Materials and methods: Patients' data who received mpMRI followed by VTB between January 2013 and June 2016 were analyzed. Prostate was divided into 6 zones; base, middle and apex, right and left. Three biopsies were taken in each zone (2 peripherals and 1 transition) and 3 accessories of suspicious zone. Gleason 7 or greater was considered clinically significant. Demographic variables, Mean Prostate Specific Antigen (PSA), prostate volume, detection rate, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for different combinations of mpMRI variables, dividing Gleason 6 and Gleason 7 or greater were determined.

Results: Mean age was 63 years (48-81), mean PSA of 8.74 ng / dl (0.75-36), prostate volume 41.89 grams (15-147). Detection rate was 57% (86 patients), of which 58% (50 patients) presented Gleason 6 and 42% (36 patients) Gleason 7 or greater. Concordance between location by mpMRI and histological study was 68% for any Gleason and 86% for Gleason 7 or greater. Diffusion values 4 and 5 have a higher sensitivity (84%) and a negative predictive value of 92% for clinically significant prostate cancer. Their combination with positive results from peripheral and contrast T2 positive sequences increases specificity (74%) without significantly varying sensitivity (63%).

Conclusions: Association of PI-RADS 4.5 in diffusion, peripheral T2 and contrast positive, was highly suggestive of clinically significant prostate cancer in transrectal visually targeted biopsy.

KEY WORDS: Prostate Cancer, Magnetic Resonance Imaging, Prostate Biopsy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en el sexo masculino luego del cáncer de piel y constituye la segunda causa de muerte en occidente en hombres mayores de 60 años de edad, por detrás del cáncer de pulmón¹.

La sospecha de cáncer de próstata se basa fundamentalmente en el examen digital rectal y en la determinación de niveles de antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA), aunque éstos presentan limitaciones. El examen digital prostático es operador dependiente y detecta preferencialmente tumores mayores a 0,2 ml ubicados en zona posterior y periférica^{2,3}. Si bien el PSA es un marcador inespecífico, es imperfecto para el diagnóstico en fase temprana y puede verse alterado por numerosas causas. No existen en la actualidad otros marcadores con tan amplia difusión⁴.

El diagnóstico de cáncer de próstata se realiza principalmente mediante biopsia prostática guiada por ecografía. Se ha reconocido que el uso sistemático de la biopsia transrectal guiada por ecografía no muestrea correctamente la próstata, particularmente la zona anterior, pico y línea media. Los tumores de la cara anterior se hallaron en el 17% de los tumores en piezas de prostatectomía radical. De éstos, el 5% corresponde a un puntaje según la escala de Gleason de 8 o mayor⁵. En promedio, un 40% de los tumores diagnosticados por biopsia transrectal estándar tiene correlato en piezas de prostatectomía radical (entre 25-57%)⁶.

Existe consenso respecto de que las biopsias deben presentar al menos 12 tomas⁷. El incremento del número de tacos aumenta la detección del cáncer de próstata no clínicamente significativo y el riesgo de complicaciones como hematuria, hematoquecia, hemospermia, disuria, retención urinaria, dolor e infección⁸. La hematuria y hematoquecia se observan en un 14-50% y la hemospermia en el 10-70% de los casos^{8,9}. Los riesgos de hospitalización por sangrado son bajos pero los causados por infección se incrementan probablemente debido a la resistencia a fluoroquinolonas¹⁰. La hospitalización en los primeros 30 días posteriores a una biopsia por cualquier causa es del 4%, de los cuales el 75% corresponde a prostatitis¹¹.

La próstata continúa siendo el único órgano del cuerpo humano en donde las biopsias se efectúan en forma ciega, es decir, sin una imagen específica.

Se denomina resonancia nuclear magnética (RNM) multiparamétrica (RNMmp) a la combinación de secuencias convencionales (T1 y T2) con funcionales (difusión y contraste) o metabólicas (espectroscopia).

Existen varias escalas para clasificar las imágenes sospechosas en RNMmp (Likert, PI-RADS [*Prostate Imaging Reporting and Data System*] versión 1 y 2). La escala PI-RADS versión 2 posee un rango de 1 a 5 puntos. Se otorga un punto para la imagen sin sospecha, creciendo ésta hasta 5 puntos con alta sospecha de malignidad. Se utilizan dos diferentes formas de puntuar. Para la zona periférica la difusión es la secuencia dominante: cuando la difusión es 1, 2, 4 o 5, el resultado total es el mismo valor. Cuando la difusión es 3, se evalúa la secuencia con contraste dinámico aumentando a 4 si ésta es positiva y permaneciendo en 3 si es negativa¹². Para la zona de transición T2 es la secuencia dominante: cuando es 1, 2, 4 o 5, el resultado total es el mismo valor. Cuando T2 es 3, se evalúa la secuencia de difusión incrementando a 4 si ésta última es 5 y manteniéndose si es igual o menor a 4 (Ver Figuras 1 y 2).

La RNMmp posee una elevada sensibilidad y especificidad en la detección de la localización del cáncer de próstata dentro de la glándula. Asimismo, las biopsias prostáticas dirigidas (BPD) a las imágenes sospechosas poseen una mayor sensibilidad y especificidad que las biopsias randomizadas¹³. Sin embargo, los datos sugieren que la exactitud de las BPD varía en función de la vía de abordaje (transperineal versus transrectal), el tipo de resonador (1,5 versus 3 Tesla [T]) y la estimación visual o a través de un dispositivo de fusión¹⁴.

La RNMmp mejora la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo comparado con la biopsia estándar, con menor cantidad de muestras y puntajes (*score*) de Gleason más altos¹⁵.

Nuestro objetivo es establecer la precisión de la RNMmp de 1,5 T seguida de biopsia transrectal dirigida por estimación visual en nuestra institución, para predecir la presencia de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.

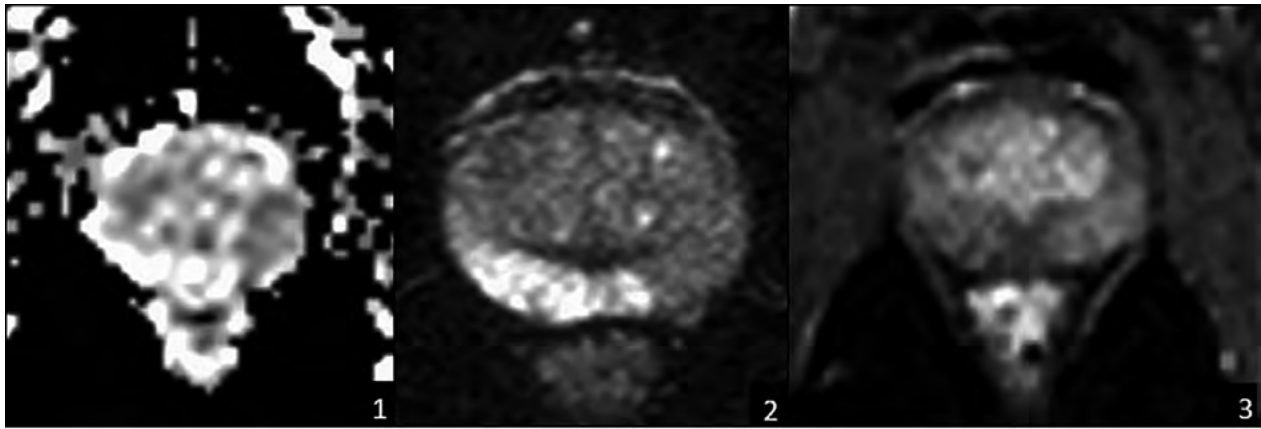


Figura 1. Secuencias de resonancia nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp) que evidencian un área sospechosa en lóbulo izquierdo prostático. Difusión (1), T2 periférico (2) y contraste (3).

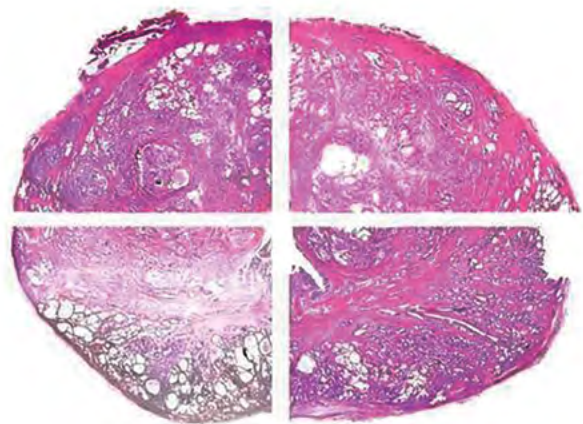
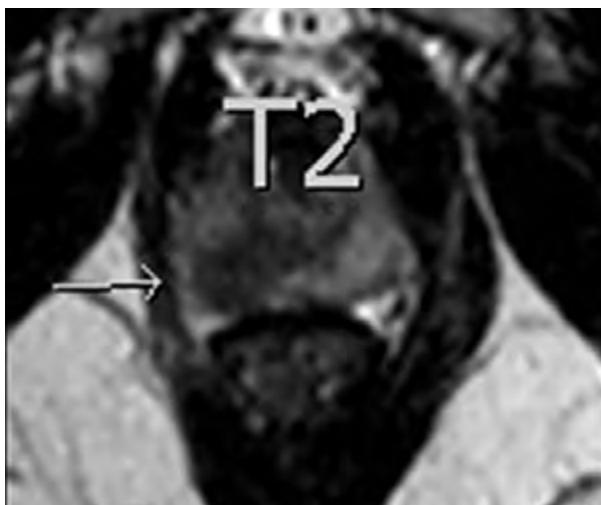


Figura 2. Secuencia de T2 con un valor de 4 y su correlación anatomopatológica luego de prostatectomía radical que evidencia un adenocarcinoma según el puntaje de Gleason de 4+3 en el sitio informado por resonancia nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron los datos de un grupo de 150 pacientes con sospecha de cáncer de próstata debido a tacto rectal sospechoso y/o valores no esperados de PSA, a quienes se les realizó entre enero de 2013 y junio de 2016 una RNMmp seguida de una biopsia prostática dirigida por estimación visual.

Las imágenes de RNMmp se obtuvieron empleando un resonador Phillips® Achieva de 1,5 T. Todas las RNMmp fueron analizadas e informadas por un único observador con más de 10 años de experiencia en el estudio de la próstata. Se siguieron los lineamientos de la clasificación de PI-RADS versión 2 y se utilizó

como valor de corte de 4 y 5 para diferenciar zonas sospechosas de no sospechosas. Se dividió a la próstata en 6 zonas: base, media y pico en ambos lados, derecho e izquierdo. Se tomaron tres biopsias en cada zona (dos en la zona periférica y una en la zona de transición), y se obtuvieron tres tomas accesorias de la zona sospechosa en la RNMmp. Para llevar a cabo la biopsia se utilizó un ecógrafo Siemens® Sonoline Prima con transductor biplanar. Todas las BPD fueron realizadas por un urólogo con más de 10 años de experiencia en biopsia prostática. Las BPD fueron efectuadas bajo sedación, por vía transrectal y en la posición de litotomía. El examen anatomopatológico fue realizado por dos patólogos expertos en cáncer de próstata, cada uno con más de 10 años de experiencia. Se determinaron

variables demográficas, PSA medio, volumen prostático, tasa de detección, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del método para diferentes combinaciones de variables de la RNMmp, dividiendo en cáncer de próstata no clínicamente significativo (Gleason 6) y clínicamente significativo (Gleason 7 o mayor).

Para el análisis estadístico, las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como su media y rango. Las variables categóricas se expresaron como su valor absoluto y porcentaje. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El software utilizado fue el SPSS 23.0R.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes incluidos en la muestra fue de 63 años (48-81 años) con un PSA promedio de 8,74 ng/dl (0,75-36 ng/dl) y un volumen medio prostático de 41,89 gramos (15-147 gramos). Un 17,3% (26 pacientes) presentaron TR sospechoso de tumor. La tasa de detección alcanzada fue de 57% (86 pacientes), los cuales se dividieron en 58% (50 pacientes) Gleason 6 y 42% (36 pacientes) con Gleason 7 o mayor.

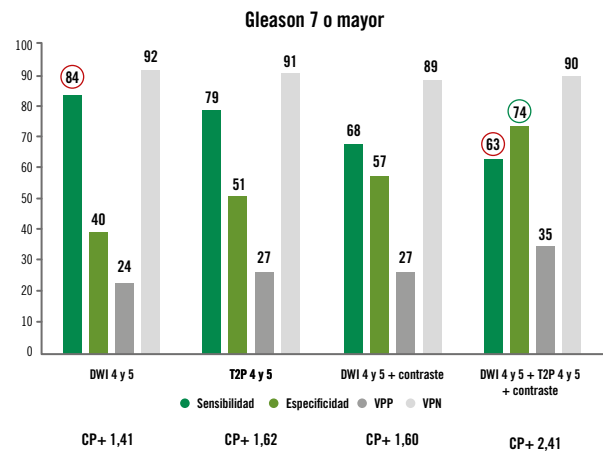
Con respecto a la concordancia entre la localización glandular de las lesiones sospechosas por RNMmp y el resultado del estudio anatomopatológico definitivo positivo para adenocarcinoma prostático, la misma fue de un 68% para cualquier score de Gleason y del 86% cuando se trataba específicamente de hallazgos de score de Gleason mayor o igual a 7.

Cuando se consideró la utilidad de las secuencias, observamos que los valores 4 y 5 de difusión son los que poseían mayor sensibilidad (84%) y un valor predictivo negativo del 92% en su relación con el hallazgo de cáncer de próstata clínicamente significativo. Además, su combinación con resultados positivos de las secuencias T2 periférico y contraste positivo (+) incrementó la especificidad del hallazgo (74%) sin variar significativamente la sensibilidad (63%) (Tabla y Gráfico 1).

	S	E	VPP	VPN	CP+
Difusión 4,5	84	40	24	92	1,41
T2p 4,5	79	51	27	91	1,62
Difusión 4,5 y contraste +	68	57	27	89	1,6
Difusión 4,5 y T2p y contraste +	63	74	35	90	2,41

Referencias: CP+, coeficiente de probabilidad positivo; E, especificidad; S, sensibilidad; T2p, T2 periférico; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad del uso de la combinación de secuencias en resonancia nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp)



Referencias: CP+, coeficiente de probabilidad positivo; T2p, T2 periférico; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

Gráfico 1. Sensibilidad y especificidad del uso de la combinación de secuencias en resonancia nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp)

DISCUSIÓN

Si bien no fue un objetivo del trabajo, cuando se comparan los resultados de la biopsia transrectal dirigida por estimación visual, la utilidad de la RNMmp en nuestra experiencia nos ha permitido incrementar en un 15% los hallazgos de enfermedad clínicamente significativa. Comparamos nuestros resultados con una revisión sistemática llevada a cabo por Valerio y colaboradores¹⁶ sobre 15 estudios con 2.293 pacientes donde se comparó la biopsia por fusión de RNMmp con ecografía contra la biopsia prostática transrectal estándar. Se halló un mayor número de tumores clínicamente significativos (33% versus 23,6%) en la biopsia por fusión a diferencia de la estándar. Siddiqui y colaboradores¹⁷ realizaron un ensayo clínico donde compararon en 1.003 pacientes los resultados histopatológicos de la biopsia prostática estándar versus biopsia por fusión con RNMmp,

obteniendo un 30% más de hallazgo de lesiones de alto grado en esta última con una sensibilidad y especificidad del 77% y el 68%, respectivamente.

En otra revisión sistemática, llevada a cabo por Fütterer y colaboradores¹⁸ sobre 12 estudios con 1.244 pacientes en total, se concluyó que la RNMmp permite detectar tumores en pacientes con o sin biopsia previa con un valor predictivo negativo de entre 63-98%. Panebianco y colaboradores¹⁹ destacaron la utilidad de la RNMmp en la detección de enfermedad clínicamente significativa, utilizando secuencias de difusión, T2 y contraste con una sensibilidad y especificidad (86% y 94%, respectivamente) en una serie randomizada de 1.140 pacientes.

Nuestro estudio presenta limitaciones tales como la condición de ser retrospectivo, de poseer un bajo número de la muestra y la utilización del material obtenido por biopsia prostática como *gold standard* (estándar de oro) y no el de piezas de prostatectomía.

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, la asociación de PI-RADS 4,5 en difusión, T2 periférico y contraste + fue altamente sugestiva de cáncer de próstata clínicamente significativo en la biopsia transrectal dirigida por estimación visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, y cols. GLOBOCAN 2012, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, y cols. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct; 42 (4): 365-74.
3. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, y cols. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Dec 2; 90 (23): 1817-23.

4. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, y cols. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol*. 2008 Mar; 53 (3): 468-77.
5. Magers MJ, Zhan T, Udager AM, Wei JT, Tomlins SA, Wu AJ, y cols. Clinicopathologic characteristics of anterior prostate cancer (APC), including correlation with previous biopsy pathology. *Med Oncol*. 2015 Nov; 32 (11): 249.
6. Robertson NL, Emberton M, Moore CM. MRI-targeted prostate biopsy: a review of technique and results. *Nat Rev Urol*. 2013 Oct; 10 (10): 589-97.
7. Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Médica Argentina, Federación Argentina de Urología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Patología, Sociedad Argentina de Radiología, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Sociedad Argentina de Urología. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades/ Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. Argentina, Agosto 2016.
8. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, y cols. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol*. 2004 Apr; 171 (4): 1478-80; discussion 1480-1.
9. Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol*. 1998 Dec; 160 (6 Pt 1): 2115-20.
10. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011 Nov; 186 (5): 1830-4.
11. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998-2007. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jul; 64 (1): 169-74.
12. Greer MD, Brown AM, Shih JH, Summers RM, Marko J, Law YM, y cols. Accuracy and agreement of PIRADSv2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Feb; 45 (2): 579-85.

13. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lopor H, Rosenkrantz AB, y cols. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol*. 2014 Sep; 192 (3): 648-58.
14. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik BA, Marks LS, y cols. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2015 Jul; 68 (1): 8-19.
15. Peltier A, Aoun F, Lemort M, Kwizera F, Paesmans M, Van Velthoven R. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naïve men. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 571708.
16. Valerio M, McCartan N, Freeman A, Punwani S, Emberton M, Ahmed HU. Visually directed vs. software-based targeted biopsy compared to transperineal template mapping biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol*. 2015 Oct; 33(10):424.e9-16.
17. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, y cols. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015 Jan 27; 313 (4): 390-7.
18. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, y cols. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2015 Dec; 68 (6): 1045-53.
19. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, y cols. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*. 2015 Jan; 33 (1): 17.e1-17.e7.