

¿Puede la densidad del antígeno prostático específico mejorar la sensibilidad y especificidad de las resonancias magnéticas multiparamétricas de próstata?

Can prostate specific antigen density improve the sensitivity and specificity of multiparameter prostate magnetic resonance imaging?

Rico Luis, Contreras Pablo, Blas Leandro, Rios Pita Hernando, Vitagliano Gonzalo, Ameri Carlos.

Servicio de Urología. Hospital Alemán de Buenos Aires.

RESUMEN

Introducción: El valor de densidad de PSA (PSAd) es una herramienta accesoria en el screening del cáncer de próstata. La resonancia multiparamétrica de próstata (RMN) presenta una tasa no despreciable de falsos negativos en el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs).

El objetivo de este trabajo es evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos (VPN y VPP) que se obtienen al adherir el valor de PSAd a las RMN.

Materiales y Métodos: Se realizó un análisis de tipo retrospectivo incluyendo todas las biopsias de próstata por vía transperineal entre el año 2015 y 2019. Se definió el CaPcs aquel resultado histopatológico $\geq 3+4$. Se dividió la población en diferentes grupos según el resultado de la RMN y el nivel de PSAd ($\leq 0,15$ and $>0,15$).

Resultados: 292 pacientes fueron incluidos. 12,1% (4/33) del grupo de las RMN negativas presentaron diagnóstico de CaPcs y en el grupo de las RMN indefinidas fueron 7 pacientes. El VPN y la sensibilidad de las RMN fue 91,15% y 90,5% respectivamente. En el grupo de las RMN positivas, 53,7% presentó CaPcs con un VPP 53,6% y una especificidad del 55,3%. En el grupo de PSAd $\leq 0,15$, un 16,54% presentó un CaPcs y todos ellos con un resultado positivo de la RMN. Todos los pacientes con una RMN negativa o indefinida y un PSAd $\leq 0,15$ presentaron un resultado benigno o un tumor clínicamente no significativo, con una sensibilidad y VPN del 100%.

Conclusiones: En nuestra serie, el valor del PSAd $\leq 0,15$ aumenta tanto el VPN como la sensibilidad de las RMN negativas e indefinidas. De este modo, se podrían evitar de manera más segura las biopsias de próstata innecesarias.

ABSTRACT

Introduction: The PSA density (PSAd) is an accessory tool when suspecting prostate cancer. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate have high rate of false negatives. The aim of this study is to evaluate the sensibility, specificity negative (NPV) and positive predictive value (PPV) when adding the PSAd and negative or undefined MRI.

Materials and Methods: A retrospective study that included prostate biopsies performed using a transperineal approach and guided by ultrasound between 2015 and 2019 was conducted. Clinically significant prostate cancer (csPCa) was defined as Gleason score $\geq 3+4$. The population was divided into groups according to PSAd level: ≤ 0.15 and >0.15 . Sensitivity, specificity, NPV and PPV of MRI was calculated.

Results: 292 patients were included. 12.1% (4/33) of the negative MRI group presented csPCa and in the undefined MRI group only 7. NPV and sensitivity were 91.15% and 90.5% respectively. In the positive MRI group, 53.7% (96/179) had csPCa, with a PPV of 53.6% and specificity of 55.3%. Patients with PSAd ≤ 0.15 , 23 patients (16.54%) presented csPCa. All of them presented a positive MRI. All patients with a negative MRI or undefined MRI and a PSAd ≤ 0.15 presented a clinically non-significant tumor or benign result. The addition of this tool to MRI resulted in 100% sensitivity, 69% specificity, and 34.8% PPV.

Conclusion: In our series, PSAd ≤ 0.15 increased the NPV in negatives or undefined MRI. In this way, unnecessary prostate biopsies could be avoided.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la enfermedad oncológica más frecuente en los varones y la segunda causa más común de muerte cáncer-específica¹. La detección temprana (*screening* de antígeno específico de próstata o PSA por sus siglas en inglés) puede cambiar la progresión natural de la enfermedad y reducir la mortalidad².

Cada año, más de un millón de pacientes se someten a una biopsia de próstata en los Estados Unidos. La utilización en exceso de este método diagnóstico ha resultado en un aumento en el diagnóstico de tumores clínicamente no significativos que conllevan al sobretratamiento³. Además, un aumento sustancial de costos financieros, consecuencias psicológicas y complicaciones postoperatorias (dolor, hematuria, infección urinaria, retención aguda de orina y sepsis)⁴. Por estos motivos, se busca la optimización de pruebas de *screening* y la búsqueda de una herramienta que pueda predecir qué pacientes podrían evitar, de manera segura, una biopsia de próstata innecesaria.

La densidad de PSA (PSAd), el cual se obtiene al dividir el PSA total por el volumen prostático, ha sido utilizado como una herramienta accesoria ante la sospecha de cáncer de próstata, con resultados dispares⁵⁻⁶. En los estudios iniciales, se halló que al agregar el PSAd al PSA total a nomogramas de predicción clínica de riesgo se aumentaba sensibilidad y especificidad⁷. Sin embargo, otros estudios concluyen que el PSAd agrega poco valor diagnóstico al PSA, y que, solamente sería útil en pacientes con resultados anormales de PSA o con tacto prostático patológico⁸. Esta bibliografía no está actualizada y los resultados se extrapolan de biopsias de dos tomas por sextante, las cuales difieren de los abordajes actuales (biopsias por saturación, biopsias guiadas por fusión y biopsias transperineales).

En estas la sensibilidad estimada del PSAd con un punto de corte de 0,15 fue del 77%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 89%⁹. Por otro lado, la creciente disponibilidad de la resonancia multiparamétrica de próstata (RMN), las diferentes moda-

lidades de imágenes funcionales y la estandarización internacional de sus resultados (score de Pi-RADS o Likert score) han llevado a que adquiriese un lugar prominente en el diagnóstico del cáncer de próstata y que sea, en la actualidad, el método recomendado en pacientes con biopsias previas con resultados negativos¹⁰. Un reciente meta-análisis que evaluó el rendimiento de la RMN mostró una sensibilidad del 74% y un VPN de 64-94%¹¹.

El objetivo de este trabajo es evaluar la sensibilidad y la especificidad al agregar el PSAd en pacientes con RMN negativas o con resultado indefinido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó todas las biopsias prostáticas realizadas en el Hospital Alemán de Buenos Aires entre 2015 y 2019.

Las biopsias fueron realizadas mediante un abordaje transperineal y guiadas por ecografía. Se realizó una biopsia cognitiva o por fusión tomando muestras adicionales (3 cilindros extras) de la zona sospechosa o positiva (biopsia target). Se registraron datos demográficos, el valor de PSA y el volumen prostático medido en centímetros cúbicos por RMN (para obtener el valor de PSAd).

Se definió al cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs) aquel con un resultado anatómico patológico Gleason score $\geq 3+4$ o \geq ISUP2.

Se dividió la población en dos grupos según el PSAd: ≤ 0.15 y > 0.15 . Se tomó el score de Likert como referencia y se dividieron en tres grupos: Likert 1y2 (negativas), Likert 3 (indefinidas) y Likert 4y5 (positivas). Del grupo de pacientes con un resultado Likert 1y2, a pesar de presentar un resultado negativo de la RMN, presentaban algún criterio de sospecha clínica de cáncer de próstata que llevó a que se realizara igualmente la biopsia prostática.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPN y valor predictivo positivo (VPP) de la RMN para detección del CaPcs y los mismos valores al agregar el PSAd.

RESULTADOS

En total se realizaron 682 biopsias, y se incluyeron las 292 que tenían una RMN previa.

La edad media fue de 65,3 años (DS±7,79) y la media de PSA fue de 9,2 ng/dl (DS±6,17). La media del volumen prostático estimado por la RMN fue de 56,6cc (DS±22,8).

Al dividir los pacientes en 3 grupos obtuvimos que 33 pacientes presentaron un resultado negativo en la RMN, 80 pacientes un resultado indefinido y 179 pacientes una RMN positiva.

Un 12,12% (4/33) del grupo con RMN negativa presentó CaPcs y en el grupo de RMN indefinida sólo un 7,5% presentó el diagnóstico de CaPcs (6/80). El VPN de las RMN fue 91,15% y la sensibilidad del 90,5%. Con respecto al grupo de las RMN positivas el 53,7% (96/179) presentó el diagnóstico de CaPcs, con un VPP del 53,6% y especificidad del 55,3% (Cuadro 1).

Cuadro 1. Sensibilidad/VPN/Especificidad/VPP de las RMN.

Likert	GS 3+3	GS ≥7	TOTAL
1y2	87,88%	12,12%	33
3	92,5%	7,5%	80
4y5	46,3%	53,7%	179
TOTAL	186	106	292

Sensibilidad=905% VPN=9115%
Especificidad=553% VPP=536%

Con respecto al grupo con PSAd>0,15; 83 pacientes (63,85%) presentaron CaPcs. En este subgrupo, 4 (4,82%) presentaron una RMN negativa, 6 (7,23%) una RMN indefinida y 73 pacientes (87,95%) una RMN positiva (Cuadro 2).

El VPN fue 41,1% y VPP fue 64,6%.

Cuadro 2. Subdivisión pacientes con PSAd>0.15

Likert score	Benigno o CaPcns	CaPcs	TOTAL
1y2	3	4	7
3	4	6	10
4y5	40	73	113
TOTAL	47 (36,15%)	83 (63,85%)	130 (100%)

CaPcns = Cáncer de próstata clínicamente no significativo

Al analizar los pacientes con PSAd≤0,15; 23 pacientes (16,54%) presentaron un diagnóstico de CaPcs. Todos ellos presentaron una RMN positiva. Todos los pacientes con una RMN negativa o una RMN indefinida y un PSAd ≤0,15 presentaron diagnóstico de un tumor clínicamente no significativo o resultado benigno.

El VPN al agregar esta herramienta a las RMN obteniendo una sensibilidad 100%, especificidad de 69% y VPP del 34,8%. (Cuadro 3).

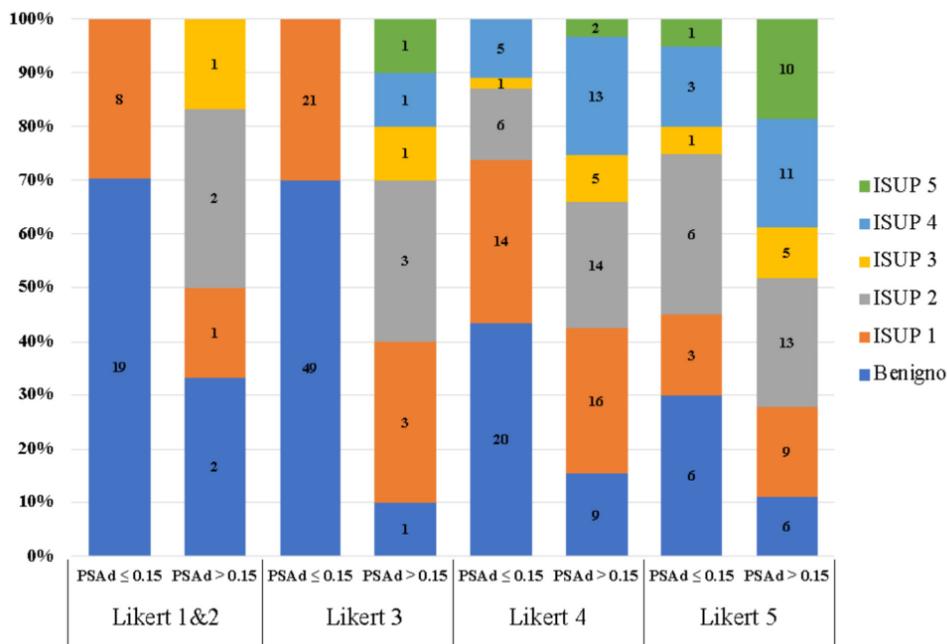
Cuadro 3. Subdivisión pacientes con PSAd≤0.15

Likert score	Benigno o CaPcns	CaPcs	TOTAL
1y2	26	0	26
3	70	0	70
4y5	43	23	66
TOTAL	139 (85,8%)	23 (14,2%)	162 (100%)

CaPcns = Cáncer de próstata clínicamente no significativo

Se analizó toda la población subdividida según el resultado obtenido en la RMN y el punto de corte expresado del PSAd. Los resultados se grafican en la figura 1.

Figura 1. Resultados divididos según score de Likert y valor de PSAd



DISCUSIÓN

Es aceptado que la RMN es un factor independiente tanto para el diagnóstico del cáncer de próstata como también de tumores que son clínicamente significativos y, de esta manera, un predictor confiable del resultado anatomopatológico de la biopsia prostática. Un reciente meta-análisis evaluó el rendimiento de la RMN en la detección de CAPCs tenía una especificidad del 88% y una sensibilidad del 77%, con un VPN que oscila entre un 64-94%¹¹. Panebianco y col¹² reportan un VPN del 94% en el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo en las RMN informadas y evaluadas por expertos.

En nuestra experiencia, el VPN de las RMN, en 150 biopsias prostáticas por vía transrectal, fue del 84%¹³. En el presente estudio, al realizar un abordaje transperineal, se obtuvo un mayor VPN de 91,15%. Aunque el score de Pi-RADS predice el resultado de la biopsia prostática, todavía es difícil decidir qué pacientes evitarían de manera segura una biopsia innecesaria con un resultado negativo o indefinido de la RMN, y esto se debe fundamentalmente a una discrepancia en el valor real del VPN¹⁴. En nuestro estudio, 19,62% de los pacientes con una RMN negativa o indefinida (Likert 1y2-3) hubieran perdido

el diagnóstico de un tumor clínicamente significativo si evitaban la biopsia prostática.

Las lesiones score Pi-RADS 3 han sido motivo de controversia, ya que son lesiones radiográficas donde la presencia o ausencia de enfermedad significativa es dudosa y no hay consenso sobre la necesidad inmediata de una biopsia. Una alternativa sería vigilar lesiones Pi-RADS 3. En un estudio de van de Sar y col¹⁵ se realizaron las biopsias prostáticas únicamente ante una alteración en la cinética de PSA o un aumento en el score de Pi-RADS de la RMN, demostrando un similar perfil de riesgo diagnóstico cuando lo compararon al grupo de biopsia-inmediata.

Se han utilizado múltiples marcadores clínicos tradicionales, biomarcadores y nomogramas para decidir de una manera más segura, que pacientes con Pi-RADS 3 pueden evitar una biopsia de próstata innecesaria¹⁶.

Entro ellos, el PSAd ha sido identificado como una herramienta diagnóstica que ayuda a predecir el CAPCs. Por lo tanto, el PSAd es también una herramienta diagnóstica que contribuye a predecir el resultado de la biopsia prostática¹⁷. Recientemente, Jue y colaboradores, describieron una cohorte prospectiva de los Estados Unidos, y concluyeron que el valor de PSAd tuvo un desempeño mayor en cuanto

al diagnóstico del cáncer de próstata cuando se lo comparó al valor de PSA aislado¹⁸. Además, el PSAd es un método útil en el diagnóstico de enfermedad clínicamente significativa y en evaluar la agresividad del cáncer de próstata. Kosaka y colaboradores, informaron que el PSAd fue un factor predictivo de cáncer de próstata significativo en pacientes ≤ 50 años¹⁹.

En una actualización sobre el cáncer de próstata clínicamente no significativo, Epstein y col, incluyeron al PSAd con un punto de corte de $\leq 0,15$ (en conjunto a un score de Gleason ≤ 6 , < 3 cilindros positivos y $< 50\%$ de compromiso tumoral en cada uno de ellos) como uno de los factores predictores²⁰. Cuando se comparó el resultado de la pieza quirúrgica después de una prostatectomía radical, los valores altos de PSAd se correlacionaban con mayores estadios patológicos y con la agresividad de enfermedad, siendo un factor que podría ser utilizado para predecir tasa libre de progresión luego de un tratamiento radical con intentos curativos²¹. Corcoran y colaboradores, reportan que el PSAd es el mayor predictor de aumento en la gradación del score de Gleason entre la biopsia prostática y la prostatectomía radical²². Toda esta información permite considerar al PSAd, no sólo como un predictor del resultado de la biopsia prostática, sino también como un factor predictor de enfermedad clínicamente significativa y de la agresividad tumoral.

A pesar de que las RMN con el score de Pi-RADS y el PSAd permiten predecir el resultado de la biopsia prostática, cada uno de estos métodos diagnósticos tienen sus desventajas. Esto se observa

en nuestro estudio cuando el VPN de las RMN fue del 91,15%.

Sin embargo, cuando realizamos la asociación entre las RMN negativas e indefinidas con PSAd $\leq 0,15$; tanto la sensibilidad como el VPN aumentó al 100%, y esto se traduce en que ningún paciente con RMN negativa o indefinida y un PSAd $\leq 0,15$ presentó diagnóstico de CAPcs.

Este estudio tiene importantes limitaciones. En primer lugar, es un estudio retrospectivo y realizado en un único centro. En segundo lugar, el valor de PSAd está directamente relacionado al operador que realiza el estudio complementario que mide el volumen prostático. Una limitación del PSAd es la producción variable de PSA por la hiperplasia prostática benigna, resultando en un aumento no lineal del mismo en próstatas de mayor volumen. Esto conlleva a que el PSAd pueda volverse menos sensible en próstatas más grandes o a medida que el volumen de la misma aumenta²³.

CONCLUSIÓN

En esta serie, el PSAd (con un punto de corte de 0,15) aumenta tanto la sensibilidad como el valor predictivo negativo de las RMN negativas o indefinidas (Likert 1y2 – Likert 3). De esta manera, se podrían evitar, con más certeza, biopsias prostáticas innecesarias en pacientes que presenten esta combinación de métodos diagnósticos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J y cols. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079–92.
- 2- Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH y cols. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam Section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013; 64: 530–9.
- 3- Pokorný MR, De Rooij M, Duncan E y cols. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014; 66: 22–9.
- 4- Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, y cols. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012; 344:d7894.
- 5- Ramon J, Boccon-Gibod L, Billebaud T, y cols. Prostate-specific antigen density: a means to enhance detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 1994;25(4):288-94; discussion 304.
- 6- Mueller EJ, Coventry J, Desmond PM, Zeidman EJ, Thompson IM. Relative performance characteristics of prostate specific antigen and prostatic specific antigen density for the diagnosis of carcinoma of the prostate. *Urol Oncol*. 1(2):84-87.
- 7- Van den Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2007;52(6):1560-1563.
- 8- Akdas A, Tarcan T, Türkeri L, Cevik I, Biren T, Ilker Y. The impact of prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer when serum prostate-specific antigen levels are less than 10 ng/ml. *Eur Urol*. 1996;29(2):189-192
- 9- De Castro HAS y cols. Contribution of PSA density in the prediction of prostate cancer in patients with PSA values between 2.6 and 10.0 ng/ml. *Radiol Bras* 2011;44:205–9.
- 10- Quentin M, Blondin D, Arsov C y cols. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naive men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2014; 192: 1374–9.
- 11- de Rooij M y cols. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 343–51
- 12- Panebianco V, Barchetti G, Simone G, et al. Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: what's next? *Eur Urol* 2018;74:48–54.
- 13- Contreras P y col. Resonancia multiparamétrica y biopsia prostática por vía transrectal dirigida por estimación visual. Nuestra experiencia en 150 casos. *Rev. Arg. de Urol – Vol. 82(3)2017(102-107)*.
- 14- Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, Miyagawa T. Combination of prostate imaging reporting and data system (Pi-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int*. 2016. doi:10.1111/bju.13465.
- 15- van der Sar ECA, Kasivisvanathan V, Brizmo-hun M, et al. Management of radiologically indeterminate magnetic resonance imaging signals in men at risk of prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2019; 5:62–8.
- 16- Gomez Rivas J, Giganti F, Alvarez-Maestro M, y cols. Prostate indeterminate lesions on magnetic resonance imaging-biopsy versus surveillance: a literature review. *Eur Urol Focus* 2018; 5:799–806.
- 17- Veneziano S, Pavlica P, Compagnone G, Martorana G. Usefulness of the (F/T)/PSA density ratio to detect prostate cancer. *Urol Int* 2005; 74: 13–8.
- 18- Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, Venkatramani V, Sinha VR, Pavan N, et al. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) density: defining the optimal psa range and patients for

- using psa density to predict prostate cancer using extended template biopsy. *Urology*. 2017; 105:123–8.
- 19- Kosaka T, Mizuno R, Shinojima T y cols. The implications of prostate- specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer in men \leq 50 years. *Am J Clin Exp Urol* 2014; 2: 332–6.
- 20- Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors - A contemporary analysis. *Cancer* 2004; 101: 2001–5.
- 21- Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JAV, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol* 2007; 177: 505–9.
- 22- Corcoran NM, Casey RG, Hong MKH y cols. The ability of prostate- specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU Int* 2012; 110: 36–42.
- 23- Partin AW, Carter HB, Chan DW y cols. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *The Journal of Urology* 1990; 143: 747.