

Densidad de APE en pacientes PI-RADS 3. Un parámetro clínico útil para su manejo

María Fernanda Tapia C.,¹ Andrés Labra W.,² Isabel Adlerstein L.,¹ Juan Pablo Olivares C.,¹ Marcela Schultz³, Claudio Silva F.,² Rodrigo Pinochet⁴, Marcelo Orvieto⁴.

1. Residente de radiología, Facultad de medicina Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.
2. Médico radiólogo, Departamento de imágenes Clínica Alemana. Santiago, Chile.
3. Médico Anatomopatólogo, Departamento de anatomía patológica Clínica Alemana. Santiago, Chile.
4. Médico Urólogo, Departamento de Urología Clínica Alemana. Santiago, Chile.

PSA density as a new approach for PIRADS 3 patient's management

Resumen. *Objetivo:* Analizar las biopsias realizadas en paciente categorizados PIRADS 3 en nuestra institución desde el segundo semestre del año 2016 al primer semestre del año 2018 y describir la correlación de la densidad de PSA con la incidencia de cáncer de próstata. Evaluar el rol de la densidad de PSA en la indicación de estudio histológico en pacientes PIRADS 3. *Método:* Trabajo autorizado por el comité de ética de nuestra institución. Se realizó búsqueda en el PACs, de todos los informes de RM multiparamétricas de próstata que incluyeran la categoría "PIRADS 3" en el periodo señalado. De ellos se calculó la densidad de PSA, con el último valor de PSA registrado en la ficha clínica previo a RM y volumen prostático en RM. Se procedió a buscar los pacientes con estudio histológico. Se correlacionó los resultados de biopsias con el valor de densidad de PSA. Realizamos análisis uni y multivariados, análisis estadísticos con sensibilidad, especificidad y uso de curva ROC. *Resultados:* De las 2416 RMmp de próstata realizadas en nuestra institución en las fechas ya descritas, se encontraron 424 informes catalogados con score PIRADS 3, y 267 de esos pacientes tenían estudio y seguimiento institucional, de los cuales 134 contaban con biopsia. La muestra tenía un promedio de edad de 60 años, y una mediana de densidad de PSA de 0,10 (RIC 0,07-0,14). Se encontraron 36 biopsias con cáncer clínicamente significativo (Gleason > 6), lo que corresponde a 26,8% de la muestra, valor similar al encontrado en la literatura. En estos pacientes se obtuvo un punto de corte óptimo de densidad de PSA de 0,11, con una sensibilidad y especificidad de 67% y un AUC de 0,68. Una densidad de PSA de 0,11 presenta un OR de 4,1, con una probabilidad de 4 veces más de encontrar un cáncer de próstata por sobre este valor (IC 95% 1,3-9,8), lo cual es estadísticamente significativo con un p igual a 0,01. *Conclusión:* La DAPE sobre 0,11 ng/ml/cc puede considerarse como una herramienta adicional para indicar biopsia en pacientes con RMmp PI-RADS 3, aumentando la precisión para la detección de cáncer de próstata clínicamente significativos ayudando a disminuir estudios histológicos innecesarios.

Palabras claves: Cáncer de próstata clínicamente significativo, PIRADS 3, RMmp próstata

Abstract: *Objective:* To analyze the biopsies performed in patients categorized PIRADS 3 in our institution from the second half of 2016 to the first half of 2018 and describe the correlation of PSA density with the incidence of prostate cancer. To evaluate the role of PSA density in the indication of histological study in PIRADS 3 patients. *Method:* Work authorized by the ethics committee of our institution. The PACs were searched for all multiparameter prostate MRI reports that included the category "PIRADS 3" in the period indicated. The PSA density was calculated, with the last PSA value recorded in the clinical record before MRI and prostate volume in MRI. We proceeded to look for patients with the histological study. The biopsy results were correlated with the PSA density value. We perform uni and multivariate analyzes, statistical analyzes with sensitivity, specificity and use of the ROC curve. *Results:* Of the 2416 RMmp of the prostate performed in our institution on the dates already described, 424 reports catalogued with PIRADS 3 score were found, and 267 of those patients had study and institutional follow-up, of which 134 had a biopsy. The sample had an average age of 60 years and a median PSA density of 0.10 (RIC 0.075-0.146). We found 36 biopsies with clinically significant cancer (Gleason > 6), which corresponds to 26.8% of the sample, a

value similar to that found in the literature. In these patients, an optimal cut-off point of PSA density of 0.11 was obtained, with a sensitivity and specificity of 67% and an AUC of 0.68. A PSA density of 0.11 has an OR of 4.1, with a 4-fold probability of finding prostate cancer above this value (95% CI 1.3-9.8), which it is statistically significant with a p equal to 0.01. Conclusion: DAPE over 0.11 ng/ml/cc can be considered as an additional tool to indicate biopsy in patients with RMmp PI-RADS 3, increasing the accuracy for the detection of clinically significant prostate cancer helping to reduce unnecessary histological studies
Keywords: Clinically significant prostate cancer, PIRADS 3, Prostate multiparametric MRI.

Tapia M.F., et al. Densidad de APE en pacientes PI-RADS 3. Un parámetro clínico útil para su manejo. Rev Chil Radiol 2019; 25(4): 119-127.

*Correo electrónico: María Fernanda Tapia / mariafern.tc@gmail.com

Trabajo enviado el 23 de junio de 2019. Aceptado para publicación el 29 de noviembre de 2019.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en hombres, presentando una mayor frecuencia en países desarrollados y un aumento de su incidencia en países en desarrollo.

Debido al "screening" de cáncer de próstata, se ha observado una mayor pesquisa tumoral, donde se estima que en poco más de una década el cáncer de próstata superará al de pulmón, transformándose en la forma más común de cáncer en hombres a nivel mundial⁽¹⁾. De acuerdo con los datos aportados por la guía MINSAL "Cáncer de próstata en personas de 15 años y más" del año 2010, esta patología es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres en nuestro país, con una tasa de mortalidad de 17,2 por cada 100.000 habitantes⁽²⁾.

El tratamiento oportuno del cáncer de próstata permite disminuir su mortalidad, así como también mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y reducir los costos asociados a la terapia⁽³⁾.

La RM multiparamétrica (RMmp) se ha instaurado como un estudio de elección para la detección y control del cáncer de próstata, ya que permite no solo la evaluación morfológica de la próstata, si no que una mejor caracterización de sus lesiones a

través del uso de diferentes secuencias. Esto permite disminuir el número innecesario de biopsias y guiar la realización de biopsias cognitivas o bien por fusión RM/US⁽⁴⁾.

El Prostate imaging Reporting and data System (PI-RADS) nace de la necesidad de estandarizar la realización e interpretación de las RMmp, permitiendo así disminuir las variaciones interobservador. Se basa en los hallazgos visualizados en secuencias morfológicas de alta resolución T2, secuencias funcionales de difusión y mapa ADC, así como imágenes contrastadas de perfusión, que en su conjunto permiten identificar lesiones sospechosas de cánceres clínicamente significativos.

La descripción precisa de los hallazgos en RMmp utilizando un lenguaje común con los otros clínicos involucrados, ayuda a acercarnos al manejo individualizado del paciente más adecuado.

Las pautas descritas en el puntaje PI-RADS son muy claras en recomendar seguimiento para aquellos pacientes con puntaje PI-RADS 1 y 2 (Tabla 1)⁽⁹⁾, así como también la realización de biopsia para aquellos con puntaje PI-RADS 4 y 5. Sin embargo, existe menor consenso respecto del manejo específico para el grupo de pacientes con puntaje PI-RADS 3 (Figura 1).

Tabla 1. Score de PI-RADS.

PIRADS	Probabilidad de CP* significativo	Manejo
1	Muy probablemente benigno	Seguimiento clínico (APE**) +/- RMmp
2	Probablemente benigno	Seguimiento clínico (APE**) +/- RMmp
3	Indeterminado	Depende de sospecha clínica de CP* significativo
4	Probablemente maligno	Impreciso
5	Muy probablemente maligno	Biopsia
		Biopsia

* Cáncer de próstata; ** Antígeno prostático específico

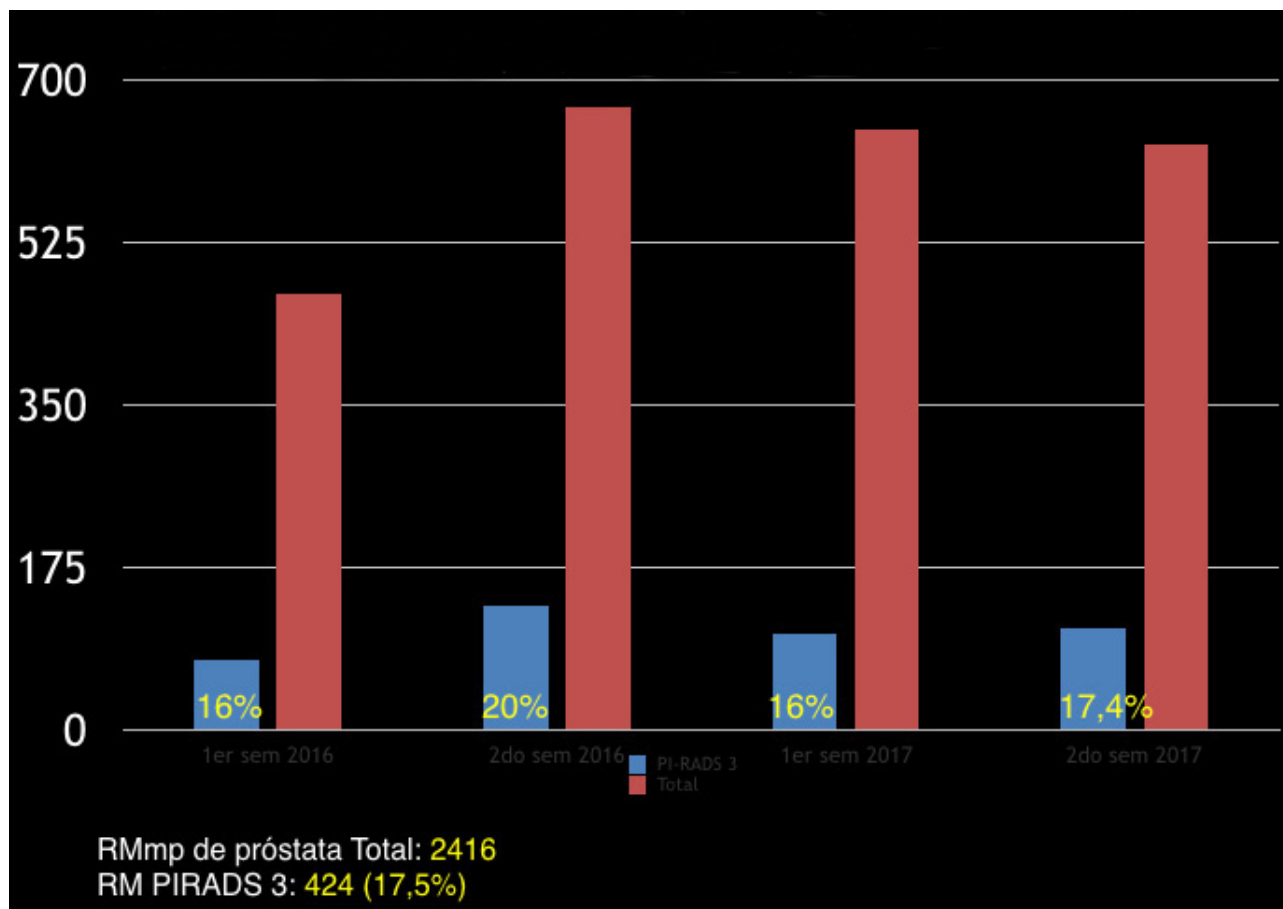


Figura 1: RMmp de próstata categorizadas como PI-RADS 3 versus total realizadas en Clínica Alemana de Santiago (CAS) entre el año 2016 y 2017.

Las células epiteliales en la zona de transición son responsables de los niveles séricos de antígeno prostático específico (APE) y el aumento del volumen prostático está directamente relacionado con el aumento del nivel de tal antígeno. A pesar de su alta sensibilidad, esta prueba tiene una especificidad baja para cáncer de próstata. Las causas más frecuentes del aumento en los niveles de APE son prostatitis, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. La densidad de APE (DAPE) es el producto entre el valor absoluto de APE y el volumen de la próstata obtenido en la RMmp⁽³⁾, y busca ayudar a diferenciar a aquellos pacientes con APE elevado por aumento del volumen prostático de aquellos con cáncer de próstata.

Es justamente en el grupo de puntaje PI-RADS 3, que la densidad de APE ha demostrado su mayor utilidad, permitiendo seleccionar el subgrupo de pacientes que debiesen ir a estudio con biopsia.

Como se mencionó previamente, la RMmp con un resultado PI-RADS 3 también es impreciso, por lo que, al agregar una tercera variable, en este caso la DAPE, mejora el valor predictivo negativo, la sensibilidad y especificidad para la detección de

cáncer de próstata clínicamente significativo⁽⁵⁾. En la literatura se describe que un valor DAPE de entre 0,15 y 0,20 ng/ml/cc como indicación para realizar estudio histológico^(5,6). Debemos recordar que la biopsia prostática es un procedimiento invasivo no exento de complicaciones y el uso de DAPE sería una herramienta para reducir el número de biopsias innecesarias sin ir en desmedro de la detección del cáncer de próstata.

El cáncer de próstata se clasifica según su patrón histológico en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto, estos dos últimos son considerados como clínicamente significativos (Gráfico 2)^(7,8). La prevalencia de cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes PI-RADS 3 en los datos de la literatura se estima en un 24,8%⁽⁶⁾.

El objetivo de este trabajo retrospectivo fue analizar las biopsias de aquellos pacientes categorizados como PI-RADS 3 en estudio con RMmp entre los años 2016 - 2017 y correlacionar la DAPE con la incidencia de cáncer de próstata en nuestra población para evaluar el rol de la DAPE en la indicación de estudio histológico en este grupo de pacientes.

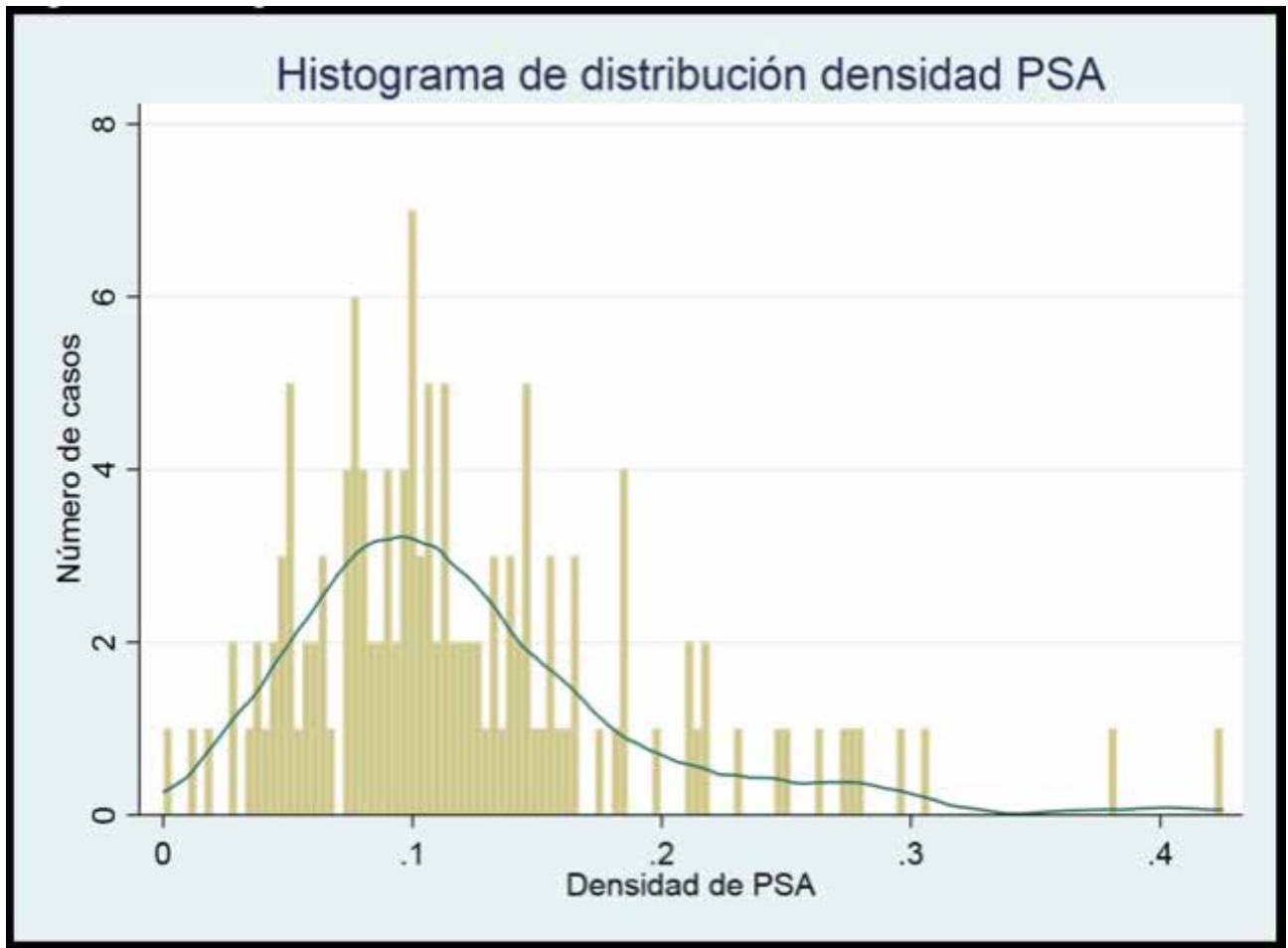


Figura 2: Histograma de distribución densidad PSA.

Material y método

Estudio retrospectivo aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

Los estudios fueron realizados en resonador magnético 3 Tesla (Magnetom Skyra; Siemens Healthcare, Erlangen Germany) plataforma versión Numaris/4. Se utilizó bobina de superficie phase array de pelvis de 30 canales, con administración de buscapina 10 mg ev, inmediatamente previo a la realización del estudio. El protocolo de estudio incluyó secuencias T2 TSE multiplanares sagital, coronal y axial (TR/TE: 4780/90, FOV 16-18 cms, 3/0 mm, 320/272), T1 TSE axial, difusión (3/0 mm, b0, 50, 500, 1000 y 1600), mapa ADC y estudio de perfusión (resolución temporal 7 seg, 3 mm) con su respectiva sustracción (Figura 1). Los estudios de RMmp de próstata fueron analizados e informados por radiólogos especialistas en abdomen con 6, 5 y 3 años de experiencia interpretando RMmp de próstata.

Se realizó una búsqueda en el PACS de nuestra institución de todos los informes de RMmp de próstata categorizados como "PI-RADS 3" entre los años

2016 - 2017 y se incluyeron en la muestra aquellos casos que además de tener el único diagnóstico de PI-RADS 3 en el informe de RMmp, contaran con estudio histológico.

De los casos incluidos se obtuvo: edad del paciente, APE, volumen prostático medido en RMmp y resultado de biopsia. Finalmente se calculó la DAPE para cada paciente.

Las variables continuas son presentadas con la desviación estándar para los promedios y rango intercuartil para las medianas. Los resultados fueron determinados con análisis de curvas ROC y cálculo del área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Resultados

Se realizaron 2416 RMmp de próstata en nuestra institución entre los años 2016-2017, de las cuales 424 fueron catalogadas con un puntaje PI-RADS 3 (17,5%) (Tabla 2). De estos estudios, 267 corresponden a pacientes con ficha clínica institucional (63% de los PI-RADS 3) por lo que se puede realizar seguimiento

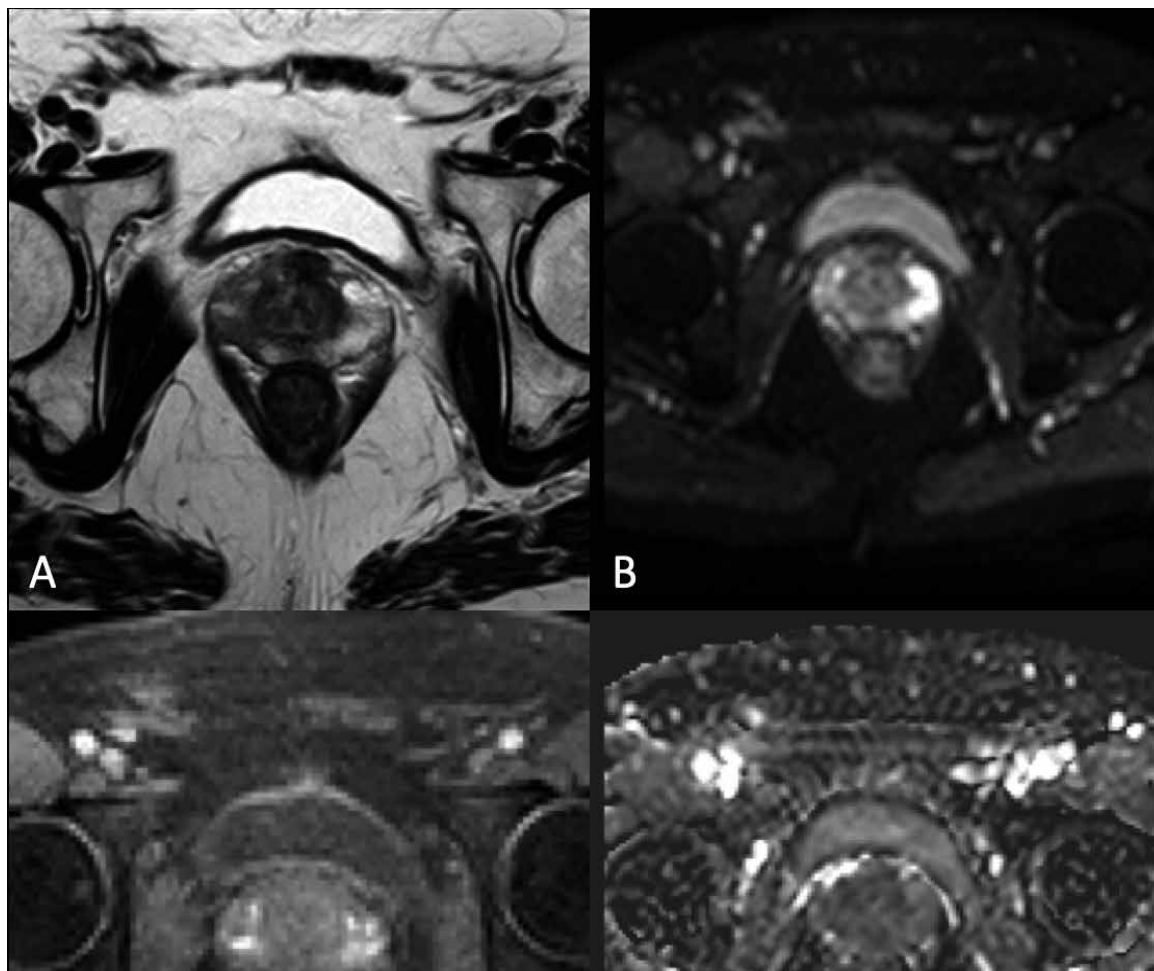


Figura 3: RMmp de próstata potenciada en T2 (A), T1 perfusión (B), difusión (C) y ADC (D), que muestra signos hipointensidad triangular, bien definida en la base de la zona periférica derecha, que no presenta aumento de la perfusión ni restricción a la difusión; PI-RADS 3.

Tabla 2. Clasificación histológica de cáncer de próstata de ISUP*

Clasificación Histológica CP**	Riesgo		
Grupo 1 (Gleason 3+3) Grupo 2 (Gleason 3+4)	≤ 6 7	Muy bajo - bajo Intermedio	Clínicamente significativo
Grupo 3 (Gleason 4+3) Grupo 4 (Gleason 4+4, 3+5, 5+3) Grupo 5 (Gleason 4+5, 5+4 o 5+5)	> 7	Alto	
*ISUP: Sociedad internacional de anatomía patología urológica; **CP: cáncer de próstata.			

de ellos y 157 corresponden a pacientes con estudio aislado de RMmp de próstata sin control en nuestra institución.

De los 267 pacientes con RMmp y ficha clínica institucional, a 134 pacientes se les realizó estudio con biopsia dirigida sistemática y fusión RM/US, lo que equivale a un 50,1% de la muestra (Figura 2). De este último grupo se obtuvo los siguientes datos:

La edad promedio de la muestra fue de 60 años, la mediana de APE fue 5.17 ng/ml (RIC 3,9-6,8) y la mediana de volumen prostático de 47 cc (RIC 38-59). La mediana de DAPE fue de 0,10 (RIC 0,075-0,146) (Tabla 2). En los pacientes PI-RADS 3 con ficha clínica institucional pero no biopsiados, se extraen los siguientes datos: edad promedio de 62 años, mediana de APE de 5.26 ng/ml (RIC 3,7-7,5) y mediana de volumen prostático de 53 cc (RIC 38-70). La mediana de DAPE fue de 0,09 (RIC 0,064-0,15). No se reconoció una diferencia estadísticamente significativa entre las características de las poblaciones biopsiadas y no biopsiadas ($p < 0.05$) (Gráfico 3).

De los pacientes con biopsias positivas para cáncer de próstata, un 15,6% resultó ser de bajo riesgo (Gleason 6), 26,1% de riesgo intermedio (Gleason 7) y un 0,75% de riesgo alto (Gleason 8, 9 o 10). Esto se traduce en que un 26,8% de las neoplasias prostáticas representan lesiones clínicamente significativas,

valor similar al encontrado en la literatura (Tabla 4).

En los pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo, se obtuvo un punto de corte de DAPE para biopsiar de 0,11 con una sensibilidad y especificidad de 67% y un área bajo la curva de 0,68. El Odds ratio con un valor estadísticamente significativo resultó en 4,1 (IC 95% 1,83-9,28, $p < 0,001$), lo que traduce a 4 veces más probabilidad de tener CP CS con una DAPE $> 0,11$ ng/ml/cc (Tabla 3).

Discusión

Este estudio evalúa el perfil de los pacientes sometidos a biopsias de próstata, destacando así la importancia de la DAPE y su potencial impacto en la reducción del número de biopsias de próstata innecesarias, con sus consiguientes complicaciones y costos. De los pacientes con puntaje PI-RADS 3 biopsiados, un 26,8% presentó cáncer de próstata clínicamente significativo. Este valor es similar al encontrado en la literatura. Los pacientes diagnosticados con PI-RADS 3 que no fueron biopsiados, mostraron características poblacionales (edad, APE, volumen prostático y DAPE) similares al grupo PI-RADS 3 biopsiados. Por lo tanto, se puede inferir que hubo un significativo porcentaje de pacientes no biopsiados, que no fueron diagnosticados ni tratados como un cáncer de próstata clínicamente

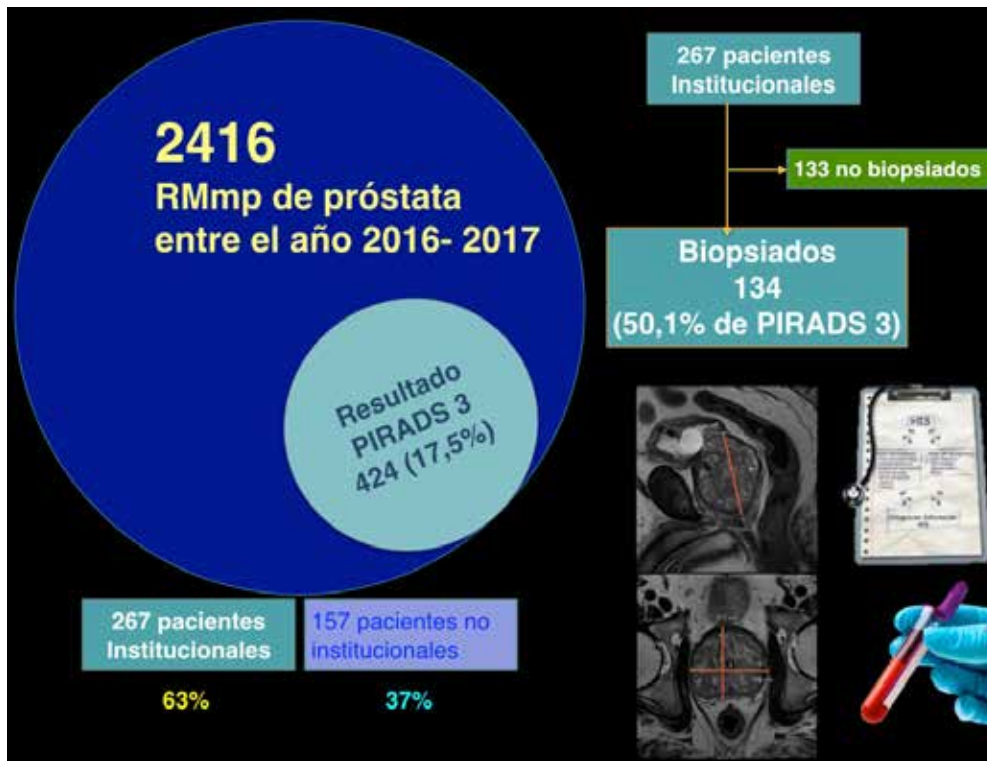


Figura 4: Descripción de muestra estudiada. De las 2416 RMmp de próstata realizadas entre el año 2016-2017, 424 fueron informadas como PIRADS 3. 267 de estos pacientes presentaban control en nuestra institución y de estos 134 fueron biopsiados. Se revisó las RMmp de próstata, PSA y biopsia de cada paciente

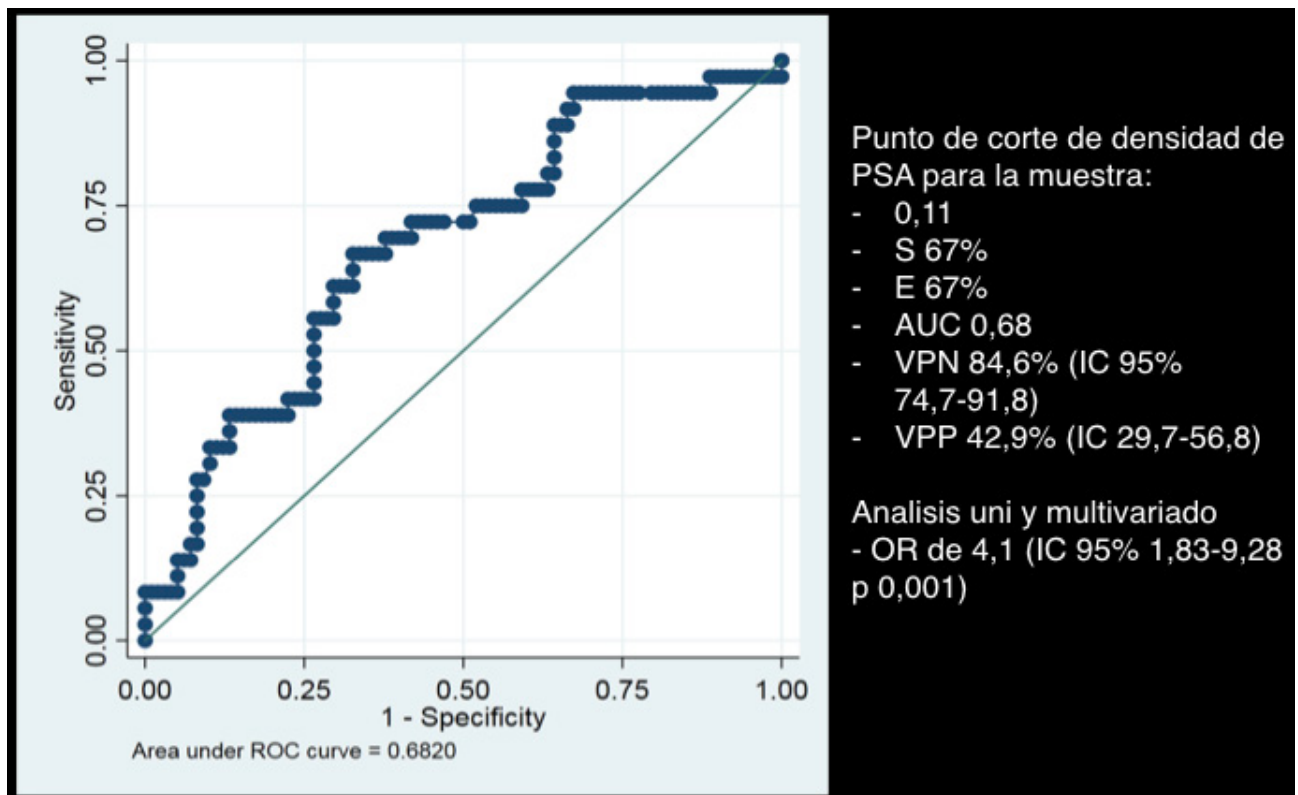


Figura 5: Curva ROC de CP Gleason ≥ 7 clinicamente significativo.

Tabla 3. Descripción de la muestra con análisis multivariado.

Muestra	Biopsiados institucionales n= 134	No biopsiados institucionales n= 133	P
Edad (años)	60 (DS [^] 7,3)	62 (DS [^] 7,5)	0,03 (IC ^{***} 95%: 0,16-3,76)
APE* (ng/ml)	5,17 (RIC ["] 3,9-6,8)	5,26 (RIC ["] 3,7-7,5)	Sin diferencias estadísticamente significativas
Volumen prostático (cc)	47 (RIC ["] 38-59)	53 (RIC ["] 38-70)	Sin diferencias estadísticamente significativas
DAPE** (ng/ml/cc)	0,105 (RIC ["] 0,075-0,15)	0,097 (RIC ["] 0,064-0,15)	Sin diferencias estadísticamente significativas

*Antígeno prostático específico; **Densidad de antígeno prostático específico; [^] Desviación estándar; ["] Rango intercuartil; ^{***} Intervalo de confianza

Tabla 4. Cantidad de pacientes con CP* según grupo de riesgo de CP*

CP*	Nº Pacientes	
Riesgo bajo G**6	21 (15,6%)	26,8% CP* clínicamente significativo
Riesgo intermedio G** 7	35 (26,1%)	
Riesgo alto G** >7	1 (0,75%)	
Total	57 (42,4%)	
*Cáncer de próstata; **Gleason		

significativo, lo que se puede explicar por la falta de parámetros específicos para decidir qué pacientes del grupo puntaje PI-RADS 3 deben ser sometidos a biopsia dirigida. El valor de corte óptimo de DAPE para pesquisar cáncer de próstata clínicamente significativos en nuestra población en los pacientes con puntaje PI-RADS 3 es de 0,11 ng/ml/cc.

El APE se considera el mejor marcador tumoral para el cáncer de próstata, sin embargo, muestra limitaciones y baja especificidad, ya que sus valores se pueden ver aumentados en contexto de prostatitis, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata, entre otros.

A su vez, la RMmp combina imágenes de alta resolución morfológica, como lo es el T2WI con secuencias funcionales como la difusión, que permite la evaluación de la proliferación celular y adquisiciones dinámicas contrastadas para la evaluación de la angiogenesis. La combinación de información anatómica y funcional que es entregada por la RMmp a diferencia de un estudio corriente con adquisiciones únicamente en T2WI, la ha posicionado como una herramienta imagenológica completa para la evaluación de pacientes sospechosos de cáncer de próstata ya sea por un examen clínico alterado o por un APE elevado.

La DAPE, obtenida dividiendo el APE en el volumen prostático estimado en RMmp de próstata, intenta diferenciar aquellos pacientes con APE elevado por neoplasia de aquellos con APE elevado por hiperplasia prostática benigna. Esto es especialmente útil en pacientes PI-RADS 3, grupo menos estandarizado, ayudando a definir quiénes deben ir a estudio histológico. Esto último es de particular importancia si consideramos que la biopsia de próstata es un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones, muchas veces mal tolerado y asociado a hematoespermia, hematuria y empeoramiento transitorio de síntomas del tracto urinario bajo.

La literatura recomienda biopsia con valores de 0,15 a 0,20 ng/ml/cc de DAPE.

En nuestro estudio se lograron valores estadísticamente significativos para indicar biopsia en pacientes con DAPE mayor a 0,11 ng/ml/cc. Se podría evaluar en estudios prospectivos en un futuro plantear un nuevo paradigma de enfrentamiento a los pacientes con puntaje PI-RADS 3, cabiendo una posibilidad de reclasificar a este grupo según su DAPE.

Conclusión

La DAPE puede considerarse como una herramienta adicional para indicar biopsia en pacientes con RMmp PI-RADS 3, aumentando la precisión para la detección de cáncer de próstata clínicamente significativos ayudando a disminuir estudios histológicos innecesarios. El valor de corte en nuestra población fue > 0,11 ng/ml/cc en comparación al 0,15 - 0,20 ng/ml/cc recomendado en la literatura.

La variable de la DAPE es un elemento que puede ayudar a disminuir la ambigüedad en el manejo de pacientes con puntaje PI-RADS 3, pudiéndose incorporar y estandarizar en la evaluación de las RMmp.

Referencias

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer. Available at dietandcancerreport.org
2. Guía clínica: Cáncer de próstata encerronas de 15 años y más. Serie guías clínicas MINSAL 2010.
3. Castro H, Iared W, Shigueoka D, Mourão J, Ajzen S. 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 jul/ago; 44(4): 205-209.
4. V. Panebianco et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: A randomized study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2015; 33(1), 17: e1-17.e7
5. Distler F, Radtke J, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer H, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADSTM for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *JURO* 2017; 198: 575-582.
6. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV,

- Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective Evaluation of Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. JURO 2017. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.131
7. Epstein JI., Zelefsky MJ., Sjoberg DD., Nelson JB., Egevad L., Magi-Galluzzi C., Klein EA. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology* 2016; 69(3): 428-435.
 8. Pinsky PF., Parnes, HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. *BJU International* 2014; 113(2): 254-259.
 9. Hassanzadeh E, Glazer D, Dunne R, Fennessy F, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS v2): A pictorial review. *Abdom Radiol* 2017; 42(1): 278-289.