

TRABAJO ORIGINAL

# Utilidad de la resonancia magnética multiparamétrica en la detección de cáncer prostático

Usefulness of multiparametric mri in prostate cancer detection

Carlos Calvo<sup>1</sup>, Pablo Troncoso<sup>1</sup>, Matías Álvarez<sup>2</sup>, Héctor Henríquez<sup>3</sup>, Cecilia Besa<sup>3</sup>, Ignacio San Francisco<sup>1</sup>, Álvaro Zúñiga<sup>1</sup>.

1. Departamento de Urología PUC, Santiago, Chile. 2. Escuela de Medicina PUC, Santiago, Chile. 3. Departamento de Radiología PUC, Santiago, Chile.

**Autor Corresponsal:** Álvaro Zúñiga

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La biopsia transrectal sistemática (BPTR) tiene limitaciones para detectar a todos los pacientes con cáncer prostático clínicamente significativo (CaPcs). La resonancia magnética multiparamétrica prostática (RNMmp) ha mostrado capacidad para detectar lesiones sospechosas que permiten dirigir las biopsias y así aumentar la detección de CaPcs. El objetivo de este trabajo es evaluar la tasa de detección de CaP en pacientes que se realizaron una RNMmp y analizar la concordancia entre la RNMmp y el resultado histológico de la BPTR y prostatectomía radical (PR).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** En forma retrospectiva se incluyeron los pacientes con RNMmp realizadas entre enero-2015 y julio-2017, que hubieran sido sometidos a BPTR o PR. Se evaluó la tasa de detección de CaP según score de PIRADSv2.0 y la concordancia en lateralidad de la RNMmp con la localización del cáncer en la histología.

**RESULTADOS:** Se revisaron 344 RNMmp. 48 pacientes fueron sometidos a BPTR y 18 pacientes a PR. En 31 de 48 (65 %) pacientes la biopsia confirmó la presencia de CaP. La tasa de detección de cáncer para PIRADS 3, 4 y 5 fue de 14 %, 71 % y 95 %, respectivamente. La concordancia entre el lado de la lesión en la RNMmp y el resultado de la biopsia, fue de 68 % y 87.5 %, para la BPTR y la PR, respectivamente.

**CONCLUSIONES:** Los pacientes con RNMmp informada como PIRADS 4-5 tuvieron una alta tasa de diagnóstico de CaP. La discordancia de lateralidad entre la RNMmp y la histología apoyan el uso de muestras sistemáticas asociadas a las biopsias dirigidas.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata, Resonancia nuclear magnética, Biopsia transrectal.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Systematic transrectal biopsy (STRB) is unable to detect every patient with clinically significant prostate cancer (csPC). Magnetic resonance imaging (MRI) has shown capability to detect suspicious lesions that allow targeting biopsies in order to augment the rate of detection of csPC. The goal of this research is to assess the rate of detection of PC in patients who had submitted to an MRI, and to analyze the concordance between the MRI and the histologic reports of STRB and radical prostatectomy (RP).

**MATERIALS AND METHODS:** In a retrospective manner, patients were included if they had an MRI performed between January-2015 and July-2017 and also had submitted to a STRB or RP. The rate of detection of PC was assessed according to PI-RADS score. The laterality concordance between the MRI report and the cancer seen on the biopsy reports was evaluated.

**RESULTS:** 344 MRIs were reviewed. 48 patients were submitted to a STRB and 18 patients to a RP. In 31 of 48 (65 %) patients' biopsy confirmed the presence of PC. The detection rate of PC for PIRADS 3, 4 and 5 was 14 %, 71 % and 95 %, respectively. The concordance between the side of the MRI lesion and the biopsy report was 68 % and 87.5 %, for STRB and RP, respectively.

**CONCLUSIONS:** Patients with an MRI reporting PIRADS 4-5 had a high rate of PC diagnosis. The laterality discordance between MRI and histology support performing systematic sampling together with targeting biopsies.

**KEYWORDS:** Prostate cancer, Magnetic resonance imaging, Transrectal ultrasound-guided biopsy.

## INTRODUCCIÓN:

Clásicamente la detección del cáncer de próstata (CaP) se ha basado en el tacto rectal, el antígeno prostático específico (APE) y la biopsia prostática transrectal guiada por ecografía (BPTR). Al día de hoy sabemos que estas herramientas no logran detectar un número importante de casos de cáncer agresivo y por otro lado pueden llegar a pesquisar neoplasias de muy baja agresividad que no conllevan morbimortalidad. En los últimos años se ha desarrollado la resonancia magnética multiparamétrica (RNMmp) prostática para detectar lesiones sospechosas que permitan dirigir las biopsias y así aumentar la detección de CaP clínicamente significativos (CaPcs). En el caso de pacientes con biopsia previa negativa las guías internacionales apoyan el uso de la RNMmp previo a la segunda biopsia. En nuestro país esta tecnología todavía está en pleno desarrollo por lo tanto resulta fundamental conocer el rendimiento de la RNMmp en nuestro medio.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la tasa de detección de cáncer de próstata en pacientes que se realizaron una RNMmp y relacionar el informe de la RNMmp con el resultado histológico de la BPTR y de la pieza quirúrgica en los pacientes posteriormente sometidos a una prostatectomía radical.

## MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se incluyó todos los hombres que se hubieran realizado una RNMmp de próstata en nuestro centro desde enero de 2015 a julio de 2017, y que además hubieran sido sometidos a una BPTR y/o

a una prostatectomía radical (PR) posterior a la RNMmp. Con la aprobación del comité de ética de nuestra institución, se revisaron los registros electrónicos de los pacientes, recolectando sus datos clínicos, de laboratorio, imágenes e informes de biopsia. Las RNMmp fueron informadas siguiendo el "Prostate Imaging-Reporting and Data System" (PI-RADS) versión 2, elaborado por el Colegio Americano de Radiología<sup>1</sup>. Las BPTR se realizaron tomando 10 cores por lóbulo prostático y en el caso de tener una lesión sospechosa a la RNMmp, se tomó dos muestras dirigidas cognitivamente a la zona en cuestión. Se evaluó la tasa de detección de cáncer según el puntaje PI-RADS. Además, se analizó la concordancia de lateralidad de la lesión informada en la RNMmp con los cilindros comprometidos por cáncer en la BPTR y con la zona donde se encontró cáncer en la pieza quirúrgica de la prostatectomía radical. Se analizó los datos con el programa estadístico SPSS versión 17. Para buscar asociación entre variables categóricas se utilizó el test Chi-cuadrado. Se consideró significancia estadística a un "valor p" menor a 0.05.

## RESULTADOS:

Se realizaron un total de 344 RNMmp de próstata en el período descrito. De este grupo, un total de 48 pacientes fue sometido a una BPTR y 18 pacientes a PR en nuestro centro. La edad promedio del grupo fue de 64 años, la mediana de APE fue 6.69 (rango 2.8 - 723). La mediana del Gleason score (GS) en la BPTR fue de 7 (rango 6-9), asimismo en la pieza quirúrgica fue de 7 (rango de 6-8). De los pacientes sometidos a BPTR (n=48), 19 (40 %) tenían

biopsias previas negativas. La tasa global de detección de cáncer en el grupo de paciente que se realizó una BPTR fue de 64,6 %. La tasa de detección de cáncer para PI-RADS 3, 4 y 5 fue de 14 %, 71 % y 95 %, respectivamente. No se detectó cáncer en los pacientes biopsiados con PI-RADS 2. Al analizar sólo los cánceres GS 7 o más, la detección global de cáncer fue de 54,2 %. La tasa de detección de cáncer para PI-RADS 3, 4 y 5 en este subgrupo fue de 14 %, 41 % y 95 %, respectivamente. En el grupo PI-RADS 5, el 100 % tuvo GS de 7 o más. Además, todos los pacientes con GS 8-9 tuvieron un PI-RADS 5. El PI-RADS se asoció en forma significativa tanto al hallazgo de cáncer ( $p: 0,001$ ) como al GS informado en la BPTR ( $p: 0,039$ ). (Tabla 1).

En los pacientes con cáncer en la BPTR ( $n=31$ ), la lateralidad de la lesión informada en la RNMmp concidió con la histología (cores positivos) en 21 casos (68 %). En 9 sujetos hubo discordancia entre la biopsia y el informe de la RNMmp. La mayoría de estos, fue debido a lesiones unilaterales en la RNMmp que presentaron cores positivos en ambos lóbulos prostáticos. En el grupo de pacientes operados ( $n=18$ ), 14 casos mostraron concordancia entre la RNMmp y la pieza quirúrgica, 2 casos no se pudo definir por falta de información en el informe de biopsia, y otros 2 casos presentaron franca discordancia, es decir, una lesión en la RNMmp en un lado y foco histológico de cáncer contralateral.

**TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE PACIENTES.**

PI-RADS	Número de casos	Adenocarcinoma (% según PI-RADS)	N° de casos por Gleason Score			
			6	7	8	9
2	5	0	.	.	.	.
3	7	1 (14,3%)	.	1	.	.
4	17	12 (70,6%)	5	7	.	.
5	19	18 (94,7%)	.	11	3	4
Total	48	31 (64,6%)	5	19	3	4

## DISCUSIÓN:

El uso de la RNMmp en pacientes con biopsia previa negativa, ya está ampliamente avalado por la literatura. De hecho, tanto en las guías europeas como norteamericanas se recomienda su uso previo a una segunda biopsia<sup>2,3</sup>. Actualmente la discusión está centrada en el beneficio de realizarla previo a la primera biopsia. En nuestra serie el 60 % de los pacientes se realizó una RNMmp sin tener biopsia anterior, lo cual se fundamenta en literatura recientemente publicada. Por ejemplo, el estudio inglés PROMIS<sup>4</sup>, usando la biopsia prostática transperineal como gold standard, evaluó el rendimiento para detectar cáncer significativo de la RNMmp comparado con la BPTR en pacientes sin biopsia previa. Se observó que con punto de corte de PIRADS  $\geq 3$ , la RNMmp presentó una clara ventaja en sensibilidad comparado a la BPTR sistemática. El valor predictivo negativo (con PIRADS 1-2) fue de 89 %, con lo que estimaron que si se usara este examen para decidir a quién biopsiar, se le evitaría una biopsia al 27 % de los pacientes y se diagnosticarían 5 % menos de cánceres insignificativos.

En esta misma línea el estudio PRECISION<sup>5</sup> randomizó a pacientes sin biopsia previa a BPTR sistemática o a RNMmp, y luego biopsia dirigida sólo a los con PIRADS  $\geq 3$ . En el grupo de RNMmp se detectó un 38 % de cáncer vs 26 % en el grupo de BPTR sistemática. En concordancia con el estudio previamente comentado, también evidenciaron que el grupo sometido a RNMmp presentó menos diagnósticos de cánceres insignificativos.

Pese a tener una mejor sensibilidad que la BPTR, la RNMmp no es capaz de detectar todos los casos, desde ahí nace la pregunta de qué hacer con un paciente con PI-RADS 1-2 y APE persistentemente elevado. Para responder esta pregunta se realizó recientemente un meta-análisis buscando el valor predictivo negativo (VPN) de la RNMmp<sup>6</sup>. Este valor depende de la prevalencia de cáncer en la población estudiada. Por ejemplo para una prevalencia de 30 % el VPN estimado es de 88 %, es decir, si omitiéramos la biopsia en pacientes con RNM informada como normal (PI-RADS 1-2), tendríamos un 12 % de falsos negativos.

Con respecto al valor predictivo positivo, el rendimiento en las lesiones PI-RADS 3 fue bajo en nuestra serie (14%), lo que concuerda con la literatura que reporta tasas de detección variables entre 5% y 26%<sup>7,8</sup>. En este contexto, se ha intentado incrementar el rendimiento para la detección de cáncer en pacientes con este puntaje. Midiendo el volumen de la lesión y estableciendo un punto de corte de 0.5 ml para biopsiar, se ha observado un aumento de un 30% en la detección de cáncer y reducción en un 50% de biopsias innecesarias<sup>9</sup>.

La densidad del antígeno (APE-D), también se ha utilizado para mejorar los resultados en los pacientes con PI-RADS 3. Se ha observado que usando un punto de corte de 0.15 ng/ml/ml se detecta un 24% de pacientes con CaPcs, se evita a un 42% la biopsia y sólo de deja de detectar cáncer en un 6%<sup>10</sup>. En nuestra serie encontramos siete pacientes con PI-RADS 3, uno de ellos con CaP. La APE-D de estos paciente en promedio fue de 0.12 ng/ml/ml con un rango entre 0.06 y 0.18 ng/ml/ml, el valor más alto correspondió al paciente con CaP. Si se hubiera utilizado el punto de corte de 0.15 ng/ml/ml, se habría evitado la biopsia a cinco de estos siete paciente.

Algunas desventajas de la RNMmp son su costo y la dificultad en su interpretación. Se requiere un radiólogo entrenado que pueda integrar todas las secuencias de este examen. Algunos autores abogan que un radiólogo debiera tener un entrenamiento de al menos 50 exámenes informados de forma supervisada para ser considerado como experimentado<sup>11</sup>. Pero en los estudios internacionales, en centros de alto volumen, los radiólogos considerados experimentados informan en promedio trecientas RNMmp de próstata al año<sup>5</sup>.

El tiempo de uso del resonador es un aspecto que debe ser evaluado en el análisis costo-beneficio de la RNMmp. En nuestro centro el examen toma aproximadamente 35 minutos de uso del resonador. Intentando acortar estos tiempos, algunos autores han planteado que la secuencia de dinámica de contraste tendría un aporte menor al resto de las secuencias<sup>12</sup>. Es por esto que en los últimos años se ha planteado la alternativa de reducir el examen a una RNM biparamétrica (con secuencia T2 y de difusión), dejando de lado la secuencia contrastada con gadolinio. De esta forma se evita los efectos adversos potenciales del uso de medio de contraste paramagnético, y además se reducen los tiempos en 15-20 minutos<sup>13</sup>. Al comparar ambos esquemas, la RNM biparamétrica sería no inferior a la RNMmp<sup>14</sup>.

En nuestra realidad local existe escasa información publicada. La experiencia nacional es similar a lo reportado en series extranjeras con una alta tasa de detección de cáncer en lesiones PI-RADS 4 y 5. El grupo de Clínica Alemana mostró su experiencia inicial en biopsia prostática por fusión encontrando cáncer en 28.5%, 75% y 83% para las lesiones PI-RADS 3, 4 y 5 respectivamente<sup>15</sup>. También se reportó la experiencia de Clínica Las Condes, encontrando cáncer en un 25,8%, 26,1%, 60,9% y 78,3% para PI-RADS 2, 3, 4 y 5, respectivamente. En concordancia con nuestros datos, el grupo de Clínica las Condes evidenció que los pacientes con nódulos sospechosos unilaterales en la RNMmp (n=33), podrían tener compromiso bilateral en el informe anatomopatológico hasta en el 54% de los casos<sup>16</sup>.

Las limitaciones de nuestro estudio son las inherentes a un estudio retrospectivo, dependientes de la acuciosidad de los registros clínicos. Además la cantidad de pacientes fue limitada dado que incluimos exclusivamente a los pacientes con resultados histológicos de nuestro centro, y en un período acotado de tiempo. Pese a esto, nos parece clave que cada centro evalúe sus propios resultados de manera de llevar un control interno de calidad.

## CONCLUSIONES:

La tasa de detección de cáncer en los pacientes con RNMmp informada como PI-RADS 4-5 tiene un alto rendimiento. El score de PI-RADS se asocia tanto a la detección de cáncer como al puntaje de Gleason en la biopsia transrectal. La discordancia existente entre los resultados de la RNMmp y los informes de biopsias apoyan la toma de muestras sistemáticas asociadas a las muestras dirigidas a las lesiones sospechosas.

## REFERENCIAS:

1. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, y cols. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System 2015 version 2. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):16-40.
2. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, y cols. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol.* 2016 Dec;196(6):1613-1618
3. Mottet N, Bellmunt J, Briers E y cols. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618-629.
4. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown L y cols. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389: 815–22.

5. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M y cols. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N. Engl. J. Med* 2018 Mar 18.
6. Moldovan P, Van den Broeck T, Sylvester R y cols. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017 Aug;72(2):250-266.
7. Liddell H, Jyoti R, Haxhimolla HZ. mp-MRI Prostate Characterised PIRADS 3 Lesions are Associated with a Low Risk of Clinically Significant Prostate Cancer - A Retrospective Review of 92 Biopsied PIRADS 3 Lesions. *Curr Urol*. 2015 Jul;8(2):96-100.
8. 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 Jul;66(1):22-9.
9. Scialpi M, Martorana E, Aisa MC y cols. Score 3 prostate lesions: a gray zone for PI-RADS v2 *Turk J Urol* 2017; 43(3): 237-40
10. Venderink W, van Luijckelaar A, Bomers JG y cols. Results of Targeted Biopsy in Men with Magnetic Resonance Imaging Lesions Classified Equivocal, Likely or Highly Likely to Be Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Feb 28 pii: S0302-2838(17)30110-0.
11. Edison E, Tariq Shah T, Ahmed HU y cols. Focal Ablation of Early-Stage Prostate Cancer: Candidate Selection, Treatment Guidance, and Assessment of Outcome. *Urol Clin North Am*. 2017 Nov;44(4):575-585.
12. Tan CH, Hobbs BP, Wei W y cols. Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Detection of Prostate Cancer: Meta-Analysis. *Am J Roentgenol*. 2015 Apr;204(4):W439-48
13. Scialpi M, Rondoni V, Aisa MC y cols. Is contrast enhancement needed for diagnostic prostate MRI? *Transl Androl Urol*. 2017 Jun; 6(3): 499-509.
14. Radtke JP, Boxler S, Kuru TH y cols. Improved detection of anterior fibromuscular stroma and transition zone prostate cancer using biparametric and multiparametric MRI with MRI-targeted biopsy and MRI-US fusion guidance. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015 Sep;18(3):288-96
15. Pinochet R, Labra A, Franz G. y cols. Biopsia prostática por fusión con resonancia magnética: reporte de los primeros casos realizados en Chile. *Revista Chilena de Urología*. Volumen 81. n° 4 año 2016.
16. Fulla J, Ortega C, Ramos C y cols. Utilidad de la resonancia de próstata multiparamétrica (3T) en la detección de cáncer de próstata. *Revista Chilena de Urología*. Volumen 82. n°2 año 2017.