

TRABAJO ORIGINAL

Biopsia prostática por fusión para el diagnóstico de cáncer de próstata

Prostate biopsy by fusion for the diagnosis of prostate cancer

Rubén Olivares^{1,2}, Jessica Pfeifer¹, Cristóbal Roman¹, Rodrigo Sánchez¹, Boris Jofre³, Alfredo Velasco^{1,2}, Carmen Franco⁴, Gonzalo Azocar², Sergio Moreno², José Miguel Cabello^{1,2}, Renato Cabello², Iván Pinto², Felipe Balbontin², Pablo Marchetti², Manuel Diaz², Cristian Wholer², Álvaro Kompatzky², Pablo Pizzi², Juan Javier Aviles².

1. Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile. 2. Servicio Urología, Clínica Santa María, Santiago, Chile. 3. Servicio de radiología, Clínica Santa María, Santiago, Chile. 4. Servicio de anatomía patológica, Clínica Santa María, Santiago, Chile.

Autor Corresponsal: Rubén Olivares

INTRODUCCIÓN

La sospecha de cáncer de próstata (CaP) debido a una elevación del antígeno prostático específico (APE) o un tacto rectal alterado, motiva la realización de una biopsia guiada por ecografía de 12 cilindros¹. Esta toma de muestra, aunque sistemática en la forma, se realiza en forma aleatoria, sin dirigirse a una lesión específica, debido a la poca especificidad de la escasa de grises en delimitar lesiones sospechosas². Esto ocasiona que un gran porcentaje de las biopsias resulten negativas para cáncer, que otro porcentaje sufran un upgrade al disponer de la pieza de la prostatectomía radical, como así mismo, un sobrediagnóstico de CaP de bajo grado. El desarrollo y la creciente utilización de la resonancia magnética multiparamétrica de la próstata (RMmp) permite delimitar áreas de sospecha de cáncer dentro de la glándula, en especial aquellos más agresivos y de mayor volumen, lo cual mejoraría la precisión diagnóstica de tumores de alto riesgo³ y, eventualmente, podría cambiar la distribución de esta enfermedad hacia un mayor diagnóstico de cánceres de estas características. En centros entrenados en RMmp, se abre un camino diagnóstico diferente, pudiendo ser solicitado en pacientes sin biopsia previa, a fin de dirigir la toma de muestra a áreas de sospecha de enfermedad de mayor grado o en pacientes con biopsia previa negativa que mantiene la sospecha clínica. Este último escenario es el más desarrollado en la actualidad, fundamentado en diversos estudios, entre ellos el PRECISION trial, que demuestra su mayor valor predictivo para cánceres clínicamente significativos frente a la biopsia estándar tradicional⁴.

La clasificación de Pirads V2, ha sido de ayuda al uniformar el reporte radiológico de la RMmp, lo que ha mejorado su especificidad⁵. Basados en esta información, al enfrentarse con una lesión sospechosa para cáncer de próstata según Pirads V2, es posible guiar la toma de muestra en forma cognitiva o mediante la utilización de softwares, logrando una fusión de las imágenes con el ultrasonido en tiempo real. Esta fusión eco-resonancia nos permite usar las ventajas de ambas técnicas, utilizando la ecografía, técnica ampliamente utilizada y disponible para los urólogos y la resonancia, delimitando las áreas de interés⁶.

En el presente trabajo, mostramos nuestra experiencia y resultados obtenidos mediante la fusión elástica Eco/RNM-Mp, para la toma de biopsias prostáticas, a lo largo de un periodo de 3 años, utilizando el sistema Trinity® de Koelis.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo y retrospectivo de las biopsias prostáticas transrectales guiadas por fusión realizadas en un único centro (Clínica Santa María, Santiago), entre diciembre 2015 y agosto de 2018. Los pacientes fueron derivados a biopsia por la sospecha clínica de CaP definida por el urólogo tratante. Se incluyó un total de 170 pacientes durante este periodo. Un 95% de las biopsias la realizó un único urólogo, entrenado en la técnica.

Todos los pacientes tenían una RMmp, las cuales fueron evaluadas por un único radiólogo y clasificadas según la escala PI-RADS v2. Se seleccionó un máximo de 3 lesiones

sospechosas, las cuales fueron delimitadas por el radiólogo previo a la realización del procedimiento. Las imágenes fueron incorporadas al equipo equipo Trinity® de Koelis para una fusión elástica con la imagen ecográfica transrectal en tiempo real. La biopsia fue realizada con anestesia local (lidocaína al 2 %) más sedación (Midazolam endovenoso). A todos los pacientes se le realizó una biopsia dirigida a las lesiones con un máximo de 4 biopsias de cada uno. En un mismo tiempo, se realizó una biopsia aleatoria por sextantes. Según las recomendaciones actuales¹ desde junio de 2017 se realizó un cambio en nuestro protocolo de biopsias, realizado las biopsias prostáticas por sextantes con un máximo de 12 disparos, este grupo será analizado de manera separada en el presente estudio. Se entiende como biopsia por sextantes a la biopsia aleatoria prostática; biopsia dirigida a la lesión, a las muestras obtenidas solo de la lesión sospechosa previamente marcada en la RMmp y como biopsia prostática transrectal guiada por fusión, al resultado de la sumatoria de ambos resultados.

Nuestro objetivo principal es describir la tasa de detección global de cáncer de próstata (CaP) y cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs) de la biopsia por fusión de manera global y separada según el número de cores por sextantes. Definimos como CaP un Adenocarcinoma Gleason score ≥ 6 (ISUP \geq grupo 1) y CaPcs un Gleason score $\geq 3+4$ (ISUP \geq grupo 2). Como objetivos secundarios describir la tasa de detección de CaP y CaPcs según PI-RADSv2, describir la tasa de CaPcs omitidos por la biopsia dirigida y la correlación entre el resultado de la biopsia diagnóstica y la biopsia prostática post prostatectomía radical.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de características demográficas de los pacientes se utilizará estadística descriptiva. Para las variables categóricas se utilizará el test exacto de Fisher, las variables comparativas serán analizadas según el coeficiente Kappa. Se calcularán intervalos de confianza de 95 %, según corresponda, y se estimará variaciones estadísticamente significativas, con un valor- $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 170 pacientes fueron derivados a una biopsia por fusión por la sospecha clínica de CaP, sus características demográficas se resumen en la Tabla 1. Fueron sometidos a una RMmp y categorizados según la clasificación de PI-RADSv2. El promedio de edad fue de 63,41 años (25 – 85), promedio APE prebiopsia fue de 7,49 ng/ml (0,45 – 34,3), volumen prostático promedio fue de 51,06 cc (16 – 108). En un 20,5 % de los pacientes se describe un tacto rectal

sospechoso y 18,2 % contaban con una biopsia transrectal previa, todas aleatorias por sextantes. En cuanto a la RMmp, la distribución según PI-RADS fue 1,4 %, 24,3 %, 60,7 % y 13,6 % para PI-RADS 2, 3, 4 y 5 respectivamente. Del total de pacientes, 111 pacientes se realizaron > 12 cores en la biopsia por sextantes y 59 se realizaron ≤ 12 cores. Un 20,6 % fue sometido a una prostatectomía radical post biopsia.

Los resultados comparativos de la biopsia por sextantes y dirigida se encuentran en la tabla 2. El estudio patológico evidenció cáncer en el 60 % del total de pacientes, 52,9 % de las biopsias sistemáticas y 51,8 % de las biopsias dirigidas. No se observan diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de biopsia por sextantes y dirigida a la lesión (valor- p 0,828). En cuanto a los cánceres clínicamente significativos, la tasa de detección global alcanza un 46,5 %, sin diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de biopsia por sextantes y dirigida a la lesión (valor- p 0,501).

Desde junio de 2017, se disminuye el número de disparos a un límite de 12 por sextantes, bajando de un promedio de 17,5 cores (13 – 24) a 11,66 cores (8 – 12), en cuanto al número de disparos a la zona sospechosa se mantuvo constante con un promedio de 4,9 cores (2 – 14). El análisis de los grupos evidencia para el grupo con ≤ 12 cores por sextantes una tasa de detección global de CaP de un 62,7 %, con una sensibilidad de 91,4 % para la biopsia dirigida de la lesión y una tasa de 44,1 % de CaPcs, con una sensibilidad del 60 % para la biopsia dirigida. En el caso de biopsias con > 12 cores por sextante la tasa de detección global de CaP fue de un 58,6 %, con una sensibilidad de 87,5 % para la biopsia prostática de la lesión y tasa de detección de CaPcs de 47,8 %. Al comparar las tasas de detección global de CaP y de CaPcs entre ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, valor- p 0,36 y 0,384 respectivamente.

Al relacionar el resultado de la biopsia con el valor del PI-RADS (Gráfico 1 y tabla 3) se encuentra una tasa de detección global de CaP del 57,8 % y del 42,8 % para CaPcs. La tasa de detección de CaP son ascendente según los valores de PI-RADS, 26,5 %, 64,7 % y 89,5 % para PI-RADS 3, 4 y 5 respectivamente. Los valores estimadores de lesiones PI-RADS 4-5 para el diagnóstico de CaP son: sensibilidad 87,8 % (IC 78,7-94), especificidad 44,8 % (IC 31,7-58,5), Valor predictivo positivo (VPP) 69,2 % (59,4-77,9) y valor predictivo negativo (VPN) 72,2 %. Para la estimación de CaPcs los valores son: sensibilidad de 90,3 % (IC 80,1-96,4), especificidad 38,5 % (IC 27,7-50,2), VPP 53,8 % (IC 43,8-

63,7) y VPN 83,3 % (IC 67,2-93,6). Al analizar de manera separada los resultados de la biopsia dirigida se reconoce una pérdida de un 5 % de los CaPcs.

Durante este estudio 35 pacientes diagnosticados con CaP mediante biopsia transrectal guiada por fusión, fueron sometidos a una prostatectomía radical (tabla 4), observándose una correlación histológica en el 71,4 % de los casos, mientras que un 11,4 % evidenció un Gleason score inferior a la biopsia diagnóstica y 17,2 % un Gleason score superior, lo que confiere una baja concordancia entre los resultados (coeficiente Kappa 0,295 IC 95 %).

DISCUSIÓN

La tasa de detección de CaP para la biopsia por sextantes descrita en nuestro estudio es concordante con la literatura^{7,8}. La biopsia por fusión tiene una tasa de detección de CaP del 60%, comparable con las revisiones sistemáticas y meta-análisis^{9,10}, siendo esta detección superior a la biopsia por sextantes (52,9%), aunque no estadísticamente significativo (valor-p 0,189). La sensibilidad de la biopsia dirigida es un 88,9% (81,0-94,3), aportando la biopsia por sextantes el diagnóstico en 13 pacientes. En cuanto a los cánceres clínicamente significativos la biopsia por fusión logra detectar una mayor cantidad de estos (46,4%) con respecto a la biopsia por sextantes (41,2%), aunque no alcanza una diferencia estadística (valor-p 0,325). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de detección de CaPcs entre la biopsia por sextantes (41,2%) y la biopsia dirigida a la lesión (37,6%), aun cuando esta detección equivalente se logró con un menor número de disparos¹¹. Los buenos resultados encontrados se explican por el trabajo en conjunto con la unidad de radiología, realizándose una retro-alimentación periódica de los resultados obtenidos. Además, el mayor porcentaje de las biopsias fueron realizadas por un único urólogo debidamente entrenado, reforzando la importancia de centralizar estos procedimientos entre los médicos más experimentados.

El número de disparos realizados en la biopsia transrectal es un factor de riesgo independiente de infecciones post procedimiento. En las biopsias con ≤ 12 cores, aumenta, aunque no significativamente la tasa de detección de CaP y CaPcs, en valores concordantes con la literatura internacional^{12,13} y mayores que las descritas en nuestro medio¹⁴. Siguiendo las nuevas normas internacionales

y sin poner en riesgo los rangos de detección, la biopsia de ≤ 12 cores se ha vuelto un estándar en la práctica clínica, disminuyendo así el número de complicaciones asociadas. Hu et al¹⁵ recientemente han demostrado que se puede disminuir de manera segura el número de disparos a 10, y en pacientes con APE ≥ 20 ng/mL se puede bajar incluso hasta 6 disparos.

El aumento en la tasa de detección tanto de CaP como CaPcs con el ascenso del valor PI-RADS es concordante con hallazgos antes descritos en el estudio PROMIS¹⁶ excepto para las lesiones PI-RADS 2, donde el número de pacientes es pequeño para entregar resultados concluyentes. Los valores de sensibilidad, especificidad, VVP y VPN para CaPcs son similares a los descritos en el estudio antes mencionado.

El grado histológico, según el score de Gleason es uno de los predictores independientes del comportamiento biológico del CaP. Por lo tanto, su correcta etapificación es fundamental para la planificación terapéutica. La correlación del Gleason score del resultado de biopsia con el resultado final de la próstata post prostatectomía radical, evidenció una correlación exacta en el 71,4% de los casos, siendo el hallazgo discordante más frecuente una subvaloración del Gleason score en la biopsia diagnóstica, siendo este un mejor resultado que descrito internacional y localmente^{17,18,19,20,21}. La no concordancia estadística se debe al bajo número de pacientes evaluados.

Las limitaciones de este estudio son inherentes a su carácter retrospectivo, descriptivo y a realizarse en un único centro.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, la biopsia prostática guiada por fusión presentó una mayor tasa de detección global de cáncer de próstata y de cáncer significativo. La clasificación de la lesión según PIRADS V2, se relacionó directamente con la tasa de detección de cáncer y de cáncer significativo.

El 71,4% de concordancia con el estudio de la pieza de la Prostatectomía radical, permite definir riesgo.

Nuestros resultados se encuentran al nivel de la literatura internacional, gracias al esfuerzo de un equipo multidisciplinario, la centralización de la experiencia y el constante entrenamiento del equipo.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

VARIABLE	MEDIA/N	RANGO/%
Edad	63,41	(25 – 85)
APE pre-biopsia	7,49	(0,45 – 34,30)
Volumen prostático	51,06	(16 – 108)
Tacto rectal sospechoso (n=44)	9	(20,5%)
Biopsia previa	31	(18,2%)
PI-RADS (n=140)		
2	2	(1,4%)
3	34	(24,3%)
4	85	(60,7%)
5	19	(13,6%)
Número de cores por sextante		
≤ 12	59	(34,7%)
> 12	111	(65,3%)
Cirugía	35	(20,6%)

TABLA 2. TASA DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA Y CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO EN BIOPSIA POR SEXTANTES, BIOPSIA DIRIGIDA A LA LESIÓN Y RESULTADO COMBINADO.

VARIABLE	TOTAL % (N)	BIOPSIA SISTEMÁTICA % (N)	BIOPSIA DIRIGIDA % (N)
Tasa de detección de CaP	102 (60%)	90 (52,9 %)	88 (51,8%)
Tasa de detección de CaPcs	79 (46,5%)	70 (41,2%)	64 (37,6%)
Biopsias ≤12 cores por sextante			
Tasa de detección de CaP	37 (62,7%)	30 (50,8%)	32 (54,2%)
Tasa de detección de CaPcs	26 (44,1%)	20 (33,9%)	21 (35,6%)
Biopsias >12 cores por sextante			
Tasa de detección de CaP	65 (58,6%)	60 (54,1%)	56 (50,5%)
Tasa de detección de CaPcs	53 (47,8%)	50 (45%)	43 (38,7%)

ASOCIACIÓN ENTRE VALOR DE PI-RADS Y RESULTADO BIOPSIA PROSTÁTICA

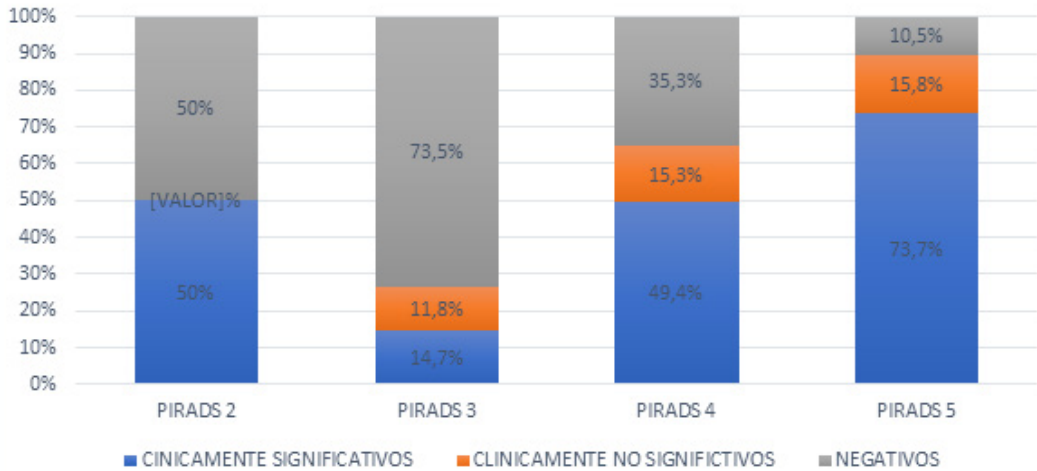


Gráfico 1. Asociación entre valor de PI-RADS y resultado de biopsia prostática transrectal guiada por fusión; negativo, cáncer clínicamente no significativo (Gleason score = 6), cáncer clínicamente significativo (Gleason score \geq 7).

TABLA 3. TASA DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA Y CÁNCER CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO SEGÚN VALOR DE PI-RADS.

VARIABLE	TOTAL	PI-RADS			
		2	3	4	5
Pacientes	140 (100%)	2 (1,4%)	34 (24,3%)	85 (60,7%)	19 (13,6%)
Resultado global					
Tasa de detección de CaP	81 (57,8%)	1 (50%)	9 (26,5%)	55 (64,7%)	17 (89,5%)
Tasa de detección de CaPcs	60 (42,8%)	0 (0%)	5 (14,7%)	42 (49,4%)	14 (73,7%)
Biopsia dirigida a la lesión					
Tasa de detección de CaP	73 (52,1%)	1 (50%)	8 (23,5%)	50 (50,8%)	14 (73,7%)
Tasa de detección de CaPcs	51 (36,4%)	0 (0%)	4 (11,8%)	35 (41,2%)	12 (63,2%)
Tasa de omisión de CaPcs	7 (5%)	0 (0%)	1 (2,9%)	7 (8,2%)	2 (10,5%)

Valores en formato n (%)

TABLA 4. COMPARACIÓN GLEASON SCORE EN BIOPSIA DIAGNÓSTICA Y BIOPSIA DE PRÓSTATA POST PROSTATECTOMÍA RADICAL.

Gleason Score biopsias	n°	(%)	Gleason Score post cirugía	n°	(%)
GS 6	4	(11,4%)	GS 6	2	(50,0%)
			GS 7	2	(50,0%)
GS 7	27	(77,1%)	GS 6	2	(7,4%)
			GS 7	22	(81,5%)
			GS 8	3	(11,1%)
GS 8	3	(8,6%)	GS 7	2	(66,7%)
			GS 9	1	(33,3%)
GS 9	1	(2,9%)	GS 9	1	(100,0%)

BIBLIOGRAFÍA

- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618–29.
- Kongnyuy M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: Review of Technology, Techniques, and Outcomes. *Curr Urol Rep.* 2016;17(4):1–9.
- Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;313(4):390–7.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1767–77.
- Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol.* 2017;27(12):5204–14.
- George AK, Pinto PA, Rais-Bahrami S. Multiparametric MRI in the PSA Screening Era. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
- Roehl KA, Antenor JA V., Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol.* 2002;167(6):2435–9.
- Presti JC, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: Results of a community multi-practice study. *J Urol.* 2003;169(1):125–9.
- Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68(3):438–50.
- Bey E, Gaget O, Descotes JL, Franquet Q, Rambeaud JJ, Long JA, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies vs. magnetic resonance imaging ultrasound fusion targeted biopsies: Who are the best candidates? *Can Urol Assoc J.* 2018;12(1):E10–4.
- Uriburu-Pizarro F, Kasivisvanathan V, Puech P, Villers A. Pre-biopsy MRI as an adjunct for cancer detection in men with elevated PSA and no previous biopsy. *Transl Androl Urol.* 2017;6(3):387–94.
- Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal Approach for Prostate Cancer Detection as Initial Biopsy: Prospective Randomized Study Comparing Transperineal Versus Transrectal Systematic 12-Core Biopsy. *Urology.* 2008;71(2):191–5.
- Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):134–8.
- Acuna P, Ubilla B., Carmona C., Acuña P, Aris R. Impacto del cambio de técnica de biopsia en tasa de detección de cáncer prostático : Estudio prospectivo en 456 pacientes. *Rev Med Chil.* 2013;78.
- Hu Z, Wang J, Sun D, Cui L, Ran W. How Many Cores Does Systematic Prostate Biopsy Need?: A Large-Sample Retrospective Analysis. *J Ultrasound Med.* 2018;1–9.
- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric

- MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815–22.
17. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship Between Systematic Biopsies and Histological Features of 222 Radical Prostatectomy Specimens: Lack of Prediction of Tumor Significance for Men With Nonpalpable Prostate Cancer. *J Urol*. 2001;166(1):104–10.
 18. Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR. Grading errors in prostatic needle biopsies: Relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J Urol*. 1982;127(5):919–22.
 19. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason Score: Concordance Between Biopsy and Prostatectomy over 15 Years. *Urology*. 2008;72(1):177–82.
 20. Araneda J., Alarcón L., Caiceo F, Enríquez M., Arias M., Nova A., Fernandois P. EE. Estudio comparativo de SCORE de gleason en biopsia por punción y prostatectomía radical , análisis en Hospital Barros Luco Trudeau (HBLT) período 2002-2012. 2013;6:10–3.
 21. Arellano L, Castillo O, Metrebián E. Concordance of Gleason histological scoring for prostatic cancer in needle biopsies and the surgical piece obtained during radical prostatectomy. *Rev Med Chil*. 2004;971–8.