

TRABAJO ORIGINAL

COMBINACIÓN DE LA DENSIDAD DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (DAPE) Y EL SCORE DE PI-RADS PARA PREDECIR EL RESULTADO DE UNA BIOPSIA PROSTÁTICA

COMBINATION OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) DENSITY AND PI-RADS SCORE TO PREDICT THE RESULT OF A PROSTATE BIOPSY

Soto Rojas, P.⁽¹⁾; Acevedo, C.⁽²⁾; Moya, F.⁽²⁾; Larenas, F.⁽²⁾; Fullá, J.⁽²⁾; Huidobro, C.⁽²⁾; Iñiguez, S.⁽¹⁾; Gárate, R.⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile, ⁽²⁾ Corporación Nacional del Cáncer, Santiago, Chile.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) de próstata con el sistema de PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System), se han consolidado para el estudio de pacientes con sospecha de cáncer de próstata (CaP) y dirigir la toma de muestras a lesiones sospechosas. El análisis de la RMmp junto a la densidad del antígeno prostático específico (DAPE) aumentaría la probabilidad de pesquisar CaP significativos.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de la DAPE en pacientes con RMmp y sometidos a biopsia de próstata cognitiva.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Análisis retrospectivo de 139 hombres sometidos a biopsia prostática guiada por ecografía transrectal (USTR) entre 2016 y 2019, con RMmp de próstata y cálculo de la DAPE mediante el volumen calculado en la RMmp. Las RMmp fueron informadas por distintos radiólogos. Se realizó biopsia sistemática de 12 cores, más 2 cores adicionales a cada lesión sospechosa (PI-RADS 3 – 5) mediante técnica cognitiva, las cuales fueron realizadas por diferentes operadores. Se estudió asociación de DAPE en niveles de corte $< 0,15$, $0,15 - 0,29$ y $> 0,30$ con diagnóstico de CaP y en combinación con escala PI-RADS 2.0 para predecir tumores no significativos o significativos, definidos estos últimos como tumores con puntaje de Gleason ≥ 7 .

RESULTADOS:

65,5 % (91/139) de los pacientes tuvo CaP, siendo el promedio de DAPE en los pacientes sin y con CaP $0,13 \pm 0,09$ y $0,25 \pm 0,20$ ($p < 0,001$), respectivamente. El diagnóstico de CaP según PI-RADS fue 17,6 % (PI-RADS 2), 25,0 % (PI-RADS 3), 78,8 % (PI-RADS 4) y 81,6 % (PI-RADS 5). En el grupo de pacientes sin CaP, 72,9 % tuvo DAPE $< 0,15$ v/s 66 % de CaP en DAPE $\geq 0,15$ ($p < 0,001$). Combinando cortes de densidad y PI-RADS, destaca que en DAPE $< 0,15$ y PI-RADS

2 el 92,9 % (13/14) no tuvieron CaP ($p < 0,001$). En pacientes con CaP Gleason ≤ 6 el 47 % tuvo DAPE $< 0,15$ y 15,8 % $\geq 0,30$. Todos los casos con CaP Gleason ≥ 8 tuvieron lesiones PI-RADS 4-5, con 27,8 % DAPE $< 0,15$ y 22,2 % $\geq 0,30$ (50 % DAPE 0,15 – 0,29).

CONCLUSIONES

La DAPE se asocia con una menor probabilidad de CaP ($< 0,15$) y con tumores no significativos (Gleason ≤ 6). No hay diferencias significativas al combinar cortes de DAPE con PI-RADS, no permitiendo en nuestra serie, predecir una mayor ocurrencia de tumores significativos.

PALABRAS CLAVES: Resonancia magnética multiparamétrica, PI-RADS, densidad del antígeno prostático específico, cáncer de próstata significativo, biopsia de próstata cognitiva.

ABSTRACT

Prostate multiparametric MRI (mpMRI) with PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) has been consolidated to study patients with suspected prostate cancer (CaP) and direct sampling to suspicious injuries. mpMRI analysis, together with the density of the prostate specific antigen (PSA) would increase the probability of finding significant CaPs. The objective of our study was to evaluate the usefulness of PSA density in patients undergoing mpMRI and cognitive prostate biopsy.

PATIENTS AND METHODOLOGY:

Retrospective analysis of 139 men who underwent a transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy between 2016 and 2019, with prostate mpMRI and calculation of the PSA density, using the volume calculated in the mpMRI. The mpMRIs were reported by different radiologists. A 12-core systematic biopsy, plus 2 additional cores to each suspicious lesion (PI-RADS 3-5) was performed, using the cognitive technique by different operators. Association of PSA density was studied at cutoff levels $< 0,15$, 0,15 - 0,29 and $\geq 0,30$ with a CaP diagnosis and combined with PI-RADS 2.0 scale, to predict non-significant or significant tumors, which were defined as tumors under the Gleason score ≥ 7 .

RESULTS:

65.5 % (91/139) of the patients had CaP, with a PSA density average in the patients without and with CaP being $0,13 \pm 0,09$ and $0,25 \pm 0,20$ ($p < 0,001$), respectively. The diagnosis of CaP, according to PI-RADS was 17.6 % (PI-RADS 2), 25.0 % (PI-RADS 3), 78.8 % (PI-RADS 4) and 81.6 % (PI-RADS 5). In the group of patients without CaP, 72.9 % had PSA density $< 0,15$ v/s 66 % of CaP in PSA density $\geq 0,15$ ($p < 0,001$). When combining density cuts and PI-RADS, it is noted that in PSA density $< 0,15$ and PI-RADS 2, 92.9 % (13/14) did not have CaP ($p < 0,001$). In patients with Gleason CaP ≤ 6 , 47 % had PSA density $< 0,15$, and 15.8 % $\geq 0,30$. All cases with CaP Gleason ≥ 8 had PI-RADS 4-5 lesions, with 27.8 % PSA density being $< 0,15$ and 22.2 % $\geq 0,30$ (50 % PSA density 0,15 - 0,29).

CONCLUSION

PSA density is associated with a lower probability of CaP ($< 0,15$) and with non-significant tumors (Gleason ≤ 6). There are no significant differences when combining PSA density cuts with PI-RADS, which does not allow our series to predict a greater occurrence of significant tumors.

KEY WORDS: Multiparametric MRI, PI-RADS, density of the prostate specific antigen, significant prostate cancer, cognitive prostate biopsy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna más común y la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres (1). Estudios randomizados han demostrado que su detección temprana a través del tamizaje con APE puede alterar la historia natural de la enfermedad y reducir la mortalidad (2). Sin embargo, este beneficio está asociado con el diagnóstico de muchos tumores indolentes, en los cuales el tratamiento radical conduce a un impacto negativo en la calidad de vida sin alterar la sobrevida (3). El diagnóstico del CaP está basado clásicamente en el tacto rectal (TR), APE, USTR y biopsia guiada por US. Estas estrategias diagnósticas podrían estar asociadas con un incremento del diagnóstico de tumores indolentes. El USTR es una técnica de imagen común para diagnosticar condiciones prostáticas y es usada durante la biopsia prostática. La tasa de detección de CaP con los métodos convencionales de biopsia prostática es 20 – 40 % (4). En adición, una biopsia de próstata es costosa, invasiva y está asociada con riesgos de hemorragia y sepsis (5, 6); por lo tanto, cualquier test no invasivo que pueda reducir la probabilidad de una biopsia innecesaria que lleve a un resultado negativo es de valor. La creciente disponibilidad de la RMmp de próstata ha incrementado su rol en detectar, localizar y etapificar el CaP (7 – 9). Un meta – análisis que evaluó la realización de RMmp para detectar CaP tuvo una especificidad de 0.88, sensibilidad de 0.74 y valor predictivo negativo (VPN) de 0.64 – 0.94 (10). En el 2012, la European Society of Urogenital Radiology (ESUR) propuso el Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) para detectar CaP con el objetivo de hacer a la RMmp de próstata más costo efectiva (11). Un reciente estudio usando el PI-RADS para predecir el resultado de una biopsia de próstata tuvo excelentes resultados (12). El análisis de las curvas ROC para CaP clínicamente significativo obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.89, y el VPN de un PI-RADS ≥ 2 fue 0.98. Sin embargo, el score de PI-RADS no es perfecto porque el valor predictivo positivo (VPP) para CaP clínicamente significativo fue 0.49 usando este límite y 0.58 usando como límite un PI-RADS 3. Además, algunos pacientes con PI-RADS ≥ 2 tuvieron un CaP clínicamente significativo. Por lo tanto, otras modalidades que mejoren el valor predictivo son consideradas relevantes. El análisis de la RMmp junto a la DAPE aumentaría la probabilidad de pesquisar CaP significativos (13).

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de la DAPE en pacientes con RMmp y sometidos a biopsia de próstata cognitiva.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este es un estudio observacional retrospectivo. En total 139 pacientes quienes fueron sometidos a biopsia cognitiva

guiada por ecografía transrectal (USTR) entre 2016 y 2019, con RMmp de próstata y cálculo de la DAPE mediante el volumen calculado en la RMmp fueron incluidos. Del total de la muestra 51 pacientes tuvieron biopsia previa negativa, de los cuales 4 tenían 2 biopsias previas negativas (23 pacientes tuvieron resultado negativo para cáncer).

El score de PI-RADS 2.0 fue usado para describir los hallazgos en la RMmp. Nosotros utilizamos el score cuantitativo del score PI-RADS. El puntaje PI-RADS mayor de cada RMmp fue usado.

Las biopsias de próstata fueron tomadas transrectalmente usando una pistola de biopsia bajo guía por USTR. Se realizó biopsia sistemática de 12 cores, más 2 cores adicionales a cada lesión sospechosa (PI-RADS 3 - 5) mediante técnica cognitiva.

Un score de Gleason $3 + 4$ fue definido como CaP clínicamente significativo, mientras que el resto fue definido como CaP clínicamente insignificante.

Se estudió asociación de DAPE en niveles de corte $< 0,15$, $0,15 - 0,29$ y $> 0,30$ con diagnóstico de CaP y en combinación con escala PI-RADS para predecir tumores no significativos o significativos.

Se realizó análisis estadístico usando el test de χ^2 .

DISCUSIÓN

El score de PI-RADS fue un predictor independiente tanto para CaP como para CaP clínicamente significativo. Un PI-RADS 3 tiene una sensibilidad de 0.95, especificidad de 0.29, VPP de 0.72 y VPN de 0.82 para detectar CaP. Un meta – análisis que evaluó la realización de RMmp para detectar CaP tuvo una especificidad de 0.88, sensibilidad de 0.74 y valor predictivo negativo (VPN) de 0.64 – 0.94 (10). Aunque el score de PI-RADS predice los resultados de la biopsia de próstata, es difícil predecir cuales pacientes puede evitar una biopsia innecesaria usando solamente el score de PI-RADS debido a su relativamente bajo VPN. Ciertamente, si pacientes con un PI-RADS 2 no se les hubiera realizado biopsia en el presente estudio, 2/3 de ellos no habrían sido diagnosticados con un CaP clínicamente significativo. En un análisis de subgrupo, los pacientes con un PI-RADS 2 no tuvieron CaP de alto grado (Gleason 8 – 10) en contraste con pacientes con PI-RADS 3 – 5, de los cuales el 21 % tuvo cáncer de alto grado.

La densidad del APE contribuye a predecir los resultados de la biopsia (14, 15). En el presente estudio, la DAPE fue un predictor independiente para CaP. Cuando el valor de corte de DAPE fue $0,15 \text{ ng/mL/mL}$, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para CaP fueron $0,65 - 0,72 - 0,82$ y $0,53$.

$65,5 \%$ ($91/139$) de los pacientes tuvo CaP, siendo el promedio de DAPE en los pacientes sin y con CaP $0,13 \pm 0,09$ y $0,25 \pm 0,20$ ($p < 0,001$), respectivamente. En el grupo de pacientes sin CaP, $72,9 \%$ tuvo DAPE $< 0,15$ v/s 66%

de CaP en DAPE $> 0,15$ ($p < 0,001$). Cabe destacar que la DAPE tuvo mayor utilidad en próstatas con volumen > 50 cc. La realización del test de DAPE para detectar CaP ha reportado una especificidad de $0,63 - 0,74$ y una sensibilidad de $0,70 - 0,79$ usando un valor de corte de $0,15$ ng/mL/mL (14, 15). La sensibilidad de la DAPE para CaP en el presente estudio fue inferior a los valores reportados previamente. La DAPE es también útil para sugerir CaP clínicamente significativo y la agresividad de la enfermedad (16, 17, 18). Kosaka et al. (18) reportaron que la DAPE fue un predictor muy efectivo de CaP clínicamente significativo en hombres < 50 años. Además, la DAPE es usada en los criterios de Epstein actualizados para predecir CaP clínicamente no significativo; los criterios son una DAPE $< 0,15$ ng/mL/mL, Gleason ≤ 6 , menos que tres cores positivos, y < 50 % de compromiso por cáncer en cualquier core. Corcoran et al. (16) reportaron que la DAPE fue el predictor más potente de upgrading tumoral en el score de Gleason entre la biopsia prostática inicial y la prostatectomía. En resumen, la DAPE es útil no solamente para predecir los resultados de la biopsia sino también para sugerir CaP clínicamente significativo y la agresividad del cáncer de próstata. En nuestra serie la mayoría de los CaP clínicamente significativos tuvieron una DAPE $> 0,15$ (70 % en los casos de Gleason 7 y 72 % en los casos de Gleason 8 - 9 tuvieron una DAPE $> 0,15$ respectivamente).

Novedosos biomarcadores que ayudan a los pacientes a evitar biopsias innecesarias, reducen el uso de estrategias intervencionales, y mejoran la estratificación de los tumores han sido desarrollados recientemente. Estos biomarcadores incluyen el antígeno urinario 3 del CaP (PCA3) y la pérdida de la fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN). En particular, el PCA3 urinario tuvo un valor predictivo significativo en adición al calculador de riesgo del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer para predecir CaP en biopsia (19). La pérdida de PTEN está asociada con diferentes resultados patológicos adversos (20). Recientes estudios de inmunohistoquímica de biopsias prostáticas con aguja encontraron que la pérdida de la expresión proteica de PTEN predijo un pobre resultado clínico y estuvo asociada con upgrading en la prostatectomía radical (21, 22). De esta forma, la pérdida de PTEN en una biopsia prostática por aguja podría ser un marcador útil para ayudar a estratificar pacientes en diferentes grupos de riesgo antes de la terapia definitiva. En el futuro, la combinación de estos nuevos biomarcadores con el score PI-RADS y la DAPE podría identificar mejor quienes pueden evitar biopsias de próstata innecesarias o procedimientos intervencionales.

La fortaleza del presente estudio fue el número de pacientes, todos los cuales fueron sometidos a RMmp de próstata. Además, este es el primer estudio a nivel nacional que

evalúa el rendimiento del score PI-RADS combinado con un factor predictor clásico como la DAPE para determinar los resultados de una biopsia de próstata.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. El análisis fue retrospectivo, y sesgo de selección podría existir. No existió revisión centralizada por radiólogo de las RMmp que fueron efectuadas en distintos centros. Por otra parte, la realización de las biopsias de próstata fue llevada a cabo por varios urólogos. No se comparó el resultado de la biopsia TR con la pieza de la prostatectomía radical en los pacientes operados dada la falta de información de este aspecto relacionado a la heterogeneidad de la muestra.

En resumen, la DAPE se asocia con una menor probabilidad de CaP ($< 0,15$ ng/mL/mL) y con tumores no significativos. No hay diferencias significativas al combinar cortes de DAPE con PI-RADS, no permitiendo en nuestra serie, predecir una mayor ocurrencia de tumores significativos.

BIBLIOGRAFÍA

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079–92.
- Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH et al. 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.
- Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E et al. 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.
- Trabulsi EJ, Halpern EJ, Gomella LG. Ultrasonography and biopsy of the prostate. In: Wein AJ (ed.), *Campbell-Walsh Urology*, 10th edn. Philadelphia: Saunders, 2011: 2735–47.
- Pinkhasov GI, Lin Y-K, Palmerola R et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int* 2012; 110: 369–74.
- Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology* 2011; 77: 910–4.
- Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A, Hricak H. MR imaging of the prostate in clinical practice. *MAGMA* 2008; 21: 379–92.
- Kasivisvanathan V, Dufour R, Moore CM et al. Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2013; 189: 860–6.
- Quentin M, Blondin D, Arsov C et al. 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.
- De Rooij M, Hamoen EHJ, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 343–51.
- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746–57.
- Grey ADR, Chana MS, Popert R, Wolfe K, Liyanage SH, Acher PL. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) scoring in a transperineal prostate biopsy setting. *BJU Int* 2015; 115: 728–35.
- Ahmed HU, Hu Y, Carter T et al. Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy. *J Urol* 2011; 186: 458–64.
- 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.
- De Castro HAS, Iared W, Shigueoka DC, Mour~ao JE, 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; 44: 205–9.
- Corcoran NM, Casey RG, Hong MKH et al. The ability of prostatespecific 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.
- Ploussard G, Epstein JI, Montironi R et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 291–303.
- Kosaka T, Mizuno R, Shinjima T et al. The implications of prostatespecific antigen density to predict clinically significant prostate cancer in men \leq 50 years. *Am J Clin Exp Urol* 2014; 2: 332–6.
- Tomlins SA. Urine PCA3 and TMPRSS2: ERG using cancer-specific markers to detect cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 543–5.
- Shah RB, Bentley J, Jeffery Z, DeMarzo AM. Heterogeneity of PTEN and ERG expression in prostate cancer on core needle biopsies: implications for cancer risk stratification and biomarker sampling. *Hum Pathol* 2015; 46: 698–706.
- Mithal P, Allott E, Gerber L et al. PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer. *Int J Urol* 2014; 21: 1209–14.
- Lotan TL, Carvalho FLE, Peskoe SB et al. PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. *Mod Pathol* 2015; 28: 128–37.