

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA 24 MAYO
27 2018

Palacio de Congresos Balaarte

23 mayo Cursos Precongreso

RM MULTIPARAMÉTRICA DE LA PRÓSTATA EN EL SCREENING DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, CUÁNDO, A QUIÉN Y CÓMO

Alfonso Iglesias Castañón
Mercedes Arias González
Marta Herreros Villaraviz
Rubén Díez Bandera
Jorge Mañas Uxó
Beatriz Nieto Baltar

Unidad de Diagnóstico por Imagen (Galaria)
Servicio de Radiología
Hospital Universitario de Vigo



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Galaria, Empresa Pública
de Servizos Sanitarios

OBJETIVO DOCENTE

- Revisar las indicaciones de la RM de próstata multiparamétrica recogidas en las guías actuales
- Revisar los parámetros y requisitos necesarios para realizar una RM de próstata correctamente



CÁNCER DE PRÓSTATA

- Cáncer más frecuente en el hombre
- 7ª causa de muerte en el varón
- Riesgo de padecer ca de próstata a lo largo de la vida, 16%
- Riesgo de muerte por ca de próstata sólo 2,9%
- **Muchos varones con ca de próstata mueren por otros motivos**



MEDICINA ACTUAL

~~MEDICINA CENTRADA EN LA ENFERMEDAD~~

~~OBJETIVO = CURACIÓN~~



MEDICINA CENTRADA EN LA SALUD

OBJETIVO = PREVENIR



Mejor resultado

Menor coste

BIOMARCADORES

BIOMARCADORES Y CRIBADO EN CÁNCER DE PRÓSTATA

BIOMARCADOR = Característica o cambio fisiológico, bioquímico o morfológico medible que es indicador de un proceso biológico normal o patológico, o de respuesta a una intervención terapéutica.

Características del biomarcador ideal:

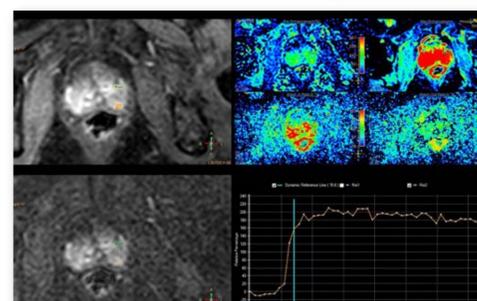
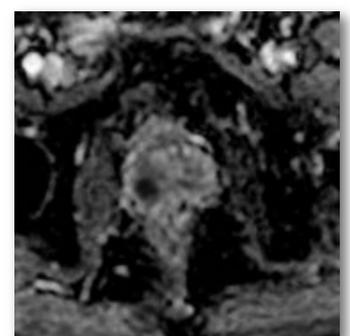
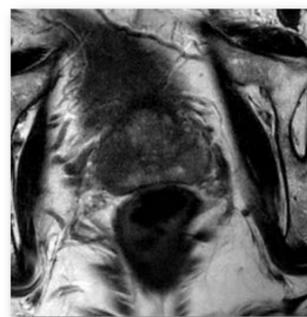
- 100% fiable
- 100% valor predictivo negativo
- No invasivo

BIOMARCADORES EN CRIBADO DE CA DE PRÓSTATA BIOQUÍMICOS: PSA y... mucho más... (8)

	Source material	What it measures	How it is interpreted	Regulatory/cost in USA
Early diagnosis and screening Wako EPKO Laboratory, Nashville, TN, USA	Blood	Panel of 4 kallikrein proteins: total PSA, free PSA, intact (single-chain PSA) and human kallikrein 2	Likelihood that a patient will have high-grade pathology (Gleason ≥ 7) on needle biopsy	CLIA-certified. Not covered by insurance. \$395
Prostate Health Index Beckman Coulter, Brea, CA, USA	Blood	Combines PSA, free PSA and pPSA via a formula	Likelihood of finding prostate cancer on a repeat biopsy	FDA-cleared for use in men ≥ 50 years who have a PSA of 4-10 ng/mL and a negative DRE. Covered by Medicare and most insurance. \$80-100
PCAS3/Progenis Prologic, Bedford, MA, USA	Urine	Nucleic acid amplification test measuring the concentration of PCAS3 and PSA tRNA in post-DRE specimens	Scores <25 are associated with lower likelihood of positive biopsy; those ≥ 25 are associated with a higher likelihood of positive biopsy	FDA-cleared for use in men ≥ 50 years considering repeat biopsy after ≥ 1 previous negative biopsies. \$305, covered by most insurance
ConfirmMDx (MDxHealth, Irvine, CA, USA)	Biopsy tissue	Quantifies DNA hypermethylation of three associated with prostate cancer; methylation of these genes is believed to occur even in non-malignant cells that are continuous with cancerous tissue, leading to a false effect	When performed on a patient's previous negative prostate biopsy, DNA changes can suggest the presence of cancer nearby that may have been missed, thus warranting a repeat biopsy	CLIA-certified. \$3300, with limited Medicare coverage

DE IMAGEN CON RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

- RM multiparamétrica (morfología y función).
- BIOMARCADORES
 - Valor del ADC
 - Señal en T2
 - Pendiente de la curva de realce
 - Tiempo hasta pico de realce...
 - Ktrans (permeabilidad)
 - Kep....



¿QUÉ ES EL RIESGO?

- Contingencia o proximidad de un daño (RAE)
- **Factor que aumente la posibilidad de ca de próstata (5)**
 - Raza negra
 - >45 años e historia familiar de ca de próstata
 - Pariente de primer grado con ca de próstata antes de los 65 años
 - > 50 años
 - PSA > 1ng/mL a los 40 años
 - PSA > 2 ng/mL a los 60 años
 - Mutaciones BRCA1 o BRCA2
 - Biopsia previa con PIN (neoplasia prostática intraepitelial)
 - Si alto grado aumenta 20% probabilidad de ca de próstata
 - Atrofia inflamatoria proliferativa...



CÁLCULO DEL RIESGO EN CÁNCER DE PRÓSTATA

- Riesgo individual con calculadores de riesgo: (5)
 - from the PCPT cohort: PCPTRC 2.0
<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>
 - from the ERSPC cohort:
<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-riskcalculators>;
 - from a local Canadian cohort:
<http://sunnybrook.ca/content/?page=occ-prostatecalc>
- Riesgo de ca de próstata en relación con el PSA (5)

PSA (ng/mL)	Riesgo ca próstata (%)	Riesgo Gleason ≥ 7 (%)
0,0 – 0,5	6,6	0,8
0,6 – 1,0	10,1	1,0
1,1 – 2,0	17,0	2,0
2,1 – 3,0	23,9	4,6
3,1 – 4,0	26,9	6,7



CRIBADO CÁNCER DE PRÓSTATA

Objetivo

- Identificar varones asintomáticos con ca de próstata agresivo y localizado para reducir la morbi/mortalidad

Características de la prueba de cribado “ideal”

- Alta sensibilidad y especificidad
- No invasiva
- Sencilla
- Bajo coste

“Herramientas” para el cribado del ca de próstata

- Antígeno prostático específico (PSA)
- Tacto rectal
- ¿RESONANCIA MAGNÉTICA?

“Riesgos” del cribado del ca de próstata

- Biopsia innecesaria
- Sobre-diagnóstico
- Sobre-tratamiento



CRIBADO DEL CA DE PRÓSTATA

• ¿A QUIÉN?

- Estratificación del riesgo (5)

	PSA		Gleason		ISUP*	Estadío clínico
Bajo	< 10 ng/mL	y	≤6	y	Grado 1	T1 – T2
Intermedio	10-20 ng/mL	o	7	o	Grado 2,3	T2b
Alto	> 20 ng/mL	o	8 - 10	o	Grado 4,5	≥ T2c

*Grados ISUP (International Society of Urogenital Pathology) 2014 (5)

Gleason	Grado ISUP
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4+4 ó 3+5 ó 5+3)	4
9-10	5

• ¿CÓMO?

- PSA > Tacto rectal ¿RM multiparamétrica?

• ¿CUÁNDO? (EDAD DE COMIENZO)

- US Preventive Services (2017)
 - 55 – 69 años (evidencia débil de utilidad del PSA)
- Up to date (2018)
 - 50 años y expectativa de vida > 10 años
 - Alto riesgo: 40 - 45 años

• ¿CADA CUÁNTO?

- Up to date (2018): cada 2 - 4 años
- American Urological Association (AUA): cada 2 años

• ¿HASTA CUÁNDO? (EDAD DE FINALIZACIÓN)

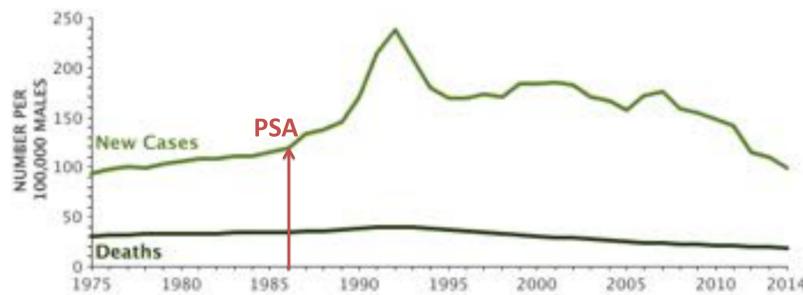
- US Preventive Services: ≥ 70 años
- Up to date (2018): Expectativa de vida < 10 años o ≥ 70 años



CRIBADO CÁNCER DE PRÓSTATA

ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO TOTAL (PSA)

- Glicoproteína producida por las células epiteliales de la próstata
- Muy extendido (fácil de obtener) desde finales de los 80
- Incrementó el número de casos de ca de próstata hasta 1992. La mayoría localizados, pero reciben tratamiento agresivo (cirugía y/o radioterapia)



Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/>

- PSA elevado

- Ca de próstata (más producción y más permeables vasos prostáticos)
- Y lesiones benignas: hiperplasia benigna prostática y prostatitis

	Sensibilidad		Especificidad	VPP
	Ca próstata	Ca alto grado		
PSA > 4.0ng/mL	21%	53%	91%	30%
PSA > 3.0ng/mL	32%	68%	85%	

*Menos de 1/3 de los varones con PSA elevado tendrán biopsia positiva

*Sólo el 53% de los cánceres serán de alto grado



Las guías actuales **no lo recomiendan**, indican evaluar de modo conjunto con el paciente cada caso

ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO LIBRE

- PSA libre/PSA ligado a macromoléculas baja en pacientes con ca de próstata
- Valorar la relación libre/ligado aumenta la sensibilidad para detectar ca de próstata en cribado del 25% al 56% (2)
- Pero:
 - No está claro el nivel de corte. Parece útil sólo en valores extremos.
 - Ratio normal 8% probabilidad de cáncer. Puede seguir justificada la biopsia

- No aceptado

[-2]ProPSA p2PSA

- Isoforma de la proenzima del PSA (proPSA)
- Utilizado con PSA Libre y PSA total = "Prostate Health Index" (PHI)
- NCCN lo recomienda para evitar biopsia si PSA 3-10 ng/mL y biopsia previa negativa, pero escasa evidencia clínica (4)



No hay consenso en el uso de medidas de PSA modificado.

Ninguno ha reducido las biopsias o ha mejorado resultados clínicos (4)

CRIBADO CÁNCER DE PRÓSTATA

OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS

- TMPRSS2-Erg
- PCA3
- Kallikreinas...
- Mas sensibles y específicos que PSA (menos biopsia y sobre diagnóstico)
- No datos suficientes para su recomendación sistemática

TACTO RECTAL

- Detecta cánceres clínicamente avanzados
- Ca de próstata estadio T1 no es palpable
- Sensibilidad 59%, Especificidad 94%, VPP 28%
- **No recomendado para cribado (4)**



TACTO RECTAL Y PSA

- Aumenta la detección
- No mejora la supervivencia



CRIBADO CÁNCER PRÓSTATA	1.000 
Tacto rectal y PSA cada 1-4 años durante 10 años	
BENEFICIOS	<ul style="list-style-type: none">- 0-1 muertes por cáncer de próstata evitados- Cánceres en estadios más precoces- Tratamientos menos agresivos
RIESGOS	<ul style="list-style-type: none">- 100-120 Falsos positivos- 110 cánceres sobrediagnosticados- 29 hombres extras con problemas de erección- 18 hombres extras con incontinencia urinaria
<small>Prostate Cancer. European Association of Urology (2107). http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5_1 Medicina de Familia en la Red www.drlopezheras.com </small>	

CRIBADO DEL CA DE PRÓSTATA

EFFECTIVIDAD DEL CRIBADO. ESTUDIOS RANDOMIZADOS

- European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)
 - The Göteborg, Sweden Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial
 - United States Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial
 - 2010: meta-análisis de 6 estudios randomizados
 - Cochrane meta-analysis en 2013
- Mayor detección ca próstata si cribado con PSA y tacto rectal
 - Aumenta la probabilidad de diagnóstico de ca de próstata
 - El cribado detecta enfermedad más localizada
 - Cribado menos útil en ≥ 65 años
 - El cribado con PSA con o sin tacto rectal no reduce la mortalidad
 - El cribado no mejora la supervivencia del ca de prostata
 - El cribado no mejora la supervivencia global
 - . El cribado se asocia a sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento



CRIBADO CÁNCER DE PRÓSTATA

¿CRIBADO CON PSA?

- Aumenta la probabilidad de diagnóstico de ca de próstata (3,6)
- Reduce mínimamente la mortalidad (7)
- Riesgo sustancial de morbilidad por el tratamiento
- **Serias dudas de que sea beneficioso (4)**
- ¿Más justificado en pacientes de riesgo?
(afroamericanos, familiares de primer grado con ca de próstata antes de los 65a, BRCA +...)

DECISIÓN INFORMADA Y CONSENSUADA CON EL PACIENTE

Edad de comienzo

- Poblacional: 50 años y expectativa de vida > 10 años
- Pacientes de riesgo: 40-45 años

Frecuencia del cribado

- Cada 2-4 años sólo con PSA

Cese del cribado

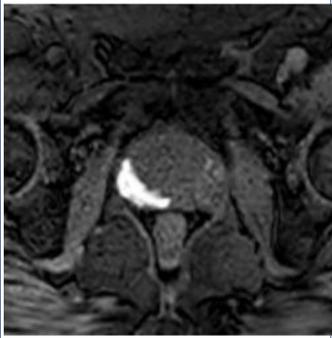
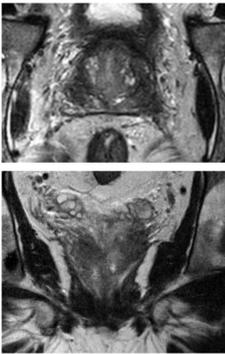
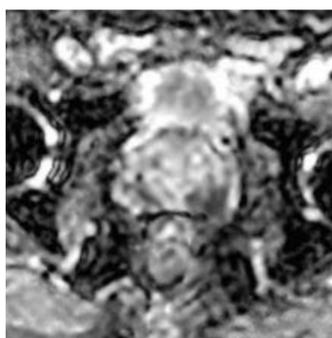
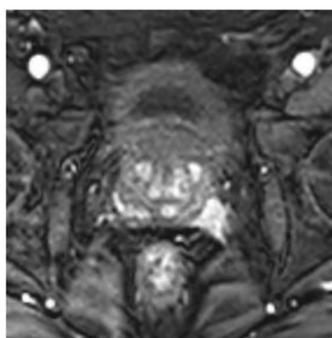
- <10 años de expectativa de vida
- ¿69 años? No hay consenso, pero sólo se ha demostrado beneficio en la supervivencia ente 55-69 años (7)



RM Y CÁNCER DE PRÓSTATA

TÉCNICA

- Imán $\geq 1,5T$
- Bobina superficie multielemento, no endorrectal
- Incluir una secuencia para valorar ganglios pelvicos, desde bifurcación aórtica
- Imagen multiparamétrica (1)
 - Morfológica
 - T1 TSE o GRE con o sin supresión grasa (axial)
 - T2 TSE 2D (axial, coronal y sagital)
- Imagen de difusión. Mapa ADC (cuantitativo)
- Imágenes de perfusión

	T1	T2	Difusión (DWI-ADC)	Perfusión (DCE)
				
Utilidad	Hemorragia Hueso	Morfología	Restricción movimiento agua	Vascularización
Técnica	TSE/GRE \pm saturación grasa	TSE 2D	EPI + saturación grasa	3D GRE+saturación grasa Resolución temporal <10s
Grosor	3mm	3mm	≤ 4 mm	3mm
FOV	12-20 cm	12-20cm	16-22cm	12-20 cm
Resolución "en fase"		$\leq 0,7$ mm	$\leq 2,5$ mm	2mm
Resolución "en frecuencia"		$\leq 0,4$ mm	$\leq 2,5$ mm	2mm
Gadolinio	No	No	No	0,1mol/kg a 2-3cc/s



RM Y CÁNCER DE PRÓSTATA

IMAGEN DE DIFUSIÓN. MAPA ADC (CUANTITATIVO)

- Evaluación de la zona periférica y de la de transición con el T2
- Mide el movimiento aleatorio del agua extracelular
- Al menos dos valores b
- $ADC \leq 800$, alta probabilidad lesión clínicamente significativa (Gleason 4)

IMÁGENES T2

- Evaluación de la zona de transición y zona periférica
- Valora el contenido de agua tisular
- Cáncer = hiposeñal

IMÁGENES DE PERFUSIÓN

- Inyección rápida de gadolinio
- Evalúa la neovascularización



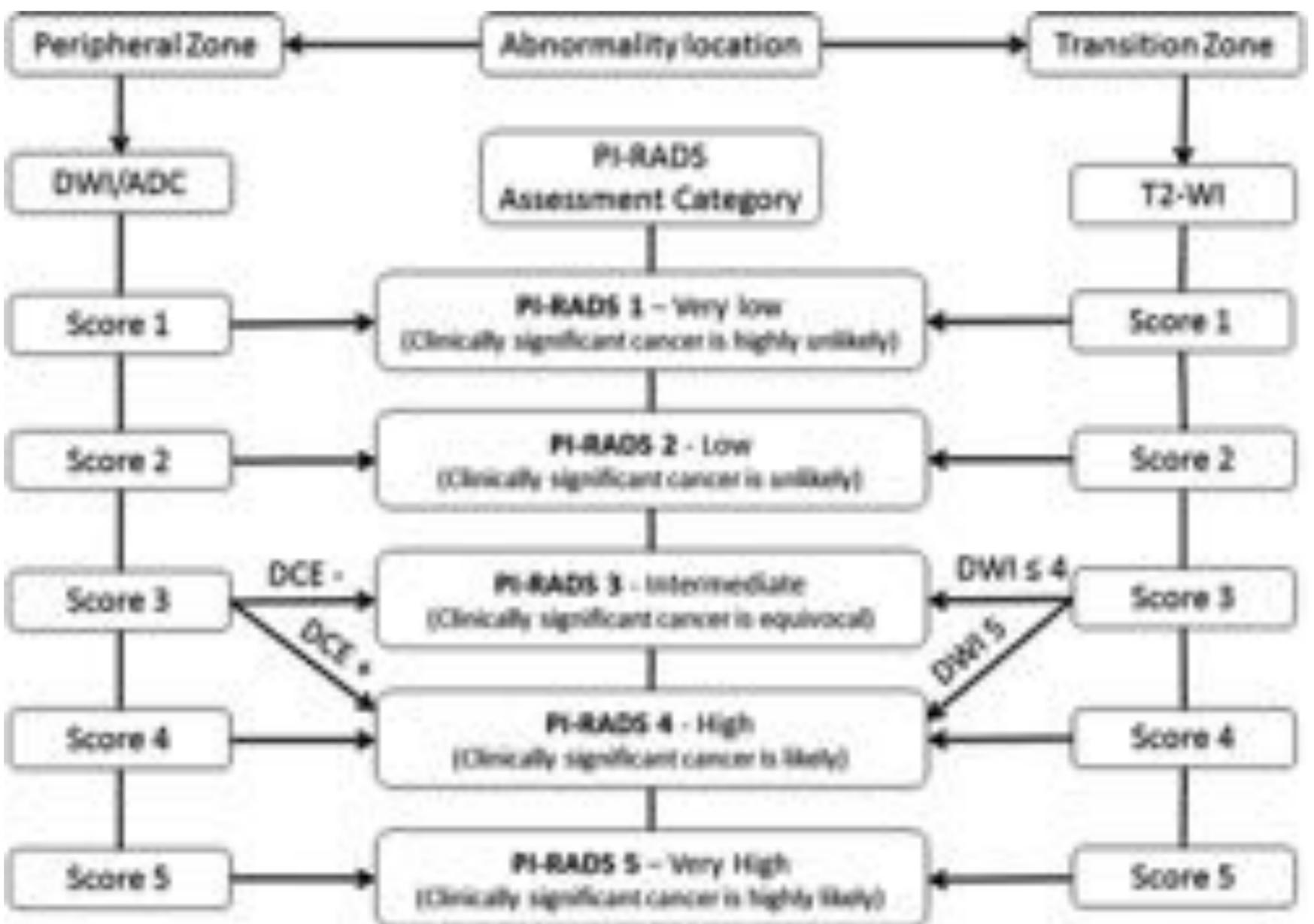
ESPECTROSCOPIA

- Caracteriza los metabolitos tisulares
- No incluida en la versión 2 PIRADS (Prostate Imaging reporting and data system)

RM Y CÁNCER DE PRÓSTATA

PIRADS VERSIÓN 2 (2014)

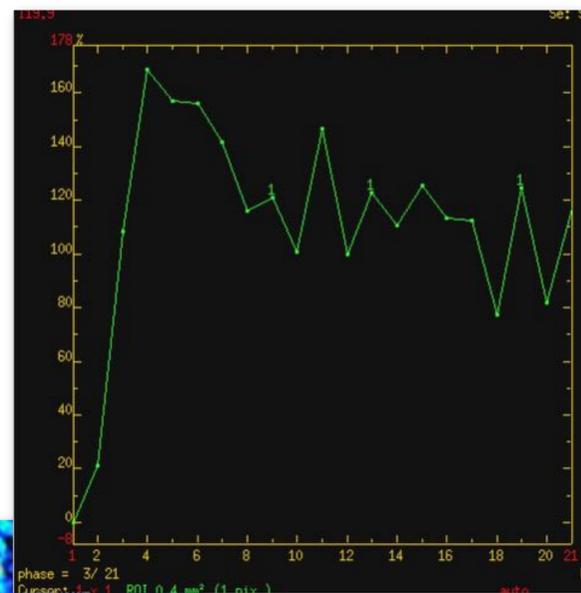
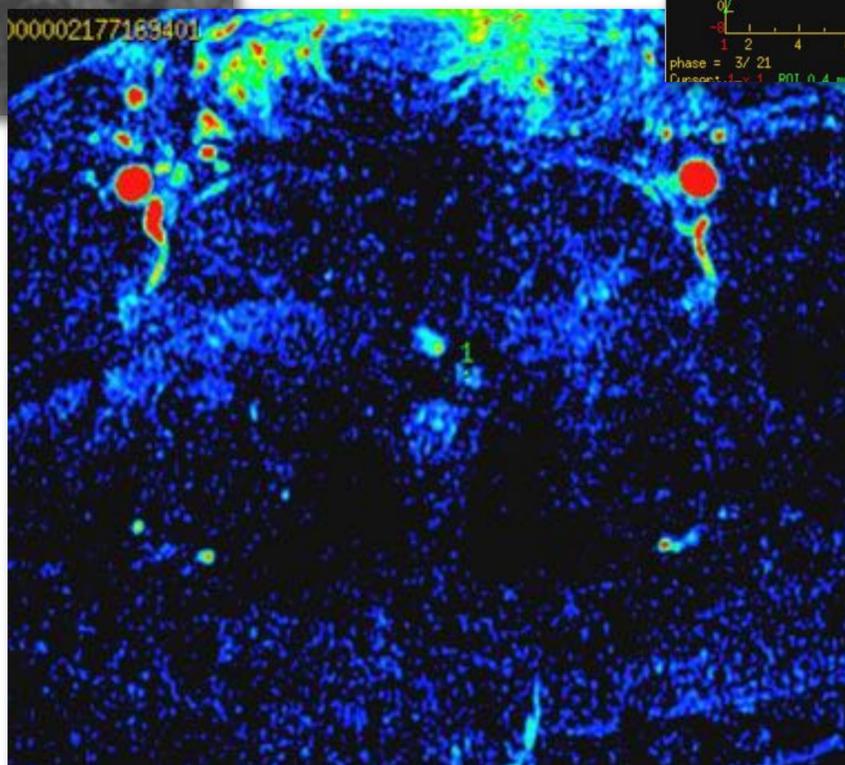
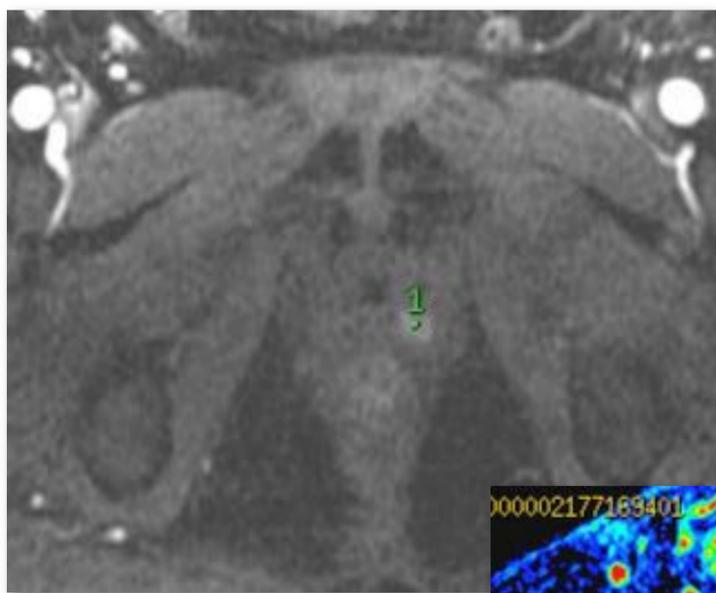
- Guía para informar RM de próstata
- Realizada por el “International Prostate MRI Working Group”
- **Objetivo:** Aumentar la calidad y el valor diagnóstico de la RM de próstata
- Detección de ca de próstata en RM Gleason ≥ 7
 - Sensibilidad 85%
 - Especificidad 71%



RM DE PRÓSTATA

INDICACIONES CLÍNICAS

- **Estadificación prequirúrgica**
 - Afectación extracapsular ($\geq T3a$)
 - En riesgo intermedio y alto
 - En riesgo bajo si braquiterapia
- **Elevación de PSA con biopsia prostática negativa**
 - Detecta cáncer clínicamente significativo en 34-41% de pacientes con biopsia negativa
- **Vigilancia activa**
- **Monitorizar respuesta tratamiento**
- **Valorar recidiva local**



RM DE PRÓSTATA

INDICACIONES CLÍNICAS

- PSA ELEVADO

- Sensibilidad RM para cáncer de alto grado = 97%
- Sensibilidad de la biopsia eco guiada = 30%
- RM detecta un 30% más de ca y 17% menos ca de bajo riesgo

- Estudio PROMIS

- VPN de la RM en Gleason $\geq 4+3$ = 89%
- VPN de la RM en Gleason $\geq 3+4$ = 76%
- La RM detecta el $>90\%$ de los ca de próstata clínicamente importantes
- La RM evita el 27% de las biopsias
- La biopsia transrectal con ecografía no detecta el 50% de los ca clínicamente significativos
- RM diagnostica 5% menos cánceres clínicamente no significativos



¿PODRÍA UTILIZARSE LA RM DE PRÓSTATA EN CRIBADO?

¿RM DE PRÓSTATA EN CRIBADO?

COSTE - EFECTIVIDAD DE LA RM

- Coste de una RM de próstata = 964 \$
- Coste determinación PSA = 33,86 \$
- Coste biopsia ecoguiada = 2.954 \$
- Coste biopsia con fusión RM = 3.018\$



COSTE EFECTIVA TRAS PSA elevado

COSTE EFECTIVA biopsia con fusión de imagen de RM

NOVEDAD

- RM abreviada (<10 min)
- RM biparamétrica (T2 y difusión)
- Reduce coste y riesgo (no contraste)
- Mantiene exactitud diagnóstica y % de detección de ca de próstata en población general (9)

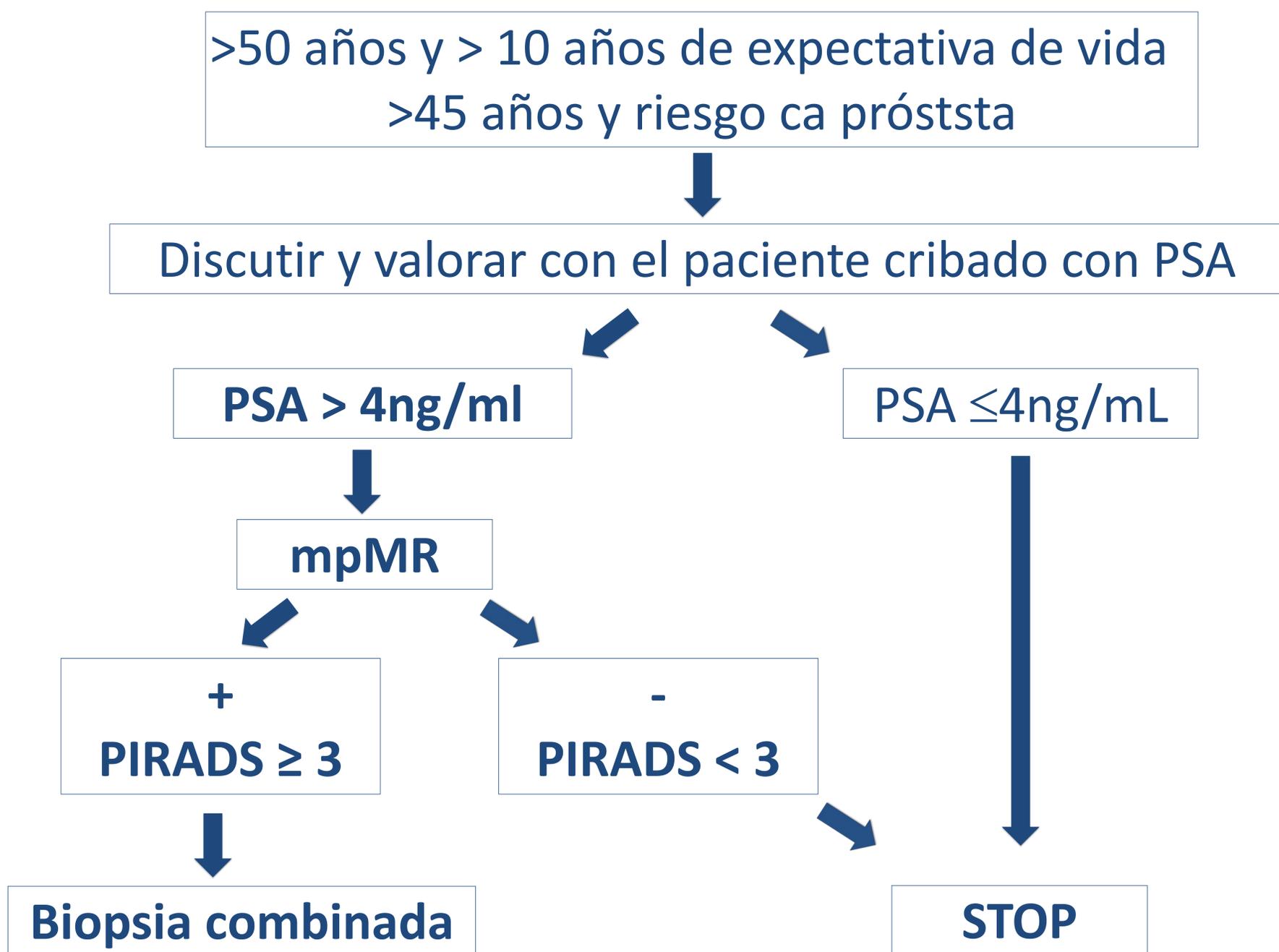
MEJORES RESULTADOS QUE PSA



PODRÍA SER VIABLE COMO CRIBADO EN POBLACIÓN GENERAL

¿RM PRÓSTATA EN CRIBADO?

- Algoritmo de solicitud de RM multiparamétrica (mpMR) en función datos clínicos y bioquímicos



AHORRA 15% DE BIOPSIAS
ES COSTE-EFECTIVO

¿Podríamos utilizar el protocolo abreviado

- Bajo Coste
 - Misma S y E
 - Menos riesgo (no utiliza contraste)
- y cambiar el algoritmo...?



RM PRÓSTATA EN CRIBADO: PROPUESTA

>50 años y > 10 años de expectativa de vida
>45 años y riesgo ca próstata



Discutir y valorar con el paciente cribado con
RM protocolo abreviado



+
PIRADS \geq 3

-
PIRADS < 3



Biopsia combinada

STOP



CONCLUSIONES

- La mortalidad del Ca de próstata permanece invariable pese a los intentos de detección precoz.
- No se recomienda el cribado sistemático. Discutir individualmente en función de riesgo y características del paciente.
- Hay que mejorar el diagnóstico y la estratificación de riesgo para reducir sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento y detectar sólo el ca de prostata clinicamente significativo.
- La mpMR combina morfología y función y detecta mejor los cánceres de alto riesgo y peor los de bajo .
- La mpRM de próstata está indicada en pacientes de riesgo con biopsia prostática previa negativa (coste-efectiva en PSA elevado, > 4).
- La mpRM de próstata no está indicada en las guías como método de cribado de ca de próstata en población general, ni siquiera en pacientes de riesgo.
- Pero el estudio PROMIS (mpRM en pacientes con PSA elevado, antes de la biopsia de próstata) recoge que mantiene la sensibilidad y especificidad, reduce un 27% las biopsias y reduce 5% el diagnóstico de ca de próstata no significativo
- mpRM tiene papel en la nueva medicina (prevenir). Es la técnica más fiable, USÉMOSLA.
- Es posible que la RM bipramétrica (menor coste) sea coste-efectiva incluso en cribado poblacional.



BIBLIOGRAFÍA

1. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PIRADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol* 2016; 69:41
2. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542
3. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:4543
4. <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer>
5. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
6. Illic D, O' Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011; 107:882
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320
8. Vikram M Narayan, Badrinath R Konety and Christopher Warlick. Novel biomarkers for prostate cancer: An evidence-based review for use in clinical practice. *International Journal of Urology*. 2017; 24: 352--360
9. Weiss J., Martirosian P., Notohamiprodjo M., et al. Implementation of a 5-minute magnetic resonance imaging screening protocol for prostate cancer in men with elevated prostate-specific antigen before biopsy. *Invest Radiol*. 2018; 53(3); 186-90