



Estudio de las lesiones PIRADS 5 mediante el análisis del ADC

Javier Llorente Peris¹, Miguel Paniagua González¹, Silvia Lanzarote Vargas¹, Paula Otermin Barrera¹, Rafael Emilio Buongermini¹, Enrique de Miguel Campos¹

¹HGU Gregorio Marañón, Madrid

Introducción y objetivo:

En la valoración del cáncer de próstata se usa la RM multiparámetros con técnicas como la perfusión o la difusión [1].

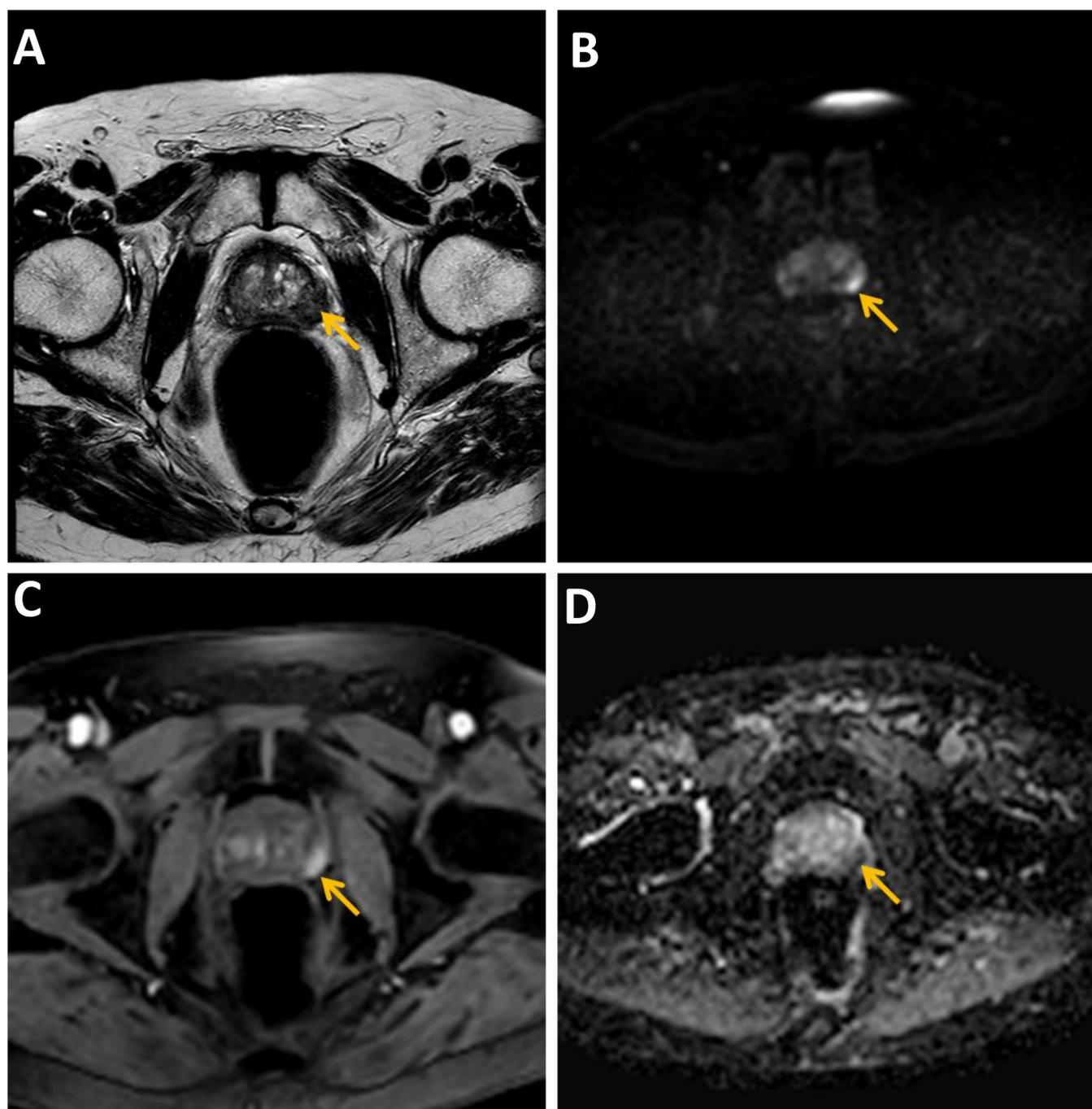


Imagen 1. Ejemplo de estudio multiparamétrico de próstata donde se muestra una lesión PI-RADS 5 (flecha naranja). A) Corte axial en secuencia potenciada en T2. B) Secuencia de difusión. C) Estudio de perfusión D) Mapa de ADC

Introducción y objetivo:

Se clasifica la lesión según el sistema PI-RADS v2 (Prostate Imaging Reporting And Data System version 2) [2].

Esto permite la estandarización en el informe de las lesiones de próstata pero los criterios de calificación se basan en características cualitativas, por lo que existe variabilidad interobservador [3,4].

El sistema PI-RADS diferencia la valoración de las lesiones según su localización, en la zona transicional o periférica, dando más importancia al estudio en secuencias potenciadas para T2 para la primera y secuencias de difusión para la segunda [2,3].

	Localización	Secuencia	PI-RADS 1	PI-RADS 2	PI-RADS 3	PI-RADS 4	PI-RADS 5
Clasificación PI-RADS	ZONA PERIFÉRICA	DWI/ ADC	Normal	Hipointensidad borrosa en ADC	- Hipointensidad focal moderada en ADC - Iso/ Hiperintensidad moderada en difusión	- Hipointensidad focal marcada en ADC - Hiperintensidad marcada en difusión <1,5 cm	PI-RADS 4 + $\geq 1,5$ cm / extensión extraprostática
	ZONA TRANSICIONAL	T2	Normal	Hipointensidad circunscrita o nódulo heterogéneo encapsulado	Intensidad de señal heterogénea con márgenes mal delimitados	Hipointensidad moderada, homogénea y lenticular o no circunscrita. <1,5 cm	PI-RADS 4 + $\geq 1,5$ cm / extensión extraprostática

Esquema basado en la clasificación PI-RADS v2 [2].

Introducción y objetivo:

La mayor parte de los cánceres de próstata significativos muestran restricción a la difusión. Se ha descrito que un umbral en los valores del ADC entre 750-900 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ puede ayudar al diagnóstico, con valores inferiores sugestivos de malignidad [2,4].

La restricción del ADC en los tumores se debe en parte a la proliferación tumoral, pero, alteraciones benignas como la inflamación o la hiperplasia prostática, también pueden alterar el valor del ADC [3,4]. Esto lleva a un solapamiento de los valores del ADC entre lesiones benignas y malignas, por lo que solo se usa de manera cualitativa [1,2,5-8].

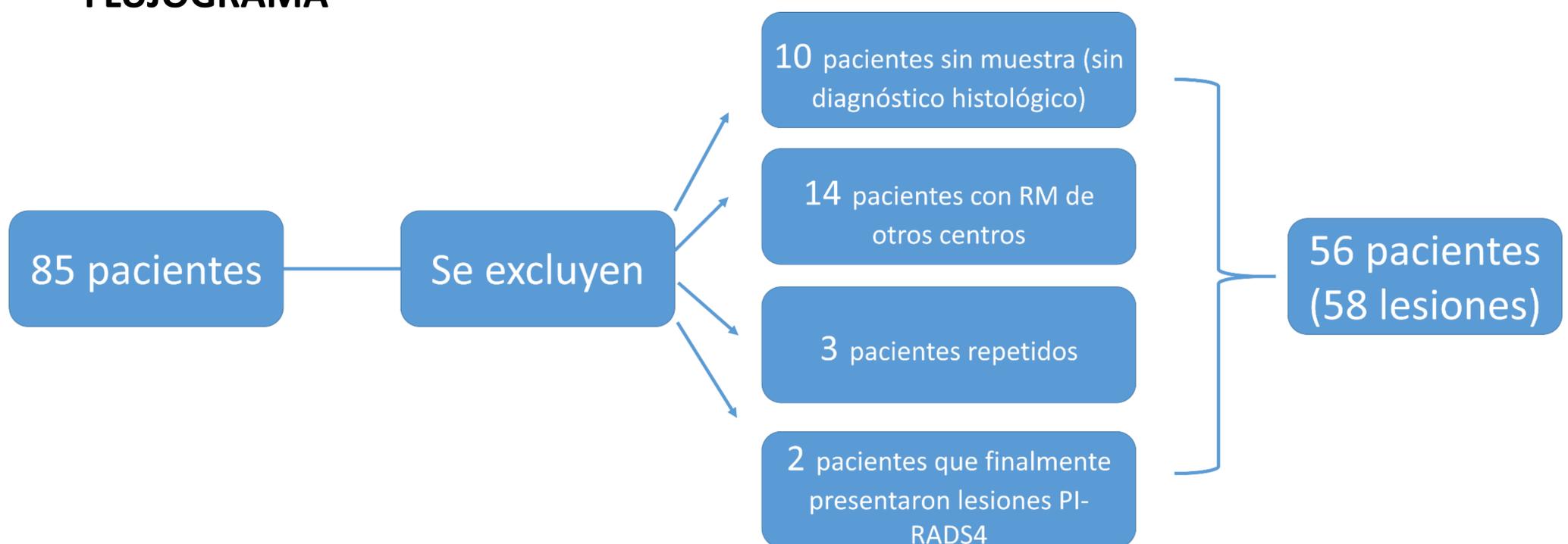
El propósito de este estudio es valorar si la cuantificación del ADC permite diferenciar entre las lesiones malignas y benignas categorizadas como PIRADS 5 en nuestro centro, y valorar una correlación con el grado histológico.

Material y método:

Este estudio retrospectivo se incluyó a todos los pacientes con lesión PI-RADS 5 en RM de próstata desde enero de 2018 a febrero de 2022, obteniendo 85 pacientes.

Posteriormente se excluyeron a 29 pacientes, incluyendo finalmente 56 pacientes y 58 lesiones.

FLUJOGRAMA



Todos los estudios se realizaron en cuatro equipos de RM diferentes, la mayoría de los pacientes fueron estudiados en equipo de 1,5T y todos en equipos de la misma marca comercial, usando valores b de **1500** mm/s² con cálculo automático del mapa de ADC.

Material y método:

Medir el ADC

- Se eligió la imagen axial representativa del mayor tamaño de la lesión y se seleccionó una región de interés (ROI) que ocupase la mayor parte de la lesión, excluyendo la región periférica para evitar artefactos por volumen parcial.
- Se obtuvieron el valor del ADC medio y del ADC mínimo (correspondiente al valor del pixel incluido en el ROI que mostrase más restricción en el ADC) de cada lesión. Para ello se usó la aplicación Portal Intellispace de Philips.

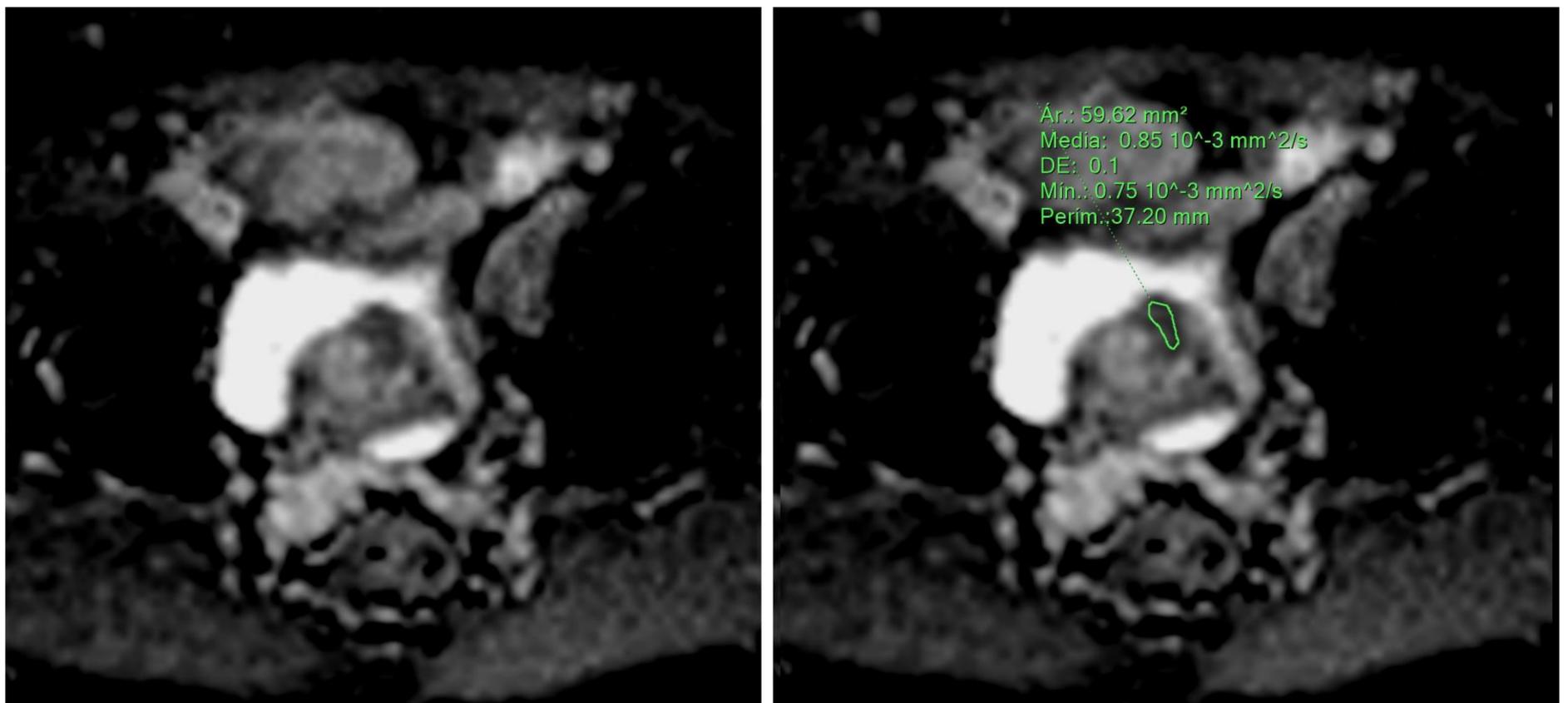


Imagen 2. Medición del ADC de una lesión en la base prostática.

Material y método:

Se realizaron test no paramétricos dado que con el pequeño tamaño de la muestra no se podía asegurar una distribución normal.

Se consideró un valor $p < 0,05$ estadísticamente significativo.

Se hicieron las siguientes comparaciones:

- Comparamos los valores del ADC medio y del ADC mínimo entre las lesiones PIRADS 5 con diagnóstico histológico de tumor con las que tuvieron un diagnóstico benigno, usando la prueba de U de Mann-Whitney.
- Las lesiones PI-RADS 5 se dividieron en subgrupos según su localización (zona periférica (ZP) y la zona transicional (ZT)), y se comparó los parámetros del ADC.
- También se comparó el ADC medio y mínimo de las lesiones con diagnóstico histológico de malignidad con el grado de agresividad (según el Gleason Score), mediante la prueba de Kruskal Wallis.

Por otro lado se buscó un punto de corte en el valor de los parámetros del ADC que permitiese distinguir entre benignidad y malignidad, para lo que se realizaron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

Resultados. Histología

La edad media fue de 69 años.

El tamaño medio de las lesiones PI-RADS 5 que resultaron ser benignas es de 19,42 mm y el de las malignas de 20,64 mm, sin diferencias significativas.

En nuestra muestra de 58 lesiones PI-RADS 5 se encontraron 39 tumores en el estudio histológico y 19 de las lesiones no mostraron malignidad. Entre estas, 12 tuvieron un diagnóstico de benignidad y 7 con un diagnóstico específico: 2 presentaban displasia y 5 otras alteraciones: atrofia glandular, hiperplasia o focos de inflamación crónica.

Se encontraron 25 lesiones PI-RADS 5 en la ZP y 36 lesiones en la ZT. 3 lesiones afectaban tanto a la zona periférica como a la zona transicional

TABLA 1		Localización	
Diagnóstico histológico		Zona periférica	Zona transicional
Tumor	39 (67,2%)	17/39 (43,6%)	25/39 (64,1%)
Lesión benigna	19 (32,8%)	8/19 (42,1%)	11/ 19 (57,9%)

TABLA 2.	Malignas	Benignas
Zona periférica (25)	17	8
Zona transicional (36)	25	11

Resultados. Comparaciones

Comparación entre ADC medio y mínimo de tumor y lesión benigna:

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores del ADC medio y del ADC mínimo entre lesiones malignas y benignas.

Parámetros ADC	Lesiones benignas	Tumores	Valor p
	Mediana (rango intercuartílico)		
ADC medio	0,92 (0,98 – 0,83)	0,649 (0,73-0,55)	<0,001
ADC mínimo	0,67 (0,81 – 0,52)	0,5 (0,574 – 0,36)	<0,001

Resultados de las comparaciones. Se muestran las medianas y el rango intercuartílico de cada grupo, ya que se realizaron test no paramétricos, junto con el valor p de las comparaciones. Valor significativo $p < 0,05$.

Resultados.

Comparaciones

Comparación entre ADC medio y mínimo entre lesiones de diferentes localizaciones:

Al subdividir por localizaciones persisten las diferencias significativas en los valores del ADC medio y el ADC mínimo en la ZP y en la ZT.

Parámetros ADC Zona periférica	Lesiones benignas	Tumores	Valor p
	Mediana (rango intercuartílico)		
ADC medio	0,94 (1,078 – 0,89)	0,63 (0,705-0,542)	<0,001
ADC mínimo	0,785 (0,843 – 0,473)	0,475 (0,544 – 0,475)	0,005

Valor significativo $p < 0,05$.

Parámetros ADC Zona transicional	Lesiones benignas	Tumores	Valor p
	Mediana (rango intercuartílico)		
ADC medio	0,88 (0,937 – 0,592)	0,64 (0,735-0,57)	0,019
ADC mínimo	0,66 (0,745 – 0,467)	0,5 (0,527 – 0,355)	0,010

Valor significativo $p < 0,05$.

Resultados.

Comparaciones

Comparación entre ADC medio y mínimo entre los distintos subgrupos de Gleason

La mayoría de los tumores de nuestra muestra presentaban un GS de 6 y de 7 y no hay tumores con GS mayor de 9 (Tabla 3).

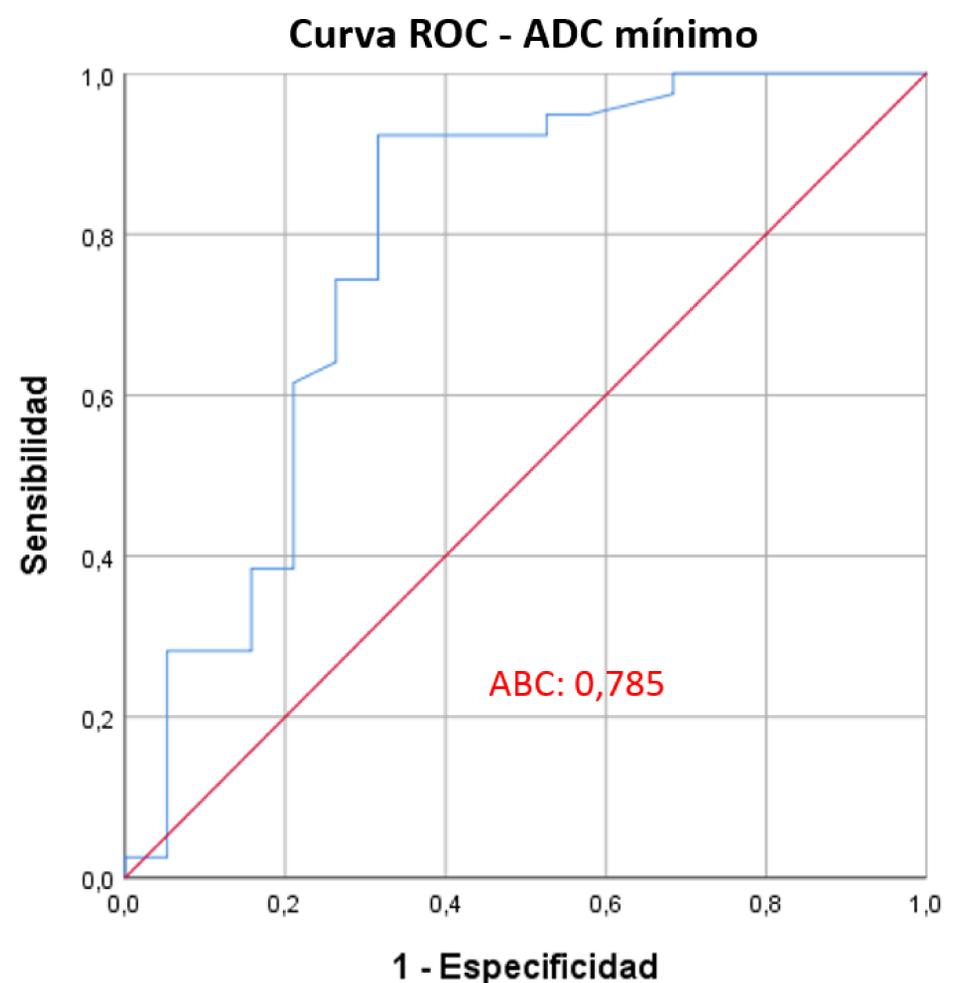
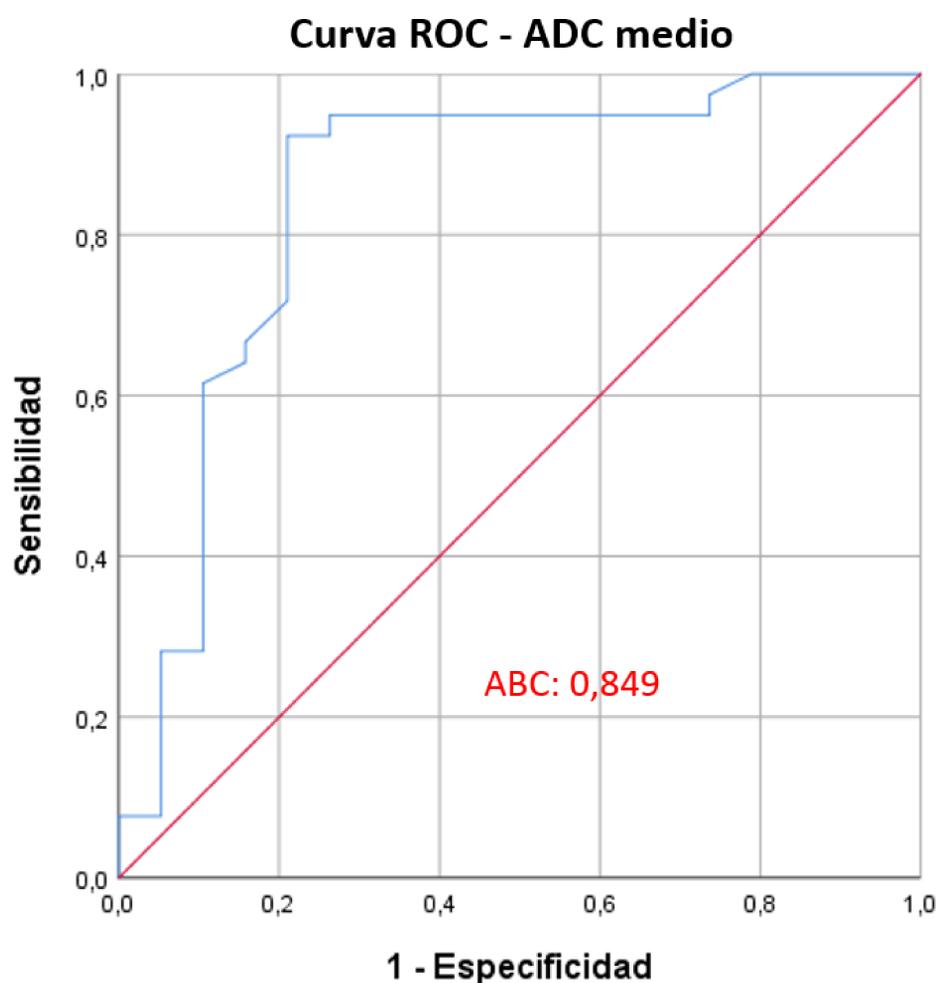
No hallamos diferencias significativas entre los parámetros de ADC entre los diferentes subgrupos del GS.

TABLA 3		Frecuencia	Porcentaje
Gleason score	6	18	46,1
	7	14	36,9
	8	6	15,4
	9	1	2,6
	Total	39	67,2

Resultados. Curvas ROC

La precisión de los valores del ADC medio fue mejor para diagnosticar el cáncer de próstata, medido por el área bajo la curva, 0,849 (con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,725 - 0,973, $p < 0,001$).

La curva ROC del ADC mínimo presentaba una menor área bajo la curva: 0,785 (IC95% 0,641 - 0,929, $p < 0,001$).



ABC = área bajo la curva

Resultados. Curvas ROC

Se eligieron dos puntos de corte para la curva ROC de los valores del ADC medio, uno buscando buena sensibilidad y especificidad y otro buscando una alta especificidad. También se seleccionó un punto de corte de la curva ROC de los valores de ADC mínimo para comparar entre ambas, cuyas características diagnósticas viene descritas en la tabla 4.

TABLA 4:

	Punto de corte ADC (mm ² /s)	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	Razón de verosimilitud +	Razón de verosimilitud -
ADC medio	0,860	0,95	0,74	5	2	3,61	0,07
	0,677	0,62	0,90	2	15	5,85	0,43
ADC mínimo	0,696	0,95	0,47	10	2	1,80	0,11

Discusión. Tamaño.

La ausencia de diferencias significativas en el tamaño puede deberse a que solo seleccionamos lesiones PI- RADS 5, que es necesario que midan 15 mm o más, por lo que se produjo un sesgo de selección. Otros estudios sí que han demostrado diferencias significativas incluyendo la categoría PI-RADS 4 [7]. Las mediciones del tamaño las realizamos en el mapa de ADC.

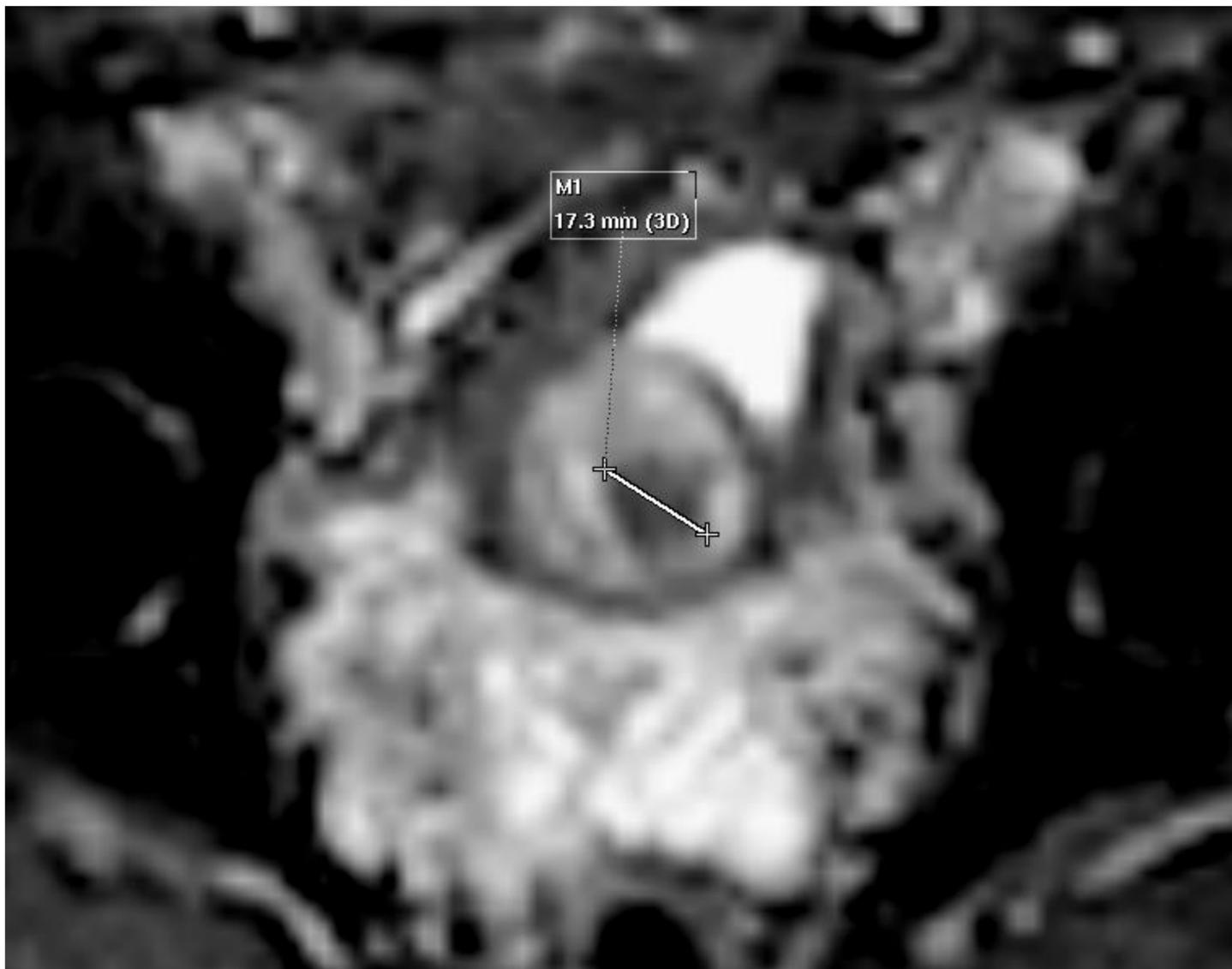


Imagen 3. Ejemplo de medición del tamaño de una lesión prostática.

Discusión. Comparaciones

Encontramos diferencias significativas entre los parámetros del ADC que probablemente se expliquen por una mayor densidad celular del tumor, que en las lesiones benignas [3]. Además son consistentes con los resultados descritos en otros estudios. [1,3]

No hallamos diferencias significativas entre los parámetros de ADC entre los diferentes subgrupos del GS. Sin embargo estudios previos han descrito correlación moderada entre el valor cuantitativo del ADC y la agresividad del tumor [3,7].

Nuestro hallazgos pueden ser por:

- Nuestro bajo número de casos.
- Además la mayoría son GS 6 y 7, por lo que no teníamos una muestra adecuadamente representativa.
- Sesgo de selección (solo lesiones PI-RADS 5), como sugerían los autores en un estudio [1].

Discusión. Curvas ROC

A la hora de definir un punto de corte en este tipo de estudio buscamos:

- Especificidad: El diagnóstico de una lesión PI-RADS 5 conlleva la biopsia transrectal, procedimiento invasivo y con complicaciones, la mayoría aunque suelen ser leves y autolimitadas, pueden ser graves e incluso poner en peligro la vida del paciente [9].
- Sensibilidad: es importante una alta sensibilidad para prevenir perder pacientes con cáncer (falsos negativos), por lo que es más importante que la especificidad.

El mejor punto de corte en nuestra muestra del valor del ADC medio es 0,86 mm²/s, con una alta sensibilidad y por lo tanto bajo número de falsos negativos (5,1%).

Aplicando este criterio a nuestra muestra habría dos falsos negativos, uno de los cuales presentó cáncer de próstata con un GS 6, mientras que el segundo tenía un GS 8 (4+4). Ninguno de los dos pacientes debería perderse.

En otro estudio los autores sugieren que el valor cuantitativo del ADC podrían usarse para evitar biopsias, ya que apoyando el diagnóstico de malignidad podría realizarse directamente el tratamiento [1].

Discusión. Curvas ROC

En cambio si escogemos un punto de corte que tenga una alta especificidad nos permitiría tener más probabilidades de un diagnóstico seguro con un menor número de falsos positivos, pudiendo en el mejor de los casos prescindir de la biopsia.

Un valor de ADC medio con alta especificidad fue el de 0,677; con una especificidad del 90% aunque escasa sensibilidad (62%). En nuestra muestra con este punto de corte solo habría 2 falsos positivos (5,1%), lo que permite un diagnóstico prácticamente seguro cuando el radiólogo indica malignidad.

Por otro lado el mejor punto de corte del ADC mínimo en nuestra muestra aunque presentó una sensibilidad tan alta como el punto de corte del ADC medio pero presentaba menor especificidad, lo que lo hacía peor para el diagnóstico.

Discusión. Limitaciones

- En algunos diagnósticos anatomopatológicos de las lesiones benignas solo se indicaba si no existía malignidad ni displasia, por lo que desconocemos si en la muestra estudiada podían existir otras alteraciones benignas como algunas de las previamente mencionadas.
- La variabilidad del ADC:
 - La difusividad de un tejido puede cambiar según factores biológicos y factores técnicos como los equipos de RM y los protocolos de cada hospital [4,5].
 - A pesar de que en nuestro estudio usamos 3 equipos de RM diferentes, como pertenecen a la misma casa comercial y son equipos 1,5T, probablemente las diferencias sean mínimas, aun así puede haber problemas en la validez externa del estudio, por lo que es preciso más investigaciones al respecto.
- Sesgo de selección: solo se recogieron datos de lesiones PI-RADS 5.

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que en la población estudiada el análisis del ADC permite diferenciar entre benignidad y malignidad en las lesiones PI-RADS 5 aportando más información a otras técnicas ya establecidas.

Sin embargo son necesarios más estudios y en diferentes poblaciones para intentar buscar un punto de corte del valor cuantitativo del ADC, por debajo del cual podamos indicar una alta probabilidad de tumor que haga innecesaria la biopsia.

Bibliografía

1. Polanec SH, Helbich TH, Bickel H, et al. Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Derived from Diffusion-Weighted Imaging Has the Potential to Avoid Unnecessary MRI-Guided Biopsies of mpMRI-Detected PI-RADS 4 and 5 Lesions. *Invest Radiol.* 2018;53(12):736-741. doi:10.1097/RLI.0000000000000498
2. Prostate Imaging - Reporting and Data System. Version 2.1. 2019. American College of Radiology.
3. Gaur S et al. Can Apparent Diffusion Coefficient Values Assist PI-RADS Version 2 DWI Scoring? A Correlation Study Using the PI-RADSV2 and International Society of Urological Pathology Systems. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Jul;211(1):W33-W41. doi: 10.2214/AJR.17.18702.
4. Lim HK, Kim JK, Kim KA, Cho KS. Prostate cancer: Apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection - A multireader study. *Int Braz J Urol.* 2009;35(1):100-100. doi:10.1590/S1677-55382009000100019
5. Shaish H, Casals R, Ahmed F, Makkar J, Wenske S. Impact of mandated prospectively reported apparent diffusion coefficient values on the rates of positivity for clinically significant prostate cancer by PI-RADS score. *Acta radiol.* 2021;62(1):139-144. doi:10.1177/0284185120915617
6. Purysko, A. S., Rosenkrantz, A. B., Turkbey, I. B., & Macura, K. J. (2020). Radiographics update: PI-RADS version 2.1—a pictorial update. *Radiographics*, 40(7), E33-37. doi.org/10.1148/rg.2020190207
7. Abreu-Gomez J, Walker D, Alotaibi T, McInnes MDF, Flood TA, Schieda N. Effect of observation size and apparent diffusion coefficient (ADC) value in PI-RADS v2.1 assessment category 4 and 5 observations compared to adverse pathological outcomes. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4251-4261. doi:10.1007/s00330-020-06725-9
8. Moraes MO, Roman DHH, Copetti J, et al. Effects of the addition of quantitative apparent diffusion coefficient data on the diagnostic performance of the PI-RADS v2 scoring system to detect clinically significant prostate cancer. *World J Urol.* 2020;38(4):981-991. doi:10.1007/s00345-019-02827-2
9. Mario de Arriba Alonso, Luis Vaquero Ayala, Miguel Ángel Alonso Prieto, Pedro Linares Torres. Complicaciones de la biopsia de próstata transrectal ecoguiada : a propósito de un caso. *Gastroenterología y Hepatología.* 2011:84-85. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.05.001