# Proposed Adjustments to PI-RADS Version 2 Decision Rules: Impact on Prostate Cancer Detection[1]

Andrew B. Rosenkrantz, MD
James S. Babb, PhD
Samir S. Taneja, MD
Justin M. Ream, MD

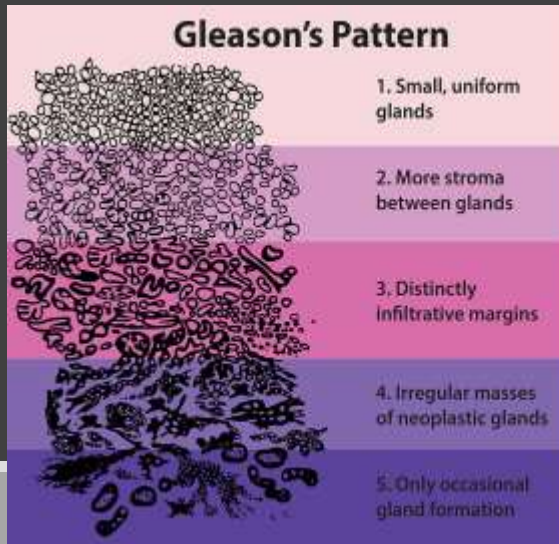
***Radiology:*** Volume 283: Number 1—April 2017

# Reunião Bibliográfica

17-05-2017 – Inês Abreu

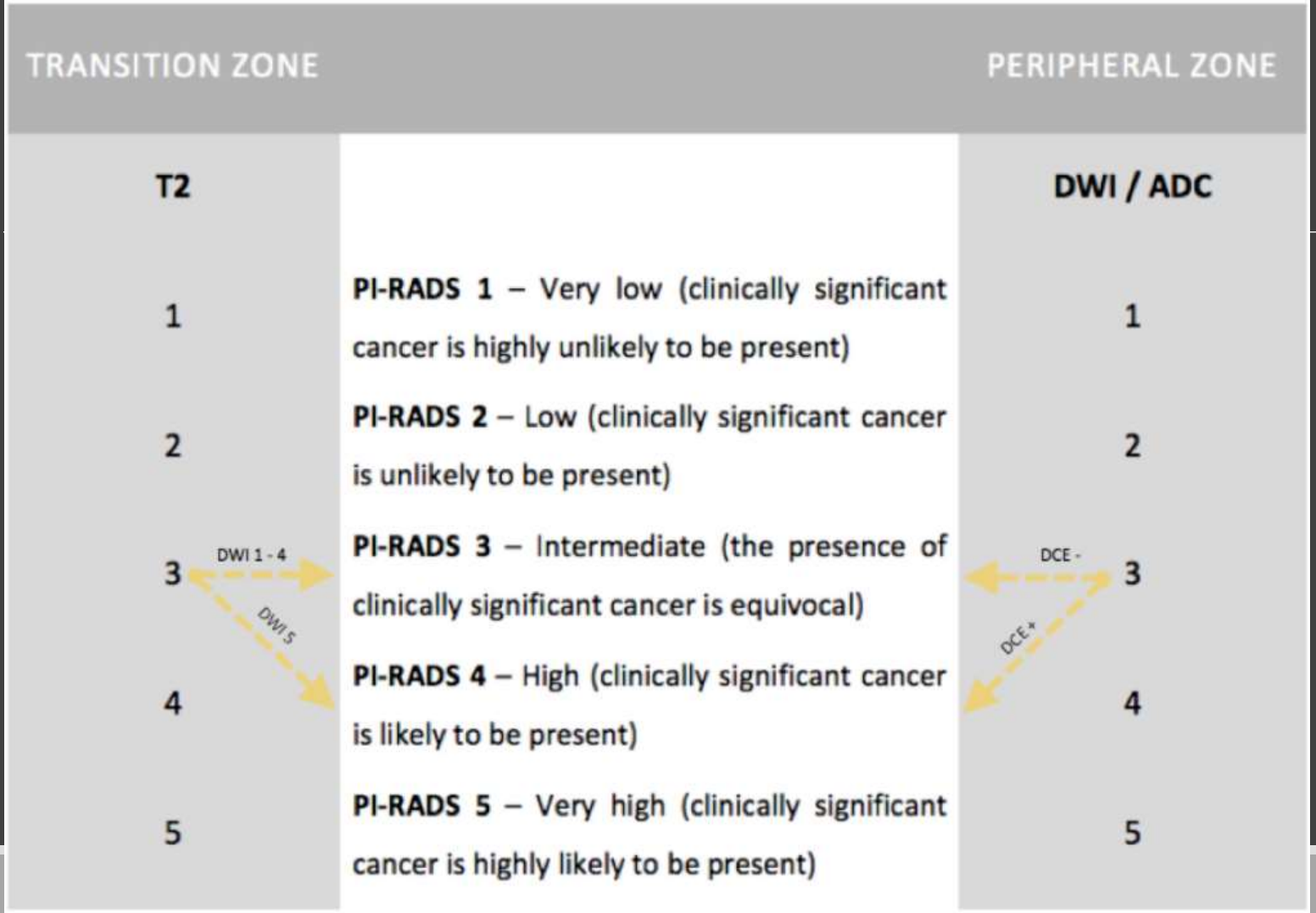
# Objectivo

- Analisar o impacto da aplicação do PI-RADS v2 (Prostate Imaging Reporting and Data System version 2), sem e com alterações, na detecção de carcinomas da próstata clinicamente significativos (Score de Gleason ≥ 7).



# Introdução

- O sistema PI-RADS v2 foi criado com o objectivo de simplificar e uniformizar a interpretação dos estudos de RM prostática
- Estudos posteriores mostram uma concordância inter-observador intermédia
- O PI-RADS v2 recomenda biopsia nas categorias 4 e 5;
- Nas categorias 2 e 3 a biopsia deve ser considerada tendo em conta outros factores de risco.
- Objectivos:
  - Alta sensibilidade na detecção de cancros clinicamente significativos
  - Elevado VPN - Evitar biopsias desnecessárias


TRANSITION ZONE
PERIPHERAL ZONE
T2
DWI / ADC
1
2
3
4
5
DWI 1 - 4
DWI 5
PI-RADS 1 – Very low (clinically significant cancer is highly unlikely to be present)
PI-RADS 2 – Low (clinically significant cancer is unlikely to be present)
PI-RADS 3 – Intermediate (the presence of clinically significant cancer is equivocal)
PI-RADS 4 – High (clinically significant cancer is likely to be present)
PI-RADS 5 – Very high (clinically significant cancer is highly likely to be present)
DCE -
DCE +
1
2
3
4
5

# Introdução

| T2 SCORE | TRANSITION ZONE (TZ) |
|---|---|
| 1 | Homogeneous intermediate signal intensity (normal) |
| 2 | Circumscribed hypointense or heterogeneous encapsulated nodule(s) (BPH) |
| 3 | Heterogeneous signal intensity with obscured margins<br>(Includes others that do not qualify as 2, 4, or 5) |
| 4 | Lenticular or non-circumscribed, homogeneous, moderately hypointense, and <1.5 cm in greatest dimension |
| 5 | Same as 4, but ≥1.5cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behavior |

# Introdução

| DWI SCORE | PERIPHERAL ZONE (PZ) |
|---|---|
| 1 | No abnormality on ADC or high b-value DWI |
| 2 | Indistinct hypointense on ADC |
| 3 | Focal mildly/moderately hypointense on ADC and isointense/mildly hyperintense on high b-value DWI |
| 4 | Focal markedly hypointense on ADC and hyperintense on high b-value DWI (<1.5 cm in greatest dimension) |
| 5 | Same as 4 but ≥1.5 cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behaviour |

# Introdução

| DCE | |
|---|---|
| Positive (+) | Focal enhancement (earlier than or contemporaneously with enhancement of adjacent prostate tissue) |
| Negative (-) | - No early enhancement<br>- Diffuse enhancement not corresponding to a focal finding on T2W and/or DWI<br>- Focal enhancement corresponding to a lesion demonstrating features of BPH on T2WI |

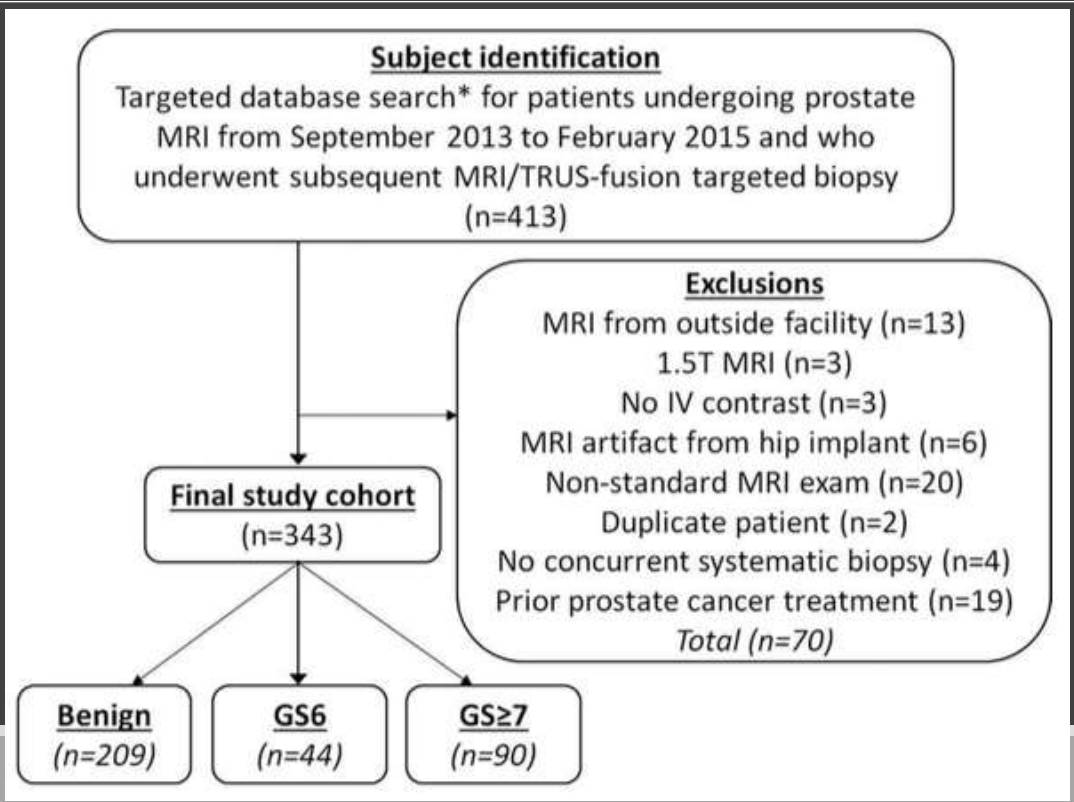
# Introdução

- O sistema PI-RADS v2 foi criado em consenso baseando-se na experiência dos vários autores
- É considerado um sistema em evolução e que necessita de ser aperfeiçoado e validado na pratica clínica
- Os autores propõem algumas modificações, com o objectivo de aumentar a sensibilidade na detecção de carcinomas clinicamente significativos (GS ≥ 7).

# Materiais e Métodos – Critérios de inclusão e exclusão

- Estudo retrospectivo (Setembro de 2013 e Fevereiro de 2015)
- Aprovado pela comissão de ética
- Todos os pacientes realizam RM antes de biopsia prostática, com o objectivo de guiar a biopsia.
- Incluídos todos os pacientes que realizaram RM e posterior biopsia, guiada por ecografia com sistema de fusão de imagem (*Artemis System*).
- Os pacientes realizaram biopsia tendo em conta factores de risco clínicos e familiares, factores laboratoriais, resultados de biopsias prévias, alterações ao toque rectal, PSA e alterações na RM e não apenas o PI-RADS.

# Materiais e Métodos – Critérios de inclusão e exclusão



# Materiais e Métodos – Critérios de inclusão e exclusão

- 343 pacientes
- Idade média de 64 anos; Mediana de 64 anos.
- Valor médio de PSA: 10,1 µg/mL; Valor mediano:  5,8 µg/mL.

- Indicações para realização da RM Prostática:
  - Suspeita de neoplasia sem biopsia prévia (n=161)
  - Suspeita de neoplasia com biopsia negativa (n=107)
  - Biopsia prévia positiva (n=75).

# Materiais e Métodos – Protocolos técnicos

- Equipamento 3T (*Magnetrom Trio, Skyra, Prisma* ou *Biograph mMr*)
  - T2 axial
  - DWI (b 50, 1000 e 1500)
  - Estudo dinâmico (0,1 mmol/kg de Gadobutrol a 3 mL/seg) 21 x 2,3 seg – total 5 min 38 seg

# Materiais e Métodos – Interpretação das imagens

- Análise lesão a lesão - Pacientes com mais do que uma lesão → considerada a lesão com maior agressividade histológica

1. Radiologista com 8 anos de experiência em RM prostática definiu as lesões alvo
   - Localização no T2
   - PZ ou TZ

# Materiais e Métodos – Interpretação das imagens

2. Imagens revistas por dois Radiologistas com 3 anos de experiência em RM Prostática

    Aplicação de cada ponto dos critérios PI-RADS v2 separadamente + novas alterações

- Avaliação do realce na TZ
  - Negativo: realce do tipo encapsulado ou em pipoca
  - Positivo: realce confluente não circunscrito

# Materiais e Métodos – Interpretação das imagens

**Existing (E)**

E1 (PZ) – upgrade 3 → 4 se DCE +

E2 (TZ) – upgrade 3 → 4 se DWI = 5

E3a (PZ e TZ) - upgrade 4 → 5 se ≥ 15 mm

E3b (PZ e TZ) - upgrade 4 → 5 se 15–19 mm

**Proposed (P)**

P1 (PZ) – upgrade 3 → 4 se T2 = 4

P2 (PZ) – upgrade 3 → 4 se T2 = 5

P3 (TZ) – upgrade 3 → 4 se DWI = 4

P4 (TZ) – upgrade 3 → 4 se DCE + (critério do tipo de realce)

P5 (PZ e TZ) – upgrade 3 → 4 se ≥ 10 mm

P6 (PZ e TZ) – upgrade 3 → 4 se ≥ 15 mm

P7 (PZ e TZ) – upgrade 3 → 4 se ≥ 20 mm

P8 (PZ e TZ) – upgrade 4 → 5 se 10–14 mm

# Materiais e Métodos – *Goldstandard*

- Biopsia guiada por ecografia com sistema de fusão de imagem (*Artemis System*)
- Pelo menos 2 fragmentos de cada lesão

# Materiais e Métodos – Análise estatística

- Cálculos: sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade para PI-RADS v2 de 4 e 5, para cada radiologista e separadamente para a TZ e PZ.
- Concordância inter-observador para o valor de PI-RADS (1 a 5) e para a avaliação do estudo dinâmico.
- Concordância inter-observador definida como:
  - Baixa: 0.01-0.20
  - Aceitável: 0.21-0.40
  - Moderada: 0.41-0.60
  - Substancial: 0.61-0.80
  - Perfeita: 0.81-0.99.

# Materiais e Métodos – Análise estatística

- Cálculos:
  - % de exames elegíveis para upgrade para cada critério (E1-E3b e P1-P8)
    - % desses exames com tumor GS ≥ 7
- Apenas foram consideradas elegíveis para upgrade P1-8 lesões que não sofreriam upgrade E1-3b.
- As novas propostas (P1-P8) focam sobretudo no upgrade 3 → 4 (critérios para biopsia)

# Resultados – Características dos tumores

- Total de 343 lesões
  - 76,4% (262) na PZ
  - 23,6% (81) na TZ

  - 60,9% (209) – Lesões benignas
  - 12,8% (44) – GS = 6
  - 26,1 % (90) GS ≥ 7 – Carcinomas clinicamente significativos

  - Dimensão média: 12 mm; Mediana: 11mm.

# Resultados – Performance do PI-RADS v2

% GS ≥ 7

- PI-RADS 1 – 0%
- PI-RADS 2 – 1,6 – 4,1%
- PI-RADS 3 – 11,4 – 27,1%
- PI-RADS 4 – 44,4 – 49,3%
- PI-RADS 5 – 72,1 – 73,3%

# Resultados – Performance do PI-RADS v2

PI-RADS ≥ 4 na detecção de tumores clinicamente significativos (GS ≥ 7):

- Sensibilidade: 78,9 – 87,8%
- Especificidade: 75,5 – 79,1%
- VPN: 91,0 – 94,8%
- VPP: 53,4 – 59,8%
- Acuidade: 76,4 – 81,3%

- Concordância inter-observador:
  - Moderada na atribuição dos scores T2 e DCE (kappa 0.48-0.49)
  - Substancial na avaliação da DWI, dimensões e PI-RADS final (kappa 0.66-0.70).

**Fraction of Lesions Undergoing an Upgrade in PI-RADS Category Representing Tumor and GS ≥7 or Greater Tumor for Existing and Proposed PI-RADS Decision Rules**

| | Reader 1 | | Reader 2 | |
|---|---|---|---|---|
| Decision Rule | Percent Tumor | Percent GS ≥7 Tumor | Percent Tumor | Percent GS ≥7 Tumor |
| Existing PI-RADS V2 | | | | |
| (E1) In PZ, upgrade 3 to 4 if DCE score of positive | 60.0 (6/10) | 30.0 (3/10) | 47.6 (10/21) | 33.3 (7/21) |
| (E2) In TZ, upgrade 3 to 4 if DWI score of 5 | 100.0 (3/3) | 66.7 (2/3) | 75.0 (6/8) | 50.0 (4/8) |
| (E3a) In PZ andTZ, upgrade 4 to 5 if size ≥ 15 mm | 84.8 (39/46) | 71.7 (33/46) | 81.8 (27/33) | 72.7 (24/33) |
| (E3b) Same as above, only upgrade if size in15–19-mm range | 85.7 (18/21) | 81.0 (17/21) | 78.9 (15/19) | 63.2 (12/19) |
| Proposed PI-RADS V2 | | | | |
| (P1) In PZ, upgrade 3 to 4 if T2-weighted imaging score of 4 | 0 (0/2) | 0 (0/2) | 33.3 (2/6) | 33.3 (2/6) |
| (P2) In PZ, upgrade 3 to 4 if T2-weighted imaging score of 5 | 0 (0/1) | 0 (0/1) | NA (0/0) | NA (0/0) |
| (P3) In TZ, upgrade 3 to 4 if DWI score of 4 | 30.0 (3/10) | 30.0 (3/10) | 60.0 (3/5) | 60.0 (3/5) |
| (P4) In TZ, upgrade 3 to 4 if DCE score of positive | 33.3 (2/6) | 33.3 (2/6) | 57.1 (4/7) | 57.1 (4/7) |
| (P5) In PZ and TZ, upgrade 3 to 4 if size ≥ 10 mm | 26.5 (13/49) | 12.2 (6/49) | 38.7 (12/31) | 25.8 (8/31) |
| (P6) In PZ and TZ, upgrade 3 to 4 if size ≥ 15 mm | 14.3 (2/14) | 7.1 (1/14) | 50.0 (3/6) | 33.3 (2/6) |
| (P7) In PZ and TZ, upgrade 3 to 4 if size ≥ 20 mm | 33.3 (1/3) | 0 (0/3) | 100 (1/1) | 100 (1/1) |
| (P8) In PZ and TZ, upgrade 4 to 5 if size in 10–14-mm range | 78.6 (33/42) | 61.9 (26/42) | 71.8 (28/39) | 56.4 (22/39) |

Note.—Data are percentages and data in parentheses are numerators and denominators. (E1) to (E3b) = existing decision rules, (P1) to (P8) = proposed decision rules. NA = not applicable.

# Discussão

**Principais objectivos do PI-RADS:**

- Elevado VPN → excluir lesões com SG < 7 (carcinomas não clinicamente significativos)
- PI-RADS 5 com elevada acuidade para o diagnostico de neoplasias clinicamente significativas (GS ≥ 7)
- Neste estudo o PI-RADS v2 ≥ 4 demonstrou elevado VPN (91.0 – 94.8 %) mas um VPP baixo 53,4 – 59,8% (falsos positivos).

# Discussão - Critérios actuais de upgrade

- E2 (TZ) – upgrade 3 → 4 se DWI = 5
- E3a (PZ e TZ) - upgrade 4 → 5 se ≥ 15 mm

de — Tumor clinicamente significativo presente em mais de metade dos casos upgrade

- E1 (PZ) – upgrade 3 → 4 se DCE +

– quando — Tumor clinicamente significativo presente em 30% dos casos de upgrade vários estudos têm demonstrado que o contraste tem valor limitado combinado com os outros factores. E é o factor que mais prejudica a concordância inter-observador.

# Discussão - Propostas sem interesse

- Que compliquem a aplicação dos critérios → diminui a reprodutibilidade dos mesmos

- Que façam upgrade numa pequena percentagem de doentes (independentemente da percentagem de tumor nessa categoria)

# Discussão - Propostas mais promissoras

- **P8 (PZ e TZ) – upgrade 4 → 5 se 10–14 mm**

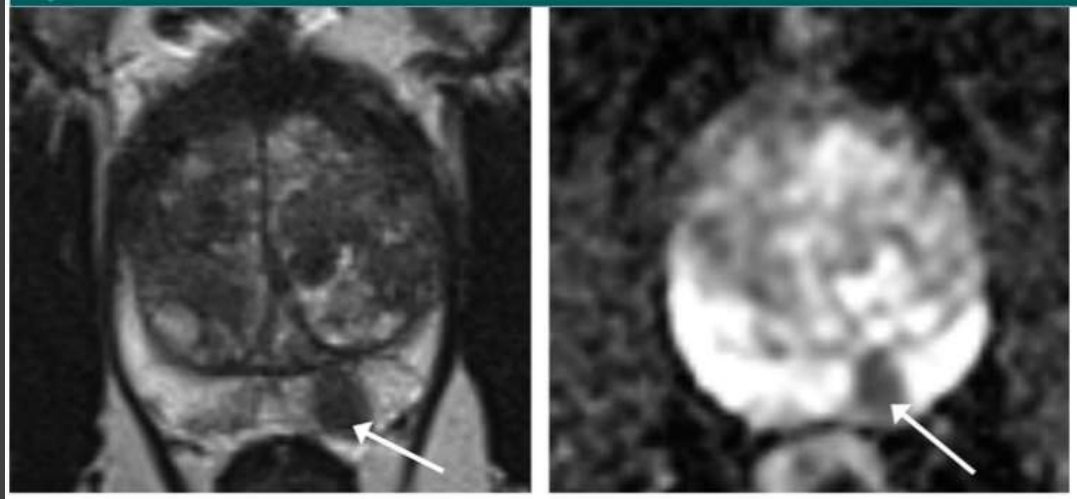
  Aumento da sensibilidade mas redução do VPP do PI-RADS 5 (vai contra os objectivos do PI-RADS)

- P3 (TZ) – upgrade 3 → 4 se DWI = 4

  Contudo, o papel da difusão ainda não está bem estabelecido na TZ.

- P4 (TZ) – upgrade 3 → 4 se DCE + (critério do tipo de realce)

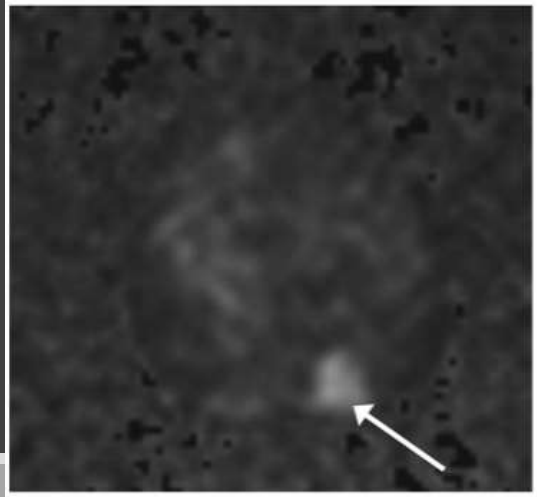
  O realce não tem sido considerado um factor importante na TZ dado o realce marcado dos nódulos de hiperplasia, contudo tendo em conta a morfologia do realce este pode ser um dado importante.



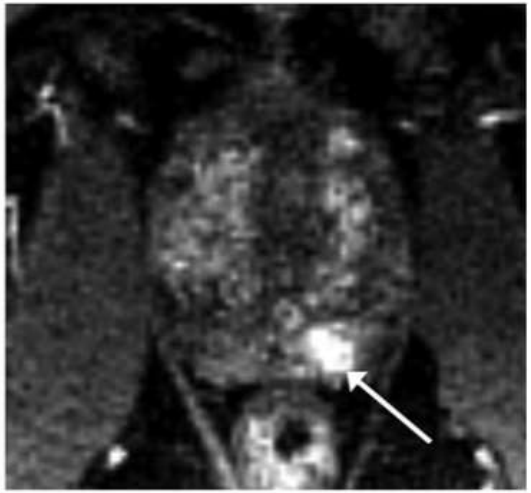
a.



b.



c.



d.

**Figure 3:** Proposed adjustment upgrading category 4 to 5 based on size of 10–14 mm. Images in a 68-year-old man with prostate-specific antigen level of 3.4 μg/mL and no prior prostate biopsy. **(a)** Axial T2-weighted turbo spin-echo image shows a focal moderately T2-hypointense lesion in the left posterior PZ (arrow). **(b)** Apparent diffusion coefficient map shows decreased apparent diffusion coefficient (arrow). **(c)** DWI with *b* value of 1500 sec/mm$^2$ shows increased signal intensity (arrow). **(d)** Early postcontrast T1-weighted image shows matching focal early enhancement (arrow). Lesion size was measured on apparent diffusion coefficient map as 10 and 11 mm by two readers. Lesion was assigned T2-weighted imaging score of 4, DWI score of 4, and DCE score of positive. By using existing PI-RADS V2 decision rules, the overall category is 4. By using proposed adjustment rule P8, the category is 5. Lesion represented GS 3+4 tumor at MR imaging-US fusion-targeted biopsy.

# Limitações do estudo

- Estudo retrospectivo – não foi avaliado o impacto real das alterações propostas
- O *Goldstandard* utilizado foi a biopsia e não a prostatectomia (falsos negativos)
- O foco principal do estudo foi fazer o upgrade de 3 para 4, sendo que em outros centros é feita biopsia a partir do PI-RADS 3, pelo que as alterações não terão tanto impacto
- Apenas foram incluídos os pacientes que realizaram RM + biopsia, tendo-se perdido os que apenas realizaram RM

# Conclusões

- A versão actual do PI-RADS apresenta uma boa performance na detecção de carcinomas clinicamente significativos.
- Novas actualizações irão surgir à medida que os critérios vão sendo aplicados em maiores populações
- Algumas das propostas demonstraram algum valor adicional aos critérios já utilizados e poderão ser consideradas em futuras actualizações.
- São necessários mais estudos para futura validação.

# Notas – Outras limitações do PI-RADS

1. Zonas problemáticas

- Próstata central (habitualmente apresenta restrição à difusão - contraste pode ser importante)
- Região da base e do ápex
- Estroma fibromuscular anterior (habitualmente hipovascular – contraste pode ser importante nesta região)

2. O *cutoff* de 1,5 cm foi criado com base na experiencia dos radiologistas do consenso mas não foi validado.

3. Falsos negativos - 6–25%

# Notas

4. Ambiguidade dos critérios

*“Mild-to-moderate” vs “marked” signal abnormality on high-b-value DWI*

Ex: lesão com ADC baixo mas sem marcado hipersinal na difusão

| DWI SCORE | PERIPHERAL ZONE (PZ) |
|---|---|
| 1 | No abnormality on ADC or high b-value DWI |
| 2 | Indistinct hypointense on ADC |
| 3 | Focal mildly/moderately hypointense on ADC and isointense/mildly hyperintense on high b-value DWI |
| 4 | Focal markedly hypointense on ADC and hyperintense on high b-value DWI (<1.5 cm in greatest dimension) |
| 5 | Same as 4 but ≥1.5 cm in greatest dimension or definite extraprostatic extension/invasive behaviour |

# Perspectivas futuras

- Existe correlação entre o baixo ADC e o GS – *cutoff*?
- Volumetria (tumores clinicamente significativos ≥ 0,5 mL)
- Relatório estruturado (em desenvolvimento)
- Atlas do PI-RADS (em desenvolvimento)

Obrigada