

ROLE MULTIPARAMETRICKÉ MAGNETICKÉ REZONANCE V REŽIMU ACTIVE SURVEILLANCE KARCINOMU PROSTATY

THE ROLE OF MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN ACTIVE SURVEILLANCE OF PROSTATE CANCER

Šárka Kudláčková¹, Milan Král¹, Daniela Kurfürstová², František Zátura¹,
František Hruška¹, Igor Hartmann¹, Vladimír Študent¹

¹Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc

Došlo: 6. 9. 2017

Přijato: 30. 9. 2017

Kontaktní adresa:

MUDr. Šárka Kudláčková
Urologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
e-mail: sarka.kudlackova@fnol.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Kudláčková Š, Král M, Kurfürstová D, Zátura F, Hruška F, Hartmann I, Študent V. Role multiparametrické magnetické rezonance v režimu active surveillance karcinomu prostaty.

Cíl: Vyhodnocení výsledků cílené biopsie pomocí MRI u pacientů zařazených v režimu active surveillance a zhodnocení přínosu zavedení MRI do protokolu režimu AS.

Materiál a metodika: Od roku 2009 bylo do režimu active surveillance zařazeno 69 pacien-

tů splňujících Epsteinova kritéria. Třicet pacientů podstoupilo v průběhu sledování multiparametrickou magnetickou rezonanci prostaty (mp-MRI). K vyhodnocení byl použit strukturovaný skórovací systém PI-RADS v.2. Následovala cílená biopsie ložisek popsanych jako PIRADS skóre 4 či skóre 5. Vyhodnocen byl záchyt karcinomu v rebiopsii, shoda mezi ložisky popsany jako PIRADS skóre 4 a PIRADS skóre 5 a pozitivitou válečku. Pokud nebyla splněna Epsteinova kritéria pak byla pacientovi navržena radikální léčba. Pro pokračování v režimu AS jsme nepřipouštěli ani minimální postižení GS 3+4 ani vyšší počet postižených bioptických vzorků než 2. Byla vyhodnocena změna strategie směrem k radikální léčbě a vyhodnocení definitivních preparátů po radikální robotické prostatektomii (RARP). Hodnotili jsme četnost podhodnocení definitivního GS a definitivního T-stadia a také celkové prognostické zhodnocení.

Výsledky: Průměrná doba sledování byla 3,37 (1–9) roku. Průměrný věk pacienta byl 65,8 (55–74) let, průměrné PSA bylo 6,08 (2,54–9,58) ng/ml, průměrný objem prostaty 59 (16–113) ml a průměrná denzita 0,17 (0,04–0,44) ng/ml/ml. V cílených biopsiích byl potvrzen karcinom u 19 pacientů (záchyt 63 %). Frekvence záchytu karcinomu

při pozitivním MRI s ložiskem PIRADS 4 byla 32 % a s ložiskem PIRADS 5 76 %. Třináct pacientů (43 %) na základě výsledků cílené biopsie ukončilo režim aktivního sledování pro nesplnění kritérií protokolu aktivního sledování a byla navržena radikální léčba (devět podstoupilo RARP, u dvou je RARP v plánu a dva podstoupili RT). Ve srovnání s definitivním preparátem po RARP došlo k upgradingu u 33 % pacientů a k upstagingu u 22 % pacientů. U pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii, bylo dosaženo příznivého stadia u pěti pacientů (55 %) a nepříznivého stadia u čtyř pacientů (45 %). Všichni pacienti, kteří podstoupili radikální léčbu, jsou dosud v remisi.

Závěr: Cílená biopsie pomocí mp-MRI zvýšila záchyt rizikového karcinomu prostaty ve 43 %, což směřovalo k ukončení režimu active surveillance a podstoupení radikální terapie. Mp-MRI může pomoci v identifikaci agresivního onemocnění v průběhu active surveillance, a tím zvýšit bezpečnost této strategie pro pacienty. Pro využití MRI v průběhu režimu aktivního sledování bude potřeba definovat signifikantnost radiologického nálezu a také definovat radiologickou progresi.

KLÍČOVÁ SLOVA

Aktivní sledování, cílená biopsie, karcinom prostaty, magnetická rezonance prostaty.

SUMMARY

Kudláčková Š, Král M, Kurfürstová D, Zátūra F, Hruška F, Hartmann I, Študent V. The role of multiparametric magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer.

The aim of the study: Evaluation of MRI biopsy results in active surveillance patients and evaluation of the benefit of MRI deployment in the AS protocol.

Methods: Sixty-nine patients meeting the Epstein criteria were enrolled in active surveillance since 2009. 30 patients underwent multiparametric magnetic resonance of the prostate (mp-MRI) during follow-up. The structured scoring system PI-RADS v.2 was used for evaluation. Targeted biopsy of the lesion described as PIRADS score 4 or score 5 was performed. The incidence of carci-

noma and the consistency between the lesions described as PIRADS score 4 and PIRADS score 5 and the positivity of the core was evaluated. If the Epstein criteria were not met then radical treatment was implemented. For the continuation of AS we did not allow even a minimal presence of GS 3+4 or a higher number of positive cores than 2. The change in the strategy towards radical treatment and evaluation of final preparations after radical robotic prostatectomy (RARP) was evaluated. We evaluated the upgrading and upstaging as well as the overall prognostic assessment.

Results: The average follow-up time was 3.37 (1–9) years. The mean age of the patient was 65.8 (55–74) years, the mean PSA was 6.08 (2.54–9.58) ng / ml, the mean prostate volume 59 (16–113) ml and an average density of 0.17 (0.04–0.44). Carcinoma was confirmed by targeted biopsy in 19 patients (capture 63 %). The incidence of carcinoma in positive MRI with PIRADS 4 was 32 % and with PIRADS 5 76 %. 13 patients (43 %), based on the results of the targeted biopsy, terminated AS for non-compliance with AS protocol and proposed radical treatment (9 underwent RARP, 2 RARP in plan and 2 RT). Compared to the final results after RARP, upgrading occurred in 33 % of patients (3/9) and upstaging in 22 % of patients (2/9). In patients who underwent radical prostatectomy, favorable outcomes in 5 patients (55 %) and unfavorable outcomes in 4 patients (45 %) were achieved. All patients who underwent radical treatment are still in remission.

Conclusion: Incidence of high risk cancer in targeted biopsies was 43 %. This caused the termination of active surveillance and undergoing of radical therapy. Mp-MRI can help identify aggressive disease during active surveillance and thus increase the safety of this strategy for patients. For the use of MRI during AS, it will be necessary to define the significance of the radiological findings and also to define the radiological progression.

KEY WORDS

Active surveillance, magnetic resonance imaging of prostate, prostate carcinoma, targeted biopsy.

.....

ÚVOD

Za základní léčebné modalit u léčby karcinomu prostaty jsou považovány radikální prostatektomie a radikální radioterapie. Mají ovšem nezanedbatelné nežádoucí účinky a taktéž vysokou socioekonomickou zátěž. Proto byly vyvinuty další strategie mj. active surveillance a watchfull waiting spočívající ve vyčkávání se započatím léčby. U nízkorizikového karcinomu prostaty je vhodná strategie active surveillance, kdy odsouváme radikální řešení na období, kdy dojde k progresi onemocnění do rizikovější formy (1, 2). Tímto zároveň snižujeme riziko zbytečné léčby u indolentních karcinomů. U nově diagnostikovaných pacientů je udávána incidence nízkorizikových karcinomů až v 48 % (3). Úspěch aktivního sledování je založen na přesné identifikaci pacientů s nízkorizikovým karcinomem prostaty, který nebude progredovat (4). Proto je snaha o další zpřesnění kritérií pro výběr pacienta vhodného pro aktivní sledování. Originální vstupní Epsteinova kritéria pro režim AS byla PSA ≤ 10 ng/ml, staging T1c-2a, Gleasonovo skóre (GS) $\leq 3+3$, ≤ 2 pozitivní vzorky, $\leq 50\%$ postižení válečku (1). Tato byla postupně v PRIAS protokolu modifikována: akceptováno je minimální postižení GS 3+4 a více jak dva vzorky mohou být postiženy, pokud byla provedena MRI cílená biopsie. Dále pak pokud nebyla provedena cílená biopsie a jsou pozitivní více jak dva vzorky, je zvažováno doplnění cílené biopsie před okamžitým ukončením aktivního sledování a provedení radikální léčby. MRI je tedy již jako volitelná diagnostická metoda přímo zahrnuta do protokolu (5). V současnosti je MRI považována za jednu z nejlepších zobrazovacích metod pro detekci a staging prostatického karcinomu. Poskytuje excelentní anatomické zobrazení prostatické žlázy a dosahuje 88% senzitivity a 74% specifity v detekci ložiska karcinomu (6). Jednou z veličin, kterou lze při aktivním sledování zpřesnit pomocí magnetické rezonance, je identifikace ložiska tumoru v prostatě, zhodnocení jeho velikosti ev. jeho zacílení při biopsii pomocí cílené biopsie s fúzí MRI s cílem snížit riziko podhodnocení gradingu tumoru (7). Dá se tedy sledovat ev. progresse tumorózního ložiska, ale také při zacílení

jehly do centra tumoru při biopsii lépe odpovídá reálnému GS (9).

MATERIÁL A METODA

V období od roku 2009 bylo na našem pracovišti do režimu active surveillance zařazeno 69 pacientů splňujících Epsteinova kritéria. Od roku 2012 jsme začali do protokolu sledování zařazovat i vyšetření pomocí mp-MRI. Třicet pacientů podstoupilo v průběhu sledování multiparametrickou magnetickou rezonanci prostaty na přístroji 1,5 T bez použití endorektální cívky. Vyšetřovací protokol zahrnoval T2 vážený obraz, DWI a DCE zobrazení. K vyhodnocení byl od října 2015 použit strukturovaný skórovací systém dle doporučení ESUR tzv. PI-RADS verze 2 (10). Vyšetření provedená před tímto datem byla zpětně podle tohoto systému přehodnocena. Záznamy byly vyhodnoceny jedním radiologem specializovaným na vyšetření prostaty. Následovala cílená biopsie ložisek popsanych jako PIRADS skóre 4 či skóre 5. Z každého ložiska byly odebrány dva bioptické vzorky. Cílená biopsie byla provedena pomocí kognitivní či softwarové fúze (Uronav) transrektálně. Kognitivní fúze byla provedena u 21 pacientů (70%) a softwarová fúze u 9 pacientů (30%). Vyhodnocen byl záchyt karcinomu v rebiopsii, shoda mezi ložisky popsanyými jako PIRADS skóre 4 a PIRADS skóre 5 a pozitivitou válečku. Pozitivní výsledek v histologii byl počítán jen pokud byl nález hodnocen jako adenokarcinom. Histologické nálezy HGPIN a ASAP byly počítány jako negativní. Pokud nebyla splněna Epsteinova kritéria, pak byla pacientovi navržena radikální léčba. Pro pokračování v režimu AS jsme nepřipouštěli ani minimální postižení GS 3+4 ani vyšší počet postižených bioptických vzorků než dva. Byla vyhodnocena změna strategie směrem k radikální léčbě a vyhodnocení definitivních preparátů po radikální robotické prostatektomii (RARP). Hodnotili jsme četnost podhodnocení definitivního GS a definitivního T-stadia a také celkové prognostické zhodnocení. Jako příznivý pooperační nález bylo hodnoceno stadium pT ≤ 2 a GS $\leq 3+4$. Jako nepříznivý pooperační nález pak stadium pT 3–4 a GS $\geq 4+3$.

VÝSLEDKY

Ve sledovaném období bylo zařazeno do studie 69 pacientů splňujících indikační kritéria. Průměrná doba sledování pacientů v režimu active surveillance byla 3,37 (1–9) roku. Průměrný věk pacienta byl 65,8 (55–74 let) resp. medián 65 let, průměrné PSA bylo 6,08 (2,54–9,58 ng/ml) resp. medián 5,6 ng/ml, průměrný objem prostaty 59 (16–113 ml) resp. medián 36 ml a průměrná denzita 0,17 (0,04–0,44 ng/ml/ml) resp. medián 0,14 ng/ml/ml. V cílených biopsiích byl potvrzen karcinom u 19 pacientů (záchyt 63 %). Frekvence záhytu karcinomu při pozitivním MRI s ložiskem PIRADS 4 byl 32 % a s ložiskem PIRADS 5 76 % (tab. 1). Celkem 13 pacientů (43 %) na základě výsledků cílené biopsie ukončilo režim aktivního sledování pro nesplnění kritérií protokolu AS a byla navržena radikální léčba (devět pacientů podstoupilo RARP, u dvou je RARP v plánu a dva podstoupili radioterapii) (tab. 2). U žádného pacienta nebyla indikována současně lymfadenektomie. Ve srovnání s definitivním preparátem po RARP došlo k upgradingu u 33 % pacientů (3/9) a k upstagingu u 22 % pacientů (2/9). U pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii bylo dosaženo příznivého stadia u pěti pacientů (55 %) a nepříznivého stadia

Tab. 1. Charakteristika souboru mužů zařazených v AS v čase cílené biopsie

Tab. 1. Characteristics of the group of men included in AS at the time of targeted biopsy

Charakteristika	Výsledky
Věk (roky)	průměr 65,8 (55–74) medián 65
PSA (ng/ml)	průměr 6,08 (2,54–12,78) medián 5,6
Objem prostaty (cc)	průměr 59 (16–113) medián 36
PSA denzita (ng/ml/cc)	průměr 0,17 (0,04–0,44) medián 0,14
Σ dg. karcinomu v TBx (%)	63
dg. karcinomu – ložisko PIRADS 4 (%)	32
dg. karcinomu – ložisko PIRADS 5 (%)	76
TBx – cílená biopsie	

u čtyř pacientů (45 %) (tab. 3). Všichni pacienti, kteří podstoupili radikální léčbu, jsou dosud v remisi.

DISKUZE

Režim aktivního sledování je uznávaným postupem v terapii nízkorizikového karcinomu prostaty,

Tab. 2. Důvody ukončení AS a léčba po ukončení AS (n=13)

Tab. 2. Reasons for AS termination and treatment following AS termination (n=13)

Typ léčby	RP	RT
Ukončení dle protokolu		
počet pozitivních vzorků	8	—
GS	3	—
% postižení vzorku	1	—
T stadium	—	1
Ukončení mimo protokol		
anxieta	—	1
Σ celkem	11	2
GS – Gleasonovo skóre		

Tab. 3. Výsledky po radikální prostatektomii po ukončení AS (n = 9)

Tab. 3. Results after radical prostatectomy following AS termination (n=9)

Patologické T stadium		
T 2c	7	77 %
T 3a	2	22 %
GS		
≤ 3 + 3 = 6 (ISUP grade Group 1)	0	0 %
3 + 4 = 7 (ISUP grade Group 2)	7	77 %
4 + 3 = 7 (ISUP grade Group 3)	2	22 %
Chirurgické okraje		
negativní	5	56 %
pozitivní	4	44 %
Pozitivní lymfatické uzliny	0	0 %
RARP výsledky*		
příznivé	5	56 %
nepříznivé	4	44 %
RARP = radikální robotická prostatektomie		
* příznivé výsledky jsou definovány jako pT stadium ≤2 a Gleasonovo skóre ≤3+4 a nepříznivé výsledky jsou definovány jako pT stadium 3–4 a/nebo Gleasonovo skóre ≥4+3		

neboť umožňuje snížit zbytečnou léčbu u pacientů s nesignifikantním onemocněním. Od jeho zavedení do terapie je snaha o zpřesnění indikačních kritérií a protokolu následných kontrol s cílem zajistit bezpečnou strategii s minimalizací rizika progresu do lokálně pokročilých stadií. Zavedení multiparametrické magnetické rezonance do protokolu sledování nabízí možnost zhodnocení velikosti ložiska, možnost jeho přesného zacílení při biopsii ev. možnost sledovat progresi velikosti daného ložiska. V současnosti je diskutováno několik otázek:

1. Jaká je četnost pozitivního či negativního MRI u pacientů v režimu aktivního sledování?

V našem souboru všichni pacienti zařazení v režimu aktivního sledování měli pozitivní MRI tzn. měli popsáno nejméně jedno ložisko PIRADS skóre 4 nebo 5. V literatuře je uváděna pozitivita MRI v 73 % (11). Univariátní analýzou bylo prokázáno, že viditelnost ložiska na MRI je silným prediktorem pro nepříznivé pooperační stadium (12).

2. Jaké je procento pacientů, kteří po cílené biopsii nesplňují kritéria pro pokračování v režimu active surveillance?

V našem souboru jsme na základě cílené biopsie překlasifikovali 43 % pacientů, což odpovídá souhrnným výsledkům uváděným v literatuře (11). Přitom k upgradingu došlo v našem souboru v 10 % a k upstagingu ve 3 %, u zbývajících šlo o navýšení počtu pozitivních vzorků (tab. 2). To je ve shodě se zjištěním, že u MRI pozitivních nálezů dochází signifikantně častěji k upgradingu, zatímco rozdíl v upstagingu je nesignifikantní (11). Pro srovnání – k reklasifikaci na základě samotných indikačních kritérií včetně rebiopsie dochází v 20–30 % pacientů (13, 14, 15). Je tedy zřejmé, že MRI zvyšuje procento pacientů, u nichž je indikováno započítí radikální terapie.

LITERATURA

1. Prostate Cancer Research International: Active Surveillance. Active surveillance of early prostate cancer. PRIAS Web site. <http://www.prias-project.org>. Accessed November 14, 2011.
2. Král M, Študent V ml, Grepl M, et al. Aktivní sledování u karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2014; 18(3): 208–215.

3. Jaká je přesnost stanovení předoperačního stadia ve srovnání s definitivním preparátem?

Ve srovnání s definitivním preparátem po RARP došlo k upgradingu u 33 % pacientů (3/9) a k upstagingu u 22 % pacientů (2/9), což odpovídá výsledkům uváděným v literatuře (16, 17). Jako příznivé stadium pro pokračování v režimu active surveillance je považováno stadium $pT \leq 2$ a Gleasonovo skóre $\leq 3+4$. Z našeho souboru pooperačně mělo pět pacientů příznivé stadium (55 %) vs. čtyři pacienti stadium nepříznivé (45 %). Toto je ve shodě s publikovanými výsledky (12). Všichni pacienti z našeho souboru jsou v průběhu dalšího sledování v remisi. Park uvádí viditelné ložisko na MRI jako silný prediktor progresu do nepříznivého stadia (12). Je tedy otázkou, zda viditelnost či velikost ložiska bude zařazena jako jedno z kritérií pro hodnocení pokračování režimu AS. Z těchto výsledků vyplývá, že v současnosti může MRI napomoci vyhledat pacienty vhodné pro režim active surveillance ev. v průběhu sledování pak nasměřovat směrem k radikální léčbě na základě zpřesňujících údajů získaných pomocí MRI či MRI navigované biopsie (18, 19, 20, 21).

ZÁVĚR

Cílená biopsie pomocí multiparametrické magnetické rezonance v našem souboru zvýšila záchyt rizikového karcinomu prostaty ve 43 %, což směřovalo k ukončení režimu active surveillance a podstoupení radikální terapie. Mp-MRI může pomoci v identifikaci agresivního onemocnění v průběhu active surveillance, a tím zvýšit bezpečnost této strategie pro pacienty. Pro využití MRI v průběhu režimu aktivního sledování bude potřeba definovat signifikantnost radiologického nálezu a také definovat radiologickou progresi.

3. **Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al.** Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 868–878.
4. **Vargas HA, Akin O, Afaq A, et al.** Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012; 188: 1732–1738.
5. **Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al.** A decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016; 70: 954–960.
6. **de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM.** Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2014; 202: 343–351.
7. **Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al.** A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging – ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014; 66: 343–351.
8. **The National Institute for Health and Care Excellence.** Nice guidelines. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/key-priorities-for-implementation>.
9. **Tosoian JJ, Loeb S, Epstein JI, et al.** Active surveillance of prostate cancer: use, outcomes, imaging, and diagnostic tools. In American Society of Clinical Oncology educational book/ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting (Vol. 35, p. e235). NIH Public Access. 2016.
10. **Radiology ACo.** PI-RADS™ Prostate Imaging and Reporting and Data System v2. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADSV2.pdf>. 2015.
11. **Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al.** Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a Systematic review. *Eur Urol* 2015; 67: 627–636.
12. **Park BH, Jeon HG, Choo SH, et al.** Role of multiparametric 3.0-Tesla magnetic resonance imaging in patients with prostate cancer eligible for active surveillance. *BJU Int* 2014; 113: 864–870.
13. **Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al.** Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008; 180: 1964–1968.
14. **Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al.** Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013; 63: 597–603.
15. **Hu JC, Chang E, Natarajan S, et al.** Targeted prostate biopsy in select men for active surveillance – do the Epstein criteria still apply? *J Urol* 2014; 192: 385–390.
16. **Čapoun O, Babjuk M, Dvořáček J, et al.** Predikce patologické klasifikace karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2008; 12(1): 31–36.
17. **Král M, Študent V, Vidlář A, Hrabec M, Marek D.** Nomogram predikce up-gradingu Gleasonova skóre v biopsii prostaty. *Ces Urol* 2007; 11: 159–163.
18. **Dall’Era MA, Cowan JE, Simko J, et al.** Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU Int.* 2011; 107: 1232–1237.
19. **Bul M, Zhu X, Rannikko A, et al.** Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: Results from a prospective observational study *Eur Urol* 2012; 62(2): 95–200.
20. **Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al.** What Is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? a systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017.
21. **Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al.** Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; 68: 1045–1053.