

POROVNÁNÍ DETEKCE SIGNIFIKANTNÍHO A NESIGNIFIKANTNÍHO KARCINOMU POMOCÍ SYSTEMATICKÉ A CÍLENÉ FÚZNÍ MRI/TRUS BIOPSIE PROSTATY

Comparison of detection of significant and insignificant carcinoma using systematic and targeted MRI/TRUS fusion prostate biopsy

Miroslav Záleský^{1,4}, Jiří Stejskal¹, Ivo Minárik³, Markéta Koldová³, Vanda Adamcová¹, Jana Votrubová², Adam Pavličko², Marek Babjuk³, Roman Zachoval^{1,4,5}

¹Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

²Radiologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

³Urologická klinika, Fakultní nemocnice Motol, Praha

⁴Urologické klinika 1. LF UK, Praha

⁵Urologické klinika 3. LF UK, Praha

Došlo: 1. 3. 2018

Přijato: 21. 5. 2018

Kontaktní adresa:

MUDr. Miroslav Záleský, Ph.D.

Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800, 140 00 Praha 4

e-mail: miroslav.zalesky@ftn.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Podpořeno Agenturou pro zdravotnický výzkum MZČR, číslo projektu 15-27047 A.

SOUHRN

Záleský M, Stejskal J, Minárik I, Koldová M, Adamcová V, Votrubová J, Pavličko A, Babjuk M, Zachoval R. Porovnání detekce signifikantního a nesignifikantního karcinomu pomocí systematické a cílené fúzní MRI/TRUS biopsie prostaty.

Hlavní stanovisko práce: Záchyt nesignifikantního karcinomu prostaty systematickou biopsií je významně vyšší než cílenou MRI fúzní biopsií. Cílená fúzní biopsie v kombinaci se systematickou biopsií dosahuje významně lepších výsledků detekce klinicky signifikantního karcinomu prostaty oproti samotné systematické biopsii, ale pouze ve skupině rebiopsií.

Cíl: Detekce nesignifikantního karcinomu je jedním z podstatných problémů diagnostického algoritmu karcinomu prostaty založeného na PSA a systematické biopsie prostaty. MRI s cílenou fúzní biopsií by měla vést ke zvýšení záchytu signifikantního karcinomu. Cílem práce je porovnání záchytu signifikantního a nesignifikantního karcinomu u systematické a MRI fúzní cílené biopsie prostaty.

Metody: V prospektivní bicentrické studii bylo pro elevaci PSA indikováno 419 pacientů k provedení MRI, která byla pozitivní v 385 případech. U těchto pacientů byla provedena cílená fúzní biopsie prostaty a následné syste-

matické biopsie prostaty. Ve 211 případech se jednalo o primobiopsii, v 174 případech o rebiopsii. Vyhodnocena byla frekvence záchytu karcinomu prostaty, jak klinicky nesignifikačního, tak klinicky signifikačního karcinomu (KSCaP) pomocí cílené biopsie (CB) a systematické biopsie (SB) v podskupinách primobiopsií (PB) a rebiopsií (RB).

Výsledky: V detekci KSCaP bylo dosaženo statisticky signifikačního rozdílu při provedení kombinace CB a SB oproti SB pouze ve skupině rebiopsií – 35,1 % vs. 25,3 %, $p=0,047$.

V detekci nesignifikačního karcinomu systematická biopsie dosahovala statisticky signifikantně vyšší frekvence detekce než cílená biopsie v obou podskupinách (PB a RB) – FB 11,9 % vs. 4,7 %, $p=0,008$; RB 13,8 % vs. 6,9 % $p=0,034$.

Závěr: Data naší prospektivní studie ukazují, že záchyt nesignifikačního karcinomu prostaty je nejvyšší v případě systematické biopsie a nejnižší v případě cílené MRI fúzní biopsie.

Cílená fúzní biopsie v kombinaci se systematickou biopsií dosahuje signifikantně lepších výsledků detekce KSCaP oproti samotné systematické biopsii, ale pouze ve skupině rebiopsií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty, diagnostika, MRI, biopsie prostaty, fúze.

ABSTRACT

Záleský M, Stejskal J, Minárik I, Koldová M, Adamcová V, Votrubová J, Pavličko A, Babjuk M, Zachoval R. Comparison of detection of significant and insignificant carcinoma using systematic and targeted MRI/TRUS fusion prostate biopsy.

Major statement: Detection of insignificant prostate cancer by systematic biopsy is significantly higher than by targeted MRI fusion biopsy. Targeted biopsy in combination with systematic biopsy reached significantly higher detection rate of clinically significant prostate cancer than systematic biopsy in the rebiopsy group.

Introduction and objectives: Detection of insignificant cancer is one of the major problems of PSA-based prostate cancer diagnostic algorithm with subsequent systematic prostate biopsy. MRI

with targeted fusion biopsy should increase the detection of significant prostate cancer.

The aim of this bicentric prospective study was to compare detection rates of clinically significant and insignificant prostate cancer by MRI/TRUS fusion targeted biopsy (TG) and systematic biopsy (SB).

Materials and methods: MRI was performed on 419 patients based on a suspicion of prostate cancer linked to elevated PSA levels. MRI was positive in 385 patients, the first biopsy group (FB) had 211 and rebiopsy group (RB) had 174 patients. A subsequent TG, followed by a SB was performed on these patients.

Results: In detection of significant prostate cancer a statically significant difference was reached for TG+SB against SB in rebiopsy group – 35.1 % vs. 25.3 %, $p=0.047$.

In detection of insignificant prostate cancer the systematic biopsy had a significantly higher detection rate than targeted in both subgroups (FB and RB) – FB 11.9 % vs. 4.7 %, $p=0.008$; RB 13.8 % vs. 6.9 % $p=0.034$.

Conclusion: Detection of insignificant prostate cancer by systematic biopsy is significantly higher than by targeted MRI fusion biopsy.

MRI/TRUS targeted biopsy in combination with systematic biopsy had a significantly higher detection rates than systematic biopsy in the repeated biopsy only.

KEY WORDS

Prostate cancer, diagnostics, MRI, prostate biopsy, fusion.

.....

ÚVOD

Současný diagnostický algoritmus karcinomu prostaty založený na detekci elevace PSA a následné systematické biopsii prostaty trpí několika nedostatky.

Přes zvyšující se počet biopsií a také zvyšující se počet odebraných bioptických vzorků při bio-

psii nemalá část pacientů s karcinomem prostaty bioptické diagnostice uniká (1, 2).

Další nevýhodou systematické biopsie založené na „slepém“ odběru vzorků je záchyt vysokého počtu nesignifikantních karcinomů prostaty, který vede k další zátěži pacientů, ať již v důsledku vedlejších účinků terapie, která není nutná, nebo v důsledku psychické zátěže, které jsou tito pacienti vystaveni (3).

Jednou z možností zlepšení tohoto diagnostického algoritmu je využití multiparametrické magnetické rezonance v detekci karcinomu prostaty (4–6).

Cílem prospektivní studie je porovnání frekvence detekce karcinomu prostaty jak signifikantního, tak nesignifikantního pomocí MRI/TRUS fúzní cílené biopsie (CB) a systematické biopsie (SB).

MATERIÁL A METODY

Design studie

Prospektivní bicentrická studie byla schválena lokální etickou komisí.

V období 2/2015–6/2017 bylo v této studii pro elevaci PSA indikováno 419 pacientů k provedení MRI, která byla pozitivní v 385 případech. U pacientů s pozitivní MRI byla provedena cílené fúzní biopsie prostaty a následně systematická biopsii prostaty. Ve 211 případech se jednalo o primobiopsii, ve 174 případech o rebiopsii. Všechny léze patrné při MRI vyšetření byly radiologem kategorizovány pomocí PIRADS klasifikace verze 1 do čtyř skupin (negativní = PIRADS 1 nebo 2, PIRADS 3, PIRADS 4 a PIRADS 5).

Z každého MRI suspektního ložiska (PIRADS ≥ 3) byly z důvodu zvýšení senzitivity odebrány 1–4 vzorky (průměr 2,35 vzorků na ložisko), při systematické biopsii bylo odebráno 12–24 vzorků (průměr 12,94 vzorků).

Každý vzorek byl označen a odeslán samostatně k hodnocení patologem. V jednotlivých vzorcích byla hodnocena přítomnost karcinomu, jeho rozsah byl stanoven v milimetrech a v procentech podílu v bioptickém vzorku. Agresivita tumoru byla hodnocena pomocí Gleasonovo skóre.

Transrektální ultrazvuk (TRUS) a statický typ fúze byl proveden na přístroji Toshiba Aplio 500 s fúzní jednotkou SmartFusion využívající magnetického trasování polohy transrektální sondy.

Vyhodnocena byla frekvence záchytu karcinomu prostaty jak klinicky nesignifikantního, tak klinicky signifikantního karcinomu (KSCaP) v podskupinách cílené biopsie (CB), systematické biopsie (SB) a rovněž pro kombinaci obou metod (CB+SB).

Nesignifikantní karcinom prostaty byl definován záchytem tumoru z jehlové biopsie s následujícími vlastnostmi: Gleason skóre 6 a < 3 pozitivní bioptické vzorky a < 50 % přítomnosti karcinomu v bioptickém válečku (7).

Charakteristika souboru

Průměrný věk pacientů ve skupině primobiopsií (PB) byl 61,37 let. Průměrná hodnota PSA byla 6,67 ng/ml. Průměrný objem prostaty a objem tranzitorní zóny byl 55,53 ml a 30,93 ml.

Průměrný věk pacientů ve skupině rebiopsií (RB) byl 64,40 let. Průměrná hodnota PSA byla 10,88 ng/ml. Průměrný objem prostaty a objem tranzitorní zóny byl 68,30 ml a 37,88 ml. Průměrný počet předchozích biopsií byl 2,21.

U všech výše uvedených vstupních parametrů byly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinami primobiopsií a rebiopsií ($p < 0,001$) (tabulka 1). Proto následné vyhodnocení bylo provedeno zvlášť pro skupinu primobiopsií a rebiopsií.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru R 3. 4. 3. Dvouvýběrový t test a ANOVA test byl použit k porovnání vstupních charakteristik souborů primobiopsií a rebiopsií. Chi-square test byl použit k výpočtu signifikantních rozdílů frekvencí detekce CB, SB a CB+SB. U všech testů byla stanovena hladina signifikance na 5 %.

VÝSLEDKY

Frekvence detekce signifikantního a nesignifikantního karcinomu prostaty ve skupině primobiopsií a rebiopsií je shrnuta v tabulce 2.

Tab. 1. Porovnání věku, PSA a objemu prostaty ve skupině primobiopsií a rebiopsií**Tab. 1.** Comparison of age, PSA and size of prostate in the first biopsy and repeated biopsy group

	Věk	PSA denzita	PSA (ng/ml)	Objem prostaty (ml)
Primobiopsie				
Průměr	61,37	0,14	6,67	55,53
Směrodatná odchylka	8,09	0,13	6,24	25,54
Rebiopsie				
Průměr	64,40	0,19	10,88	68,30
Směrodatná odchylka	6,14	0,17	7,80	32,13
Dvouvýběrový t test				
p value	< 0,0001	0,001	< 0,0001	< 0,0001

Tab. 2. Frekvence detekce signifikantního a nesignifikantního karcinomu prostaty ve skupině primobiopsií a rebiopsií**Tab. 2.** Detection rates of significant and insignificant prostate cancer stratified to the first biopsy group and rebiopsy group

	Všechny karcinomy	Klinicky signifikantní karcinom	Nesignifikantní karcinom
Primobiopsie			
MRI/TRUS cílená biopsie (CB)	74 (35,07 %)	64 (30,33 %)	10 (4,74 %)
Systematická biopsie (SB)	109 (51,66 %)	84 (39,81 %)	25 (11,85 %)
MRI/TRUS cílená biopsie + Systematická biopsie (CB+SB)	113 (53,55 %)	85 (40,28 %)	28 (13,27 %)
Rebiopsie			
MRI/TRUS cílená biopsie (CB)	59 (33,91 %)	47 (27,01 %)	12 (6,90 %)
Systematická biopsie (SB)	68 (39,08 %)	44 (25,29 %)	24 (13,79 %)
MRI/TRUS cílená biopsie + Systematická biopsie (CB+SB)	83 (47,70 %)	61 (35,06 %)	23 (13,22 %)

Statisticky signifikantní rozdíly mezi MRI/TRUS fúzní cílenou a systematickou biopsií jsou prezentovány v tabulce 3.

MRI/TRUS fúzní cílená biopsie signifikantně zlepšila míru detekce pouze v případě opakované biopsie. Nejlepších výsledků bylo dosaženo kombinací systematické a cílené biopsie.

V detekci signifikantního karcinomu prostaty statisticky signifikantního rozdílu mezi MRI/TRUS cílenou biopsií v kombinaci se systematickou biopsií oproti systematické biopsii bylo dosaženo pouze ve skupině rebiopsií (graf 1).

Tab. 3. Statisticky signifikantní rozdíly mezi cílenou biopsií (CB) a systematickou biopsií (SB) vyjádřené p hodnotami. Nesignifikantní rozdíly (n.s.)**Tab. 3.** The statistical significances expressed by the p value for comparing the targeted and systematic biopsies

Klinicky signifikantní karcinom	SB vs. CB	CB+SB vs. SB
Primobiopsie	0,041	n.s.
Rebiopsie	n.s.	0,047
Nesignifikantní karcinom	SB vs. CB	CB+SB vs. SB
Primobiopsie	0,008	n.s.
Rebiopsie	0,035	n.s.

V detekci nesignifikantního karcinomu prostaty systematická biopsie dosahovala signifikantně vyšší frekvenci detekce než MRI/TRUS fúzní cílená biopsie v obou skupinách (primobiopsie i rebiopsie).

DISKUZE

Cílená fúzní biopsie MRI/TRUS je dobře zavedená metoda s jasně prokázanou účinností. Siddiqui et al. prokázali, že MRI/TRUS cílená fúzní biopsie ve srovnání se standardní systematickou biopsií vede ke zvýšení detekce high-risk karcinomu prostaty a snížení detekce low-risk karcinomu prostaty (8).

V metaanalýze Schootes et al. analyzovali výsledky dle podskupin a zjistili, že zlepšení detekce signifikantního karcinomu prostaty pomocí MRI cílené biopsie je prokazatelné ve skupině pacientů s předchozí negativní biopsií spíše než ve skupině u pacientů s první biopsií (9).

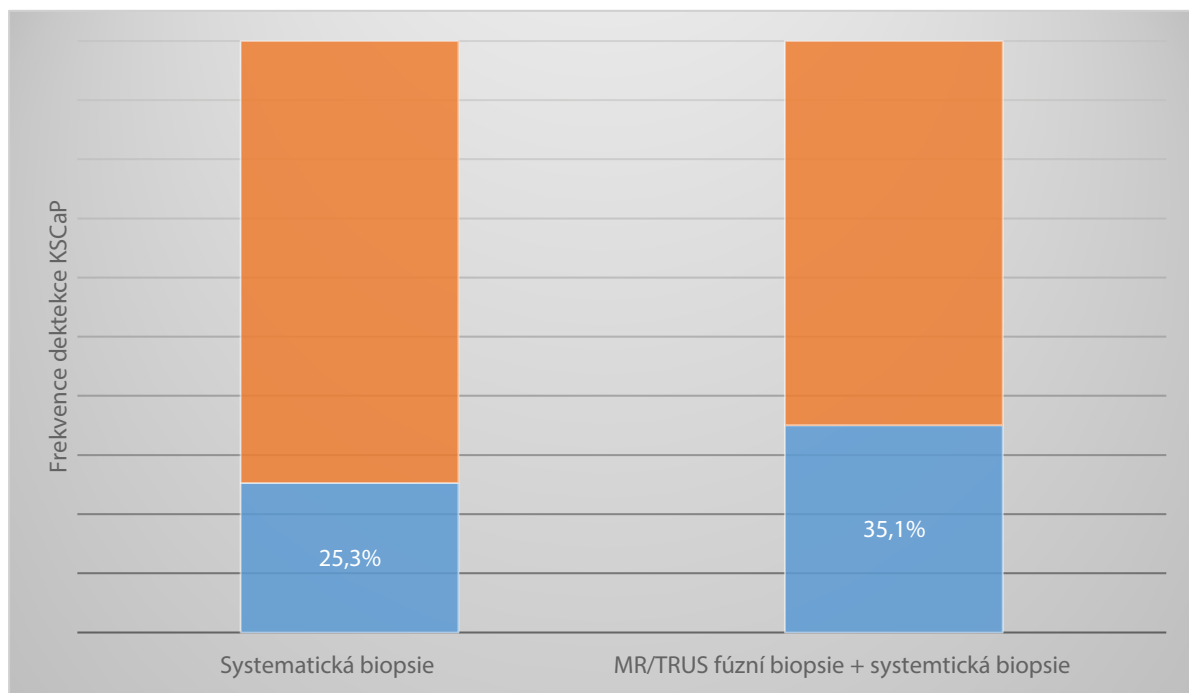
V naší studii MRI/TRUS fúzní cílená biopsie signifikantně zlepšila míru detekce pouze v přípa-

dě opakované biopsie. Nejlepších výsledků bylo dosaženo kombinací systematické a cílené biopsie. Naše údaje jsou v souladu s dalšími studiemi shrnutými v systematickém přehledu van Hoveho et al. Tito autoři dospěli k závěru, že výsledky studií ukazují, že právě kombinace obou metod, systematické a cílené MRI/TRUS fúzní biopsie prostaty se stává zlatým standardem v provedení rebiopsie prostaty (10).

V naší studii jsme neprokázali významný přínos u skupiny pacientů bez předchozí biopsie.

Systematická biopsie dosáhla lepších výsledků než MRI/TRUS fúzní cílená biopsie v detekci signifikantního karcinomu prostaty v podskupině primobiopsií. Naopak systematická TRUS biopsie měla významně vyšší míru detekce nesignifikantního karcinomu prostaty v obou podskupinách pacientů (primobiopsie i rebiopsie). Jedná se o jednu z dobře známých nevýhod systematicky TRUS biopsie, která se v naprosté většině případů provádí náhodně bez cílení na nádorová ložiska (11).

Ačkoli některé studie neprokázaly signifikantní přínos softwarové fúze oproti kognitivní fúzi (12),



Graf 1. Statisticky signifikantní rozdíl mezi frekvencí detekce systematické biopsie a kombinace systematické biopsie a MRI/TRUS fúzní cílené biopsie ve skupině rebiopsií ($p = 0,047$)

Graph 1. The statically significant difference of systematic biopsy against targeted and systematic biopsy in the repeated biopsy group in detection of clinically significant prostate cancer ($P = 0.047$)

přínos softwarové fúzní biopsie oproti kognitivní fúzní biopsii je patrný hlavně v případě menších a ventrálně uložených lézí (11, 12).

Dobré výsledky kognitivní fúzní biopsie jsou uváděny ve studiích, kde biopsie provádí radiolog s předchozími zkušenostmi se systematickou TRUS biopsií (13).

Softwarová fúze by měla vést ke zjednodušení a zpřesnění celého procesu cílení a měla by umožnit snadnější rozšíření MRI/TRUS fúzní cílené biopsie.

Jednoduchost užití a dobré výsledky naváděcího systému použitého v naší studii byl rovněž popsán v dalších publikacích (14).

Recentně lze zaznamenat dva trendy, jak dále rozšířit užití MRI a cílené biopsie v klinické praxi:

- prvním je užití mpMRI a cílené biopsie ve všech podskupinách pacientů, včetně pacientů bez předchozí biopsie (15)
- dalším je myšlenka vynechání systematické biopsie po MRI cílené biopsii, která by mohla snížit záchyt klinicky nesignifikančního karcinomu prostaty (16)

Naše výsledky v souladu s dalšími studiemi ukazují, že v současnosti by tyto kroky vedly k nárůstu ekonomických nákladů bez adekvátního diagnostického přínosu (17).

ZÁVĚR

Systematická biopsie prostaty dosahuje statisticky signifikantně vyššího zachytu nesignifikančního karcinomu prostaty než MRI/TRUS fúzní cílená biopsie prostaty jak ve skupině primobiopsií, tak ve skupině rebiopsií.

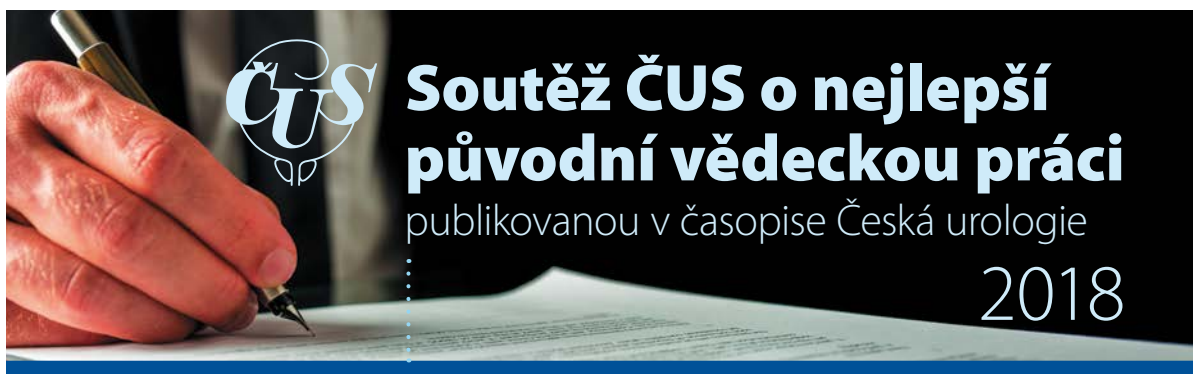
Statisticky signifikantního zlepšení frekvence detekce signifikantního karcinomu prostaty bylo dosaženo kombinací MRI/TRUS fúzní cílené biopsie a systematické biopsie pouze ve skupině rebiopsií.

Podpořeno Agenturou pro zdravotnický výzkum MZČR, číslo projektu 15-27047 A.

LITERATURA

1. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol.* 2006; 50(3): 498–505.
2. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006; 175(5): 1605–1612.
3. Zaytoun OM, Stephenson AJ, Fareed K, et al. When serial prostate biopsy is recommended: most cancers detected are clinically insignificant. *BJU Int.* 2012; 110(7): 987–992.
4. Futterer 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(6): 1045–1053.
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2017; 71(4): 618–629.
6. Kudláčková Š, Zátūra F, Tudos Z. Cílená biopsie prostaty pomocí magnetické rezonance – 1. část. *Urol. praxi* 2017; 18(2): 69–72.
7. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271(5): 368–374.
8. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; 313(4): 390–397.
9. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 68(3): 438–450.

10. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol.* 2014; 32(4): 847–858.
11. Wegelin O, van Melick HHE, et al. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: a systematic review of In-bore versus magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration. Is there a preferred technique? *Eur Urol.* 2017; 71(4): 517–531.
12. 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(2): 343–351.
13. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology.* 2013; 268(2): 461–469.
14. Jelidi A, Ohana M, Labani A, et al. Prostate cancer diagnosis: efficacy of a simple electromagnetic MRI-TRUS fusion method to target biopsies. *Eur J Radiol.* 2017; 86: 127–134.
15. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017; 389(10071): 815–822.
16. Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *Eur Urol.* 2016; 69(1): 149–156.
17. Cash H, Gunzel K, Maxeiner A, et al. Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure. *BJU Int.* 2016; 118(1): 35–43.



Soutěž ČUS



Všechny původní vědecké práce publikované v časopise Česká urologie v roce 2018 budou do soutěže zařazeny automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2019.

Následně budou výsledky zveřejněny v časopisu Česká urologie a na webových stránkách ČUS.