

# Kdy indikovat rebiopsii prostaty?

**MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU**

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Rebiopsie prostaty je indikována při trvalém zvýšení nebo nárůstu hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Mezi další indikace patří nižší poměr hladiny volného PSA k vázanému PSA nebo vyšší hodnota Prostate Health Index (phi). Mezi histologické parametry pro indikaci rebiopsie patří nález atypické maloacinarární proliferace (ASAP), high-grade prostatické intraepiteliální neoplazie (HG-PIN) ve třech a více vzorcích, malých atypických žlázek asociovaných s HG-PIN (PINATYP) nebo nález intraduktálního karcinomu. Multiparametrická rezonance prostaty se uplatňuje hlavně v opakované biopsii prostaty, protože může častěji zachytit signifikantní karcinom prostaty ve srovnání se standardní biopsií.

**Klíčová slova:** rebiopsie prostaty, atypická maloacinarární proliferace, high-grade prostatická intraepiteliální neoplazie prostaty, multiparametrická magnetická rezonance prostaty.

## Prostate rebiopsy: when should be performed?

Prostate rebiopsy is indicated in case of the permanently elevated or increasing level of prostate specific antigen (PSA). Other indications include low free to total PSA ratio or high Prostate Health Index (phi). Histological parameters for the indication of rebiopsy include atypical small acinar proliferation (ASAP), high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG-PIN) in more than two biopsy cores specimens, small atypical glands associated with HG-PIN (PINATYP) or intraductal carcinoma. Multi-parametric magnetic resonance imaging is used mainly in the repeat prostate biopsy because it can more often detect significant prostate cancer compared to standard biopsy.

**Key words:** prostate rebiopsy, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, multi-parametric magnetic resonance imaging of the prostate.

## Úvod

Histologické potvrzení je nezbytné pro stanovení diagnózy karcinomu prostaty (KP). Nejčastěji je KP zjištěn pomocí biopsie prostaty (BP) na základě zvýšené hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) nebo suspektního vyšetření per rektum (Digital Rectal Exam – DRE). Zatímco PSA má při hodnotě 4,0 ng/ml relativně vysokou specifitu (pouze 6,2 % mužů je označeno jako falešně pozitivní), senzitivita je velmi nízká (až 80 % KP není při této hodnotě v BP zachyceno) (1). Z výše uvedeného vyplývá, že první BP je často s negativním výsledkem a musí být dříve nebo později opakována. Základní indikace k rebiopsii prostaty vycházejí z doporučení Evropské urologické asociace (EAU) (2) a jsou uvedeny v tabulce 1.

## Biomarkery

Přetrvávající zvýšená hladina PSA nebo její další nárůst je nejčastější indikací k rebiopsii. Neexistuje jasné doporučení, při jaké hodnotě PSA je vhodné rebiopsii provést. Poměr volného PSA k vázanému PSA (free/total PSA – f/tPSA) využívá skutečnosti, že PSA produkované buňkami KP je ve vyšší míře vázáno na bílkoviny krevní plazmy. Starší, ale stále platná, studie Catalony et al. zhodnotila celkem 773 mužů, kteří podstoupili sextantovou biopsii prostaty s hodnotou PSA 4–10 ng/ml. Při hodnotě f/tPSA > 25 % byl KP zachycen u 8 % mužů, zatímco při poměru ≤ 10 % byla BP pozitivní v 55 % případů (3). Dříve oblíbená dlouhodobá léčba antibiotiky pro odlišení pacientů s elevací PSA při předpo-

kládané chronické prostatitidě by v současnosti již neměla být používána. V randomizovaných studiích byl záchyt KP stejný jak u léčených, tak přímo biopsovaných pacientů. Také dříve často aplikovaný tzv. finasteridový test vychází z faktu, že po cca 3–6 měsících léčby finasteridem klesá u benigní hyperplazie hodnota PSA na cca polovinu původní hodnoty. V jedné studii nebyl KP zachycen u žádného z deseti mužů, u kterých klesla hladina o ≥ 50 %, v případě poklesu PSA mezi 33 a 50 %, respektive méně než 33 %, byl KP zjištěn u 32 %, respektive 56 % pacientů (4). Izoforna volného PSA, [–2]proPSA, je zvýšeně exprimována v periferní zóně prostaty a nejvíce právě u KP. Prostate Health Index (phi) představuje bezrozměrnou veličinu, která vychází



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU, otakar.capoun@vfn.cz

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 6, 128 00 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2020; 21(3): 119–121

Článek přijat redakcí: 13. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2020

**Tab. 1.** Indikace k opakované biopsii prostaty (podle 2)

Indikace pro opakovanou biopsii prostaty	Pravděpodobnost záchytu KP (%)
Zvyšující se nebo trvale zvýšená hladina PSA	7–27 (35)*
Suspektní vyšetření per rektum	5–30
Atypická maloacinarární proliferace	31–40
HG-PIN (≥ 3 vzorky)	30
PINATYP	50
Intraduktální karcinom	90†
Pozitivní nález na mpMRI prostaty	21–100

KP – karcinom prostaty; PSA – prostatický specifický antigen; HG-PIN – high-grade prostatická intraepiteliální neoplazie; PINATYP – malé atypické žlázy asociované s HG-PIN; mpMRI – multiparametrická magnetická rezonance; \*při saturační biopsii prostaty (vlastní data); † – signifikantní KP

z rovnice  $([-2]proPSA/free\ PSA) \times \sqrt{total\ PSA}$ . Podle různých laboratoří je různě stanovena hodnota phi pro indikaci BP, na našem pracovišti je to  $\phi \geq 40$ . Schopnost predikce záchytu KP v biopsii je pro phi vyšší než pro PSA, fPSA nebo f/tPSA. Zdá se také, že phi lépe stanoví pravděpodobnost signifikantního KP (sKP) v biopsii (5). Otázkou zůstává možnost využití phi například u pacientů v aktivním sledování KP.

## Histopatologické nálezy

Atypická maloacinarární proliferace (Atypical Small-Acinar Proliferation – ASAP) je jedním z nejčastějších nálezů suspektních z KP. Nejedná se o prekancerózu, ale spíše o diagnostickou nejistotu, buď z důvodů kvantitativních nebo kvalitativních. Vyšetřující patolog popíše shluk malých žlázek, které nemohou být označeny za benigní ani maligní. Bazální membrána na některých místech chybí, ale ne v takové míře, aby nález splňoval definici KP. Nález ASAP je indikací k rebiopsii v odstupu 3–6 měsíců bez ohledu na další hodnoty PSA. Pravděpodobnost diagnózy KP v následné biopsii dosahuje 31–40 % (v ojedinělých souborech až 70%). V americké studii bylo hodnoceno celkem 1 450 biopsií, z nichž u 75 (5%) popsal patolog ASAP. Rebiopsii podstoupilo 49 pacientů, z nichž 15 (31 %) mělo zjištěný KP, 10 (20%) znovu ASAP a ostatní měli benigní nález. Pouze u tří (20%) mužů byl zachycen sKP (6). Na našem pracovišti podstoupilo v letech 2011–2016 rebiopsii prostaty celkem 936 mužů, z nichž 259 (27,7 %) mělo nejmeně v jedné z předchozích biopsií záchyt ASAP. Karcinom byl v následné BP popsán u 37,8% pacientů, z nichž 38,8 % mělo sKP.

High-grade prostatická intraepiteliální neoplazie (HG-PIN) je na rozdíl od ASAP považována za prekancerózu. Jedná se o intraluminální proliferaci buněk s cytologickými atypemi. Podle mikroskopického vzhledu popisujeme celkem čtyři varianty růstu: trsovité, mikropapilární, kribriformní a ploché. Fakt, že se jedná o prekancerózu, dokládá skutečnost, že HG-PIN je zachycena v okolí 80–100 % KP v preparátech z radikální prostatektomie. Od KP odliší patolog HG-PIN pomocí pozitivního barvení bazálních buněk vysokomolekulárními cytoke-  
ratiny. Kanadská studie hodnotila celkem 12 304 primobiopsií prostaty během osmiletého období. U celkem 564 pacientů byla popsána HG-PIN a v následné BP byl KP zachycen u 27,5 % z nich. V nejvyšším riziku následné diagnózy KP byli pacienti s nálezem HG-PIN ve třech a více vzorcích primobiopsie (7). V našem souboru mělo celkem 25 (2,7 %) pacientů nález HG-PIN v předchozí biopsii. Pouze u čtyř mužů byl v následné BP zachycen KP, pouze u jednoho se pak jednalo o sKP.

Low-grade PIN je v současnosti popisována spíše výjimečně a při absenci jiných nepříznivých parametrů není indikací k časné rebiopsii.

Malé atypické žlázy s HG-PIN (PINATYP) představují hraniční nález s KP. Podobně jako u ASAP jde o diagnostický problém, který souvisí se zpracováním vzorku, např. zda se nejedná o tangenciální řez některé z nádorových žlázek. Vyšší riziko záchytu KP v další biopsii představuje příliš mnoho PINATYP nebo je-li více vzdálena od současně popisované HG-PIN. Patologové v ČR PINATYP vůbec nepopisují, je tedy málo pravděpodobné, že bychom se s tímto nálezem setkali. Pravděpodobnost KP v další BP nicméně dosahuje až 45 %, naprostá většina nálezů není klinicky signifikantních (87 %) (8).

Intraduktální KP je na rozdíl od výše zmíněných nálezů jasně pozitivní nález, ale jedná se o tzv. in situ karcinom, tedy maligní buňky pouze rozšiřují lumen žlázek a lem bazálních buněk je zachován. Podle vzhledu je popisován denzní, kribriformní nebo mikropapilární růst. Je známo, že při výskytu intraduktálního KP je po radikálním výkonu vyšší pravděpodobnost relapsu onemocnění, kratší přežití bez progresu nebo vyšší riziko úmrtí na KP (9). Je tedy otázkou, zda je intraduktální KP indikací k rebiopsii nebo přímo k radikální léčbě.

## Multiparametrická rezonance prostaty

Vyšetření prostaty pomocí multiparametrické magnetické rezonance (mpMRI) zahrnuje anatomické zobrazení (T2 vážené sekvence), difúzní vážené zobrazení (Diffusion Weighted Imaging – DWI) a dynamické kontrastní zobrazení (Dynamic Contrast Enhancement – DCE) po podání gadolinia i.v. Suspektní ložiska jsou hodnocena podle Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) v pěti stupních, první dva jsou považovány za benigní léze, stupeň tři je nejasný a stupně čtyři a pět jsou vysoce suspektní ze sKP (Gleasonovo skóre [GS]  $\geq 3+4$ , Grade Group  $\geq 2$ ). V případě opakované BP je senzitivita, respektive negativní prediktivní hodnota mpMRI relativně vysoká (80,6–97,1 %, respektive 83,3–91,4%). Negativní mpMRI tak spíše vylučuje přítomnost sKP v následné BP. Specifita je ale nízká (21,9–68,5 %) a závisí na tom, zda jsou bioptována už ložiska PI-RADS = 3 nebo jen 4–5 (10). Obecně platí, že čím je ložisko na mpMRI větší a čím vyšší je PI-RADS, tím vyšší je pravděpodobnost sKP v biopsii z tohoto ložiska (až 100 % pro ložiska větší než 2 ml). Ve srovnání se standardní BP dokáže biopsie cílená na ložiska podle mpMRI (tzv. targeted biopsy) zachytit až o 44–64 % více sKP. Toto platí ale pouze pro opakovanou BP. Při primobiopsii je záchyt sKP v cílené BP pouze o 5–9 % vyšší (11). V doporučení EAU jsou komentovány tři prospektivní randomizované studie (PRECISION, MRI-FIRST, 4M), které hodnotily přínos mpMRI a cílené biopsie v primobiopsii ve srovnání se standardní BP (2). Prvně zmíněná byla velmi pozitivní pro cílenou biopsii, zatímco poslední dvě prokázaly pouze minimální přínos pro vyšší záchyt KP s GS  $\geq 3+4$ , Grade Group  $\geq 2$  (8–9 %).

Podle aktuálních důkazů je v roce 2020 silné doporučení EAU pro použití mpMRI prostaty před opakovanou BP a slabé doporučení před primobiopsií. Vzhledem k nízké specifitě (vysoké procento falešně pozitivních nálezů) nemůže mpMRI sloužit jako screeningové vyšetření, rezonanci tedy podstupují pouze muži v riziku z přítomnosti KP na základě jiných parametrů (např. elevace hladiny PSA). Silné doporučení stanovuje, že v případě pozitivního nálezu na mpMRI by měla být vždy provedena cílená BP ve spojitosti se standardní BP.

Článek byl podpořen projektem

MZ ČR RVO-VFN64165.

Autor prohlašuje, že má následující možný konflikt zájmů: Lektor Medkonsult, s. r. o.

## LITERATURA

1. Ankerst DP, Thompson IM. Sensitivity and specificity of prostate-specific antigen for prostate cancer detection with high rates of biopsy verification. *Arch Ital Urol Androl* 2006; 78(4): 125–129.
2. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5>. Přístup 8. 3. 2020.
3. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279(19): 1542–1547.
4. Kaplan SA, Ghafar MA, Volpe MA, et al. PSA response to finasteride challenge in men with a serum PSA greater than 4 ng/ml and previous negative prostate biopsy: preliminary study. *Urology* 2002; 60(3): 464–468.
5. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185(5): 1650–1655.
6. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol* 2017; 24(2): 8714–8720.
7. Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009; 182(2): 485–490.
8. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001; 32(4): 389–395.
9. Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 2014; 74(6): 680–687.
10. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, et al. The PICTURE study: diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. *Br J Cancer* 2017; 116(9): 1159–1165.
11. Drost FH, Osses D, Nieboer D, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(1): 78–94.