

Biomarkery nádorových ochorení prostaty a ich korelácia s multiparametrickým MRI vyšetrením

Dávid Kocan, Pavol Janega

Ústav patologickej anatómie LF UK a UN Bratislava

Cieľom tohto systematického prehľadu je vyhodnotiť vzájomné postavenie mpMRI a nových biomarkerov v diagnostike nádorov prostaty (PCa). V súčasnosti používané markery nádorov prostaty nevykazujú dostatočnú špecifickosť a senzitivitu pri stanovení diagnózy. Na druhej strane „boom“ v podobe nových biomarkerov spravil skrining a surveillance komplikovanejšími. Práve multiparametrické MRI (mpMRI) a PIRADS 2.1. prinášajú významný benefit pri hodnotení PCa. Nové biomarkery v kombinácii s mpMRI ako diagnostický algoritmus umožňuje spresniť potrebu bioptického vyšetrenia pri klinicky významnom ochorení. Individualizuje sa tak ďalší terapeutický manažment u pacienta.

Kľúčové slová: nádory prostaty, biomarkery, multiparametrické MRI

Prostate cancer biomarkers and their correlation with multiparametric MRI examination

This systematic review aims to evaluate the mutual position of multiparametric MRI (mpMRI) and novel biomarkers in prostate cancer (PCa) diagnosis. Recently used biomarkers do not report sufficient specificity and sensitivity for the diagnosis. On the other hand „boom“ of novel biomarkers has complicated screening and surveillance. MpMRI with PIRADS 2.1 brings significant benefits to PCa diagnostic process. Novel biomarkers in combination with mpMRI could make the diagnostic process more accurate if a biopsy is necessary for aggressive PCa forms. It personalises further therapeutic patient management.

Keywords: prostate cancer, biomarkers, multiparametric MRI

NewsLab, 2023; roč. 14 (2): 137-140

Úvod

Nádory prostaty (PCa) predstavujú významnú skupinu onkologických ochorení u mužov. Incidencia a mortalita narastá vzhľadom na predlžujúcu sa strednú dĺžku života populácie. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie len v roku 2020 pribudlo v európskom regióne celkovo 473 344 nových prípadov tohto nádorového ochorenia⁽¹⁾.

Postavenie MRI v diagnostickom procese PCa

Podľa štandardizovaných postupov National Comprehensive Cancer Network (NCCN) je mpMRI požívaná pre staging a charakterizáciu PCa. Služi tiež na lepšiu stratifikáciu rizika u pacientov s PCa (Grade Group ≥ 2) a detekcie extrakapsulárneho šírenia (T staging) mpMRI v porovnaní s CT modalitou. Odporúčania Európskej urologickej asociácie (EAU) vyžadujú použitie mpMRI pred biopsiou prostaty u predtým neliečených pacientov t. č. so suspektným PCa^(2,3).

Nové biomarkery s diagnostickým algoritmom využitia MRI

Biomarkery a mpMRI sú sľubným nástrojom pre diagnostiku, prognózu a monitoring PCa. Napriek vysokej senzitivite mpMRI v detekcii high-grade PCa táto modalita má aj viaceré nevýhody – nízku špecifickosť, vysokú cenu a náročnosť na vybavenie, samozrejme, aj odborné požiadavky na samotného examinátora. Doterajšie výskumy sa zameriavajú na porovnanie biomarkerov s mpMRI a ich prípadnú vzájomnú komplementaritu⁽⁴⁾. Podrobnejší prehľad uvádza **tabuľka 1**.

Budúcnosť postavenia magnetickej rezonancie v skriningu PCa

Viaceré práce sa zaoberajú hodnotením realizovateľnosti tzv. MRI-only skriningu a hodnotia, či takýto prístup dokáže nahradiť testovanie PSA. Predbežné výsledky jednotlivých prác takúto tézu potvrdzujú, hoci absentuje dlhodobý horizont testovania. Zároveň existujú limitácie a prekážky pre implementáciu takéhoto MRI skriningu – dostupnosť, nákladová efektívnosť, kvalitatívny rozdiel medzi realizáciou MRI vyšetrenia a jeho interpretáciou⁽⁵⁾.

Štúdie venované „MRI only“ prístupu v skriningu

PRECISION štúdia

Ide o multicentrickú randomizovanú štúdiu, ktorá prezentuje nadradenosť MRI cielenej biopsie pred štandardnou transrektálnou. Výsledky štúdie ďalej dokazujú, že výťažnosť MRI cielenej biopsie je závislá od samotnej kvality vyšetrenia, kde však absentuje skórovací systém na jej hodnotenie. Táto štúdia zavádza skórovací systém Prostate Imaging Quality (PI-QUAL). Obsahuje škálu od 1 do 5, kde 1 znamená, že žiadaná MRI sekvencia nie je v diagnostickej kvalite, a 5 znamená, že, naopak, každá zo sekvencií je v optimálnej diagnostickej kvalite. Celkovo 58 z 252 (23 %) mpMRI vyšetrení bolo náhodne vybraných na vyhodnotenie dvoma skúsenými rádiológmi. Kvalita hodnotených mpMRI bola v požadovanej diagnostickej kvalite (PI-QUAL ≥ 3) v prípade 55 (95 %) vyšetrení a 35 vyšetrení (60 %) bolo v optimálnej kvalite (PI-QUAL ≥ 4)⁽⁶⁾.

Tabuľka 1. Nové biomarkery a ich postavenie voči multiparametrickému MRI

Názov	Vzorka	Biopsia (iniciálna, opakovaná)	Postavenie voči mpMRI
PHI	krvné sérum	iniciálna, opakovaná	zvyšuje presnosť predikcie klinicky významného PCa a redukuje počet nevyhnutných biopsií, podľa PRIM štúdie je nezávislý prediktívny faktor pozitívneho MRI nálezu
4KScore	krvné sérum	iniciálna, opakovaná	vzájomná korelácia zlepšuje prognostický odhad agresívnej formy PCa, redukuje počet nevyhnutných biopsií
STHLM3	krvné sérum	iniciálna	lepšia stratifikácia pacientov na cieľnú biopsiu po predchádzajúcom mpMRI (42 % redukcia počtu biopsií)
Progens PCA3	moč	opakovaná	vysoké PCA3 skóre v kombinácii s mpMRI zvyšuje negatívnu prediktívnu hodnotu na 95 %
SelectMDX	moč	opakovaná	vzájomná korelácia a lepšia stratifikácia pacientov s léziami PIRADS 3 a 4 a PIRADS 4 a 5
MiPS	moč	iniciálna, opakovaná	t. č. bez vyhodnotenia vzájomnej korelácie
ConfirmMDx	tkanivo	opakovaná	negatívny ConfirmMDx dobre koreluje s negatívnym mpMRI vyšetrením
OncotypeDx	tkanivo	opakovaná	vzájomné komplementárne po predchádzajúcom pozitívnom biopsickom náleze
Prolaris	tkanivo	opakovaná	vzájomná kombinácia pomáha identifikácii agresívnych PCa s dôrazom na extrakapsulárne šírenie najmä low-grade lézií

Vlastné spracovanie podľa Saltman et al. a Tidd-Johnson et al.^(13,19)

PROCLARIX

Cieľom štúdie Proclarix je overenie nového biomarkera na identifikáciu klinicky významného ochorenia samostatne alebo v kombinácii s mpMRI. Do štúdie bolo zahrnutých celkovo 721 vzoriek mužov, ktorí absolvovali mpMRI nasledovanú biopsiou. Diagnostický význam takto kombinovanej metódy testovania v korelácií s biopsiou bol porovnávaný s dostupnými klinickými údajmi a kalkulátormi rizika. V prípade kombinácie oboch spomínaných metód Proclarix spoľahlivo predikuje klinicky významný PCa a vylučuje pacientov bez PCa alebo indolentné formy, tiež je redukovaný počet biopsií o vyše dve tretiny. Proclarix tiež spoľahlivo deteguje klinicky významný PCa u pacientov so skóre PI-RADS 3⁽⁷⁾.

IP1 PROSTAGRAM

IP1-PROSTAGRAM bola prospektívna štúdia s kohortou 408 mužov vo veku 50 – 69 rokov, realizovaná v období od októbra 2018 do mája 2019. Cieľom bolo vyhodnotenie stratégie testovania PCa kombináciou PSA a MRI. Pacienti absolvovali odber PSA, MRI a transrektálnu ultrasonografiu. V prípade pozitívneho nálezu bola realizovaná 12-vzorková systematická biopsia. Z výsledkov vyplýva, že existuje vzájomný vzťah medzi znížením počtu biopsií a zachovaním detekcie ochorenia v štádiu grade 2. Rameno štúdie s MRI vyšetrením u pacientov s hladinou PSA nad 1 ng/ml je vhodnou skriningovou stratégiou, ktorá však vyžaduje ďalšie overenie⁽⁸⁾.

Štúdia reIMAGINE

reIMAGINE skriningová štúdia PCa je prebiehajúcou prospektívnou single-centre štúdiou. Mužov vo veku 50 – 75 rokov bez predošlej anamnézy identifikovali praktickí lekári, náhodne boli pozývaní na MRI vyšetrenie a odber PSA. V troch fázach bolo do štúdie v rokoch 2019 a 2020 zahrnutých celkovo 1 066 pacientov. Štúdia si kládla za cieľ vyhodnotiť prijateľnosť skriningu PCa na báze MRI a vyhodnotenia prevalencie nádorového ochorenia, ďalej tiež v dlhodobom horizonte zhodnotiť molekulárne determinanty progresie ochorenia⁽⁹⁾.

STOCKHOLM 3

Model STHLM3 pozostáva z kombinácie sérových biomarkerov (free PSA, PSA, intact PSA), MSMB (microsemino-

protein beta), MIC1 (macrophage inhibitory cytokine-1), hk2, genetického polymorfizmu (232 SNPs) a klinických údajov ako vek, predchádzajúce biopsie alebo predchádzajúce vyšetrenia prostaty. V období rokov 2012 až 2015 absolvovalo 59 149 pacientov vo veku medzi 50 – 69 test PSA a S3M. Realizácia MRI a S3M s rizikom na úrovni nad 10 % redukuje počet MRI a biopsií prostaty o 38 %. Zároveň platí, že S3M-MRI predikčný model je nadradený v predikcii International Society of Urological pathology (ISUP) grade > 2 PCa ako samostatne použitý S3M model alebo samostatné MRI. Tento test bol validovaný na kohorte 60 000 mužov a preukazuje spoľahlivé výsledky v odlíšení indolentných a klinicky významných ochorení a zároveň je nadradený testovaniu PSA. Zároveň platí, že je klinicky dostupný iba v severských štátoch (Dánsko, Nórsko, Švédsko a Fínsko)⁽¹⁰⁾.

MVP štúdia

Cieľom štúdie Nam a kol. bolo porovnať úroveň detekcie PCa medzi pacientmi s odberom sérového PSA a magnetickou rezonanciou v rámci skriningu PCa. Táto randomizovaná štúdia bola realizovaná na vzorke 525 pacientov starších ako 50 rokov, bez predchádzajúceho PSA skriningu a biopsie (266 pacientov v skupine PSA, 248 pacientov v skupine MRI). Pacienti podstúpili biopsiu, ak hodnota PSA bola $\geq 2,6$ ng/ml (PSA skupina) alebo ak hodnota lézie podľa PIRADS skóre bola 4 a 5 (MRI skupina). V skupine PSA 48 pacientov malo zvýšené PSA a 28 (58 %) absolvovalo biopsiu prostaty. V skupine MRI bolo 25 pacientov so skóre PIRADS 4 alebo 5 a 24 (96 %) absolvovalo biopsiu. Počet pozitívnych prípadov bol v skupine PSA 29 % (8 z 28) vs 63 % (15 z 24) v MRI skupine, teda vyšší počet zachytených klinicky významných foriem ochorenia (73 % vs 50 %). Platí teda, že MRI prostaty je samostatne figurujúci skriningový nástroj, ktorý zároveň redukuje početnosť biopsií prostaty⁽¹¹⁾.

MRI surveillance

Prospektívna štúdia zahrnujúca 172 mužov si kládla za cieľ vyhodnotiť strednodobé výsledky aktívneho surveillance s využitím série MRI vyšetrení nahradzujúcich konfirmačnú biopsiu. Do súboru boli zahrnutí muži s PCa, Gleason 3 + 3 = 6 alebo Gleason 3 + 4 = 7. Pacienti absolvovali prvotné MRI a iniciálnu systémovú/cieľnú biopsiu a následne MRI vyšet-

renie v prvom, druhom a treťom roku po biopsii, v korelácii s PSAD. Senzitivita, špecificita, pozitívna a negatívna prediktívna hodnota MRI pre klinicky významné ochorenie predstavovala 57 % (82 %, 50 %, a 86 %). Významnými prediktormi pre progresiu ochorenia sú teda mpMRI aj PSAD. Výsledky poukazujú na to, že je možné vynechať konfirmačnú biopsiu v intervale jedného roka počas aktívneho sledovania, ak bolo predtým realizované iniciálne MRI vyšetrenie v kombinácii so systémovou a cieleňou biopsiou. V intervale troch rokov sa však odporúča systémová biopsia pre výskyt v MRI zobrazení nedetegovaných tumorov⁽¹²⁾.

Platí, že mpMRI prostaty je nástrojom detekcie/vylúčenia klinicky významného nádorového ochorenia s potenciálnou potrebou následnej biopsie. V prípade absencie suspektných lézií je viac než 90 % pravdepodobnosť vylúčenia high-risk PCa. Z uvedeného vyplýva, že mpMRI znižuje počet nepotrebných biopsií a pri pozitívnych nálezoch zároveň znižuje počet nadhodnotených indolentných foriem ochorenia. Redukuje sa tak celkový počet vyšetovaných vzoriek.

Diskusia

Limitácie a budúce perspektívy nových biomarkerov a mpMRI

V práci Saltman a kol. skúmali vplyv mpMRI a deviatich odlišných biomarkerov v diagnostike a hodnotení PCa. Rozčlenili ich do troch samostatných kategórií: testy pre pacientov bez predchádzajúcej biopsie (Prostate Health Index, Mi Prostate Score, 4 K Score), testy pre pacientov po predchádzajúcej negatívnej biopsii (ConfirmMDx, ProgenSA PCA3) a pacientov v aktívnom sledovaní (OncotypeDx, Prolaris, Decipher). Dáta získané pre jednotlivé testy nie sú aktuálne dostatočné na to, aby bol jednoznačne definovaný synergický efekt mpMRI a nových biomarkerov pre diagnostiku a terapeutický manažment PCa⁽¹³⁾.

Samostatným aspektom mpMRI je presnosť interpretácie nálezov z rezonancií dostatočne kvalifikovaným rádiológom. Gaur a kol. v multicentrickej štúdií preukázali zvýšenie špecificity MRI nálezov pri detekcii v PIRADS skóre lézií na báze umelej inteligencie (AI). Najvýraznejší prínos sa ukázal pri léziách z tranzitórnej zóny, kde senzitivita s využitím AI dosiahla úroveň 83,8 % v porovnaní bez jej využitia – 66,9 %⁽¹⁴⁾.

Podľa práce Lomas a kol. AI bude čoraz častejšie využívaná ako komplementárna technológia v rámci interpretácie MRI nálezov prostaty. Samotná AI ako aj machine learning budú nápomocné v rámci presnejšej diagnostiky PCa. Recentne publikované práce preukazujú sľubné výsledky v rámci pozitívnej predikcie ochorenia v jednotlivých výskumných modeloch v porovnaní s doterajšími metodikami⁽¹⁵⁾.

Práca Suarez-Ibarrola rozoberá problematiku machine learning-u (ML) v diagnostike o. i. karcinómu obličky a močového mechúra, pričom prínos ML spočíva vo vzájomnom lepšom odlíšení benígnych a malígnych foriem nádorových ochorení obličky. V prípade karcinómov močového mechúra je prínosom pri diferenciacii low- a high-grade tumorov⁽¹⁶⁾.

Pokročilé MRI zobrazovanie s využitím difúzne váženého zobrazenia (DWI) a dynamického vyšetrenia kumulácie kontrastnej látky (DCE) hrajú zásadnú rolu v diagnostike nádorových ochorení maternice s dôrazom na invázny rast do myometria a cervixu. Práve kombinácia MRI techník s AI výrazne zlepšuje case-management uterinných malignít a zlepšuje výsledný efekt liečby⁽¹⁷⁾.

Štúdia realizovaná Feliciani a kol. o potenciálnej úlohe rádiomických biomarkerov na báze MRI v charakteristike testikulárných lézií poukazuje na užitočnosť MRI zobrazenia skróta v diagnostike nádorových ochorení semenníkov. Umožňuje vzájomné odlíšenie nádorov zo zárodočných buniek od negerminatívnych a seminómov od ostatných histologických skupín⁽¹⁸⁾.

Záver

Z doterajších publikovaných prác vyplýva, že na určenie vzájomného vplyvu mpMRI a nových biomarkerov na diagnostiku a klinický manažment PCa je potrebné ďalšie skúmanie. Platí však, že takýto nový diagnostický algoritmus umožňuje spresniť identifikáciu potreby bioptického vyšetrenia u klinicky významného ochorenia a prispôbiť terapeutický manažment. Biomarkery, klinické a histopatologické črty budú navzájom komplementárne pre výber pacientov pre mpMRI a eventuálnu biopsiu. O aktuálnosti implementácie nových diagnostických algoritmov svedčí aj fakt, že podľa databázy ClinicalTrials.gov v súčasnosti prebieha vyše 96 štúdií, ktoré sú v štádiu nábory pacientov na ďalšie overenie nových biomarkerov v klinickej praxi.

PCa diagnostika a prognostický odhad budú závisieť od panelu biomarkerov. Docieli sa tak lepšie odlíšenie medzi agresívnou a neagresívnou formou PCa a spresní diagnostika klinicky významného PCa. Kľúčovou zostáva v diagnostike interpretácia mpMRI nálezov kvalifikovanými rádiológmi, pričom do procesu hodnotenia nálezov bude perspektívne pre zvýšenie senzitivity a hlavne špecificity nálezov vstupovať umelá inteligencia a machine learning.

Podakovanie

Tento článok vznikol s podporou projektu VEGA 1/0684/21 „Prognostický význam zmien inervácie pri hyperplázii a neoplázii prostaty“.

LITERATÚRA

1. Cancer today. Accessed August 2, 2023. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023 in: Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 20 Issue 12 (2022). Accessed July 31, 2023. <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/12/article-p1288.xml>
3. Professionals SO. EAU Guidelines: Prostate Cancer. Uroweb. Accessed February 3, 2022. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

4. Matuszczak M, Schalken JA, Salagierski M. Prostate Cancer Liquid Biopsy Biomarkers' Clinical Utility in Diagnosis and Prognosis. *Cancers*. 2021; 13(13). doi: 10.3390/cancers13133373
5. Würnschimmel C, Chandrasekar T, Hahn L, et al. MRI as a screening tool for prostate cancer: current evidence and future challenges. *World J Urol*. 2023; 41(4): 921-928. doi: 10.1007/s00345-022-03947-y
6. Giganti F, Allen C, Emberton M, et al. Prostate Imaging Quality (PI-QUAL): A New Quality Control Scoring System for Multiparametric Mag-

- netic Resonance Imaging of the Prostate from the PRECISION trial. *Eur Urol Oncol.* 2020; 3(5): 615-619. doi: 10.1016/j.euo.2020.06.007
7. Morote J, Pye H, Campistol M, et al. Accurate diagnosis of prostate cancer by combining Proclarix with magnetic resonance imaging. *BJU Int.* 2023; 132(2): 188-195. doi: 10.1111/bju.15998
8. Eldred-Evans D, Tam H, Sokhi H, et al. An Evaluation of Screening Pathways Using a Combination of Magnetic Resonance Imaging and Prostate-specific Antigen: Results from the IP1-PROSTAGRAM Study. *Eur Urol Oncol.* 2023; 6(3): 295-302. doi: 10.1016/j.euo.2023.03.009
9. Marsden T, Lomas DJ, McCartan N, et al. ReIMAGINE Prostate Cancer Screening Study: protocol for a single-centre feasibility study inviting men for prostate cancer screening using MRI. *BMJ Open.* 2021; 11(9): e048144. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048144
10. Munteanu VC, Munteanu RA, Gulei D, et al. PSA Based Biomarkers, Imagistic Techniques and Combined Tests for a Better Diagnostic of Localized Prostate Cancer. *Diagnostics.* 2020; 10(10): 806. doi: 10.3390/diagnostics10100806
11. Nam R, Patel C, Milot L, et al. Prostate MRI versus PSA screening for prostate cancer detection (the MVP Study): a randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2022; 12(11): e059482. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059482
12. Doan P, Scheltema MJ, Amin A, et al. Final Analysis of the Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance Trial. *J Urol.* 2022; 208(5): 1028-1036. doi: 10.1097/JU.0000000000002885
13. Saltman A, Zegar J, Haj-Hamed M, et al. Prostate cancer biomarkers and multiparametric MRI: is there a role for both in prostate cancer management? *Ther Adv Urol.* 2021; 13: 1756287221997186. doi: 10.1177/1756287221997186
14. Tătaru OS, Vartolomei MD, Rassweiler JJ, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Prostate Cancer Patient Management—Current Trends and Future Perspectives. *Diagnostics.* 2021; 11(2): 354. doi: 10.3390/diagnostics11020354
15. Lomas DJ, Ahmed HU. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17(6): 372-381. doi: 10.1038/s41571-020-0332-z
16. Suarez-Ibarrola R, Hein S, Reis G, et al. Current and future applications of machine and deep learning in urology: a review of the literature on urolithiasis, renal cell carcinoma, and bladder and prostate cancer. *World J Urol.* 2020; 38(10): 2329-2347. doi: 10.1007/s00345-019-03000-5
17. Huang YT, Huang YL, Ng KK, Lin G. Current Status of Magnetic Resonance Imaging in Patients with Malignant Uterine Neoplasms: A Review. *Korean J Radiol.* 2019; 20(1): 18-33. doi: 10.3348/kjr.2018.0090
18. Feliciani G, Mellini L, Carnevale A, et al. The potential role of MR based radiomic biomarkers in the characterization of focal testicular lesions. *Sci Rep.* 2021; 11: 3456. doi: 10.1038/s41598-021-83023-4
19. Tidd-Johnson A, Sebastian SA, Co EL, et al. Prostate cancer screening: Continued controversies and novel biomarker advancements. *Curr Urol.* 2022; 16(4): 197-206. doi: 10.1097/CU9.000000000000145

MUDr. Dávid Kocan

Ústav patologickej anatómie LF UK a UN Bratislava
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
e-mail:davidkocan93@gmail.com