

MRI-US 融合画像ガイド下前立腺生検における癌検出率の検討

與座 直利, 中澤 龍斗, 西 智弘, 塚田 光
白井 大介, 安達 裕之, 山田 龍治, 松村かおり
岩田 鉄平, 薄場 渉, 相田紘一朗, 早川 望
佐々木秀郎, 菊地 栄次

聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科学

EARLY EXPERIENCE WITH MRI-ULTRASOUND FUSION-
GUIDED PROSTATE BIOPSY IN OUR INSTITUTION

Naoto YOZA, Ryuto NAKAZAWA, Tomohiro NISHI, Hikaru TSUKADA,
Daisuke SHIRAI, Hiroyuki ADACHI, Ryuji YAMADA, Kaori MATSUMURA,
Teppei IWATA, Wataru USUBA, Kouichirou AIDA, Nozomi HAYAKAWA,
Hideo SASAKI and Eiji KIKUCHI

The Department of Urology, St Marianna University School of Medicine

A total of 100 patients were retrospectively analyzed with magnetic resonance imaging-ultrasonography (MRI-US) fusion biopsy(KOELIS, TRINITY®) at our institution between October 2019 and May 2020. The median patient age was 71 years, median prostate specific antigen (PSA) level was 7.4 ng/ml, and median PSA-density was 0.183 mg/ml. Sixty-one of the patients were positive for cancer; 14 of them were positive by targeted biopsy only, 9 were positive by systematic biopsy only, and 38 were positive by both. Clinically significant prostate cancer (CPSC; Gleason Score $\geq 3+4$ and % core $\geq 50\%$) was detected by target biopsies in 46 patients and by systematic biopsies in 33 patients. The positive core detection rate for CPSC was 32.5% for targeted biopsies and 7.0% for systematic biopsies($P < 0.0001$), with a significantly higher rate for targeted biopsies. These results indicate that in MRI-US fusion biopsy, targeted biopsy has a higher detection rate for cancer and a significantly higher detection rate for clinically significant prostate cancer compared with systematic biopsy.

(Hinyokika Kiyo 68 : 291-294, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_9_291)

Key words : Prostate cancer, Multi-parametric MRI, fusion biopsy

結 言

2010年度版前立腺癌取扱い規約¹⁾, 前立腺癌診療ガイドライン2016年版²⁾において, 前立腺系統生検では標準的6カ所に加え, その外側領域を2~4カ所追加採取する計10~12カ所の生検法が推奨されている³⁾. このような多カ所の組織穿刺, 採取を行う理由として, 超音波画像における前立腺癌病変の描出感度, 特異度がともに低いことが原因として挙げられる. 当施設の, 早期前立腺癌を疑う症例に対する10カ所の系統生検の癌検出率は38.5%にとどまっていた⁴⁾. そのため, 2019年10月から KOELIS 社の Trinity® による MRI-US 融合画像ガイド下前立腺生検 (MRI-US 融合生検) を導入した. 今回われわれは, この MRI-US 融合生検の系統生検, 標的生検の導入期の成績を後方視的に解析し考察した.

対 象 と 方 法

2019年12月から2020年5月までに前立腺癌疑いにて

MRI を撮影され, PI-RADS ver2.1 の総合判定が PI-RADS スコア 2 以上の前立腺癌を疑う症例で, 診療上同意が得られたものを対象とした. 但し, PI-RADS スコア 2 の対象者は監視療法中, 前立腺肥大症に対する手術前の癌精査, 患者が生検を強く希望された症例のみとした. 転移性前立腺癌, 麻酔管理が困難な症例は除外とし, MRI-US 融合生検を施行した症例は合計100例であった.

Multi-parametric MRI (mpMRI) 撮 像 条 件 は, 3.0T, 2D にて Axial 画像を構成しスライス厚は 3 mm とした. 造影剤に禁忌がない症例は全例造影 MRI を施行した.

mpMRI 読影方法は, 当院の放射線科読影医 3 名が PI-RADS ver2.1 に基づき診断を行った. 診断に用いる画像は T2 強調画像, 拡散強調画像・ADC map, 造影ダイナミック画像を用いた.

生検方法は, 事前に撮像された MRI 画像をもとに前立腺の立体構成と標的部位を設定した. 生検は腰椎麻酔下経会陰的アプローチで行い, 3D 超音波プロ

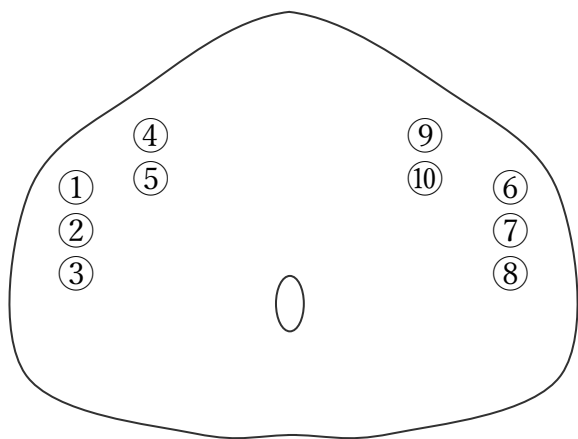


Fig. Schema of transperineal systematic prostate biopsy.

ブで前立腺の立体構成をスキャンし MRI 画像と融合させ標的部位の穿刺生検を行った。系統生検は前立腺辺縁領域を左右3カ所と移行領域2カ所の計10カ所を基本とし標的病変が重なる部分は適宜系統生検部位をずらした (Fig.)。標的生検は1標的領域に対し病変のサイズに合わせて2~5カ所生検を施行した。

検討項目として、患者背景、PI-RADS スコア別の癌陽性コア検出率、系統生検と標的生検の癌陽性率、癌陽性コア検出率、生検コア癌占拠率を比較した。さらに臨床的意義のある癌 (Clinically Significant Prostate Cancer: CSPC) をグリソンスコア3+4点以上、コア癌占拠率50%以上のどちらか一方もしくは両方の条件を認めたものと定義し、系統生検と標的生検でのCSPCの癌陽性コア検出率に対して比較を行った。

系統生検群ならびに標的生検群の2群間の陽性率、検出率の差の検定にはカイ二乗検定を用い、占拠率の平均の差の比較には Wilcoxon 順位和検定を用いた。有意水準は5%とした。統計解析には JMP ver13 (SAS Japan) を用いた。なお本研究は聖マリアンナ医科大学の生命倫理会で承認を得て行われた (承認番号第4099号)。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は71歳であり、PSA 値の中央値は7.4 ng/ml であった。前立腺体積、PSAD の中央値は42.7 ml, 0.183 mg/ml/ml であった。100症例のうち前立腺癌陽性であった症例は61症例であった。PI-RADS スコア別の生検コア陽性率はPI-RADS スコア2で23.1%, スコア3で25.0%, スコア4で60%, スコア5で75.0%であった。術後合併症は、膀胱内還流を必要とする血尿が4例、急性前立腺炎が2例、尿閉が1例であった。

癌陽性61症例中、標的生検のみ陽性であった症例は15症例 (24.6%) で系統生検のみ陽性であった症例は9症例 (14.8%) であった。系統生検のみ癌陽性だっ

Table 1. Patient and lesion characteristic

Patient characteristics (n = 100)	
Mean age, years (95% CI)	71.4 (70.0–72.8)
Median PSA level, ng/ml (IQR)	7.4 (5.5–11.7)
Median prostate volume, ml (IQR)	42.7 (28.9–54.1)
Median PSAD, mg/ml/ml (IQR)	0.183 (0.127–0.300)
Pathology result (%)	
Benign	39
Prostate cancer	61
Lesion characteristics (n = 138)	
Mean lesions on MRI (95% CI)	1.38 (1.3–1.4)
Lesion by PIRADS positive core rate (%)	
2	3/13 (23.1)
3	14/56 (25.0)
4	27/45 (60.0)
5	18/24 (75.0)
Post-operative complication (n = 7)	
Hematuria requiring bladder irrigation	4
Acute prostatitis	2
Urinary retention	1

CI, confidence interval; IQR, interquartile range.

Table 2. Percentage of clinically significant prostate cancer in total cores

	Target biopsy	Systematic biopsy	p value
Number of total cores	403	1,014	
Number of positive cores	166 (41.2)	119 (11.7)	<0.0001
Gleason ≥ 7 or % core ≥ 50 (CSPC)	131 (32.5)	71 (7.0)	<0.0001
Gleason ≥ 7 and % core ≥ 50	67 (16.6)	23 (2.3)	<0.0001
Gleason ≥ 7	115 (28.5)	69 (6.8)	<0.0001
% core ≥ 50	83 (20.6)	25 (2.5)	<0.0001
n (%)			

た9症例のうち、6症例はMRIで指摘出来ない部位からの癌検出であった。残りの3症例は標的部位近傍からの癌検出であった。標的、系統生検がどちらも陽性であった症例は38症例であった。また、CSPCの診断となった症例は、標的生検で46例 (46%)、系統生検で33例 (33%) であり、標的生検で有意に高かった ($P=0.042$)。

Table 2 に標的生検、系統生検の総生検本数に対する癌検出率、CSPCの割合を示す。標的生検では癌陽性検出率が41.2%, CSPCの割合が32.5%, 系統生検では癌検出率が11.7%, CSPCの割合が7.0%と標的生検で有意にCSPC検出率が高かった。

Table 3 に癌陽性コアにおけるCSPCの割合の結果を示す。癌陽性コアのうち、標的生検ではCSPCの割合は78.9%であった。対して、系統生検ではCSPCの割合は59.7%と有意に低く、特に% coreが50%以上であったものは標的生検で50.0%に対し、系統生検

Table 3. Percentage of clinically significant prostate cancer in positive cores

	Target biopsy (n=52)	Systematic biopsy (n=47)	p value
Gleason ≥ 7 or % core ≥ 50 (CSPC)	131 (78.9)	71 (59.7)	0.0004
Gleason ≥ 7 and % core ≥ 50	67 (40.4)	23 (19.3)	0.0002
Gleason ≥ 7	115 (69.3)	69 (58.0)	0.0493
% core ≥ 50	83 (50.0)	25 (21.0)	<0.0001
n (%)			

では21.0%であった。

考 察

従来の超音波ガイド下生検では検出率を上げるために生検回数や生検箇所を増やす工夫がなされてきたが、患者への負担を強いことともなり課題とされてきた³⁾。この問題を解決するため、超音波とMRI機器の進歩、コンピューターソフトウェアの進化によりMRI画像を用いた新たな方法として標的生検が開発された⁵⁾。この手法により高い精度でMRI画像と超音波画像の融合が可能となり、MRIで指摘された標的部分の組織採取能力が大幅に向上したとされる⁶⁾。実際の症例を提示すると、初回生検時PSA 4.6 ng/mlで、これまでに計3回前立腺生検を行ったがいずれも悪性所見はみられなかった。しかし、PSA 49.0 ng/mlまで上昇し、mpMRI施行し前立腺移行領域にPI-RADSスコア4の所見を認めたためMRI-US融合生検を行ったところ、標的生検4本中3本からGleason 4+3 (% core 90%)、1本からGleason 3+4 (% core 50%)が検出された。以上のように、複数回の系統生検で癌検出されなかったが、MRI-US融合生検により癌検出が確認できた症例を経験している。

今回の検討では、標的生検における癌陽性率は41.2%、対する系統生検では11.7%であった ($p < 0.0001$)。Shojiらは250症例に対し、標的生検に加えて12カ所の系統生検を行って検討しており、標的生検の癌検出率は42%、系統生検で8.3%であり今回の結果と同様であった⁷⁾。導入期から諸家と同等の生検成績を得られたのは、cognitive法のような生検術者の技量に左右されないコンピューターシステム、プログラムを活用したMRI-US融合生検の特徴であると考えられた。

標的生検に最も期待される事はCSPCの検出率の向上であるが、今回の検討では標的生検の総コア数に対するCSPCの率は32.5%、系統生検で7.0%と標的生検で高かった ($p < 0.0001$)。Shojiらは、250症例の標的生検の総コア数におけるCSPCの割合は36%、系統生検で2.1% ($P < 0.001$)と報告しており、他の

文献でも標的生検は系統生検よりCSPCの検出率が高いことを示している^{7,8)}。以上の結果からMRI-US融合生検の標的生検は生命予後に関わる前立腺癌への診断能は高いと考えられる。

一方で今回の検討における系統生検は、標的生検部分を避けているため、癌検出率は系統生検単独よりも低くなることが想定された。一般的な報告では、PI-RADSスコア3-5病変に対して、標的生検のみを行った群と通常の系統生検のみ行った群を比較したところ、標的生検群におけるCSPCの検出率は38%、系統生検群におけるCSPCの検出率は26%としており ($P = 0.005$)⁹⁾、その差異は今回の検討に比べ少なく見受けられ、われわれの行った系統生検には偏りがあると考えられた。

MRI-US融合生検時の系統生検の必要性について、今回の検討では系統生検のみ癌陽性となったのは9症例であったが、このうちGleason $\geq 3+4$ は4症例あり、さらにこのうち2症例はMRI画像で指摘されていた病変部位から離れており、画像検査で指摘出来ないものであった。よって、系統生検を省略することで少ないながらもCSPCを見逃す可能性があると考えられる。文献上でも、標的生検+系統生検が標的生検単独と比較しCSPCの検出率が高いとされる報告が散見され^{6,8,10)}、系統生検は必要と考える。

PI-RADSスコア3は良悪性の判定不能な所見であり、癌陽性コア検出率が低いことが課題となっている。Kimらは、PI-RADSスコア3についてはPSA density (PSAD) 0.18以上のもので陽性率があがると報告しており¹¹⁾、生検適応はPI-RADSスコアのみではなく、PSADなどの条件を加え再考する必要がある¹²⁾。今後、症例数が増えた際にはPI-RADSスコア3病変のみでの検討が必要と思われる。

MRI-US融合生検は診断率の向上のみならず、適切な治療選択への一助となると考えている。具体的には、低悪性度癌に対する監視療法症例の正確な病理診断である。監視療法を判断する条件項目には病期T分類とコア癌占拠率、グリソンスコアであるが、それらをより正確に診断し対象者を抽出できることで、監視療法中の欠点である予測外の癌進行の早期発見が期待される¹³⁾。また、前立腺全摘除術の術前にノモグラムを用いた完全摘除の予測を行うことがある。汎用されるノモグラムにはMSKCC preprostatectomy nomogramなどがあるが、近年このノモグラムにMRI-US融合生検の結果を組み込む事で予測精度が向上すると報告^{14,15)}もあり、症例数を積み重ねノモグラムの構築が必要である。

結 語

当院におけるMRI-US融合画像生検の導入期の成

績を報告した。臨床的意義のある癌に対し診断精度は高く、前立腺癌の局在診断に有用である事が明らかとなった。

文 献

- 1) 日本泌尿器学会編：前立腺癌取扱い規約 第4版。金原出版：2010
- 2) 日本泌尿器学会編：前立腺癌診療ガイドライン 2016年版。メディカルレビュー社：2016
- 3) 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* **175**: 1605-1612, 2006
- 4) Yoshioka M, Sasaki H, Yoshiike M, et al.: Additional mid-peripheral biopsies to the systematic lateral-peripheral sextant biopsy provides an improvement in prostate cancer detection in Japanese men. *St Marianna Med J* **12**: 1-8, 2021
- 5) Rud E, Baco E and Eggesbo HB: MRI and ultrasound-guided prostate biopsy using soft image fusion. *Anticancer Res* **32**: 3383-3389, 2012
- 6) Oderda M, Marra G, Albisinni S, et al.: Accuracy of elastic fusion biopsy in daily practice: results of a multicenter study of 2115 patients. *Int J Urol* **25**: 990-997, 2018
- 7) Shoji S, Hiraiwa S, Ogawa T, et al.: Accuracy of real-time magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion image-guided transperineal target biopsy with needle tracking with a mechanical position-encoded stepper in detecting significant prostate cancer in biopsy-naïve men. *Int J Urol* **24**: 288-294, 2017
- 8) Yamada Y, Fujihara A, Shiraishi T, et al.: Magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion-targeted prostate biopsy using three-dimensional ultrasound-based organ-tracking technology: initial experience in Japan. *Int J Urol* **26**: 544-549, 2019
- 9) Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al.: MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* **378**: 1767-1777, 2018
- 10) Febres-Aldana CA, Alghamdi S, Weppelmann TA, et al.: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-targeted biopsy combined with systematic 12-core ultrasound-guided biopsy improves the detection of clinically significant prostate cancer: are we ready to abandon the systematic approach? *Urol Ann* **12**: 366-372, 2020
- 11) Kim KH, Ku JY, Park WY, et al.: Is it worth carrying out ultrasound-magnetic resonance imaging fusion targeted biopsy on prostate imaging reporting and data system score 3 prostate lesions? *Int J Urol* **27**: 431-438, 2020
- 12) Hakozaiki Y, Matsushima H, Murata T, et al.: Detection rate of clinically significant prostate cancer in magnetic resonance imaging and ultrasonography-fusion transperineal targeted biopsy for lesions with a prostate imaging reporting and data system version 2 score of 3-5. *Int J Urol* **26**: 217-222, 2019
- 13) Dieffenbacher S, Nyarangi-Dix J, Giganti F, et al.: Standardized magnetic resonance imaging reporting using the prostate cancer radiological estimation of change in sequential evaluation criteria and magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion with transperineal saturation biopsy to select men on active surveillance. *Eur Urol Focus* **7**: 102-110, 2021
- 14) Rayn KN, Bloom JB, Gold SA, et al.: Added value of multiparametric magnetic resonance imaging to clinical nomograms for predicting adverse pathology in prostate cancer. *J Urol* **200**: 1041-1047, 2018
- 15) Glaser ZA, Gordetsky JB, Bae S, et al.: Evaluation of MSKCC Preprostatectomy nomogram in men who undergo MRI-targeted prostate biopsy prior to radical prostatectomy. *Urol Oncol* **37**: 970-975, 2019

(Received on August 30, 2021)
(Accepted on May 6, 2022)