

Karcinom prostaty v aktivním sledování

Prostate cancer in active surveillance

Pavla Hanzlíková¹, Tomáš Pavlošek²

¹Ústav radiodiagnostický FN, Ostrava

²Urologická ambulance Sagena, Frýdek-Místek

Hlavní stanovisko práce

Autoři článku prezentují případ pacienta s biopsicky prokázaným karcinomem prostaty ve stadiu patologického hodnocení Gleasonova skóre 3+3, který byl zařazen do aktivního sledování. Autoři popisují vývoj jeho nálezu s progresí. Je rozebírána problematika aktivního sledování a vliv senzitivity MR.

SOUHRN

Hanzlíková P, Pavlošek T. Karcinom prostaty v aktivním sledování

V kazuistickém sdělení prezentujeme případ 54letého muže s prokázaným karcinomem prostaty nízkého stupně, který se rozhodl pro režim aktivního sledování. Popisujeme vývoj nemoci v průběhu 18 měsíců, kdy dochází k progresi a přestupu karcinomu do vyššího stupně.

Pacient je sledován dle doporučeného schématu aktivního sledování s kontrolou hladin PSA, klinickým endorektálním digitálním vyšetřením a pomocí MR. Prezentujeme diseminaci procesu po periferní zóně s možným vlivem opakovaných biopsií na diseminaci procesu.

Okrajově rozebíráme problematiku aktivního sledování a schopnosti MR detekovat postup nádorového onemocnění.

Klíčová slova: karcinom prostaty, aktivní sledování, magnetická rezonance, rebiopsie.

Major statement

The authors present a case of a patient with biopsy-proven prostate cancer stage Gleason score 3+3, which was included in the active surveillance. The authors describe the development of tumor focus and progression of it. It discussed the issue of active surveillance and impact of sensitivity MR.

SUMMARY

Hanzlíková P, Pavlošek T. Prostate cancer in active surveillance

In the case report, we present a case of a 54 years old man with proven low grade prostate cancer who opted for an active monitoring – active surveillance. We describe the development of the disease in 18 months with progression – carcinoma transfer to a higher degree.

The patient is monitored according to the recommended schedule for active monitoring to control the levels of PSA, clinical endorectal digital examination and MRI. We present a process dissemination along the peripheral zone with the possible effect of repeated biopsies on the process dissemination.

Marginally, we discuss the issue of active surveillance and the ability of MR to detect cancer progression.

Key words: prostate cancer, active monitoring, magnetic resonance imaging, rebiopsy.

Přijato: 15. 11. 2019.

Korespondenční adresa:

MUDr. Pavla Hanzlíková, Ph.D.
Ústav radiodiagnostický FN, Ostrava
17. listopadu 1790/5, 752 08 Ostrava
e-mail: pavla.hanzlikova@fno.cz

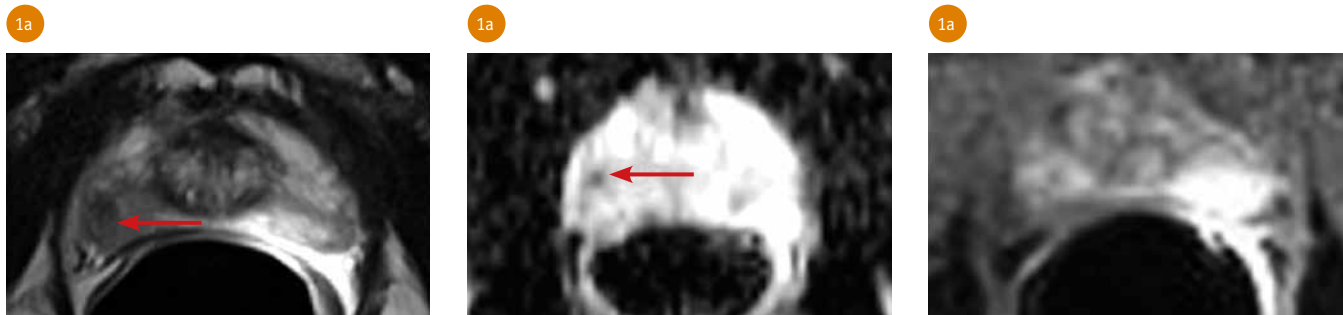
Konflikt zájmů: žádný.

ÚVOD

Celosvětově lze pozorovat narůstající incidenci karcinomu prostaty, v současné době již zaujímá čelní místa v incidenci nádorů mužů. Vzhledem k včasnému zachytu a léčbě mortalita onemocnění klesá. Vyšší incidence je v zemích s vyšší socioekonomickou úrovní, avšak mortalita v těchto zemích vyšší není.

Vzhledem k časně diagnostice karcinomu prostaty stoupá podíl pacientů s prokázaným karcinomem s nízké rizikovým typem nádoru, tzv. indolentní nádory. U těchto typů nádorů jsou v dlouhodobých studiích průkazné nevelké odchylky doby přežití u pacientů radikálně léčených a aktivně sledovaných.

Active surveillance (AS) je systém aktivního sledování nemoci, který přináší



1 MR vyšetření prostaty s použitím endorektální cívky: (a) T2 sken v příčné rovině, šipka vyznačuje T2 hyposignální okresek nádoru s mírně expanzivním chováním; (b) ADC v transverzální rovině mapa, šipka vyznačuje ložisko; (c) postkontrastní T1 sken se subtrakcí – transverzální rovina – oblast vyznačená v T2 a ADC odpovídá syčení

Prostate MRI using endorectal coil: (a) T2 weighted scan in the transverse plane, the arrow indicates the T2 hyposignal district of tumor with a slightly expansive behavior; (b) ADC map in the transverse plane, an arrow indicates the focus; (c) contrast-enhanced T1-weighted scan with subtraction – transverse plane

pacientovi benefit v zachované kvalitě života s minimálními riziky pro očekávanou délku života – studie PROTECT (1). V pravidelných intervalech pacient podstupuje klinická i biochemická vyšetření, je monitorován zobrazovacími metodami.

V případě nálezu posunu stadia karcinomu do středního či vysokého rizika pacient zahajuje aktivní léčbu. Tento typ sledování předpokládá dobré porozumění a aktivní přístup pacienta ke kontrolám.

Multiparametrické vyšetření MR je metoda zobrazující středně až vysoce rizikové karcinomy s výbornou senzitivitou – až 93 % dle studie PROMIS (2). V roce 2012 byla uveřejněna první verze klasifikačního systému patologických ložisek v MR obraze PI-RADS, nyní je platná verze 2.1 z roku 2019 (3). Díky tomuto systému je detekce nádorů i méně agresivních možná, v systému AS jde však o změnu chování ložiska prostaty směrem ke středním až agresivním nádorům. Hodnocení vývoje nádoru v MR obraze popisují kritéria Precisi, která umožňují posoudit prokazatelnost nádoru v prostatě pomocí MR, posoudit jeho vývoj s možnou změnou nádoru k agresivnějším formám (4).

KAZUISTIKA

Prezentuje případ 54letého muže, který v září 2016 přichází do urologické ambulance pro potíže při močení – udává slabší proud moči, přes den občas urgentní močení, hematurii nepozoroval. U obvodního lékaře jsou patrné zvýšené hodnoty PSA (ng/ml), v červenci 2014 4,01, v říjnu 2015 3,08, v září 2016 (při příchodu do urologické ambulance)

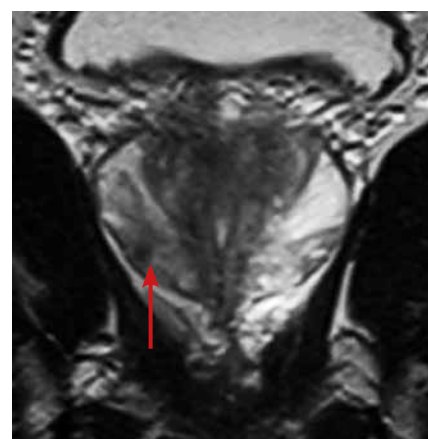
4,2. Jinak se pacient neléčí se závažnými onemocněními, jeho celková prognóza a očekávaná délka života je dobrá.

Jsou doplněna další biochemická vyšetření, kde se objevuje index PHI (index zdravé prostaty, kdy je rizikovou hodnotu považováno 40 a více %) ve výši 39,9 %. Z tohoto důvodu je indikována magnetická rezonance prostaty s nálezem chronické prostatitidy v periferní zóně centrálně až apikálně dorzolaterálně oboustranně, vpravo je při horním okraji klínovitého zánětu popisováno ložisko velikosti 5 × 6 mm. Toto ložisko je klasifikováno jako stupeň 4 dle PI-RADS systému, je doporučena MR cílená biopsie, ta provedena transrektálním přístupem – MR-TRUS fúze (endorektální přístup za kontroly ultrazvukem s použitím navigace MR) – cílené ložisko s odběrem tří vzorků, tato dále následována 12-vzorkovou strukturální biopsií. Biopsie provedena v prosinci 2016 (obr. 1, 2).

Dle histologického vyšetření je prokázán nádor Gleasonovým skóre (GS) (histopatologická klasifikace nádorů prostaty) 3+3 v popisovaném ložisku periferní zóny vpravo dle MR navigované biopsie, v cílených vzorcích z levé části periferní zóny prokázán zánět, v ostatních vzorcích je popisována adenomatózní hyperplazie a zánětlivé změny. Staging nádoru byl stanoven na T1cN0.

Pacientovi je sdělen výsledek biopsie a jsou mu prezentovány léčebné možnosti, chce čas na rozmyšlenou. Rozhoduje se pro aktivní sledování.

Kontrolní vyšetření probíhají v únoru až březnu 2017 – za 6 měsíců po první magnetické rezonanci. Hladina PSA je 5,865 ng/ml. Dle MR vyšetření je stav ložiska stejný, prokazujeme velikost



2 T2 sken v koronální rovině (šipka vyznačuje ložisko nádoru)

T2-weighted scans in the coronal plane (an arrow indicates the tumor)

6 mm, je patrná regrese zánětlivé infiltrace periferní zóny. Vzhledem ke stavu je konzultován onkolog, který doporučil ponechat pacienta v režimu AS s kontrolní biopsií po roce.

Pacient přichází v červnu 2017 na kontrolu hodnoty PSA – hladina je 4,1 ng/ml.

Další kontrola probíhá v říjnu 2017, kdy je hodnota PSA 5,4 ng/ml, je provedena kontrolní rezonance s nálezem progresu velikosti ložiska o 2 mm – velikost již 7–8 mm, kontakt s kapsulou je 4 mm.

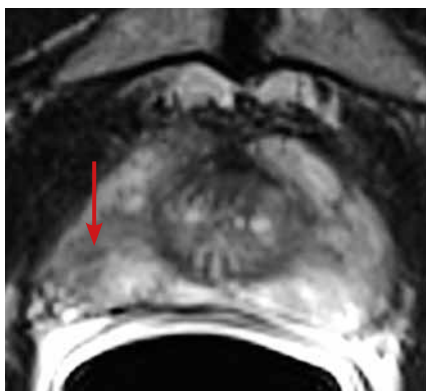
Ještě v říjnu 2017 probíhá rebiopsie s MR navigovaným cíleným odběrem, následovaným 12-vzorkovou strukturovanou biopsií. Výsledkem je průkazný nádor GS 3+3. Staging je ponechán na T1cN0. Pacient je podrobně seznámen s výsledkem a riziky, preferuje aktivní sledování.

Hladina PSA v červenci 2018 4,2 ng/ml.

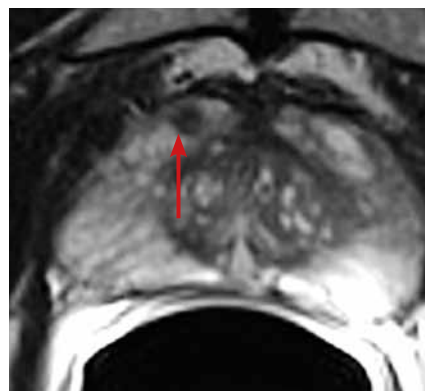
3a



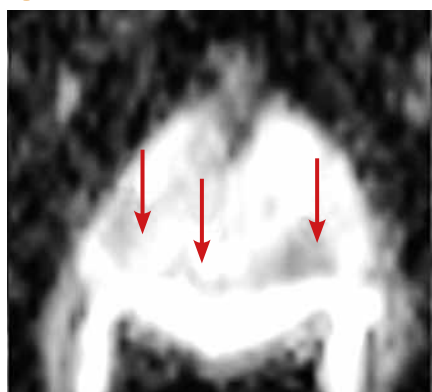
3b



3c



3d



3e



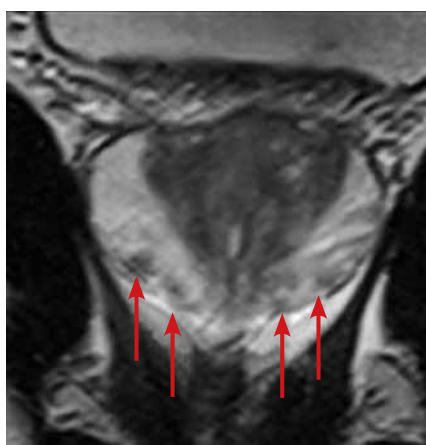
3 MR vyšetření prostaty kontrolní: (a, b) T2 sken v příčné rovině, šipky lokalizují původní nádor; (c) T2 sken v příčné rovině, nový fokus nádoru v periferní zóně vpravo ventrálně; (d) ADC mapa v příčné rovině, šipky ukazují místa restrikce v difuzi, což koreluje s rozsahem nádoru; (e) postkontrastní T1 sken se subtrakcí – transverzální rovina

Prostate MRI in control examination: (a, b) T2 scan in the transverse plane, arrows locate the original tumor; (c) T2-weighted scans in the transverse plane, a new tumor in the peripheral zone of the right ventral; (d) ADC map in transverse plane. Arrows indicate restriction in diffusion, which is correlating with the extent of the tumor; (e) contrast-enhanced T1-weighted scan with subtraction – transverse plane

Další kontrola probíhá v listopadu 2018 – hladina PSA 7,65 ng/mL. Je doplněna kontrolní MR prostaty s nálezem fokusu dříve verifikovaného tumoru 3+3 vpravo centroapikálně dorzolaterálně v periferní zóně; tento fokus nyní bez vývoje co do velikosti tak nálezu v DWI. Nově patrná infiltrace plošně subkapsulárně velikosti až 21 mm vlevo centropikálně mediálně až dorzolaterálně s přesahem doprava – plní stupeň 5 dle PI-RADS, nacházíme další fokus v periferní zóně apikálně ventrálně vpravo. Nejsou průkazné zvětšené uzliny, skelet pánve bez maligní infiltrace dle T1 a DWI obrazu.

Stupeň stagingu zvýšen na radiologický stupeň T3aN0 (obr. 3, 4).

Pacient je ještě v listopadu 2018 rebiptován s MR navigací ložisek původního nádoru, dále také nově popisovaných ložisek, je doplněna 12-vzorková strukturovaná biopsie.



4

T2 sken v koronální rovině (šipky vyznačují rozsah nádoru)

T2 weighted scan in the coronal plane (arrows indicate the extent of the tumor)

V biopsii se potvrzuje nález GS 3+4 plošného infiltrátu periferní zóny vlevo popisovaného jako stupeň 5 dle PI-RADS, původní ložisko vpravo v periferní zóně (sledované ložisko) má GS 3+4. Fokus v periferní zóně vpravo ventrálně hodnocený jako stupeň 3 dle PI-RADS systému odpovídá GS 3+3.

Pacient je vyřazen z režimu AS, během února 2019 podstupuje robotickou prostatektomii s nálezem acinárního adenokarcinomu prostaty v obou lalocích GS 3+4, dle ISUP stupeň 2, extraprostatická extenze dle patologa neprokázána, resekční okraje nepostiženy. Definitivní staging byl stanoven na pT2cN0.

Nyní je pacient v péči uroonkologické ambulance, bohužel aktuální hodnoty PSA a současný stav již nebylo možné získat.

DISKUSE

Pacienti zařazení do režimu aktivního sledování musí plnit indikační kritéria – musí mít příznivý klinický nález včetně DRE (digitální endorektální vyšetření), musí mít nízkou hladinu PSA, ev. PSAD (prostatická denzita), dle biotické verifikace nesmí histopatologický stupeň tumoru přesáhnout GS 3+4 (optimálně 3+3), objem nádoru musí být malý, očekávaná délka života je více než 10 let a vždy je třeba zvážit to, že riziko sledování nádoru by mělo vyvážit potenciální vedlejší účinky léčby (operační léčba, radioterapie – poruchy potence, kontinence, postradiační fibrózy, záněty orgánů male pánve, ...) (5).

Dle studie PROTECT (1), která sledovala pacienty po dobu 10 let, byl průkazný vzestup mortality v závislosti na GS nádoru. Pacienti s GS 3+3 měli mortalitu na nemoc prostaty za 10 let

1,8 %, pacienti s nádorem GS 3+4 již 9,8 %.

Dle této studie je riziko vývoje do agresivnější formy nádoru do 10 let u 53 % pacientů.

Dle studií PROMIS a PRECISION (2, 9) byl prokázán význam MR v diagnostice klinicky signifikantního nádoru, což přináší výhodu k využití v AS.

S velmi vysokou přesností jsme schopni zaznamenat změnu nádoru ve smyslu přechodu do středně a zejména vysoce rizikového karcinomu, což bylo potvrzeno dalšími studiemi (10).

Hodnota ADC koreluje se stupněm rizika karcinomu, tzn., nižší hodnota ADC odpovídá agresivnějšímu nádoru, proto jsou difúzně vážené obrazy dobrým nástrojem k detekci agresivnějších forem nádoru (8).

Dle některých nových studií, např. práce Bill-Axelona (4, 5), je ale prokázán rozdíl v mortalitě pacientů ve sledování a pacientů léčených, kdy skupina léčených pacientů přežívá déle; byli ovšem zahrnuti pacienti se všemi histopatologickými stupni nádoru, což jistě vede ke zkreslení.

Pacient při zvažování aktivního sledování musí být obeznámen se všemi riziky, tato musí vyvážit přínos.

Vzhledem ke standardizaci MR protokolů a systému reportu multiparametrického MR došlo ke zjednodušení vyšetřovacích protokolů – provádí se multiparametrická MR (T2 obrazy, DWI a DCE – dynamické kontrastní vyšetření). Vzhledem k navrhovanému jednotnému strukturovanému popisu je pak možné účinněji analyzovat a statisticky zpracovávat naměřená data, což přináší snazší komunikaci s indikujícími lékaři.

V současnosti je doporučeným systémem klasifikace ložisek prostaty PI-RADS systém (3), nyní ve verzi 2.1. Systém pracuje T2 i DWI (difúzně vážené obrazy), přičemž DWI je rozhodující sekvence pro hodnocení periferní zóny, T2 vážená sekvence je rozhodující pro hodnocení tranzientní – přechodové zóny. Systém stanovuje pět stupňů rizika dané léze, od velmi nízkého rizika – stupeň 1, po velmi vysoce rizikovou lézi – stupeň 5.

Systém hodnocení vývoje nádorového ložiska je popsán klasifikací PRECISI (4), která umožňuje zhodnotit nádor ve stacionárním stavu (stupeň 3) přes regresi, eventuálně omezenou detekovatelnost ložiska (stupně 2 a 1) k progresi velikosti (stupeň 4) či překročení

hranice původního stagingu k pokročilejším formám (stupeň 5).

Význam MR stoupá s rozvojem navigovaných biopsií prostaty, kdy možnost fúzního zpracování MR a ultrazvukového obrazu během biopsie – MR – US fúze přináší další zvýšení přesnosti biopsie (11).

MR je slibnou možností aktivního sledování, v budoucnu snad i bez nutnosti rebiopsií. Dle výše zmíněných studií je evidentní vysoká senzitivita pro detekci agresivnějších forem nádoru, což je hlavní úkol MR vyšetření v aktivním sledování, tj. vyloučit vysoký stupeň agrese ložiska.

Schéma aktivního sledování se liší v závislosti na pracovišti, není jednoznačné doporučení. Obecně lze shrnout takto:

- hladina PSA co 3 měsíce
- DRE každých 6 měsíců
- kontrolní MR po 12 měsících v dalším sledování bez vývoje mohou být s odstupem 12–72 měsíců
- rebiopsie po 12 měsících

U námi prezentovaného pacienta byl zvolen doporučený režim AS se sledováním hladiny PSA a kontrolním vyšetřením MR, který vychází z doporučení guidelines Evropské urologické asociace EUA (12). Ta však nebyla zatím jednoznačně specifikována, co se intervalu a druhů vyšetření týče.

Druhá MR byla provedena po 6 měsících od primodiagnostiky MR, kde došlo k mírné progresi velikosti ložiska, avšak rebiopsie nestanovila vyšší stupeň tumoru, pacient v režimu AS pokračoval. Na kontrolním vyšetření za 12 měsíců (18 měsíců od primodiagnostiky MR) byla patrná progresie v periferní zóně podél kapsuly dorzálně – zde PI-RADS stupeň 5, histologicky GS 3+4 dle biopsie i definitivní histologie. Původně sledované ložisko vpravo v periferní zóně neprogredovalo co do velikosti, ale dle rebiopsie i definitivní histologie upgradovalo na GS 3+4 (dle PI-RADS odpovídalo stupni 4). Další ložisko v periferní zóně vpravo ventrálně mělo histologii GS 3+3, dle PI-RADS systému hodnoceno prebiopsicky jako stupeň 3.

Prezentujeme jasnou progresi tumoru prostaty – během aktivního sledování prokazujeme postupnou progresi velikosti nádoru a zejména jeho rozsev po periferní zóně, poloha nádorové tkáně má těsný vztah ke kapsule a není vyloučeno, že odpovídá místům předchozí strukturované biopsie.

Je otázkou, zda došlo ke zvýšení histopatologického gradu (GS), nebo zda nebyl ani v jedné z prvních dvou biopsií zasažen okresek GS 3–4. Ložisko bylo poměrně malé a vždy byly odebrány tři vzorky cílené do středu a okrajů ložiska.

Další otázkou je, zda na plošný rozsev neměla vliv opakovaná strukturovaná biopsie následující po odebrání cílených vzorků maligního fokusu – možnost implantačních metastáz jehlou? Dle literárních zdrojů se jedná o ojedinělý případ. Tato problematika si jistě zaslouží další prozkoumání v budoucích studiích.

Jedním z možných závěrů jistě je i možnost vývoje histopatologického stupně i velikosti nádoru bez vlivu prováděných výkonů.

ZÁVĚR

Režim aktivního sledování přispívá k zachované kvalitě života, stadium karcinomu GS 3+3 významně nezvyšuje mortalitu, tzn. riziko smrti na nemoc prostaty je minimální oproti skupině pacientů léčených aktivně.

MR je vhodnou metodou ke sledování velikosti nádoru, potažmo jeho chování v DWI (difúzně vážených obrazech). Velmi spolehlivě detekuje přechod do vyššího stupně agresivity nádoru, MR je schopna zvýšit senzitivitu biopsie pomocí MR řízené fúzní biopsie.

Vzhledem k námi prezentovanému případu je otázkou budoucích studií zvolit optimální protokol odběru biopsií vzorků. Jistě je žádoucí prozkoumat možný vliv odběru z podezřelého ložiska a následný odběr strukturované biopsie stejným instrumentáři.

Vysoká incidence nádoru prostaty, kdy jejich podstatnou část tvoří indolentní, tj. nízké rizikové karcinomy, povede k elevaci pacientů v režimu aktivního sledování, tj. active surveillance (AS). Zde jistě do budoucna nastane tlak na pravidelné vyšetřování na pracovištích MR. Pro spolehlivé sledování je nutná zkušenost pracoviště s diagnostikou karcinomu prostaty, ale i pravidelná účast na klinicko-patologických seminářích ve formě multidisciplinárního týmu. ●

LITERATURA

1. **Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, Group PS.** 10-years outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1415–1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220
2. **Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, Parker C, Emberton M.** Diagnostic accuracy of the PROMIS study – Authors’ reply. *Lancet* 2017; 390(10092): 362. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31595-7
3. **Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC.** Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 76(3): 340–351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033
4. **Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, Carroll P, Haider M, Kasivisvanathan V, Kirkham A, Klotz L, Ouzzane A, Padhani AR, Panebianco V, Pinto P, Puech P, Rannikko A, Renard-Penna R, Touijer K, Turkbey B, van Poppel H, Valdagni R, Walz J, Schoots I.** Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol* 2017; 71(4): 648–655. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.011
5. **Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, Yamamoto T, Mamedov A, Loblaw A.** Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(3): 272–277. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1192
6. **Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Andrén O, Steineck G, Adami HO, Johansson JE.** Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer – 29-years follow-up. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2319–2329. doi: 10.1056/NEJMoa1807801
7. **Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H.** Radical surgery or watchful waiting in prostate cancer. Reply. *N Engl J Med* 2019; 380(11): 1084. doi: 10.1056/NEJMc1900410
8. **Gaur S, Harmon S, Rosenblum L, Greer MD, Mehralivand S, Coskun M, Merino MJ, Wood BJ, Shih JH, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B.** Can apparent diffusion coefficient values assist PI-RADS version 2 DWI scoring? A Correlation Study Using the PI-RADSv2 and International Society of Urological Pathology Systems. *Am J Roentgenol* 2018; 211(1): W33–W41.
9. **Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellowell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM, Collaborators PSG.** MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767–1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993
10. **Radtke JP, Kuru TH, Bonekamp D, Freitag MT, Wolf MB, Alt CD, et al.** Further reduction of disqualification rates by additional MRI-targeted biopsy with transperineal saturation biopsy compared with standard 12-core systematic biopsies for the selection of prostate cancer patients for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19: 283.
11. **Abdi H, Pourmalek F, Zargar H, Walshe T, Harris AC, Chang SD, Eddy C, So AI, Gleave ME, Machan L, Goldenberg SL, Black PC.** Multiparametric magnetic resonance imaging enhances detection of significant tumor in patients on active surveillance for prostate cancer. *Urology* 2015; 85(2): 423–428. doi: 10.1016/j.urology.2014.09.060
12. **EAU Guidelines.** Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1