

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Moderní zobrazovací metody v diagnostice karcinomu prostaty**

Studijní program : Urologie

Doktorand: MUDr.Šárka Kudláčková

Školitel: prof. MUDr.Vladimír Študent PhD.

Školící pracoviště: Urologická klinika Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice  
Olomouc

Olomouc 2021

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci „Moderní zobrazovací metody v diagnostice karcinomu prostaty“ vytvořila samostatně pod vedením mého školitele prof.MUDr.Vladimíra Študenta, PhD. a že jsem pravdivě uvedla veškeré literární a jiné informační zdroje, ze kterých jsem čerpala.

V Olomouci dne 30.4.2021

.....

MUDr.Kudláčková Šárka

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala svému školiteli prof. MUDr.Vladimíru Študentovi, PhD. za odborné vedení a pomoc během celé doby mého studia. Nemalý dík patří taktéž doc. MUDr.Františku Záturovi, PhD., který ve mně probudil zájem o zobrazovací techniky v urologii, zejména pak ultrasonografii a umožnil mi se spolupodílet na výzkumu nejnovějších technologií v této oblasti. Má práce by nebyla možná bez podpory mých kolegů a spolupracovníků na Urologické klinice LF a FN Olomouc, kterým bych také ráda poděkovala. Poslední , ale zároveň nejdůležitější dík patří mým rodičům a mým dcerám, kteří mi byli po celou dobu pevnou oporou při mém studiu.

## Obsah

1. <u>Souhrn</u> .....	6
2. <u>Summary</u> .....	9
3. <u>Úvod</u> .....	12
3.1. Epidemiologie KP.....	12
3.2. Zonální anatomie prostaty.....	14
4. <u>Diagnostika KP</u> .....	15
4.1. Onkomarkery.....	15
4.1.1 Sérové.....	16
4.1.2 Močové.....	17
4.2. Zobrazovací metody v primodiagnostice KP.....	18
4.2.1. Ultrasonografie.....	18
4.2.2. PET CT.....	18
4.2.3. mpMRI.....	19
4.2.3.1 Skórovací systémy pro vyhodnocení mpMRI.....	22
4.3. Biopsie prostaty.....	25
4.3.1. Indikace.....	25
4.3.2. Biopsie pod sonokontrolou.....	25
4.3.3 Fúzní biopsie prostaty.....	26
5. <u>Cíle práce</u> .....	29
6. <u>Výsledky</u> .....	29
6.1. Srovnávací soubor .....	29
6.1.1 Výsledky.....	30
6.2. Primodiagnostika KP pomocí 18F-FCH PET CT.....	31
6.2.1 Příprava design studie.....	31
6.2.2 Soubor a metody.....	32
6.2.3 Výsledky.....	33
6.2.4 Závěr.....	35

6.3 Příklad MRI u primobiopsií a rebiopsií.....	35
6.3.1 Příprava a design studie.....	35
6.3.2 Metodika.....	36
6.3.3 Výsledky.....	36
6.3.4 Diskuze a závěr.....	40
6.4. Mikrosonografie v primodiagnostice KP.....	42
6.4.1 Princip a klasifikace.....	42
6.4.2 Příprava a design studie.....	43
6.4.3 Materiál a metody.....	44
6.4.4 Výsledky.....	45
6.4.5 Diskuze ... ..	46
6.4.6 Závěr.....	46
6.5 Hodnocení lokalizace tumorů v prostatě.....	47
6.5.1 Příprava a design studie.....	48
6.5.2 Metodika.....	49
6.5.3 Výsledky.....	50
6.5.4 Diskuze.....	52
6.4.5 Závěr.....	54
7. <u>Splnění cílů disertační práce</u> .....	55
7.1 Ověření přínosu nových zobrazovacích metod v primární diagnostice KP.....	55
7.2 Potvrzení domněnky o vyšším počtu anteriorních tumorů.....	58
8. <u>Seznam použitých zkratk</u> .....	59
9. <u>Literatura</u> .....	61
10. <u>Publikace a vědecká činnost</u> .....	66
11. <u>Seznam tabulek</u> .....	69
12. <u>Seznam grafů</u> .....	69
13. <u>Seznam obrázků</u> .....	70

## 1.Souhrn

Karcinom prostaty je nejčastější malignitou u mužů a vzhledem k tomuto je v popředí zájmů urologů. Při včasné diagnóze jde o onemocnění vyléčitelné a tedy jeho včasná diagnostika je zásadním krokem pro pacienta, jež může rozhodnout o jeho prognóze. Standardně užívaná ultrasonografie neposkytuje uspokojivé výsledky v záchytu karcinomu prostaty a ani vývoj na poli onkomarkerů nepřinesl očekávané zásadní zlepšení. Vývoj zobrazovacích metod se vydal dvěma směry. Samotné zlepšování ultrasonografie (harmonické zobrazení, sonokontrastní látky, elastografie či počítačové modelování, mikrosonografie) a na druhé straně pak vývoj magnetické rezonance (MRI) od T-vážených sekvencí k multiparametrické MRI (mpMRI) či metod nukleární medicíny (PET CT či PET MRI). Všechny tyto metody pak mají za cíl vizualizovat ložiska karcinomu prostaty. U většiny z nich nejde o zobrazení v reálném čase a tedy je nutné ložisko karcinomu přenést do ultrazvukového obrazu, který je použit při samotné biopsii prostaty. Zde se otevřely možnosti pro fúzní techniky umožňující cílenou biopsii suspektních ložisek.

Cílem této práce je zmapování přínosu jednotlivých nových zobrazovacích metod do urologické praxe. Některé metody byly nápomocny pouze v počátcích a se zlepšováním či dostupností metod jiných jsme od nich posléze upustili. Jiné nadále rozvíjíme ve spolupráci s radiology.

Úvodem jsme vyhodnotili soubor 909 pacientů podstupujících na našem pracovišti v letech 2011-2013 systematickou multiplikovanou biopsii (SMB). V těchto letech byla biopsie prováděna výhradně touto technikou a její provedení bylo lety ověřené a naše dosahované výsledky byly na horní hranici literárně uváděných procent záchytu KP. U pacientů s opakovaně negativními biopsiemi s trvajícím podezřením na karcinom prostaty jsme pak v diagnostickém algoritmu použili 18F-fluorocholinové PET CT (18F-FCH PET CT), které nejen bylo schopné identifikovat v 50% ložisko KP, ale také nás navedlo na myšlenku, že KP se v anteriorní zóně vyskytuje častěji než bylo dosud literárně uváděno. Se zlepšováním zobrazení prostaty na MRI jsme zavedli do praxe cílenou fúzní biopsii s MRI (CBP). Byla prováděna v kombinaci s systematickou multiplikovanou biopsií. V letech 2015-2020 podstoupilo cílenou biopsii 326 pacientů. V posledních měsících (období 3-12/2020) pak jsme do diagnostiky zavedli ještě mikrosonografii, což je nová zobrazovací metoda využívající

ultrasonografie s vysokým rozlišením. Biopsii pomocí mikrosonografie (MS) podstoupilo 202 pacientů. Indikační a vstupní kritéria u všech skupin byla stejná – soubory se statisticky nelišily v průměrném věku, velikosti prostaty, hodnotě PSA, rodinné anamnéze. Pouze u souboru cílené biopsie prostaty (CBP) šlo častěji o rebiopsii neboť v této fázi jsme MRI indikovali přednostně u rebiopsií.

Výsledky: V úvodním souboru pacientů podstupujících systematickou multiplikovanou biopsii jsme dosahovali záchyt KP ve 32,2%. Z toho 50,5% bylo nesignifikantních karcinomů (GG1) a 49,5% bylo signifikantních (GG 2 a vyšší).

S použitím cílené biopsie pomocí MRI jsme dosáhli záchyty KP 52,15% a to prakticky většinou u rebiopsií (jen 8% bylo primobiopsií). Nesignifikantní KP zde již byl zachycen v 39%, v 61% šlo již o karcinom signifikantní. Záchyt KP cílenou biopsií je tedy signifikantně vyšší než standardní SMB ( $p=0,00003$ ). Nejen, že při tom nedošlo ke zvýšení záchyty nesignifikantních KP, ale právě se signifikantně zvýšil záchyt karcinomů, které vyžadují léčbu.

Při použití mikrosonografie jsme dosáhli záchyty KP v 55%. Šlo o signifikantní rozdíl při srovnání s vstupním souborem ( $p=0,00003$ ), nebyl statistický rozdíl mezi skupinou cílené fúzní biopsie a skupinou mikrosonografie (52,15% vs. 55%). Nicméně pokud jsme se zaměřili na rizikovost diagnostikovaného karcinomu pak mikrosonografie diagnostikovala signifikantně více high risk karcinomů (26,13% vs. 13,58%  $p=0,00003$ ) a méně low risk karcinomů (25,23% vs. 38,89%,  $p=0,00003$ ) ve srovnání s cílenou fúzní biopsií.

Po vyhodnocení našich souborů jsme potvrdili jednoznačný přínos těchto metod, kdy jsme zvýšili záchyt karcinomu prostaty téměř na dvojnásobek při nezměněných indikačních kritériích a šlo o záchyt klinicky signifikantních karcinomů. Mikrosonografie pak dosáhla ještě lepších výsledků než sonografie v kombinaci s fúzní cílenou biopsií.

V neposlední řadě jsme provedli podrobnou analýzu preparátů po radikální prostatektomii se zaměřením na lokalizaci karcinomu v jednotlivých zónách prostaty. Potvrdil se náš předpoklad, že indextumory se vyskytují nejen v periferní zóně, ale daleko častěji než se předpokládalo i v anteriorní části prostaty (až v 37%). Pokud byl hodnocen výskyt v jednotlivých segmentech (dle schématu PIRADS), pak nebyl rozdíl ve výskytu v anteriorních vs. posteriorních segmentech (52,5% vs. 47,5%). Prokázali jsme, že anteriorní tumory jsou

diagnostikovány při signifikantně větším objemu tumoru ( 2,17 cc vs. 1,76 cc,  $p=0,003$ ).

Závěry: Po vyhodnocení našich souborů jsme potvrdili jednoznačný přínos cílené fúzní biopsie prostaty a mikrosonografie v primodiagnostice KP, kdy jsme zvýšili záchyt karcinomu prostaty téměř na dvojnásobek při nezměněných indikačních kritériích a šlo o záchyt klinicky signifikantních karcinomů. Mikrosonografie pak dosáhla ještě lepších výsledků než sonografie v kombinaci s fúzní cílenou biopsií zejména v diagnostice karcinomů středního a vysokého rizika.

Z výsledků analýzy lokalizace KP v jednotlivých segmentech je zřejmé, že je potřeba se soustředit i na anteriorní část prostaty, jež byla dosud opomíjena. Zde pak mohou diagnostice uniknout karcinomy, které jsou diagnostikovány až v době, kdy již jde o lokálně pokročilé onemocnění a není již možná kurativní léčba.

Klíčová slova: karcinom prostaty, biopsie prostaty, cílená fúzní biopsie prostaty, multiparametrická magnetická rezonance, mikrosonografie, PET CT, anteriorní tumor prostaty



## 2.Summary

Prostate cancer (PCa) is the most frequent malignancy in men, which is why it is of primary concern to urologists. When diagnosed early, the disease is curable and early diagnosis is thus an essential step for the patient which can determine the prognosis. The commonly used ultrasonography fails to yield satisfactory results in detecting prostate cancer and the developments in the field of tumour markers have not brought the improvements expected either. The development of imaging modalities went in two directions: advances in ultrasonography itself (harmonic imaging, contrast-enhanced ultrasound, elastography or computer modelling, micro-ultrasound) and the evolution of magnetic resonance imaging (MRI) from T-weighted sequences to multiparametric MRI (mpMRI) or nuclear medicine methods (PET CT or PET MRI). The goal of all these methods is to visualize PCa sites. However, most of these methods do not provide real-time visualization, and thus it is necessary to transform the carcinoma site into an ultrasound image which is used during prostate biopsy. Here, the way opened up for fusion techniques allowing targeted biopsy of suspected sites.

The aim of this paper is to assess the benefit of new imaging modalities for the urological practice. Some methods were helpful only at the beginning and, with the improvement or availability of other methods, were subsequently abandoned, while others continue to be developed in collaboration with radiologists.

We initially evaluated a group of 909 patients undergoing multiple systematic biopsy at our department from 2011 to 2013. In that time period, biopsy was performed using this technique exclusively, and its execution had been long established and the results achieved were at the upper level of the PCa detection rate reported in the literature. In patients with repeatedly negative biopsies and ongoing PCa suspicion, 18F-FCH PET/CT was used in the diagnostic algorithm which was not only capable of identifying a PCa site in 50%, but also led us to think that PCa occurred in the anterior zone more frequently than previously reported. With advances in prostate imaging using MRI, MRI/US fusion-guided biopsy was introduced into practice. From 2015 to 2020, targeted biopsy was performed in 326 patients. More recently (March–December 2020), microultrasound was implemented in the diagnostic process which is a new imaging technique using high-resolution ultrasonography. A total of 202 patients

were examined with micro-ultrasound biopsy. The indication and inclusion criteria were similar in all groups: they did not differ statistically in terms of their mean age, prostate size, PSA level, or family history. Only in the fusion-guided biopsy group, there was a higher rate of rebiopsies since, in this phase, MRI was indicated preferably in rebiopsies.

Results: In the initial group of patients undergoing multiple systematic biopsy, the PCa detection rate was 32.2%. Of these, 50.5% were insignificant carcinomas (GG1) and 49.5% were significant ones (GG2 and higher). With the use of MRI/US fusion-guided biopsy, the PCa detection rate obtained was 52.15%, with the majority of cases being detected in rebiopsies (only 8% were primary biopsies). Here, insignificant PCa was detected in 39%, while 61% were significant carcinomas. The PCa detection rate with fusion-guided biopsy is thus significantly higher than that with standard multiple systematic biopsy ( $p = 0.00003$ ). There was no increased detection rate of insignificant PCa, but what was increased significantly was the detection rate of carcinomas requiring treatment. With the use of micro-ultrasound, the PCa detection rate was 55%. This was a significant difference in comparison with the baseline group ( $p = 0.00003$ ); there was no statistically significant difference between the fusion-guided biopsy group and the micro-ultrasound group (52.15% vs. 55%). However, if the degree of risk of the carcinoma diagnosed is taken into consideration, micro-ultrasound diagnosed significantly more high-risk carcinomas (26.13% vs. 13.58%,  $p = 0.00003$ ) and fewer low-risk carcinomas (25.23% vs. 38.89%,  $p = 0.00003$ ) compared with fusion-guided biopsy. Following the evaluation of our groups, a clear benefit of these methods was confirmed, wherein the PCa detection rate increased almost twofold, with unchanged indication criteria and a detection of clinically significant carcinomas. Moreover, micro-ultrasound even achieved superior results to those of ultrasonography in combination with fusion-guided biopsy.

Last but not least, we conducted a detailed analysis of radical prostatectomy specimens with a focus on the carcinoma site in the individual prostate zones. Our assumption has been confirmed that index tumours occur not only in the peripheral zone, but also – much more than previously thought – in the anterior part of the prostate (in as much as 37%). In terms of the occurrence in the individual segments (according to the PI-RADS score), there was no difference in

the occurrence in the anterior vs. posterior segments (52.5% vs. 47.5%). We have shown that anterior tumours are diagnosed with a significantly larger tumour volume (2.17 cc vs. 1.76 cc,  $p = 0.003$ ).

**Conclusions:** Following the evaluation of our groups, a clear benefit of fusion-guided biopsy and micro-ultrasound in the primary diagnosis of PCa was confirmed, wherein the PCa detection rate increased almost twofold, with unchanged indication criteria and a detection of clinically significant carcinomas. Moreover, micro-ultrasound even achieved superior results to those of ultrasonography in combination with fusion-guided biopsy, particularly in diagnosing medium- and high-risk carcinomas.

**Key words:** prostate cancer, prostate biopsy, fusion guided biopsy, multiparametric magnetic resonance imaging, microsonography, PET CT, anterior prostate cancer

### **3.Úvod:**

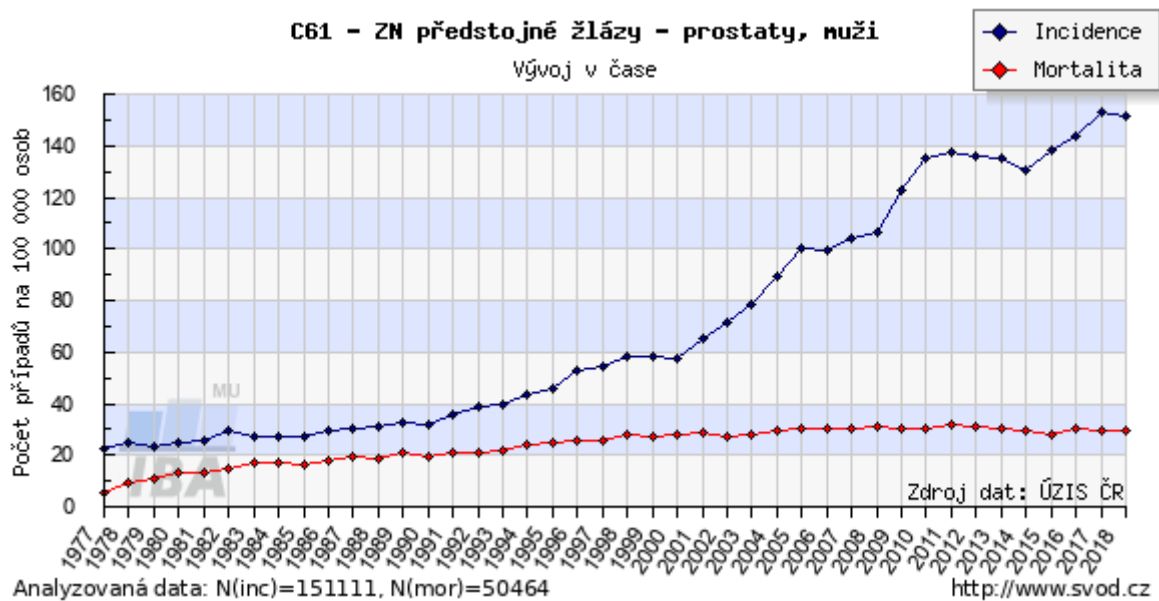
Karcinom prostaty (KP) je v současnosti nejčastější malignitou mužů s incidencí 151 mužů na 100 tis. mužů a ročně zemře na toto onemocnění 29 mužů na 100 tis. obyvatel mužského pohlaví(1). Postihuje muže od 40-tého roku věku a s přibývajícím věkem se jeho incidence zvyšuje. Postihuje tedy i muže v produktivním věku a následná morbidita či mortalita související s léčbou pak má dopad nejen sociálně-ekonomický, ale i společenský. Je snahou vyhledávat aktivně muže s časnými stadii tohoto onemocnění, kterým pak můžeme nabídnout kurativní léčbu. Tato oblast však naráží zároveň na otázku overdiagnosis a overtreatment u pacientů, u nichž jde o karcinom incidentální. Stanovení, zda jde o nádor signifikantní či nesignifikantní (incidentální) je pak v současnosti jednou z otázek, kterou se zabývají nejen urologové, ale i onkologové. Diagnostika je v současnosti stále závislá na potvrzení nádoru histologickým vyšetřením. Standardem v diagnostice je biopsie prostaty pod sonografickou kontrolou, která je systematická a multiplikovaná (SMB). Nejde tedy o biopsii cílenou do nádoru. Postupem času bylo zjištěno, že tímto způsobem však stále uniká nemalý počet signifikantních karcinomů vyžadujících léčbu. Byla tedy snaha o zlepšení zobrazovacích metod směrem k vizualizaci ložiska nádoru. Postupně se vyvíjely metody magnetické rezonance a také metody nukleární medicíny. Se zvyšující se přesností vizualizace ložiska se pak do praxe začala dostávat metoda cílené biopsie. Cílem naší práce bylo zkoumat jednotlivé metody a jejich přínos ke zlepšení diagnostiky karcinomu prostaty.

#### **3.1 Epidemiologie KP:**

Karcinom prostaty je nejčastější malignitou u mužů. V České republice je karcinom prostaty diagnostikován ročně u téměř 7 900 mužů a zemře na něj ročně cca 1 500 mužů. Čtvrtina onemocnění se zjistí pozdě, což souvisí s tím, že informovanost mužů o tomto zhoubném onemocnění je stále malá. Incidence karcinomu prostaty závisí na řadě faktorů, mezi nimiž jsou nejvýznamnější rasa, věk a rodinná anamnéza.

### Časový vývoj hrubé incidence a mortality

Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100000 osob) pro zvolenou diagnózu v celé populaci.

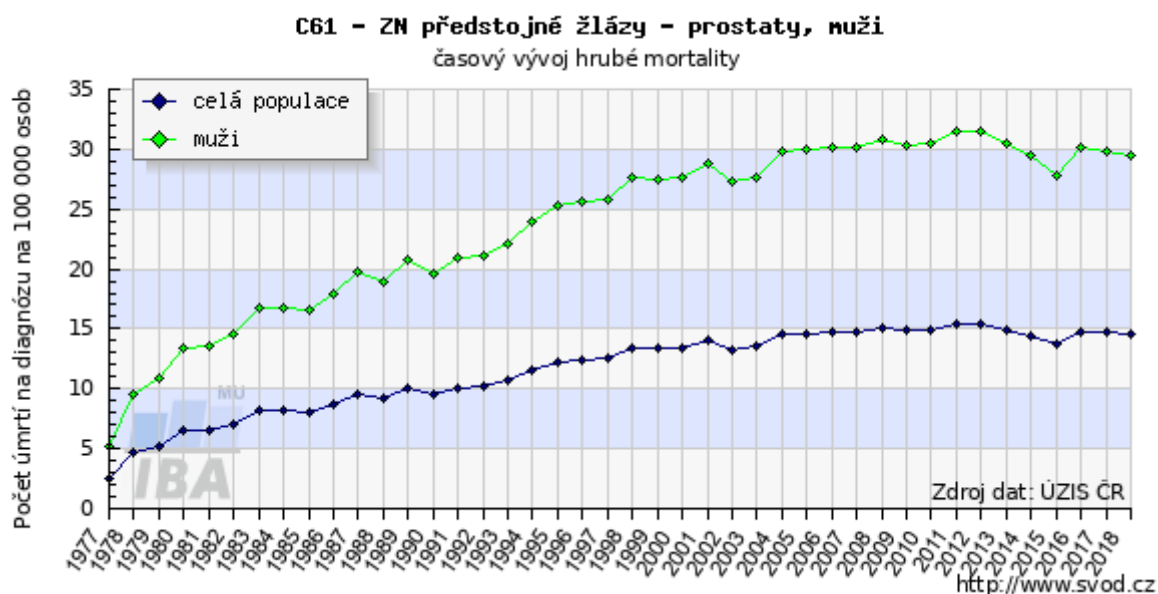


Graf.1 Časový vývoj hrubé incidence a mortality pro C61

Poměrně nízká mortalita KP i přes významný nárůst incidence je vysvětlována zlepšením diagnostiky po zavedení PSA a biopsie prostaty po sonografickou kontrolou. Diagnostika se posunula do časnějších stadií onemocnění a tímto můžeme pacientům nabídnout kurativní léčbu. Bohužel tento fakt s sebou nese i riziko overdiagnosis a overtreatment. Tedy dochází v mnoha případech k diagnostice nesignifikantního karcinomu, který by v případě neléčení nebyl příčinou úmrtí pacienta. Dochází k tomu jednak z důvodu krátké doby dožití pacienta vzhledem k jeho věku či komorbiditám nebo při diagnostice indolentního či pomalu rostoucího nádoru. Riziko overdiagnosis je pak uváděno v širokém rozmezí 22-67% v závislosti na designu studie, populaci či metodě skríninku a provedení biopsie (2,3).

### Časový vývoj hrubé mortality - muži

Graf zobrazuje časový vývoj hrubé mortality (počet zemřelých na diagnózu) pro zvolenou diagnózu ve srovnání celé populace a populace mužů.

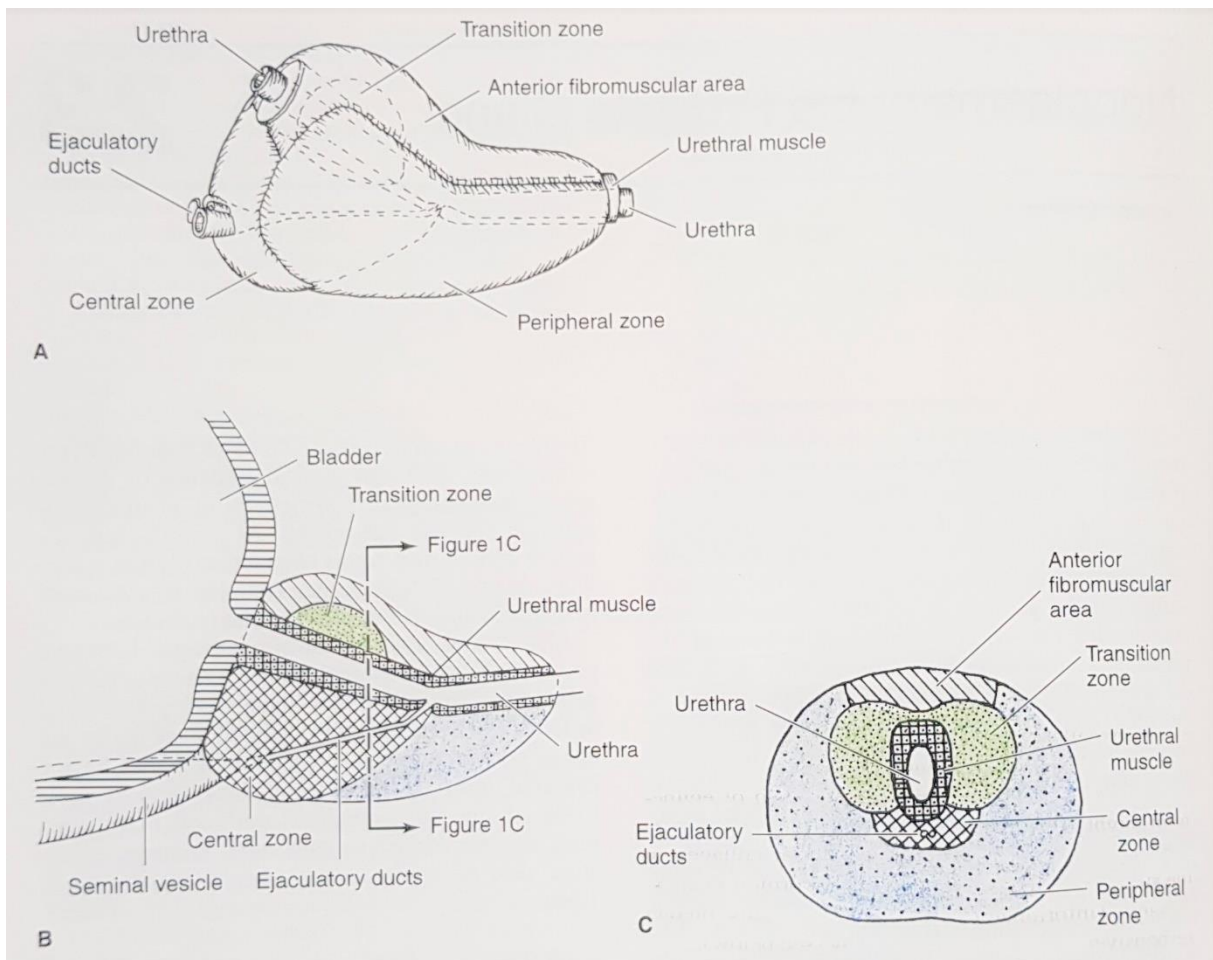


Graf.2 Časový vývoj hrubé mortality na C61 muži

### 3.2. Zonální anatomie prostaty

Prostatu tvoří tuboalveolární žlázy, hladká svalovina a vazivové stroma. Žlázy jsou vystlány epitelem a prostatou prostupuje hladká svalovina s vazivovým stromatem. Část předního úseku – anteriorní zóna – je tvořena vazivem a hladkou svalovinou. Karcinomy prostaty většinou vznikají z buněk acinů – acinární karcinom. Vzácněji pak z buněk vývodů – duktální karcinom.

V 70-tých letech 20.stol. McNeal zpopularizoval koncept zonální anatomie prostaty. Původně se pracovalo se třemi zónami – periferní, centrální a tranzitorní. Tyto zóny mají odlišné rozložení duktů podle vývojového původu, ale hlavně se uvádělo odlišné postižení daných zón karcinomem prostaty. V původních pracích je uváděno, že 60-70% karcinomů postihuje periferní zonu, 10-20% tranzitorní a 5-10% centrální zonu. Od tohoto konceptu se pak odvíjel i vývoj samotné biopsie prostaty (4).



Obr.1 Zonální anatomie prostaty v příčném a podélném řezu (69)

#### 4.Diagnostika KP

Diagnostika KP je stále pouze histologická, tedy pomocí biopsie prostaty ev. biopsie metastatického ložiska. Biopsie prostaty je v současnosti indikována na základě onkomarkerů (jednotlivých či setů), suspektního nálezu při digitálním rektálním vyšetření ev. nálezu na zobrazovacích metodách.

##### 4.1 Onkomarkery:

V rámci primodiagnostiky zvyšují pravděpodobnost pozitivního záchytu v biopsii, snižují počet zbytečných rebiopsií ev. lépe stratifikují low-risk vs. high risk tumory. Ideální onkomarker by měl být levný, dostupný, snadno interpretovatelný, produkováný pouze nádorovou tkání, identifikovatelný již v časných stádiích.

#### 4.1.1 sérové onkomarkery – PSA a jeho isoformy

Prostatický specifický antigen (PSA) je serinová proteáza ze skupiny kalikreinů. Jeho fyziologická funkce je zkapalnění seminální tekutiny. Je produkována epiteliálními buňkami prostaty. Jeho biologický poločas je cca 60 hodin (2-3 dny) a degraduje se játry. Jde však o marker specifický pro prostatu, nikoliv pro karcinom. Dále pak není schopen odlišit agresivní a neagresivní karcinom. Vyšší PSA u karcinomu je způsobeno narušením architektiky prostatických acinů, nikoli vyšší produkcí (PSA mRNA dokonce 1,5x nižší) (5,6)

- PSA celkové, volné a komplexní (vázané na antiproteázy  $\alpha_1$ -antichymotrypsin,  $\alpha_2$ -makroglobulin), index PSA
- PSA denzita – PSA/volum prostaty (norma < 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup>)
  - PSA denzita tranzitorní zóny (norma < 0,35)
- PSA velocita (PSAV) – vývoj v čase, optimum 3 hodnoty během 18 měsíců
  - 40-59 let.... PSAV 0,25 ng/ml/rok
  - 60-69 let.... PSAV 0,5 ng/ml/rok
  - ≥ 70 let ..... PSAV 0,75 ng/ml/rok
- PSA velocity risk count (7)
- PSA doubling time (PSA DT) – monitorace průběhu léčby karcinomu
- věkově specifické PSA
  - medián PSA u čtyřicátníka: 0.4-0.7 ng/ml
  - medián PSA u padesátníka 0,7-1,0 ng/ml
- pokud PSA vyšší, pak je riziko časnějšího vzniku KP, jeho agresivnější formy či úmrtí na KP (8).

#### **Zvýšení PSA způsobuje:**

- karcinom prostaty, BPH, prostatitida
- masáž prostaty, instrumentace v prostatické uretře (cystoskopie, katetrizace), biopsie prostaty



- ejakulace, delší jízda na kole

#### **Snížení PSA způsobuje:**

- stp. radikální prostatektomii, enukleaci adenomů nebo endoresekcii prostaty (TURP)
- hormonální léčba
- inhibitory 5 $\alpha$  reduktázy (snižují komplexní i volné PSA, není signifikantní ovlivnění indexu)

#### **Prostate health index - PHI**

Jde o kombinaci celkového PSA, free PSA and [-2] proPSA. Používá se k predikci celkového výskytu KP a také pro zjištění výskytu high-grade KP v biopsii. PHI také predikuje pravděpodobnost progresu v průběhu režimu active surveillance (AS) a tedy nabízí další neinvazivní modalitu k výběru a monitorování těchto pacientů (9).

#### **4.1.2 močové markery**

V rámci diagnostiky se stále častěji využívá močových onkomarkerů, a to nejen při indikaci primobiopsie prostaty, ale zejména pak u rebiopsií. Jako první z močových markerů byl uveden do běžné praxe Prostate Cancer Gene 3 (PCA3), který byl v průběhu posledních let otestován na řadě rozsáhlých souborů. Přínos vyšetřování močových markerů spočívá v neinvazivnosti a jednoduchosti odběru vzorků, možnosti opakování odběrů a dlouhodobé stabilitě skladovaného materiálu. Mezi nejčastěji užívané v současnosti patří:

- **PCA3** (moč po masáži prostaty)
- **TRPMSS2-ERG** (moč po masáži prostaty)
- **SelectMDx** (moč po masáži prostaty)
- **ExoDx** (moč bez masáže prostaty)
- **ConfirmMDx** – epigenetická analýza tkáně („halo“ efekt okolo tumorozní tkáně v biopsii prostaty)

## 4.2 Zobrazovací metody v primodiagnostice karcinomu prostaty (KP)

### 4.2.1 Ultrasonografie

Je základní a nejčastěji používanou zobrazovací metodou nejen při vyšetření prostaty, ale v urologii vůbec. Jde o metodu neinvazivní, časově nenáročnou, neinvazivní a user-friendly pro všechny urology. Zároveň je vyšetřující nezávislý na dalších vyšetřeních a jejich hodnocení jiným specialistou (např. radiologem).

Vyšetření prostaty je nejčastěji prováděno transrektální cestou za použití vysokofrekvenční sidfire biplanární sondy se speciálním bioptickým nástavcem pro punkční kanál, který probíhá šikmo (30 st) pro snazší odběr vzorků z periferní zóny prostaty. Sonografie je taktéž využívána při perineální punkci prostaty. Senzitivita i specifita je nízká, ale její jednoznačný benefit je v možnosti rovnoměrného rozložení bioptických vzorků v oblasti prostaty přilehlé k rektu.

Samotný nádor je vizualizován jako hypoechogenní ložisko jen asi ve třetině případů (10). Dále však můžeme posoudit ev. infiltraci váčku, prorůstání mimo prostatu a samozřejmě je využita při měření objemu žlázy ev. stanovení PSAD.

V současnosti je také sonografie používána spolu s fúzními systémy k cílené biopsii prostaty dle MRI ve. PET CT.

### 4.2.2 PET CT

PET nabízí senzitivní a neinvazivní metodu ke studiu metabolické aktivity v nádorové tkáni in vivo. Nejčastěji používané radiofarmakum v onkologii 18F-fluorodeoxyglukóza (18F-FDG) má nízkou senzitivitu ve znázornění karcinomu prostaty, neboť není vychytávána u pomaleji rostoucích a dobře diferencovaných tumorů, mezi něž většinou patří i karcinom prostaty. Zvýšenou akumulaci FDG vidíme jen u tumorů s vyšším Gleasonovým skóre (11). Jinak nelze pomocí 18F-FDG odlišit benigní hyperplazii od karcinomu. S ohledem na tuto skutečnost byla snaha použít alternativní radiofarmaka – cholinové deriváty, mezi nimiž se uplatnily hlavně 11C a 18F-fluorometylcholin (18F-FCH). Cholin je důležitý prekurzor pro biosyntézu fosfatidylcholinu (lecithinu), klíčové komponenty buněčných membrán. Většina typů nádorů včetně karcinomu prostaty vykazuje zvýšený cholinový transport a overexpresi cholinkinázy v důsledku zvýšené potřeby fosfatidylcholinu u rychle proliferujících buněk (12). 11C-cholin se vylučuje do moči minimálně, tedy nedochází k překrytí

vyšetřované oblasti. Nevýhodou <sup>11</sup>C-cholinu je ale jeho krátký poločas rozpadu (20,4 min), pro který je možno využít toto vyšetření jen na pracovištích vybavených cyklotronem (13,14). Vzhledem k delšímu poločasu rozpadu (109,8 min) je <sup>18</sup>F-FCH výhodnější pro rutinní klinické použití.

Po aplikaci <sup>18</sup>F-FCH je radiofarmakum rychle eliminováno z krve. V játrech a plicích je nejvyššího vychytávání dosaženo cca v desáté minutě. Normální biodistribuce je ve slinných žlázách, játrech, slezině a pankreatu. Ve střevech je aktivita variabilní. V ledvinách a močovém měchýři je pak fyziologická aktivita následkem jeho exkrece do moči (15,16). Normální prostata vykazuje jen slabé vychytávání, difúzní nebo fokální vychytávání však můžeme vidět u prostatitidy, benigní hyperplazie či malignity (17). Nespecifická akumulace cholinu v zánětlivých ložiscích snižuje specifitu vyšetření <sup>18</sup>F-FCH PET/CT vyznačit ev. ložisko karcinomu v prostatě. Uváděná senzitivita a specifita <sup>18</sup>F-FCH PET/CT se různí v rozsahu 64–100 % senzitivity a 47–90 % specifity (18,19,20,21).

#### **4.2.3 Multiparametrická MRI (mp-MRI)**

Magnetická rezonance byla užívána pro zobrazení prostatické žlázy od začátku 80-tých let. Původně však byly hodnoceny jen T1 a T2 vážené sekvence. Jejich schopnost odlišit karcinom od benigní tkáně byla malá a spíše pomáhala k posouzení lokoregionálního stagingu. Pokroky v technologiích pak umožnily multiparametrické vyšetření. Postupně kromě lokoregionálního stagingu, tak umožnila i detekci ložiska ev. stratifikaci rizikovosti karcinomu. Multiparametrická magnetická rezonance zahrnuje anatomické zobrazení ( T1 a T2 sekvence) a funkční vyšetření (DCE – dynamické kontrastní zesílení, DWE – difúzní vážené zobrazení a ev. spektroskopii). K vyšetření je možno použít jak přístroje 1,5 T tak 3 T. Obě možnosti jsou při správném nastavení přístroje schopny podat adekvátní výsledky.

##### *T1-vážené zobrazení*

Zobrazení v T1 vážených zobrazeních nedokáže zobrazit zonální anatomii prostaty. Prostata, semenné vajíčky i periprostatické žíly jsou hyposignální. Posouzení posterolaterálních nervově-cévních svazků, které jsou v T1 váženém zobrazení hypersignální je významné pro předoperační rozhodování v případě nervy šetřícího výkonu.(22,23)

### *T2- vážené zobrazení*

Znázorňuje obsah vody v tkáni, má vysoké rozlišení a znázorňuje přesně zonální anatomii prostaty s odlišením periferní zony (hypersignální) od centrální zony (lehce hyposignální) a tranzitorní zony (heterogenní struktura). Nádorová ložiska jsou nejčastěji znázorněna jako hyposignální, kulatá, oválná či polygonální ložiska(23). Míra zeslabení signálu koreluje s Gleasonovým skóre (GS), kdy vyšší GS se jeví jako nižší intenzita signálu. T2 vážené zobrazení však má nízkou specifitu, kdy nelze jasně odlišit akutní či chronickou prostatitidu, atrofii, jizvy či postbioptické hemorhagie. Proto je obecně doporučováno provedení MRI nejdříve za 8-12 týdnů po předchozí biopsii neboť postbioptické změny mohou imitovat nádorové léze. Nádory v tranzicionální zoně lze diagnostikovat hůře vzhledem k heterogennímu vzhledu této oblasti. Využití pouze T2 váženého zobrazení vykazuje senzitivitu 57-62% a specifitu 74-78% (24).

### *Difúzní vážené zobrazení (DWI)*

DWI vyhodnocuje difuzi molekul vody v různých tkáních. Vyhodnocujeme b-value. Původně byla používána hodnota 800-1000 s/m<sup>2</sup> nicméně dnes jsou doporučovány hodnoty kolem 2000 s/m<sup>2</sup>(25,26). Vyhodnocení musí být použito dvou odlišných b-value, z nichž je koeficient difuze vypočítán. Nečastěji používaným koeficientem je apparent diffusion coefficient (ADC). Kombinací b-value a T2 obrazu pak vznikají ADC mapy, které lépe znázorňují difuzi molekul vody. Normální tkáň prostaty má vyšší koeficient difuze než tkáň prostatického karcinomu. U karcinomu tedy dochází k restrikci difuze extracelulární tekutiny. Hodnoty ADC pak inverzně korelují s GS (27).

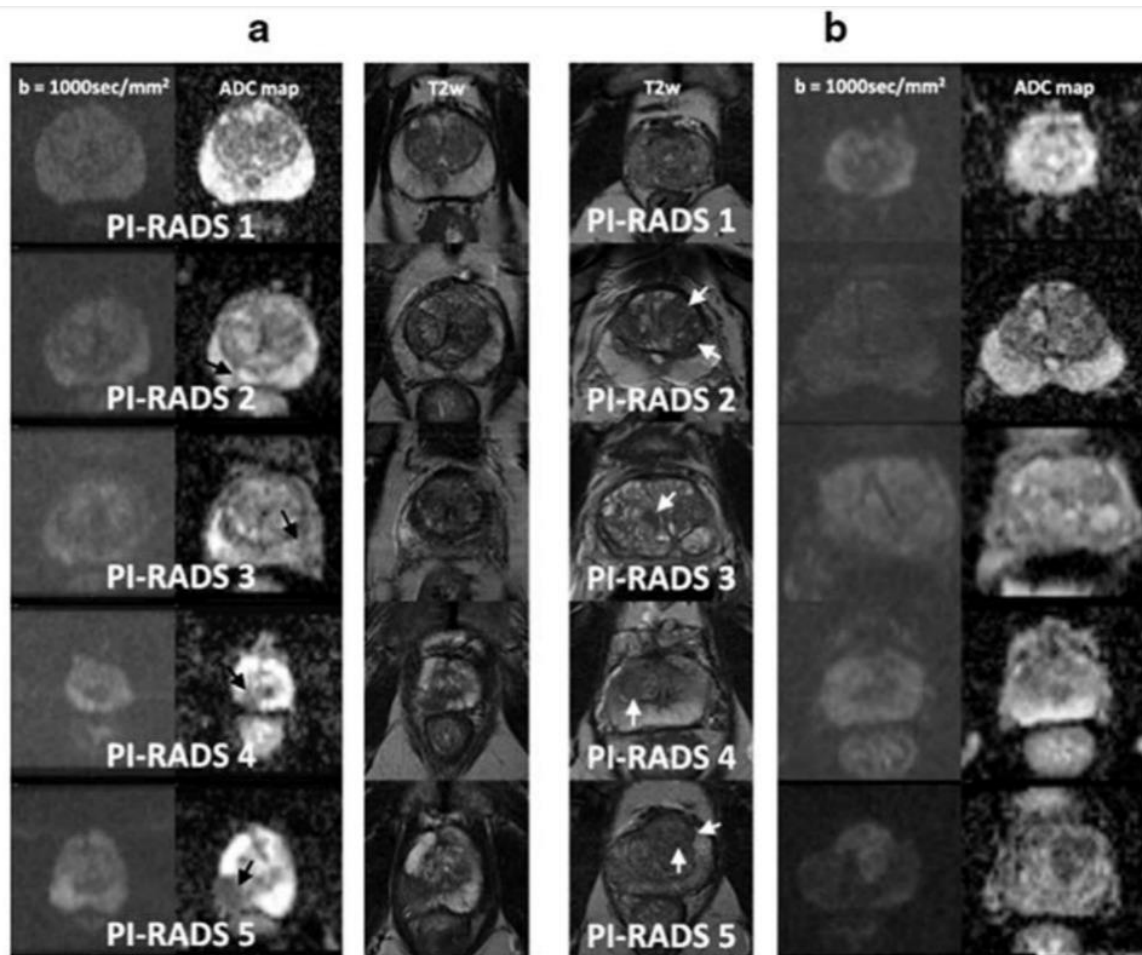
### *Dynamické kontrastní zesílení (DCE)*

Po podání magnet-kontrastní látky (gadolinium) intravenózně jsou snímány rychlé sekvence. Doporučuje se snímání provádět v 10 sekundových intervalech od méně jak 7 sekund po aplikaci a nejméně 2 minuty (28,29). Tímto lze vyhodnotit kinetiku kontrastního sycení léze. Zvýšené sycení je způsobeno tumorózní angiogenezí. Tumor prostaty uvolňuje faktory, které zvyšují angiogenezi a zvyšují permeabilitu kapilár, čemuž odpovídá rychlejší sycení kontrastem (28). Falešně pozitivní výsledky mohou být způsobeny chronickou

prostatitidou či benigní hyperplazií. Proto je doporučeno použití v kombinaci s výše uvedenými metodami (24)

### MR- spektroskopie

Vyhodnocení metabolické aktivity zejména cholinu. V současnosti již není součástí standardního protokolu (29).



Obr.2 PIRADS v.2 ložiska v periferní (a) a v tranzitorní zóně (b)

Ačkoliv jednotlivé metody samotné mohou vést k identifikaci ložiska, jejich použití současně – tedy jako multiparametrické MRI, významně zvyšuje specifitu metody. Je udávána specifita 88%, senzitivita 74% s negativní prediktivní hodnotou od 65 do 94%. (30).

#### 4.2.3.1 Skórovací systémy pro vyhodnocení mp-MRI

Současně s vývojem technik samotného vyhodnocování MRI nálezu se vyskytla potřeba vyjádřit pravděpodobnost přítomnosti karcinomu na základě vzhladu ložiska u jednotlivých modalit (T2, DWE, DCI, spektroskopie). K tomuto účelu byly vyvíjeny různé skórovací systémy např. Likert škála, START ( the Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies), PIRADSv.1 a PIRADS v.2 ( the Prostate Imaging and Reporting and data System) (29) a dále pak aktualizovaná verze PI-RADS 2.1 (31) Tato je v současnosti užívána nejčastěji na základě doporučení ACR a ESUR. Je navržena tak, aby zlepšila detekci, lokalizaci a stratifikaci rizika u pacientů s podezřením na karcinom prostaty.

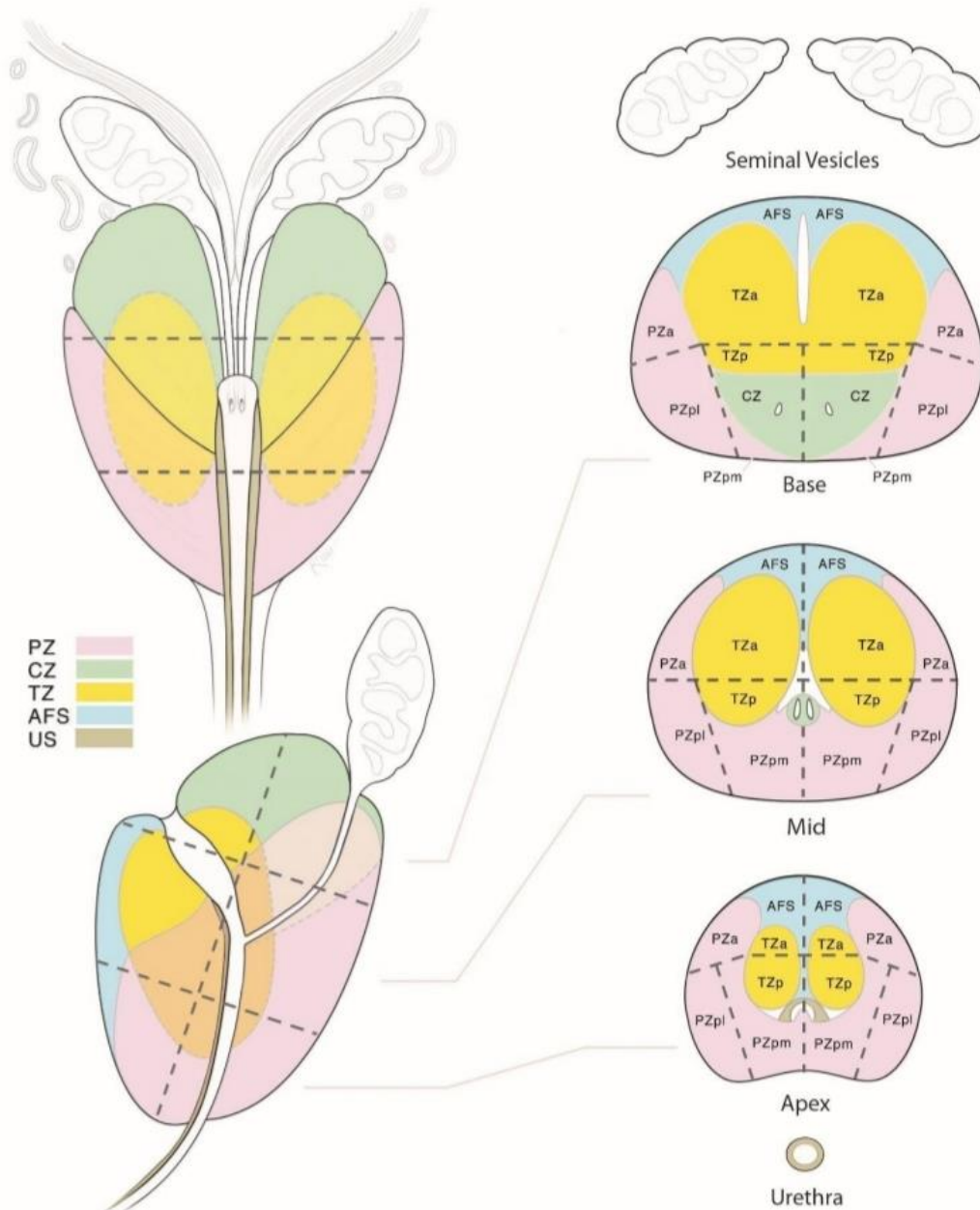
<b>Periferní zóna (PZ)</b>			
<b>DWI</b>	<b>T2W</b>	<b>DCE</b>	<b>PI-RADS</b>
1	Jakékoliv*	Jakékoliv	1
2	Jakékoliv	Jakékoliv	2
3	Jakékoliv	-	3
		+	4
4	Jakékoliv	Jakékoliv	4
5	Jakékoliv	Jakékoliv	5
* značka „Jakékoliv“ znamená hodnotu 1–5			
<b>Tranzitorní zóna (TZ)</b>			
<b>T2W</b>	<b>DWI</b>	<b>DCE</b>	<b>PI-RADS</b>
1	Jakékoliv*	Jakékoliv	1
2	Jakékoliv	Jakékoliv	2
3	≤ 4	Jakékoliv	3
	5	Jakékoliv	4
4	Jakékoliv	Jakékoliv	4
5	Jakékoliv	Jakékoliv	5
* značka „Jakékoliv“ znamená hodnotu 1–5			

Tab.1 Skórovací systém PIRADS v.2 pro periferní (PZ) a tranzitorní zónu (TZ)

## PI-RADS verze 2

Vzhledem k prospektivnímu hodnocení dat jsme v našich souborech používali PIRADS v.2. Je založena na schématu popisujícím specifické znaky v T2 váženém zobrazení, DWI a DCE. Oproti verzi 1.0 se již nepoužívá spektroskopie. Jejím cílem je standardizovat popis samotného ložiska a stupeň suspekce i jeho lokalizaci v prostatě. Výsledky by měly být reprodukovatelné nejen při vyhodnocování jiným radiologem či urologem provádějícím punkci. V případě, že jde o opakované MRI v rámci režimu active surveillance, pak jde o srovnání změny jednotlivých ložisek v čase. PIRADS poskytuje explicitní kritéria k popisu oblasti zájmu (region of interest – ROI) na škále 1-5 v každé sekvenci (Obr.2). Toto skóre odpovídá stupni abnormality v každé jednotlivé sekvenci. Celkové skóre je pak stanoveno od 1-5, kdy skóre 1 a 2 znamená nesuspektní nález, skóre 3 je ekvivokální a skóre 4 nebo 5 je suspektní pro karcinom (Tab.1). Prostata je dle rozdělena do 27 oblastí a každá léze je zaznačena do tohoto schématu (Obr.3). Studie hodnotící PIRADS kritéria potvrdily vysokou prediktivní schopnost v identifikaci ložiska karcinomu. Sjednocení klasifikace do široce uznávaného klasifikačního systému pak usnadňuje také srovnávání jednotlivých studií celosvětově publikovaných.

## Sector Map



Obr.3 Sektorová mapa k vyznačení ložisek dle PIRADS v.2 (36 sektorů)

PZ - periferní zóna, CZ – centrální zóna, TZ – tranzitorní zóna, AFS – anteriorní fibromuskulární stroma, US – svěrač uretry, TZa – anteriorní tranzitorní zóna, TZp – posteriorní periferní zóna, PZa – periferní zóna -anteriorní rohy, PZpl – periferní zóna posterolaterální, PZpm – periferní zóna posteromediální



### **4.3 Biopsie prostaty:**

#### **4.3.1 Indikace biopsie prostaty**

K biopsii prostaty jsou indikováni pacienti s abnormálním nálezem per rectum či elevací PSA. Nejčastěji indikujeme biopsii prostaty na základě elevace PSA. Stále však není jednotný konsenzus ohledně samotné výše PSA – jednotlivá pracoviště užívají různé modely. Pokud byla hladina PSA mezi 2,5-4 ng/ml pak byla zjištěna incidence karcinomu prostaty ve 24-26,5% (32). Je jisté, že vyšší cut off hladiny PSA vede ke zvýšení zachytu KP ovšem za signifikantně vyššího počtu nezachycení klinicky významných karcinomů. Dá se říct, že neexistuje hodnota PSA, která by vylučovala přítomnost karcinomu. Snížení hranice PSA pro indikaci biopsie je však přisuzována overdiagnosis a overtreatment klinicky nesignifikantních karcinomů. Dle posledních doporučení EAU je hladina „normálního“ PSA stanovena na 2-3 ng/ml . Na našem pracovišti se přikláníme k věkově specifickému modelu PSA. PSA má nízkou senzitivitu a specificitu a proto byly do praxe zavedeny další biomarkery . Je známo, že použití fPSA, PSAV, PSAD zvyšuje senzitivitu zachytu karcinomu prostaty (32). Taktéž použití močových markerů např. PCA3, AMACR nebo jejich kombinace např. Prostate Health Index (PHI) může napomoci v otázce indikace biopsie či rebiopsie. K predikci karcinomu pak můžeme použít i kalkulátorů rizika karcinomu prostaty (33).

V případě negativního nálezu z primobiopsie a nadále trvajícím podezřením na karcinom prostaty (při vzrůstajícím PSA či suspektním nálezem v biopsii včetně atypické proliferace malých acinů (ASAP) a high grade PIN (HGPIN) je indikována rebiopsie. Procento zachytu v rebiopsiích je pak udáváno kolem 10–20 % (32).

#### **4.3.2 Biopsie prostaty pod sonografickou kontrolou**

Při biopsii používáme speciální transrektální sidefire sondu, která je vysokofrekvenční a lineární. S výhodou je taktéž pokud je k dispozici sonda biplanární, která umožňuje zobrazení ve 3 rovinách řezu. Prostatu pro účely biopsie lze vyšetřit a zobrazit transrektálně nebo transperineálně. Vzhledem k tomu, že při transrektálním vyšetření sonda přes tenkou stěnu rekta přímo naléhá na prostatickou žlázu, je její zobrazení snadné a dobře je patrna i zonální anatomie. Sonda je vybavena punkční kanálem se sklonem 30 stupňů

umožňujícím dobře biopsovat periferní zónu. Senzitivita samotného sonografického vyšetření je však malá. Nicméně je s jeho pomocí proveditelná biopsie, kterou nazýváme systematická multiplikovaná (SMB). Tzn. že je odebíráno vícero vzorků (nejméně 10-12) a v rozložení vzorků je systém (obr.4). V ideálním případě tedy víme z jakého přibližně místa prostaty je vzorek odebrán. Proto je také doporučeno, každý vzorek odesílat na histologické vyšetření ve zvláštní nádobě, aby mohl být snadno identifikován. Toto má význam zejména při následných rebiopsiích, kde pak vzorky směřujeme do těchto suspektních míst. Při primobiopsiích směřujeme vzorky do periferní zóny prostaty dle McNealova schématu neboť zde se má vyskytovat většina nádorů prostaty. Při rebiopsiích pak jsou cílena ložiska ev. i v adenomu prostaty či anteriorní zoně.

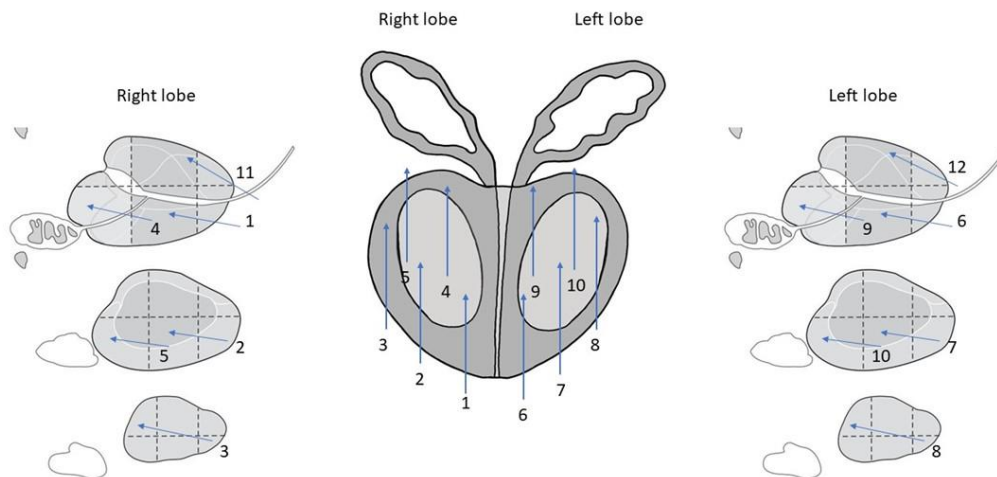
#### 4.3.3 Fúzní biopsie prostaty

Pokud máme identifikováno ložisko na jiné zobrazovací metodě pak musíme toto ložisko přenést do sonografického obrazu (kognitivně či softwarově) nebo se biopsie provádí in-bore technikou přímo na vyšetřovacím stole MRI. Každá z metod má své výhody a nevýhody (34).

*Kognitivní fúze:* ložisko identifikované na MRI, vyznačené v reportu a zakreslené do schématu je biopsujícím urologem „kognitivně“ tj. po paměti přeneseno do sonografického obrazu a biopsie jsou směřovány do těchto míst. Tato metoda nevyžaduje další softwarové vybavení a dá se tedy snadno zavést do vyšetřovacího algoritmu. Nevýhodou je nepřesnost. Zvýšení záchyty karcinomu se liší mezi jednotlivými studii. Je závislé především na zkušenostech vyšetřujícího.

*In-bore technika:* jako jediná je prováděná v reálném čase, uváděny jsou excelentní výsledky (35). Průměrná doba tohoto vyšetření je udávána cca 1-3 hodiny. Samotné vyšetření probíhá v několika fázích. Nejprve je nasnímána série snímků mp-MRI, která je vyhodnocena radiologem. Identifikovaná ložiska jsou pak zaměřena a biopsována většinou transrektálně v průběhu MRI fluoroskopie, kdy je pacient v pronační poloze umístěn v gantry. Následně jsou získány MR snímky, které identifikují umístění jehly a biopsovaná ložiska. Problémem zůstává zejména časová i cenová náročnost, která tuto metodu ponechává pro použití ve specializovaných centrech v rámci výzkumu.

*Softwarová fúze:* s pomocí softwaru je obraz z magnetické rezonance či jiné zobrazovací přenesen do sonografického záznamu. Na trhu jsou k dispozici systémy, které se liší typem registrace, metodou sledování jehly, provedením fúzního záznamu a dalšími funkcemi jako je např. předchozí plánování a navigace. Fúze je buďto elastická nebo rigidní (34,36).



Obr.4 Systematická multiplikovaná biopsie – rozložení vzorků

Rigidní fúze umožňuje proložení obou obrazů tak, jak jsou zachyceny. S obrazem se dá omezeně manipulovat (rotace, překlápění). Rigidní registrace zachovává anatomii prostaty a lokalizaci lézí. Pokud jsou obrazy sloučeny suboptimálně, pak je lze částečně manuálně korigovat.

Při elastické fúzi se spojují obrazy tak, aby odpovídaly zvolené anatomické hranice. Může zde dojít k anatomickému zkreslení při snaze dosáhnou co nejlepšího sloučení obrazů.

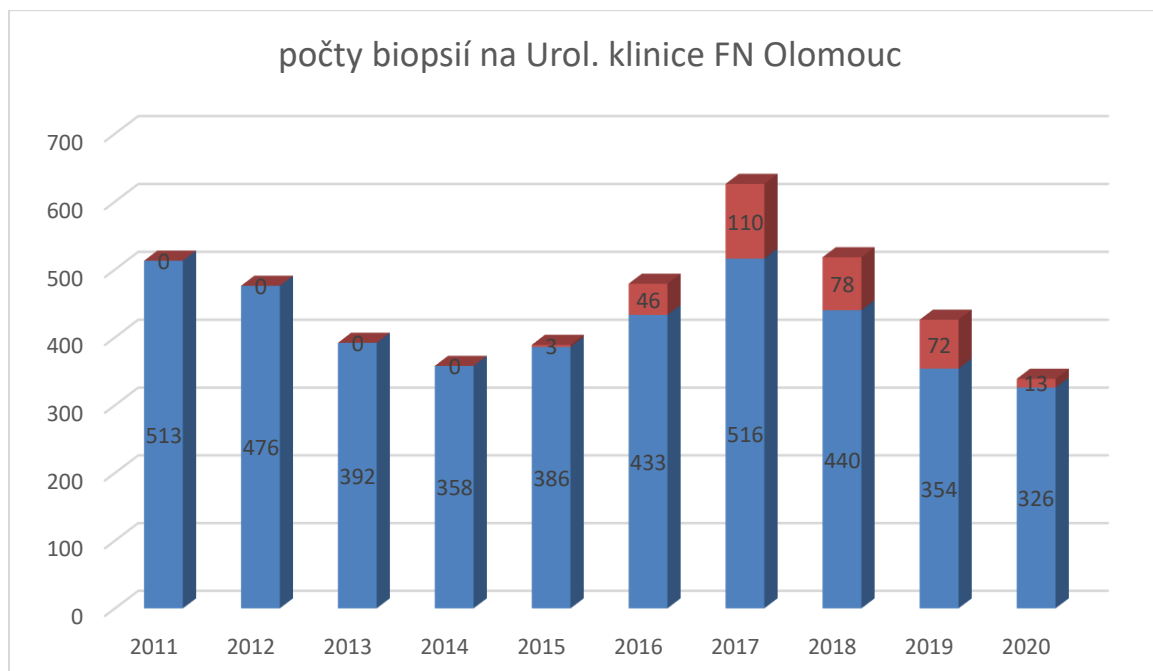
## 5.Cíle práce:

- 1.Zjistit přínos nových zobrazovacích metod v primární diagnostice KP
- 2.Potvrdit domněnku o vyšším počtu anteriorních tumorů prostaty

## 6.Výsledky:

### 6.1. Srovnávací soubor

V průběhu posledních desetiletí se před zaváděním nových zobrazovacích metod jako zlatý standard používala multiplikovaná systematická biopsie. V literatuře jsou výsledky zachytu karcinomu prostaty uváděny v širokém rozmezí 25-35% (32). Pro účely srovnání přínosu nových zobrazovacích metod jsme se nespokojili pouze s publikovanými daty a vyhodnotili jsme vlastní soubor pacientů. Vzhledem k tomu, že naše pracoviště je velkoobjemovým centrem specializujícím se na léčbu karcinomu prostaty, dlouhodobě provádíme také velké množství biopsií prostaty. V rámci diagnostiky se držíme na vrcholu, co se týče počtu biopsií v rámci České republiky.

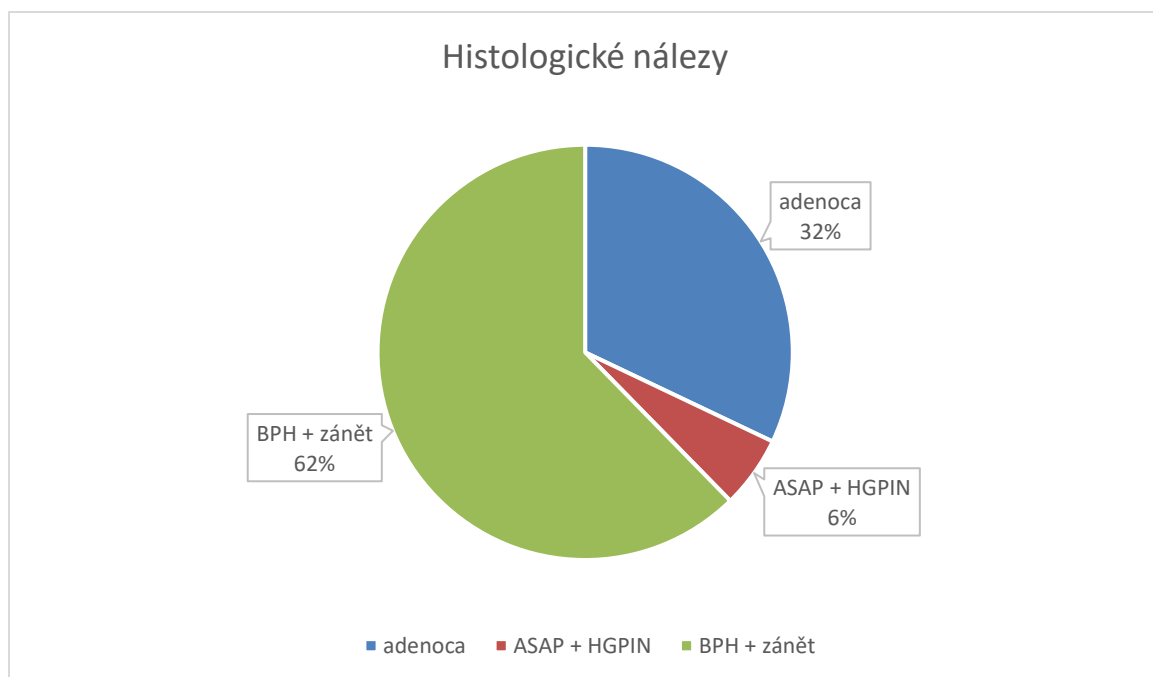


Graf.3 Počty biopsií na Urologické klinice FN Olomouc

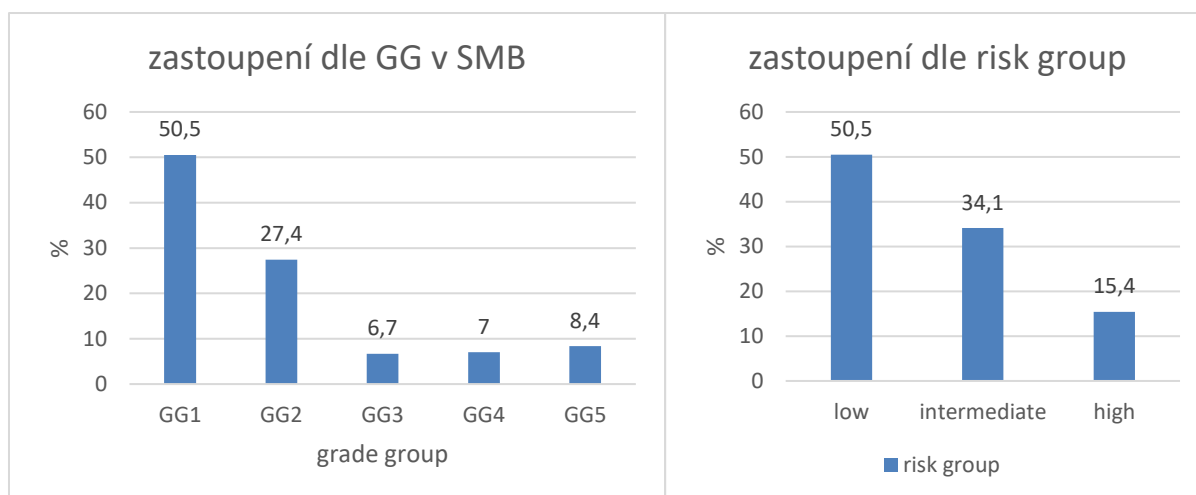
Pro účely srovnání jsme vybrali soubor pacientů podstupujících biopsii prostaty v období 2/2011 – 2/2013, kdy jsme používali výhradně multiplikovanou systematickou biopsii pod sonokontrolou.

#### 6.1.1 Výsledky:

V daném období byla biopsie prostaty provedena u 909 pacientů. Celkový záchyt karcinomu prostaty byl 32,2% ( 293 pts z 909). V daném souboru bylo 59% primobiopsií a 41% rebiopsií. U primobiopsií byl záchyt 35,8% a v rebiopsiích 25,5%. Tyto výsledky ukazují, že již v daném období jsme dosahovali lepší průměr publikovaných výsledků. Přednádorových změn ( ASAP či HGPIN) bylo 5,6%. Spektrum histologických výsledků je uvedeno viz. Graf.4 a zastoupení jednotlivých grade group (GG) a risk group dle EAU pak v Graf.5.



Graf.4 Histologické nálezy ve srovnávacím souboru



Graf.5 Zastoupení KP dle grade group a EAU risk group ve srovnávacím souboru

Tento soubor pak používáme jako standard ke srovnání výsledků dosahovaných s použitím nových zobrazovacích metod.

## 6.2. Primodiagnostika CaP pomocí 18-F FCH PET CT

### 6.2.1 Příprava a design studie

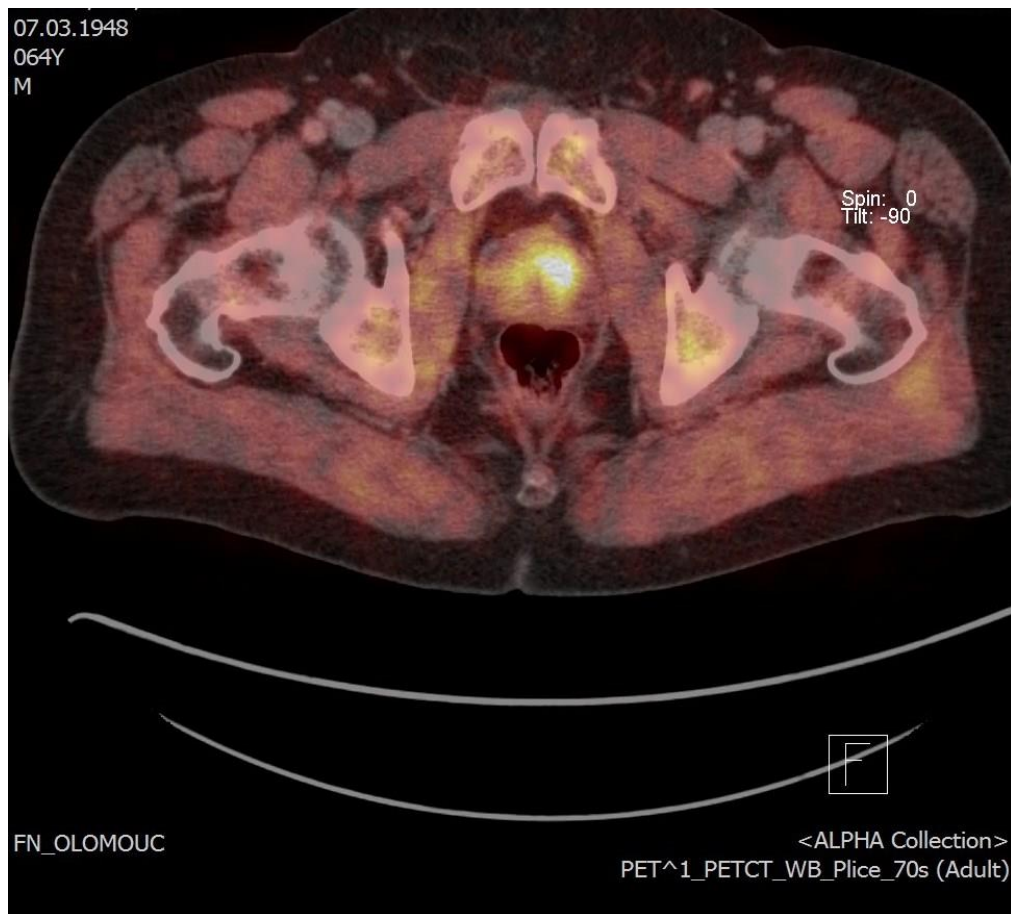
V guidelines EAU z roku 2014 je doporučeno při opakovaně negativních biopsiích a trvalém podezření na karcinom prostaty doplnění multiparametrické magnetické rezonance (mpMRI) (37,38). Senzitivita a specifita MRI však nebyla v tomto období dostatečně uspokojivá zejména u tumorů v anteriorní části prostaty. Pokud však ani tato metoda nepřinesla pozitivní výsledky, pak bylo nutno vyčkávat na pokračující progresi PSA a indikaci další rebiopsie. V případech opakovaných rebiopsií je nutno zvážit načasování dle očekávaného rizika ev. lokální progresse či metastatického onemocnění. Lze říci, že čím je vyšší PSA či velocita, zejména pak, pokud PSA přesahuje hodnoty 20 ng/ml, tím je větší riziko, že v případě přítomného a nedagnostikovaného karcinomu prostaty promeškáme vhodný okamžik, kdy ještě můžeme pacientovi nabídnout kurativní léčbu. Vývoj zobrazovacích metod se ubírá směrem k možnosti vyznačení oblastí, ve kterých se vyskytuje karcinom a z toho plynoucí možnosti provedení cílené biopsie. Kromě mp-MRI se rozvíjí i metody nukleární medicíny – PET zejména pak metod hybridních, tj. PET/CT a PET/MRI (39,40). Nabízí se domněnka, že znázornění metabolické aktivity v suspektních ložiscích zejména na MRI zvýší

specifitu vyšetření. Vzhledem k těmto skutečnostem a možnosti provedení 18-F FCH vyšetření na našem pracovišti jsme se rozhodli provést prospektivní studii ke zhodnocení přínosu tohoto vyšetření u opakovaných biopsií prostaty.

### 6.2.2. Soubor a metody

Od ledna 2013 do května 2015 jsme v rámci primodiagnostiky karcinomu prostaty pomocí 18F-FCH PET/CT zařadili 30 pacientů, kteří splňovali indikační kritéria. Indikačním kritériem bylo PSA nad 10 ng/ml a prodělání více jak tří biopsií prostaty s negativním výsledkem. Část pacientů, u nichž to z časových důvodů bylo možné, absolvovala šestitýdenní kůru ATB terapie Doxycyklinem 100 mg 2x denně k eliminaci zánětu, a tím možným falešně pozitivním nálezům na PET/CT (38). PET/CT vyšetření byla provedena na skeneru Biograph 16 Hi-Rez (Siemens Medical Solutions USA., Inc.). Pacientům byl intravenózně aplikován 18F-fluorometylcholin (IasoCholine, Iason, Graz) v dávce 5 MBq/1 kg hmotnosti. Bezprostředně po aplikaci byla spuštěna dynamická studie se zaměřením na pánev, sloužící k zobrazení prostaty před přítokem moči s radiofarmakem do močového měchýře. Další fáze PET/CT vyšetření byla provedena 50 minut po aplikaci radiofarmaka, po perorálním podání roztoku CT kontrastní látky a po nitrožilním podání neionické CT kontrastní látky v rozsahu od baze lební pod inguiny bez horních končetin. Následně byla provedena iterativní rekonstrukce dat s transmisní korekcí na zeslabení záření gama pomocí CT. Na PET/CT nálezech bylo popsáno, ve kterých oblastech prostaty byla akumulace radiofarmaka zvýšená, a dále bylo určeno místo s nejvyšší mírou akumulace radiofarmaka. Nálezy na PET/CT byly vyhodnoceny jako negativní, difuzní a fokální vychytávání radiofarmaka. V odstupu cca 14 dní až měsíce byla provedena cílená biopsie ložisek popsaných na 18F-FCH PET/CT. Po zaměření a vyznačení ložisek zvýšeného vychytávání radiofarmaka do CT záznamu radiologem byla provedena biopsie pod sonografickou kontrolou transrektálně za pomoci kognitivní fúze PET/CT obrazu s real-time sonografickým záznamem. Byly odebrány jen vzorky z ložisek popsaných na PET/CT a to přibližně 8–12 vzorků dle velikosti a počtu ložisek vyznačených PET/CT. Z jiných oblastí jsme vzorky neodebírali, neboť jsme předpokládali, že periferní zóna byla extenzivně bioptována při předchozích biopsiích. Biopstické vzorky byly zpracovány standardním způsobem. V případě, kdy nebylo patrné ložisko na 18F-FCH PET/CT, jsme rebiopsii neindikovali. Pacienti, u nichž bylo PET-CT negativní, stejně jako ti s negativní cílenou biopsií,

jsou nadále sledováni dle doporučení režimu pro časnou detekci karcinomu prostaty.



Obr.5 Ložisko v levém laloku na 18F-FCH PET CT

### 6.2.3 Výsledky

Od ledna 2013 do května 2015 absolvovalo 18F-FCH PET/CT 30 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 66 let v rozmezí 57–75 let. U 14 z nich jsme potvrdili karcinom prostaty, což činí 46% záchyt ve skupině rebiopsií. Pacienty jsme podle nálezu na 18F-FCH PET/CT rozdělili do 3 skupin: negativní nález, difuzní distribuce radiofarmaka a fokální distribuce radiofarmaka. Záchyt ve skupině s fokální distribucí byl 80 % (12 pozitivních z 15 pacientů s fokálním nálezem), ve skupině s difuzní distribucí pak byl záchyt 15 % (dva pozitivní z 13 pacientů s difuzní distribucí). U dvou pacientů pak bylo 18F-FCH PET-CT negativní a ti k rebiopsii nebyli indikováni. Anteriorně lokalizovaný tumor na 18F-FCH PET-CT jsme diagnostikovali u 88 % z nich, což bylo pravděpodobně i příčinou toho, že při



standardně prováděných biopsiích nebyl tento tumor diagnostikován. Průměrný počet odebíraných vzorků byl deset, což je taktéž výrazné snížení, vedoucí zejména ke snížení morbiditity oproti saturačním biopsiím. Všichni pacienti, u nichž byl tímto způsobem diagnostikován karcinom prostaty, měli Gleasonovo skóre vyšší než sedm, tedy šlo u nich o karcinom minimálně středně rizikový a radikální operační léčba či radioterapie byla indikována u všech těchto nemocných (tabulka 1). Z této skupiny všichni pacienti, u nichž byl karcinom prostaty potvrzen, měli PSA vyšší než 20 ng/ml. Při této hodnotě se již dala očekávat generalizace do regionálních uzlin. Žádný z těchto pacientů však neměl metastatické onemocnění ani při cholinovém PET CT ani při následném vyšetření uzlin po extenzivní lymfadenektomii. Všichni pacienti, kteří absolvovali operační léčbu, měli pooperační PSA nulové a dosud zůstávají v remisi, stejně jako pacienti, kteří podstoupili radioterapii.

PACIENT	VĚK	iPSA	BIOPSIE	radik. léčba	pTNM	Gleason skóre	poop. PSA
K.M.	66	37	4x	RRP+LA	pT2cN0M0 SM-	GS 3+4	0,01
K.A.	67	24	3x	RRP+LA	pT3aN0M0 SM-	GS 3+4	0,02
G.M.	62	24	6x	RoRP+LA	pT2cN0M0 SM+	GS 3+4	0,01
O.J.	74	30	5x	RT	cT1cN0M0	GS 3+4	0,01
R.J.	61	20	5x	RoRP+LA	pT2cN0M0 SM-	GS 3+4	0,01
J.D.	72	49	3x	RRP+LA	pT2cN0M0 SM+	GS 3+4	0,01
Z.J.	62	68	5x	ne	cT1cN0Mx	GS 4+4	-
O.A.	70	27	4x	RoRP+LA	pT3aN0M0 SM+	GS 4+5	0,01
R.A.	63	19	4x	RoRP+LA	pT2cN0M0 SM+	GS 3+4	0,01
H.P	69	26	5x	RT	cT1cN0M0	GS 3+4	-
R.P.	68	38	5x	RoRP+LA	pT2cN0M0 SM-	GS 4+3	0,01
R.J.	60	73	4x	RoRP+LA	pT2cN0M0 SM-	GS 3+4	-
S.J.	72	36	3x	RT	cT2cN0M0	GS 4+5	
VB.	66	33	3x	RoRP+LA	pT3aN0M0 SM+	GS 4+3	-

iPSA – iničiální PSA  
iPSA – initial PSA  
SM+ – pozitivní chirurgické okraje  
SM+ – positive surgical margins  
SM – negativní chirurgické okraje  
SM – negative surgical margins  
RoRP + LA – radiákální robotická prostatektomie s lymfadenektomií  
RoRP + LA – radical robotic prostatectomy with lymfadenectomy  
RRP+ LA – radikální retropubická prostatektomie s lymfadenektomií  
RRP + LA – radical retropubic prostatectomy with lymfadenectomy

Tab. 3 Soubor pacientů s potvrzeným KP pomocí cílené biopsie ložiska dle 18F-FCH PET/CT

#### 6.2.4 Závěr

18F-FCH PET/CT se jeví jako slibná metoda napomáhající diagnostice karcinomu prostaty pomocí cílené biopsie, zejména při přetrvávajícím podezření na karcinom prostaty a stále negativních opakovaných biopsiích. Téměř u poloviny pacientů byl nádor tímto způsobem diagnostikován a překvapením bylo zjištění, že tumory byly uloženy i v anteriorní zóně prostaty. Tímto lze také vysvětlit negativitu předchozích biopsií. Nedostatkem byla, stejně jako u jiných podobných metod, nemožnost biopsie ložiska v real-time zobrazení a tedy zejména u malých ložisek mohlo docházet k ovlivnění výsledků způsobeným minutím tohoto ložiska. Další limitací je dostupnost radiotraceru, takže vyšetření je možné provádět jen některých centrech nukleární medicíny. Toto pak neumožňuje této metodě, aby byla jednoduše dostupná všem pracovištím provádějících biopsii prostaty.

### **6.3 Přínos mp-MRI u primobiopsií a rebiopsií**

U mpMRI prostaty došlo zlepšováním jednotlivých parametrů vyšetření (DWI, DCE), skórovacích systémů a standardizací popisů ke zvýšení její senzitivity a specifity. V literatuře je uváděna senzitivita 74% (66-81%) a specificita 88% (82-92%) (42). Taktéž s narůstajícími zkušenostmi našich radiologů s popisováním nálezů se zlepšily výsledky pozitivních nálezů v biopsiích.

#### 6.3.1. Příprava a design studie

V období od 10/2015 do 3/2020 bylo do studie zařazeno 326 pacientů, kteří před biopsií podstoupili mpMRI vyšetření s vyhodnocením dle PIRADS v.2 klasifikace z celkových 1897 provedených biopsií což činilo 17% z celkového počtu. Vyhodnotili jsme dvě skupiny. První skupina byla souborem pacientů u nichž jsme předpokládali learning curve radiologa a tím ovlivnění výsledků stejně jako learning curve urologa při provádění cílené fúzní biopsie.

Cílem bylo srovnání pozitivních nálezů na MRI a poté počty pozitivních biopsií při užití cílené biopsie prostaty s kognitivní fúzí.

### 6.3.2 Metodika

U pacient indikovaného k biopsii či rebiopsii bylo provedeno mpMRI. Popis a záznam radiologa byl vyhotoven dle standardizovaného protokolu PIRADS v.2. Následně byla provedena cílená biopsie do vyznačených ložisek v počtu 2-3 vzorků a dle doporučení EAU guidelines (43) následovala i systematická biopsie.

Zpočátku byla striktně provedena systematická 12 vzorková biopsie + odběr cílených vzorků. Po získání větších zkušeností pak již odběr z ložiska byl zakomponován do bioptického schématu dle místa jeho lokalizace a tedy povětšinou dostačoval počet 12 vzorků. Ve výjimečných případech konfirmačních biopsií, krvácivých komplikacích či při časně rebiopsii bylo odebráno vzorků méně jak 10.

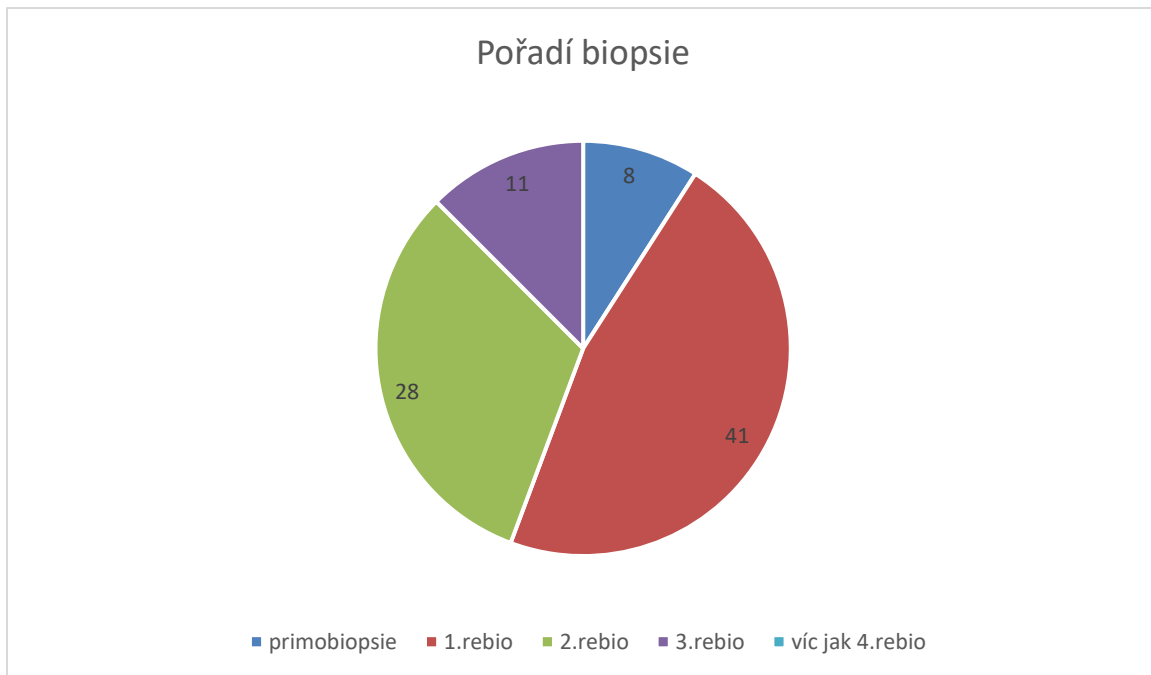
Srovnali jsme celkový záchyt KP v biopsiích a dále pak srovnání celkového záchytu v počáteční „initial“ skupině a ve skupině „experienced“. Dále jsme vyhodnotili shodu pozitivních vzorků z konkrétních ložisek, záchyt karcinomu s ohledem na velikost prostaty, shodu dle velikosti ložiska či PIRADS klasifikace.

	Popisné statistiky všichni pacienti				
	počet	průměr	medián	minimum	maximum
<b>věk</b>	326	64,71	65,00	50,00	80,00
<b>PSA</b>	326	10,15	7,76	0,54	130,00
<b>volum</b>	326	54,04	45,00	10,00	185,00
<b>fPSA</b>	59	1,26	1,07	0,23	12,40
<b>index</b>	89	17,49	15,89	4,88	48,00

Tab.4 Popisná charakteristika souboru pacientů podstupující mpMRI

### 6.3.3 Výsledky

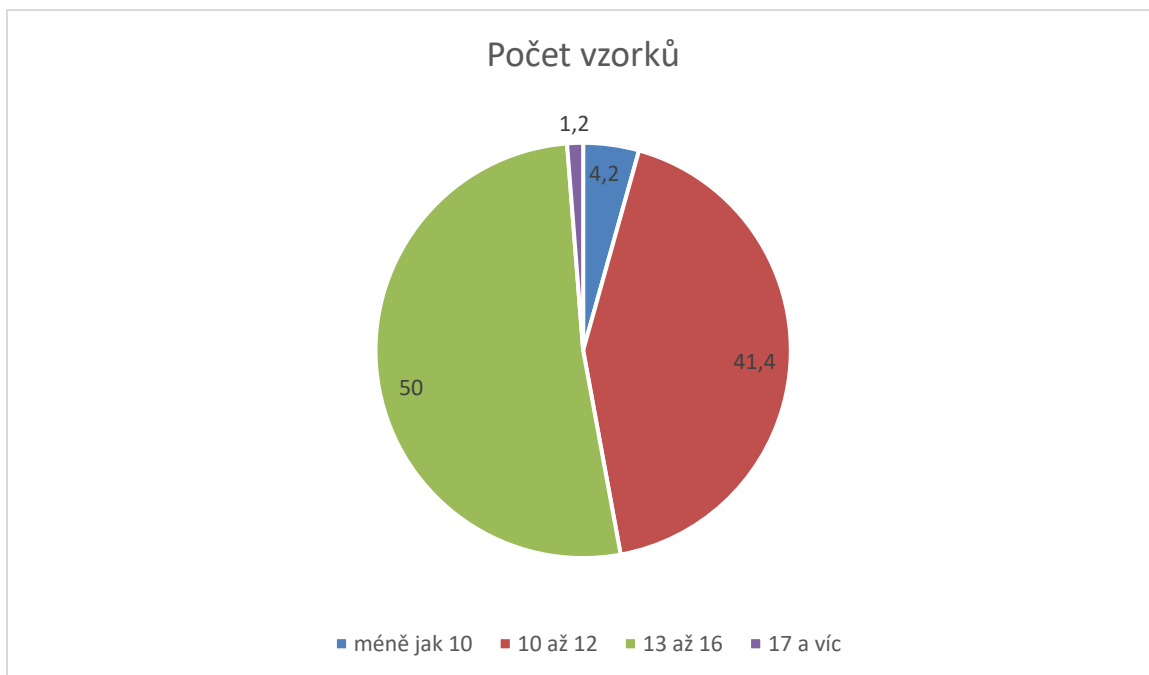
Vyšetřeno bylo celkem 326 pacientů. Průměrný věk byl 64,7 let, median PSA 7,76 ng/ml. Průměrný objem prostaty byl 54 ml. Pozitivní rodinná anamnéza stran KP pak byla u 13,5%. Z celého souboru bylo jen 8% primobiopsií, ve zbývajících 92% šlo o rebiopsie. To vyplývá ze skutečnosti, že při zavádění MRI do praxe jsme je přednostně využívali pro pacienty indikovaných k rebiopsii. V 68,7% šlo o první či druhou rebiopsii (Graf.6)



Graf.6 Zastoupení primobiopsií a rebiopsií v souboru pacientů s mpMRI

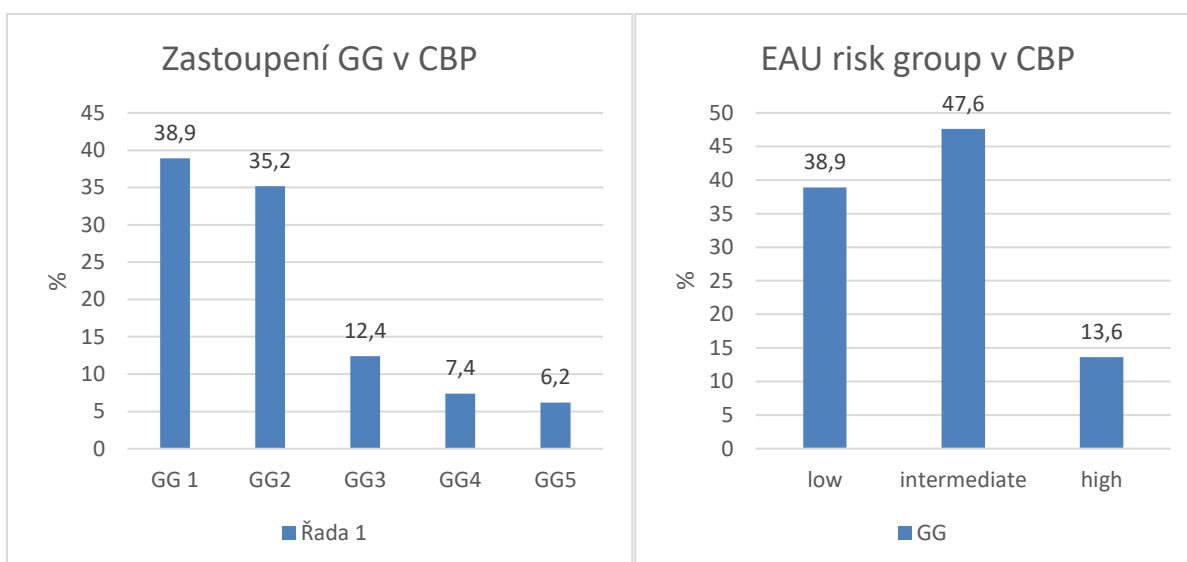
V 41,4 % šlo o odběr standardního počtu vzorků (tj. 10-12, kdy vzorky z ložisek byly součástí standardního schématu), v 50% šlo o rozšířenou biopsii (systematická + vzorky z ložisek), jiná schémata pak byla zastoupena v 8,5%. (Graf.7)

Celkový záchyt karcinomu prostaty v souboru byl 52,15%. Nebyl rozdíl mezi celkovým záchytem v rebiopsiích vs. primobiopsiích (odpovídá malému zastoupení primobiopsií v souboru). Histologicky se jednalo o adenokarcinom prostaty v 50,3%, chron.zánět v 29%, přednádorové změny ( ASAP, HGPIN) pak v 12% a prostou adenomyomatozní hyperplazii v 9%.



Graf.7 Počet odebíraných vzorků u pacientů s mpMRI

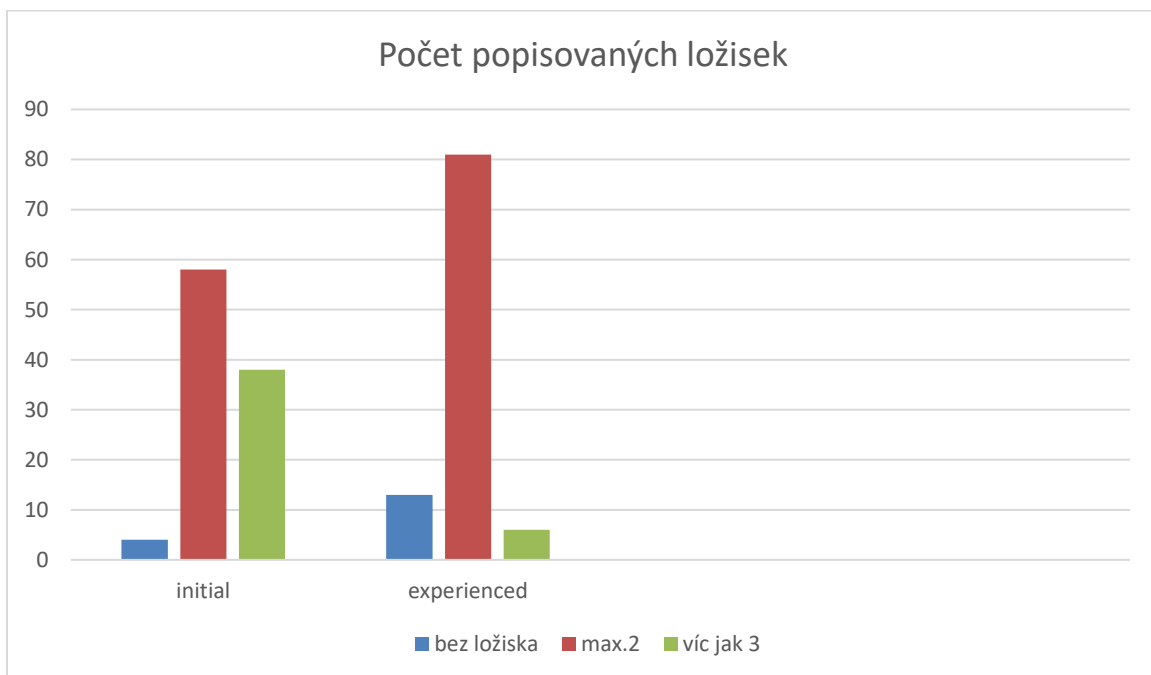
V případě průkazu adenokarcinomu prostaty jsme rozdělili dle rizikovosti do grade group 1-5. viz Graf.8. Nízkorizikový KP (GG1 ) byl zastoupen v 38,9 % , karcinom se středním rizikem v 47,6% a vysoce rizikový KP v 13,6%.



Graf.8 Zastoupení karcinomu v biopsii dle GG a EAU risk group u pacientů s cílenou biopsií s mpMRI

Zaměřili jsme se na počet ložisek popsaných radiologem na magnetické rezonanci. Z výsledků bylo zjevné, že po určitém čase získávání zkušeností, se snížil počet popisovaných ložisek (Graf.9). Odpovídá to větší jistotě v popisu magnetické rezonance radiologem. Statisticky v období 10/2015 až 10/2017 bylo popsáno ložisko k biopsii až v 95% vyšetření u celkem 137 pacientů – toto období je hodnoceno jako „initial“ soubor. Jen 5% vyšetření MRI bylo v tomto období hodnoceno jako negativní. Soubor od 11/2017 do 3/2020 jsme již hodnotili jako „experienced“ a v tomto období bylo vyšetřeno 184 pacientů. Negativních nálezů na MRI již bylo 13%. Z celého souboru 326 pacientů mělo 30 pacientů negativní MRI. Z těchto 30 pacientů mělo 57% negativní histologii. Zbýlých 43% mělo prokázáno KP (tedy MRI bylo falešně negativní). Pokud jsme však analyzovali tyto karcinomy u falešně negativního MRI pak 46% bylo GG1, 36% bylo GG2, 9% pak GG3 a 9% GG4. Tedy jen v 18% šlo o karcinom s vysokým rizikem.

V úvodním „initial“ souboru byl záchyt KP 47% vs. 56% v „experienced“ souboru. Odpovídá to předpokladu o learning curve radiologa. Dále jsme vyhodnotili shodu radiologa v celém souboru při popisu ložisek dle PIRADS v.2 klasifikace. Pokud radiolog popsal PIRADS 4 ložiska, pak byl diagnostikován záchyt karcinomu v 42% a pokud byla popsána i ložiska PIRADS 5 pak v 71%.

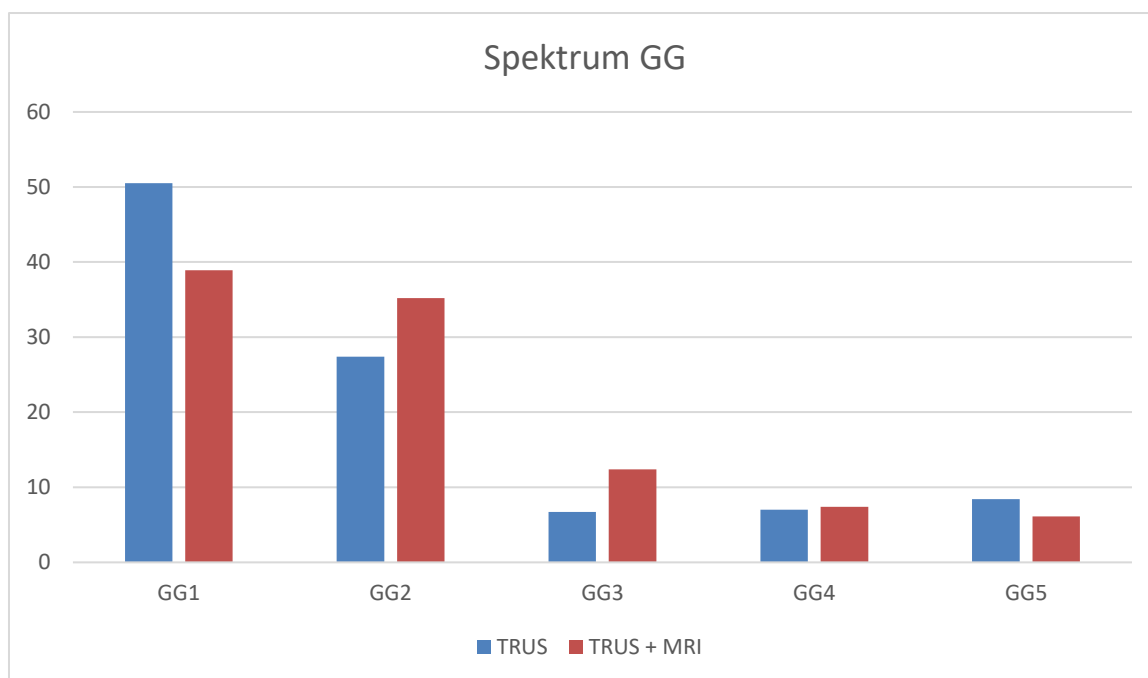


Graf.9 Počet popisovaných ložisek v initial a experienced souboru

Dále jsme se zaměřili na velikost popisovaného ložiska. Popsaná ložiska byla rozdělena do dvou skupin. Větší jak 10 mm a menší jak 10 mm. Toto rozdělení jsme zvolili k vyhodnocení „cílení“ ložiska, s předpokladem možné chyby odběru při nestrefení se do malého ložiska. Potvrdila se domněnka o vyšším záchytu u větších ložisek. U ložisek do 10 mm byl záchyt v 37%, zatímco u ložisek větších pak až v 60% ( $p=0,001$ ). Statisticky významný byl také rozdíl v záchyt KP s ohledem na objem prostaty. Dle předpokladu byl záchyt u větších prostat nižší. Průměrný objem prostaty při negativní histologii byl 63 ml vs. 45 ml při biopsii pozitivní ( $p < 0,001$ ).

#### 6.3.4 Diskuze

Před zavedením magnetické rezonance byl celkový záchyt u karcinomu prostaty uváděn v širokém rozmezí 25-35% (44). V našem souboru 909 pacientů z let 2/2011- 2/2013 jsme udávali celkový záchyt 32,2% a přednádorových změn (ASAP či HGPIN) v 5,7 %. V souboru primobiopsií byl prokázán KP v 35,8 % a v rebiopsiích v těchto letech pak byl záchyt jen 25,5%. Ve srovnání s tímto se dosažený prakticky dvojnásobný záchyt (52,15%) karcinomu prostaty a to prakticky jen v rebiopsiích jako excelentní zdokonalení diagnostických možností. Při zavádění nových diagnostických možností panuje obava z overdiagnosis klinicky nesignifikantních karcinomů. Procento přednádorových změn (ASAP, HGPIN) stoupl na 12%, nicméně v samotném souboru karcinomů prostaty jsme nezaznamenali statisticky signifikantní rozdíl ve spektru GG (Graf.10).



Graf.10 Spektrum zastoupení grade group v systematické (SMB) vs. cílené biopsii (CBP)

Dle očekávání byl záchyt v iniciálním souboru pacientů nižší (47% vs 56%) v „experienced“ souboru, což potvrzuje domněnku, že popis magnetické rezonance prostaty není snadný a je potřeba zkušeného radiologa. Dle doporučení Evropské radiologické společnosti (ESUR) je potřeba více jak 1000 vyšetření, aby radiolog hodnocený jako „experienced“ a mohl vyšetření popisovat bez supervize. Ročně by měl provést minimálně 200 vyšetření. Přesto zejména pak popisování nálezů v terénu chronické prostatitidy či objemnější hyperplazie zůstává obtížné a je potřeba konzultovat specialistu – supervisory. Je zřejmé, že většina pracovišť magnetické rezonance není schopna požadované kvality a počtu vyšetření dosáhnout (45).

To bylo také patrné při prvních popisech, kdy 3 a více ložisek bylo popsáno v 38% vyšetření. Po zpřesnění popisů radiologem pak stoupl procento záchytu KP nad hranici dosahovanou prostou systematickou biopsií.

U ložisek popsaných jako PIRADS 4 dosahoval radiolog záchyt 42% a u PIRADS 5 pak 71%. Tyto výsledky sice nedosahují nejlepších publikovaných dat, kdy je senzitivita udávána až 74% a specificita 88%, ale je nutno zohlednit, že nejlepších



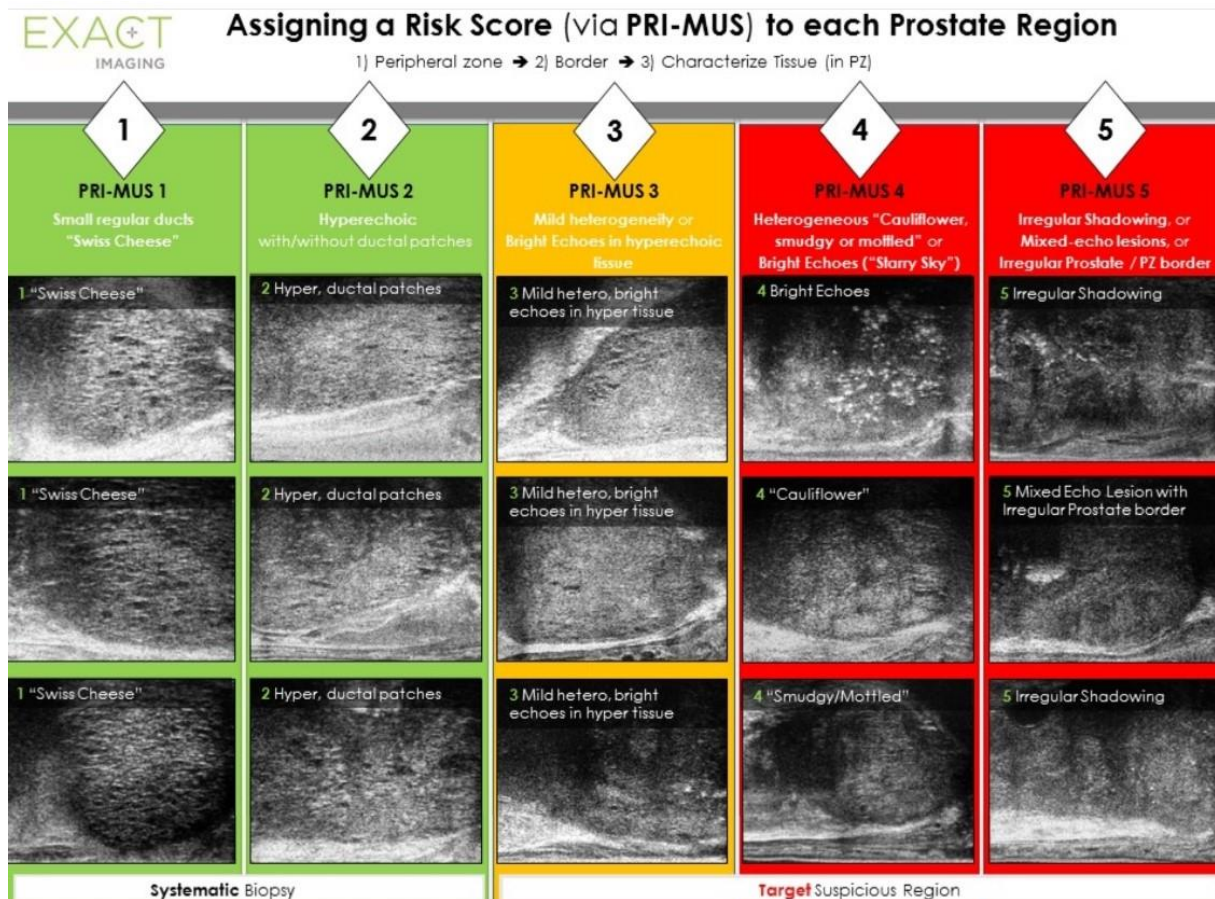
výsledků dosahují high volume centra specializující se na vyšetření prostaty pomocí MRI s velmi zkušenými radiology (42).

Potvrdili jsme i předpoklad, že diagnostika KP u prostat s větším objemem je obtížnější vzhledem k samotnému zacílení a dosažení ložiska ve velké žláze a také jistě k obtížnějšímu hodnocení nálezů v hypertrofované tranzitorní zóně při vyšetření MRI. Samotná velikost ložiska je taktéž proměnnou, která ovlivňuje záchyt KP. U ložisek větších jak 1 cm byl záchyt karcinomu signifikantně vyšší (60% vs. 37% u ložisek menších,  $p=0,001$ ). Zde se nabízí možnost sledování vývoje ložiska na MRI v čase a modifikace protokolu načasování rebiopsie dle změny velikosti ložiska, zejména pak v režimu active surveillance. Při rychlém zvětšování velikosti ložiska umožní rozhodnout se o změně strategie na ev. radikální terapii. V současných guidelines active surveillance je možnost sledování ložiska na MRI zmíněna jako „optional“ a na základě našich zkušeností ji doporučujeme k zařazení do standardního protokolu (43).

## **6.4 Mikrosonografie v primodiagnostice CaP**

### **6.4.1 Princip a klasifikace**

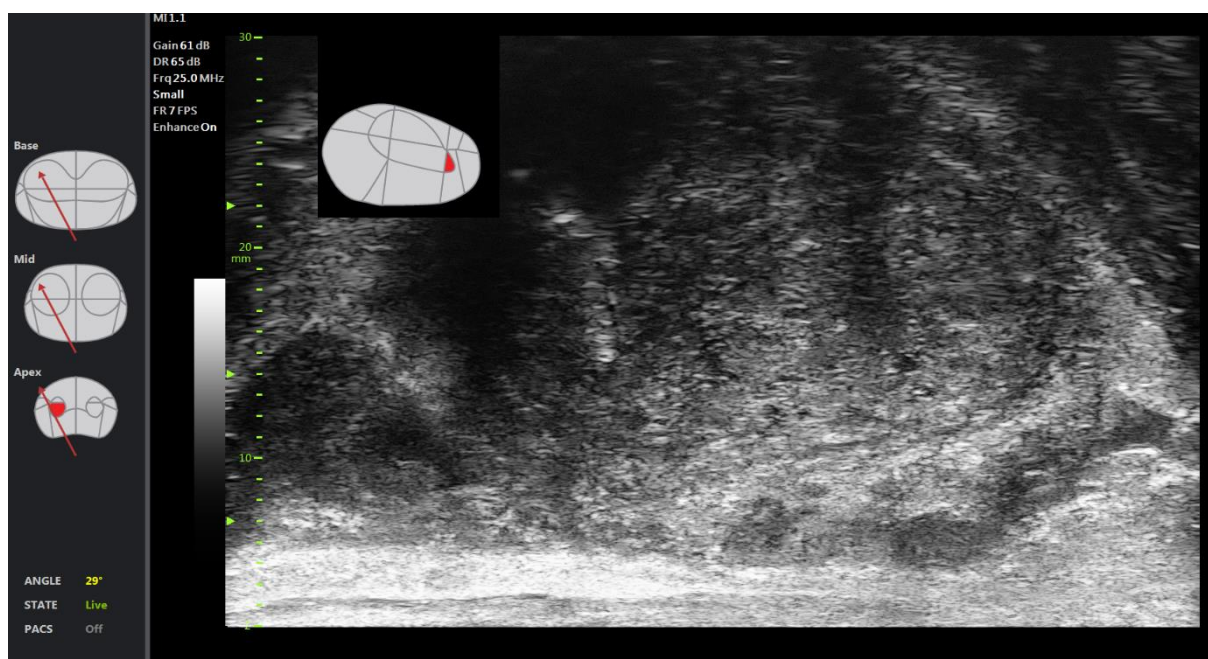
Mikrosonografie je nová zobrazovací metoda využívající sonografického zobrazení ve vysokém rozlišení 29MHz oproti standardnímu ultrazvukovému vyšetření v rozmezí 6-9 MHz. Axiální rozlišení je zlepšeno z 200  $\mu\text{m}$  u konvečních ultrazvuků na méně jak 70  $\mu\text{m}$ . Tento rozměr je zhruba rozměr prostatických ductů a dovoluje tedy posouzení subtilních změn v ductální anatomii spojených s přítomností karcinomu prostaty (46). Vzhledem k charakteru zobrazení je nutná learning curve odpovídající zhruba popisování MRI. Sonografický nález je klasifikován do 5 stupňů suspekce tzv. PRIMUS škály (Prostate Imaging Micro Ultrasound System). Jde o analogii PIRADS systému. PRIMUS 1 a 2 typické obrazy hodnotí benigní tkáň. PRIMUS 3 ložiska jsou suspektní a PRIMUS 4 a 5 jsou nálezy typické pro karcinom.



Obr.6 Schéma hodnocení mikrosonografického obrazu - PRIMUS škála

#### 6.4.2. Příprava a design studie

K ověření schopnosti metody znázornit KP jsme nejprve přístroj vyzkoušeli na malém souboru pacientů se známým karcinomem prostaty, kteří byli před RARP nebo sledování v rámci strategie active surveillance. Sonografický obraz byl hodnocen velmi zkušenou odborníci podílející se na výzkumu metody. Shoda s patologickými nálezy nás pak vedla k pořízení tohoto přístroje k rozšíření možností diagnostiky karcinomu prostaty. V rámci learning curve jsme provedli prospektivní studii, kdy jsme vyhodnotili záchyt karcinomu prostaty v souboru pacientů indikovaných k biopsii či rebiopsii na našem pracovišti. Inkluzní kritéria byla široká – zařazeni byli všichni pacienti s elevací PSA a/nebo se suspektním nálezem per rectum. Vyloučení byli pouze pacienti, u kterých vzhledem k onemocnění rekta nebylo možné zavést rektální sondu mikrosonografu. Byla zároveň věnována pozornost, zda pacienti podstoupili vyšetření magnetickou rezonancí ať s negativním či pozitivním nálezem.



Obr.7 Mikrosonografický obraz ložisek PRIMUS 5 v apexu

#### 6.4.3 Materiál a metody

V období od 3/2020 do 12/2020 bylo pomocí mikrosonografie vyšetřeno 202 pacientů s průměrným věkem 64,7 let a mediánem PSA 6,4 ng/ml. Průměrný objem prostaty byl 44,3 ml. 76% pacientů bylo indikováno na základě pouze elevace PSA, zbytek pak na základě suspektního nálezu per rectum či obojího. 43% pacientů mělo k dispozici i MRI prostaty. V 53% šlo o primobiopsii, zbývajících 47% pak byly rebiopsie. Statisticky jsme vyhodnotili zejména výskyt samotného karcinomu prostaty ve vzorcích z biopsie. Pro ověření, zda diagnostikujeme klinicky signifikantní nádory jsme výsledky rozdělili dle EAU risk group . Nízkorizikový KP je hodnocen jako ISUP GG1, karcinom se středním rizikem ISUP GG 2-3 a s vysokým rizikem pak ISUP GG 4-5 (47). Dále jsme se zaměřili na záchyt i přednádorových změn ( HGPIN či ASAP), které by taktéž při vysokém rozlišení ultrazvuku mohly být zastoupeny ve zvýšené míře.

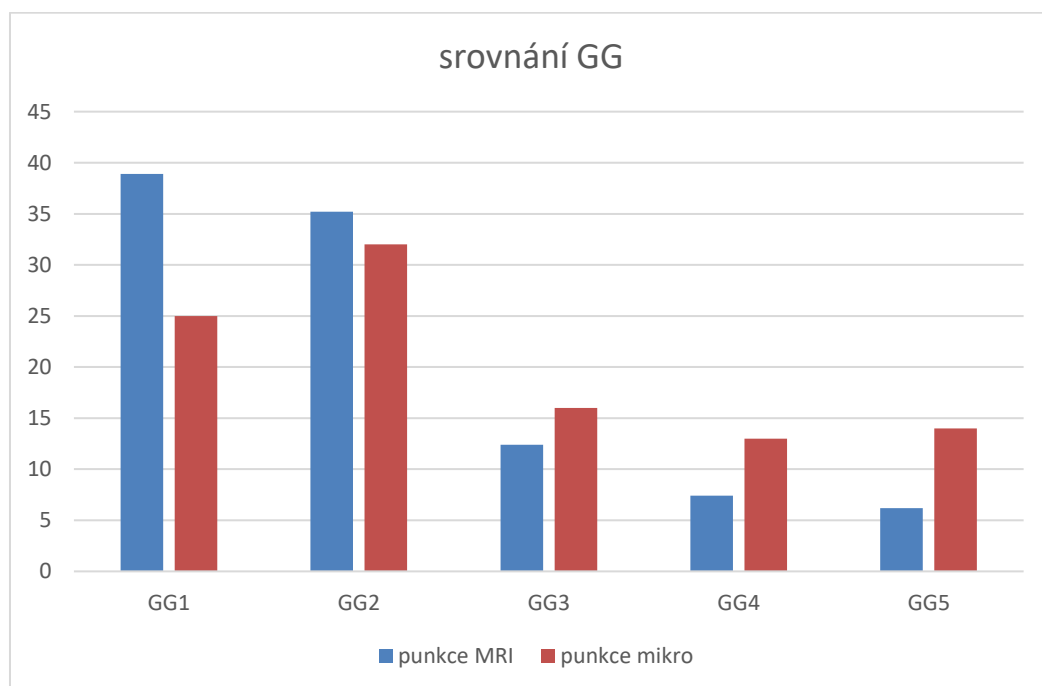
Poněvadž bylo prokázáno, že spojitě veličiny nemají normální rozdělení (Shapiro-Wilk test), bylo pro porovnání skupin použito neparametrický Mann-Whitney test. Pro nesplnění podmínek užití Pearsonova chíkvadrát testu nezávislosti, resp. ekvivalence proporcí, byl pro testování nezávislosti kategoriálních veličin využit

neparametrický Fisherův exaktní test. Data byla prezentována jako medián a rozpětí (minimální, maximální hodnota), resp. prostřednictvím četností. Hladina významnosti byla pro všechny statistické testy nastavena na 5 %. Všechny analýzy byly provedeny v statistickém softwaru STATISTICA, ver. 13 (Statsoft, Inc., USA).

#### 6.4.4 Výsledky

V 55% jsme potvrdili adenokarcinom prostaty, 5% nálezů bylo ASAP či HGPIN a zbývajících 40% bylo zastoupeno benigní hyperplazií či chronickým zánětem. Při srovnání zastoupení grade group (GG) v biopsiích byl karcinom s nízkým rizikem zastoupen v 28%. Středně rizikový karcinom (GG2 a GG3) pak v 48% a karcinom s vysokým rizikem (GG5) v 27%. Což ve srovnání se souborem podstupujícím biopsii s magnetickou rezonancí je signifikantně více zachycených vysoce rizikových karcinomů. Ačkoliv pacienti, kteří měli k dispozici i vyšetření MRI podstupovali častěji již opakovanou biopsii, nebyl rozdíl v záchytu KP ve skupině s MRI ve srovnání se skupinou pacientů bez MRI (53,5% vs.56,3%) signifikantní.

Jinými slovy mikrosonografie dosahuje výborných výsledků i bez pomoci MRI.



Graf. 11 Spektrum zastoupení grade group v cílené biopsii vs. mikrosonografií naváděné biopsii

#### 6.4.5 Diskuze

Zlepšení zobrazení karcinomu prostaty pomocí MRI významně zasáhlo do diagnostického protokolu. Cílené biopsie zlepšily nejen celkový záchyt karcinomu, ale také se diagnostikuje více klinicky signifikantních nádorů. Nicméně magnetická rezonance má i své nevýhody mezi něž se řadí samotná cena vyšetření, je náročná learning curve radiologa a nejde o postup, který je možno provést v jedné době. Taktéž je nutné zvážit možnou toxicitu gadolinia používaného jako MR kontrastní látku. Magnetická rezonance může být falešně negativní až u 15% klinicky signifikantních karcinomů (48,49). V neposlední řadě jsou také případy, kdy MRI nelze použít např. při klaustrofobii či kovových implantátech.

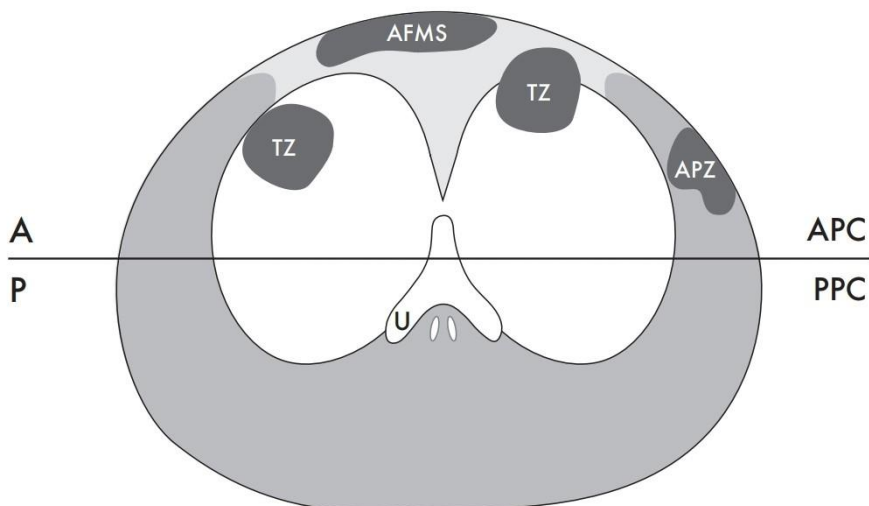
Mikrosonografie nabízí benefity relativně cenově dostupné technologie. Poskytuje znázornění v reálném čase bez nutnosti použití MRI, což nejen významně snižuje náklady, ale také časovou náročnost vyšetření. Je zde sice také náročnější learning curve ve srovnání se zvyklou sonografií, ale již v prvních 9 měsících užívání bylo patrné jednoznačné zvýšení záchytu karcinomu prostaty. Ultrasonografie je familiární naprostě většině urologů a obraz při mikrosonografickém vyšetření je velmi podobný konvenčnímu vyšetření. Celkový záchyt karcinomu prostaty byl vyšší než v souboru s použitím jen MRI. Byly obavy ze zvýšení počtu diagnostikovaných nízkorizikových karcinomů nevyžadujících terapii. Ale tato obava se nepotvrdila, ba právě naopak stouplu procento high risk karcinomů. Stejně tak popisované procento přednádorových změn odpovídalo výsledkům dosahovaným při prosté sonograficky navigované punkci.

#### 6.4.6 Závěr

Mikrosonografie již v úvodní studii prokázala zvýšený záchyt karcinomu prostaty s minimem nežádoucích účinků. Další zlepšení očekáváme se zvyšujícími se zkušenostmi vyšetřujícího. Finální přínos mikrosonografie do praxe budeme moci vyhodnotit až na větším souboru pacientů, kdy zároveň provedeme i podrobnou analýzu shody ložisek dle PRIMUS skóre s definitivní preparáty po radikální prostatektomii.

## 6.5 Hodnocení lokalizace tumorů v prostatě

Obecně je uznávána predominantní lokalizace karcinomu prostaty v periferní zóně. V anteriorní části prostaty je udáván výskyt 15-30% případů a jejich diagnostika je nelehká (50,51). Se zaváděním nových zobrazovacích metod (MRI, PET CT) se ukazuje, že výskyt anteriorních tumorů je častější než se dosud uvádělo a že mezi těmito tumory jsou takové, které jsou klinicky významné a bývají často diagnostikovány později. Anteriorní tumor je definován jako tumor nacházející se nad rovinou proloženou uretrou a jsou do něj zavzaty anteriorní rohy periferní zóny (APZ), část tranzitorní zóny (TZ) a anteriorní fibromuskulární stroma (AFMS).



**Fig. 1.** Anterior part is defined as area anterior to prostatic urethra.

APC - anterior prostate cancer, AFMS - anterior fibromuscular stroma, PPC - posterior prostate cancer, TZ - transition zone, APZ - anterior horns of the peripheral zone.

Obr.8 Definice anteriorního tumoru prostaty



### 6.5.1 Příprava a design studie

S postupným užíváním moderních zobrazovacích metod jsme vyzorovali, že jsou častěji diagnostikovány tumory v anteriorní části prostaty. Zaměřili jsme se tedy na tuto problematiku a navrhli jsme design prospektivní studie ověřující toto pozorování. Vzhledem k tomu, že naše pracoviště je centrem pro léčbu karcinomu prostaty, byli do studie zařazeni pacienti podstupující u nás robotickou radikální prostatektomii.

**Table 1.** Demographic and clinicopathological comparison of anterior vs posterior tumor locations.

Variable	Overall n = 200	Tumor location		P
		Posterior n = 126	Anterior n = 74	
Age at surgery (year)				
Mean (s.d.)	65 (7)	65 (7)	66 (7)	0.62
Median (range)	65 (60–70)	65 (60–70)	66 (60–70)	
Pretreatment PSA(ng/ml)				
Mean (s.d.)	8.13 (7.22)	7.40 (5.41)	9.36 (9.46)	0.74
Median (range)	6.03 (4.61–8.90)	6.09 (4.80–8.30)	5.94 (4.50–10.00)	
Tumor volume (cc)				
Mean (s.d.)	1.610 (2.08)	1.281 (1.759)	2.170 (2.452)	0.003
Median (range)	0.794 (0.352–1.809)	0.679 (0.283–1.649)	1.102 (0.545–2.884)	
MRI before treatment				
Yes	49 (24.50%)	21 (16.67%)	28 (37.84%)	0.001
No	151 (75.50%)	105 (83.33%)	46 (62.16%)	
CaP family history				
Yes	21 (10.50%)	12 (9.52%)	9 (12.16%)	0.56
No	179 (89.50%)	114 (90.48%)	65 (87.84%)	
Pathological T stage				
pT2	142 (71.00%)	83 (65.87%)	59 (79.73%)	0.037
pT3	58 (29.00%)	43 (34.13%)	15 (20.27%)	
EAU risk group before operation				
Low	110 (55.00%)	65 (51.59%)	45 (60.81%)	0.22
Intermediate	76 (38.00%)	52 (41.27%)	24 (32.43%)	
High	14 (7.00%)	9 (7.14%)	5 (6.76%)	
EAU risk group after operation				
Low	12 (6.00%)	7 (5.56%)	5 (6.76%)	0.004
Intermediate	165 (82.50%)	100 (79.37%)	65 (87.84%)	
High	23 (11.50%)	19 (15.08%)	4 (5.41%)	
PSA group (ng/ml)				
0-4	32 (16.00%)	19 (15.08%)	13 (17.57%)	0.11
4-10	132 (66%)	89 (70.63%)	43 (58.11%)	
10-20	26 (13.00%)	15 (11.90%)	11 (14.86%)	
>20	10 (5.00%)	3 (2.38%)	7 (9.46%)	
Surgical margin status				
Positive	37 (18.50%)	23 (18.25%)	14 (18.92%)	1.00
Negative	163 (81.50%)	103 (81.75%)	60 (81.08%)	
Primary diagnosis				
In our institution	65 (32.50%)	23 (28.57%)	14 (39.19%)	0.16
Referred to our institution	135 (67.50%)	90 (71.43%)	45 (60.81%)	

Continuous variables were compared with the Wilcoxon rank sum test. Categorical variables were compared using the Fisher exact test.

Tab.5 Popisná charakteristika souboru pacientů k vyhodnocení lokalizace KP

V období 12/2017 – 4/2019 jsme vyhodnotili soubor 200 pacientů, kteří v uvedeném období na našem pracovišti podstoupili robotickou radikální prostatektomii a histologické preparáty byly vyhodnoceny jedním patologem. Z těchto pacientů mělo karcinom prostaty diagnostikováno ve spádu 67,5% a 32,5% pacientů bylo diagnostikováno u nás. Magnetickou rezonanci před výkonem mělo provedeno 24.5% pacientů. Průměrný věk pacientů byl 65 let, průměrné PSA 8,12 ng/ml, průměrná velikost prostaty byla 50 ml. Pozitivní rodinná anamnéza byla u 10,5% pacientů. Podrobná charakteristika studované populace viz. Tab.5

### 6.5.2. Metodika

*Histologické zpracování:* tkáň prostaty byla po radikální prostatektomii fixována 24 hodin v 10 % formalínu, následně byla kompletně zpracována metodou histotopogramu. Řezy tkáně silné 3  $\mu\text{m}$ , byly obarveny hematoxylin-eozinem a následně vyhodnoceny jedním patologem, s extenzivními zkušenostmi v diagnostice karcinomu prostaty. Na preparátech byla označena všechna ložiska karcinomu. Tři největší z nich byla změřena a zakreslena do schématu používaného při PIRADS v. 2 klasifikaci a největší ložisko bylo stanoveno jako indextumor.

*Statistika:* poněvadž bylo prokázáno, že spojité veličiny nemají normální rozdělení (Shapiro-Wilk test), bylo pro porovnání skupin použito neparametrický Mann-Whitney test. Pro nesplnění podmínek užití Pearsonova chíkvadrát testu nezávislosti, resp. ekvivalence proporcí, byl pro testování nezávislosti kategoriálních veličin využit neparametrický Fisherův exaktní test. Data byla prezentována jako medián a rozpětí (minimální, maximální hodnota), resp. prostřednictvím četností. Hladina významnosti byla pro všechny statistické testy nastavena na 5 %. Všechny analýzy byly provedeny v statistickém softwaru STATISTICA, ver. 13 (Statsoft, Inc., USA). Byla hodnocena lokalizace 1-3 největších ložisek a zda šlo o jediné ložisko či tumory byly multifokální. Všechny 200 preparátů bylo zpracováno metodou whole mount section a do schématu dle PIRADS v.2 byla vyznačena anatomická lokalizace všech ložisek tumoru v prostatě. Stanovili jsme procento postižení jednotlivých segmentů prostaty tumorem. Dále jsme hodnotili jen lokalizaci index tumoru tj. největšího ložiska (anteriorní vs. posteriorní). Jako anteriorní tumor byl hodnocen tumor, který byl celý nebo větší částí nad rovinou proloženou uretrou tj. odpovídající segmentům v PIRADS skóre

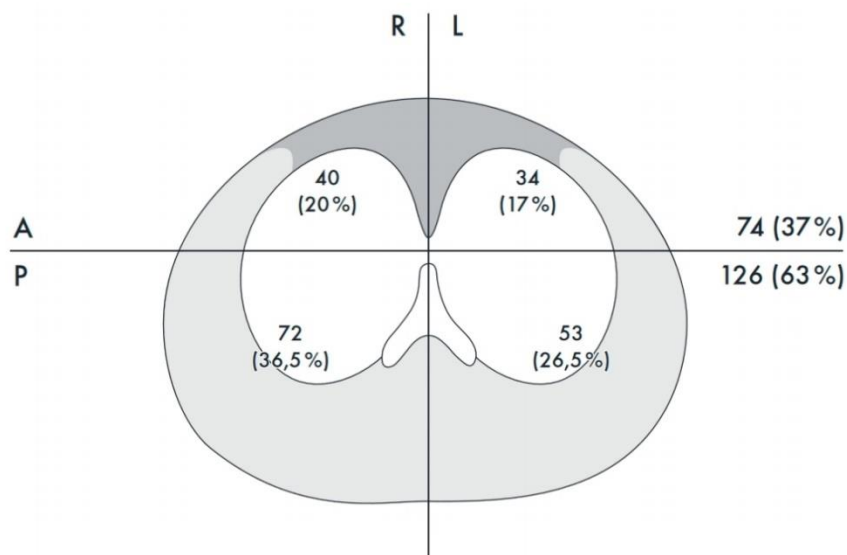


značeným jako A ( viz. PIRADS schéma). U největšího ložiska byl ze 3 rozměrů pomocí vzorce pro rotační elipsoid vypočítán objem. Byl srovnán objem anteriorních a posteriorních index tumorů. U největšího ložiska bylo stanoveno Gleasonovo skóre a grade group dle ISUP (47). Srovnali jsme rizikovost anteriorních vs. posteriorních tumorů při zařazení dle GG do rizikových skupin dle EAU risk group (43). Dále byl hodnocen výskyt anteriorních tumorů u pacientů, kteří podstoupili předoperační MRI a také vliv rodinné anamnézy a hodnoty PSA na přítomnost anteriorního tumoru prostaty.

### 6.5.3 Výsledky

V 25% bylo přítomno 1 ložisko nádoru, v 75% pak šlo o nádor multifokální. Pokud byla hodnocena přítomnost všech ložisek nádoru v jednotlivých segmentech prostaty pak nebyl rozdíl mezi anteriorními a posteriorními tumory. Dokonce v anteriorních segmentech byl tumor častější 52,5% vs. 47,5% (Obr.10)

Index tumor v anteriorní lokalizaci byl přítomen u 74 pacientů (37 %) ( Obr.9). Bylo prokázáno, že anteriorní index tumory mají signifikantně větší objem než tumory posteriorní (  $p=0,003$ )



**Fig. 3.** Location of index tumour in individual quadrates.  
A - anterior P - posterior.

Obr.9 Lokalizace index-tumoru v jednotlivých kvadrantech

Při srovnání pooperačního stadia dle ISUP GG nebyl prokázán rozdíl mezi anteriorními a posteriorními tumory ve skupině nízkého a středního rizika. Ve skupině vysokého rizika pak bylo signifikantně více posteriorních tumorů ( $p=0,004$ ). U pacientů, kteří podstoupili MRI byly častější anteriorní tumory (37,84% vs. 16,67%,  $p=0,001$ ). Pokud byla srovnána absolutní hodnota PSA pak nebyl prokázán rozdíl mezi těmito dvěma skupinami tumorů ( median 6,09 ng/ml u anteriorních vs. 5,94 ng/ml u posteriorních). Dále jsme neprokázali vliv pozitivní rodinné anamnézy na lokalizaci tumoru (12,1% u anteriorních vs. 9,5% u posteriorních ,  $p=0,64$ ), rozdíl mezi výskytem extraprostatické extenze ani PSM u APC vs. PPC.

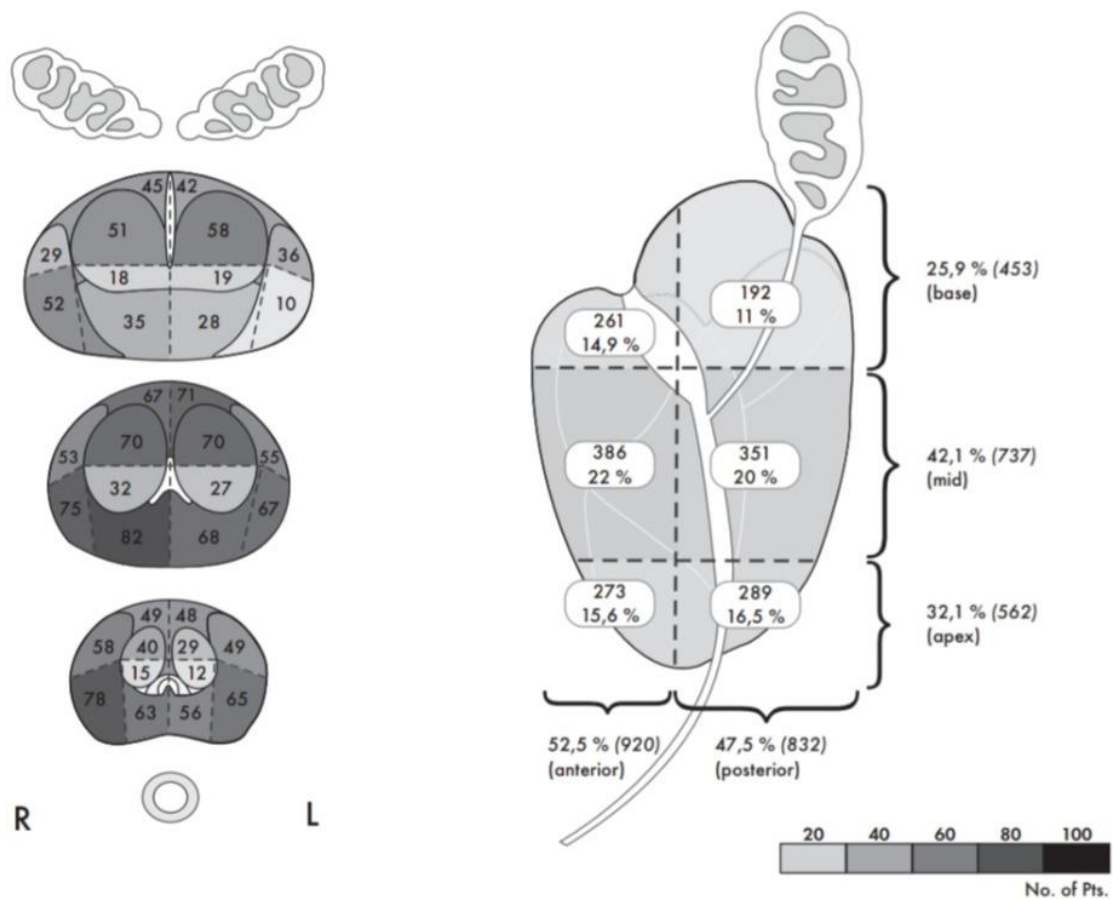


Fig. 2. Number of tumour involvement in the individual segments . According to PIRADS v.2.

Obr.10 Výskyt KP v jednotlivých segmentech dle PIRADS v.2

#### 6.5.4 Diskuze

Diagnóza karcinomu prostaty je stále pouze histologická na základě vzorků z biopsie prostaty, endoresektátu z TURP či materiálu z radikální prostatektomie. Postupem let se měnil protokol biopsie prostaty s cílem zvýšit záchyt karcinomu prostaty a snížit morbiditu výkonu. Původně používaná sextantová biopsie byla modifikována na základě systematických review na multiplikovanou systematickou biopsii se směřováním vzorků, tak aby byla maximálně odebrána část periferní zóny a vzorky jsou dále směřovány do laterální perif. oblastí (52-54). Tímto se zvýšil záchyt karcinomu na 30-50% cca. Z těchto studií pak vzešla i domněnka, že se karcinom vyskytuje predilekčně v periferní zóně a pokud se nachází v anteriorní části pak jde o nádor nesignifikantní. Po této úpravě schématu biopsie pak v primobiopsii vyšetříme jen minimální objemovou část tranzitorní zóny, anteriorní zóna, pokud není cílena, pak není zastižena vůbec. Pokud v rámci rebiopsie provedeme saturační biopsii (více jak 18 vzorků) pak oblast tranzitorní zóny a anteriorní část prostaty přesto není dostatečně vyšetřena (54,55). Naprostá většina studií zabývajících se lokalizací tumoru včetně McNealových schémat je provedena z materiálu dodaných po radikální prostatektomii (58). A tyto tumory byly většinou diagnostikovány biopsií periferní zóny. Zachytí tedy tumory periferní zóny, část objemných tumorů tranzitorní a anteriorní zóny. Jen málo studií vyhodnocovalo lokalizaci tumoru z autopsií nebo materiálu dodaného po radikální cystoprostatektomii. A ty, které toto hodnotily udávaly téměř identický výskyt v anteriorní vs. periferní zóně. Vzhledem k designu studie se jednalo ve většině nálezů o tumory s malým objemem (57,58). Se zaváděním magnetické rezonance do diagnostiky karcinomu prostaty jsme pozorovali zvýšený výskyt tumorů v anteriorní zóně. Vyhodnocením našeho souboru jsme tuto hypotézu potvrdili. S ohledem na závěry v dřívějších publikacích jsme si stanovili několik otázek.

##### **1. Je stále platné, že anteriorní tumory jsou méně časté?**

V našem souboru jsme neprokázali signifikantně vyšší výskyt tumorů v periferní zóně oproti tumorům v zóně anteriorní. Jinými slovy lze říci, že anteriorní tumory jsou stejně časté.

##### **2. Je APC diagnostikován až při větším objemu tumoru ?**

Ano, platí. Z toho lze soudit, že tyto tumory jsou diagnostikovány později než tumory v periferní zóně.

### **3. Jsou anteriorní tumory jsou diagnostikovány až při vyšším PSA?**

Nepotvrdili jsme domněnku, že anteriorní tumory diagnostikujeme až při vyšších hodnotách PSA. Domníváme se, že k tomuto přispělo zavádění magnetické rezonance do strategie rebiopsie zejména při vysokých hodnotách PSA (59).

### **4. Jsou anteriorní tumory jsou méně agresivní?**

Toto tvrzení lze připustit s přihlédnutím na signifikantně častější výskyt high risk karcinomu u PPC (15,8% vs.5,41%). Ale na druhou stranu jen 6,76% APC byly tumory nízkého rizika a tedy nevyžadující aktivní léčbu. Je tedy potřeba anteriorním tumorům věnovat stejnou pozornost jako posteriorním. Od zavádění nových zobrazovacích metod a cílení biopsií i do tranzitorní a anteriorní zóny se zvyšuje počet pacientů, u nichž je diagnostikován nádor v těchto lokalizacích a z toho pak resultují i výsledky z radikálních prostatektomií u pacientů takto indikovaných (59-61). Můžeme se domnívat, že tento rozdíl je způsoben právě selektivní bias (62). V literatuře byla publikována data, že anteriorní tumory nejsou signifikantní a index tumor je v naprosté většině lokalizován v periferní zóně (63,64). Naše výsledky ovšem ukazují, že existují velké tumory, které jsou jen v anteriorní zóně a tedy standardní biopsií jsou nediodagnostikovatelny. Jak vyplývá z našich výsledků je četnost anteriorních tumorů významně vyšší oproti literatuře (37% vs. 25%). Oproti původním předpokladům však nejde jenom o nesignifikantní karcinomy, které by nevyžadovaly radikální léčbu (jen 6,76% z APC byly low risk tumory). V minulosti tito pacienti byli opakovaně bioptováni a část z nich byla diagnostikována v době, kdy již šlo o pokročilé či generalizované onemocnění a nebylo jim možné nabídnout radikální léčbu s možností vyléčení. S odkazem na naše výsledky doporučujeme zařazení cílené biopsie prostaty do standardního diagnostického protokolu karcinomu prostaty. Zejména pak v případech, kdy uvažujeme o zařazení pacienta do režimu aktivního sledování, považujeme vyloučení anteriorního tumoru pomocí MRI cílené biopsie za nezbytné (65). Neboť v případě, že není vyloučen signifikantní anteriorní tumor, může dojít při aktivním sledování k undertreatment pacienta (66-68) .

### 6.5.5 Závěr

Se zaváděním cílené biopsie prostaty pomocí MRI do standardní diagnostiky se potvrzuje vyšší četnost anteriorních tumorů ( APC), které byly dosud podhodnocovány. Naše výsledky jsou natolik významné a s tak závažným dopadem pro diagnostiku a terapii, že považujeme zařazení MRI cílené biopsie prostaty do standardního diagnostického protokolu za nezbytné. Na tyto tumory je potřeba pomýšlet především při opakovaně negativních biopsiích prostaty a zejména pak před zařazení pacienta do režimu aktivního sledování.

## 7. Splnění cílů disertační práce

### 7.1. Ověření přínosu nových zobrazovacích metod v primární diagnostice KP

S postupným zaváděním nových zobrazovacích metod jsme mohli sledovat zvyšující se záchyt karcinomu prostaty při stejných vstupních indikačních kritériích.

Nejprve pro neuspokojivé výsledky při opakovaných rebiopsiích jsme použili 18F-FCH PET CT. Toto zvýšilo záchyt karcinomů v rebiopsiích na 46% a poukázalo na vyšší četnost výskytu anteriorních tumorů než se dosud uvádělo. Nicméně jeho dostupnost byla limitována a nízká specifita nás vedly k zařazení mp MRI do standardního diagnostického protokolu. Po překlenutí počátečních úskalí vyplývajících z dostupnosti samotného vyšetření a poté i náročné learning curve radiologa jsme začali s cílenou fúzní biopsií dosahovat velmi uspokojivých výsledků. V této fázi bylo taktéž dilematem, jaký druh fúze budeme používat. Nakonec po získání obsáhlých zkušeností jsme zůstali u metody nejjednodušší a to kognitivní fúze, která ve zkušených rukou poskytuje srovnatelné výsledky jako fúze softwarová.

Vzhledem k nedostupnosti MRI pro všechny pacienty podstupující biopsii jsme začali používat mikrosonografii, která v jednom sezení umožní detailní analýzu prostatické tkáně tak i cílenou + systematickou biopsii bez nutnosti provedení MRI. Avšak pokud již pacient vyšetření MRI podstoupil, lze provést i softwarovou fúzi. Jde tedy o metodu, která je dostupná všem pacientům podstupující biopsii prostaty. Po vyhodnocení této nové diagnostické modalitě jsme dosáhli ještě vyššího záchytu karcinomu prostaty než v souboru s použitím MRI (Graf.12)

Úvodem jsme vyhodnotili soubor 909 pacientů podstupujících na našem pracovišti v letech 2011-2013 systematickou multiplikovanou biopsii (SMB). V těchto letech byla biopsie prováděna výhradně touto technikou a její provedení bylo lety ověřené a naše dosahované výsledky byly na horní hranici literárně uváděných procent záchytu KP. U pacientů s opakovaně negativními biopsiemi s trvajícím podezřením na karcinom prostaty jsme pak v diagnostickém algoritmu použili 18F-FCH PET CT, které nejen bylo schopné identifikovat v 50% ložisko KP, ale také nás navedlo na myšlenku, že KP se v anteriorní zóně vyskytuje častěji než bylo dosud literárně uváděno. Se zlepšováním zobrazení prostaty na MRI jsme zavedli do praxe cílenou fúzní

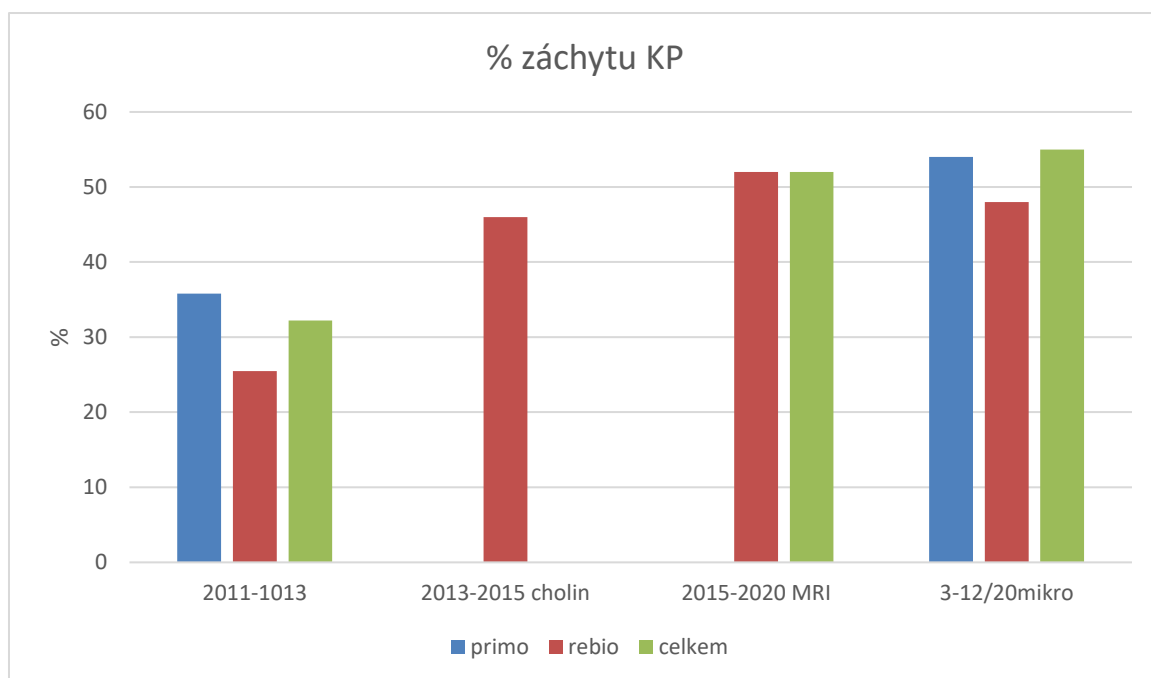
biopsii s MRI (CBP). V letech 2015-2020 podstoupilo cílenou biopsii 326 pacientů. V posledních měsících (období 3-12/2020) pak jsme do diagnostiky zavedli ještě mikrosonografii, což je nová zobrazovací metoda využívající ultrasonografie s vysokým rozlišením. Biopsii pomocí mikrosonografie (MS) podstoupilo 202 pacientů. Indikační a vstupní kritéria u všech skupin byla stejná – soubory se statisticky nelišily v průměrném věku, velikosti prostaty, hodnotě PSA, rodinné anamnéze. Pouze u souboru cílené biopsie prostaty (CBP) šlo častěji o rebiopsii neboť v této fázi jsme MRI indikovali přednostně u rebiopsií.

Výsledky: V úvodním souboru pacientů podstupujících systematickou multiplikovanou biopsii jsme dosahovali záchyt KP ve 32,2%. Z toho 50,5% bylo nesignifikantních karcinomů (GG1) a 49,5% bylo signifikantních (GG 2 a vyšší).

S použitím cílené biopsie pomocí MRI jsme dosáhli záchyty KP 52,15% a to prakticky většinou u rebiopsií (jen 8% bylo primobiopsií). Nesignifikantní KP zde již byl zachycen v 39%, v 61% šlo již o karcinom signifikantní. Záchyt KP cílenou biopsií je tedy signifikantně vyšší než standardní SMB ( $p=0,00003$ ). Nejen, že při tom nedošlo ke zvýšení záchyty nesignifikantních KP, ale právě se signifikantně zvýšil záchyt karcinomů, které vyžadují léčbu.

Při použití mikrosonografie jsme dosáhli záchyty KP v 55%. Šlo o signifikantní rozdíl při srovnání s vstupním souborem ( $p=0,00003$ ), nebyl statistický rozdíl mezi skupinou cílené fúzní biopsie a skupinou mikrosonografie (52,15% vs. 55%). Nicméně pokud jsme se zaměřili na rizikovost diagnostikovaného karcinomu pak mikrosonografie diagnostikovala signifikantně více high risk karcinomů (26,13% vs. 13,58%  $p=0,00003$ ) a méně low risk karcinomů (25,23% vs. 38,89%,  $p=0,00003$ ) ve srovnání s cílenou fúzní biopsií.

Závěr: Po vyhodnocení našich souborů jsme potvrdili jednoznačný přínos cílené fúzní biopsie prostaty a mikrosonografie v primodiagnostice KP, kdy jsme zvýšili záchyt karcinomu prostaty téměř na dvojnásobek při nezměněných indikačních kritériích a šlo o záchyt klinicky signifikantních karcinomů. Mikrosonografie pak dosáhla ještě lepších výsledků než sonografie v kombinaci s fúzní cílenou biopsií zejména v diagnostice karcinomů středního a vysokého rizika.

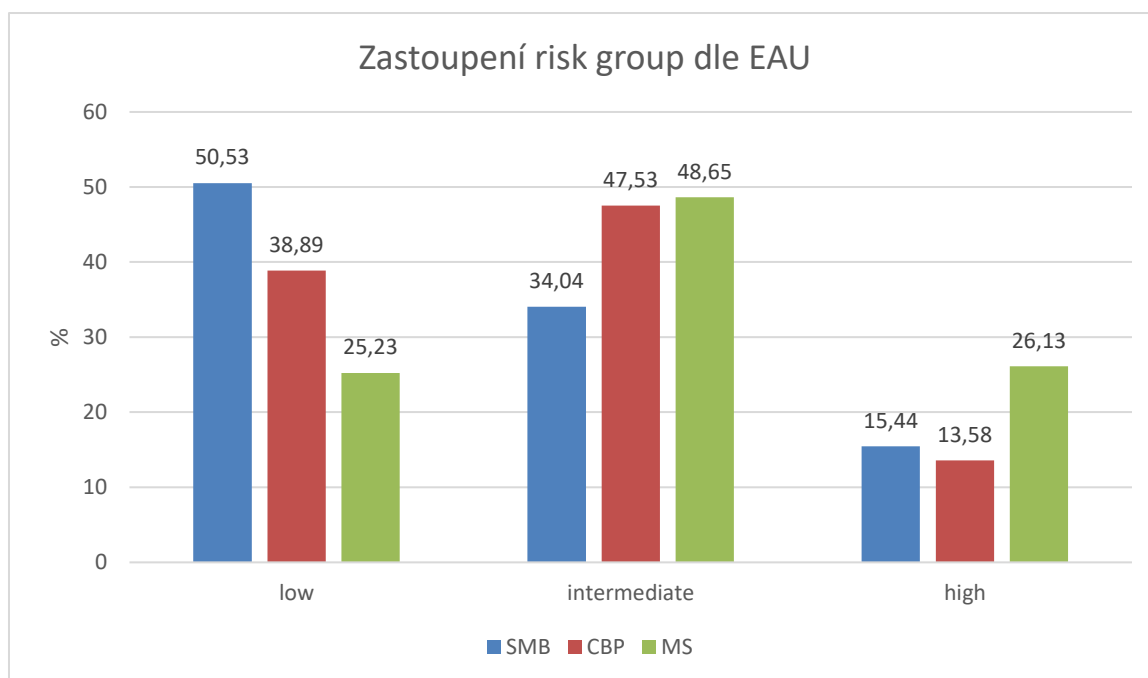


Graf.12 Srovnání záchytu KP u jednotlivých zobrazovacích metod

	EAU risk group			
	LOW	IM	HIGH	
<b>CBP</b>	63	77	22	162
	38,89%	47,53%	13,58%	
<b>MS</b>	28	54	29	111
	25,23%	48,65%	26,13%	
<b>SMB</b>	144	97	44	285
	50,53%	34,04%	15,44%	
<b>Celkem</b>	235	228	95	558

Tab. 6 Srovnání zastoupení rizikových skupin KP v biopsiích dle metody biopsie





Graf. 13 Zastoupení risk group KP dle EAU v jednotlivých metodách biopsie

## 7.2. Potvrzení domněnky o vyšším počtu anteriorních tumorů prostaty

Při vyšetřování pomocí 18F-FCH PET CT nás výsledky navedly k domněnce, že anteriorních tumorů je větší procento, než se dosud uvádělo.

Proto jsme provedli podrobnou analýzu preparátů po radikální prostatektomii s cílem zjistit, v kterých oblastech prostaty se karcinom nachází. Potvrdil se náš předpoklad, že nádory se vyskytují nejen v periferní zóně, ale daleko častěji v anteriorní části prostaty (až v 37% byl index tumor APC). Pokud byl hodnocen výskyt v jednotlivých segmentech, pak nebyl rozdíl ve výskytu v anteriorních vs. posteriorních segmentech (52,5% vs. 47,5%) dle PIRADS schematu. Prokázali jsme, že anteriorní tumory jsou diagnostikovány při signifikantně větším objemu tumoru ( $p=0,003$ ).

Z těchto výsledků je pak zřejmé, že je potřeba se soustředit i na anteriorní část prostaty, jež byla dosud opomíjena. Zde pak mohou diagnostice uniknout karcinomy, které jsou diagnostikovány až v době, kdy již jde o lokálně pokročilé onemocnění a není již možná kurativní léčba.

## **8. Seznam použitých zkratek**

**18F-FCH PET CT** – 18F–fluorocholinové PET CT

**18F-FDG** – 18-F- fluorodeoxyglukoza

**ACR** – American College of Radiology

**APC** – anterior prostate cancer

**AS** – active surveillance

**ASAP** – atypická proliferace prostatických acinů

**CBP** – cílená fúzní biopsie prostaty s MRI

**DCE** – dynamic contrast enhancement ( dynamické kontrastní zesílení)

**DWI** – diffuse weight imaging ( difúzní vážené zobrazení)

**EAU** – European Association of Urology

**FNOL** – Fakultní nemocnice Olomouc

**HGPIN** – high grade prostatická intraepiteliální neoplazie

**ISUP GG** – grade group dle International Society of Urological Pathology

**KP** - karcinom prostaty

**MSB** – multiplikovaná systematická biopsie prostaty

**mpMRI** – multiparametric Magnetic Resonance (multiparametrická magnetická rezonance)

**MS** - mikrosonografie

**PHI** – prostate health index

**PIRADS** – the Prostate Imaging and Reporting and Data System

**PPC** – posterior prostate cancer

**PRIMUS** - Prostate Imaging Micro Ultrasound System

**PSA** – prostatický specifický antigen

**PSAD** – PSA denzita

**PSM** – positive surgical margins

**pts** – patients (pacienti)

**RARP** – robotická radikální prostatektomie

**ROI** – region of interest

## 9.Literatura:

1. svod.cz. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* (2018). at <<http://www.svod.cz/?sec=aktuality>>
2. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:605–13.
3. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 Jun;65(6):1046-55. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24439788; PMCID: PMC4113338.
4. McNeal JE, Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate:  
Relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992;23:258-66
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8;317(15):909-16. doi: 10.1056/NEJM198710083171501. PMID: 2442609.
6. Meng FJ, Shan A, Jin L, Young CY. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Mar;11(3):305-9. PMID: 11895882.
7. Loeb S, Metter EJ, Kan D, Roehl KA, Catalona WJ. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) risk count improves the specificity of screening for clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Feb;109(4):508-13; discussion 513-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10900.x. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22296334; PMCID: PMC3338148.
8. Loeb S, Metter EJ, Kan D, Roehl KA, Catalona WJ. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) risk count improves the specificity of screening for clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Feb;109(4):508-13; discussion 513-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10900.x. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22296334; PMCID: PMC3338148.
9. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2014 Apr;6(2):74-7. doi: 10.1177/1756287213513488. PMID: 24688603; PMCID: PMC3943368.
10. Zaťura F, Ultrasonografie v urologii in: Dvořáček J., *Urologie* ISV 1998
11. Sanz G, Robles JE, Gimnez M, et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 84: 1028–1031.

12. Ackerstaff E, Glunde K, Bhujwala ZM. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? *J Cell Biochem* 2003; 90(3): 525–533.
13. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998; 39: 990–995
14. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, et al. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med* 2001; 42: 1805–1814.
15. Mertens K, Ham H, Deblaere K, et al. Distribution patterns of 18F-labelled fluoromethylcholine in normal structures and tumors of the head: a PET/MRI evaluation. *Clin Nucl Med* 2010; 37: 196–203.
16. Chondrogiannis S, Marzola MC, Grassetto G, et al. New acquisition protocol of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients: review of the literature about methodology and proposal of standardization. *BioMed Research International*, 2014, article ID 215650, 10 pages.
17. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, et al. 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2010; 31(1): 39–45
18. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 253–263
19. Igerc I, Kohlfurst S, Gallowitsch HJ, et al. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 976–983.
20. Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholeline positron emission tomography. *J Urol* 2005; 173: 252–255.
21. Kwee SA, Thibault GP, Stack RS, et al. Use of step-section histopathology to evaluate 18F-fluorocholeline PET sextant localization of prostate cancer. *Mol Imaging* 2008; 7: 12–20.
22. Verma S, Rajesh A. A Clinically Relevant Approach to Imaging Prostate Cancer. *Am J Roentgenol* 2011; 196(Suppl.), S1-S10.
23. Hricak H, Doms GC, McNeal JE, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148: 51–58.
24. Tan CH, Hobbs BP, Wei W, Kundra V. Dynamic contrast-enhanced MRI for the detection of prostate cancer: meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204: W439–448.

25. Lim HK, Kim JK, Kim KA, Cho KS. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection—a multireader study. *Radiology* 2009; 250: 145–151.
26. Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm<sup>2</sup>. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 1–37.
27. De Cobelli F, Ravelli S, Esposito A, et al. Apparent diffusion coefficient value and ratio as noninvasive potential biomarkers to predict prostate cancer grading: comparison with prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. *American J Roentgenol* 2015; 204: 550–557.
28. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *Am J Roentgenol* 2012; 198: 1277–1288.
29. Radiology ACo. PI-RADS™ Prostate Imaging and Reporting and Data System v2. 2015. Dostupné z: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADSV2.pdf> 13.
30. Bjurlin MA, Mendhiratta N, Wysock JS, Taneja SS. Multiparametric MRI and targeted prostate biopsy: improvements in cancer detection, localization, and risk assessment. *Cent Eur J Urol* 2016; 69: 9e18.
31. American College of Radiology website. Prostate Imaging-Reporting and Data System version 2.1. [www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf?la=en](http://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf?la=en). Published 2019. Accessed July 8, 2020
32. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C. PSA, PSA density, PSA density of transitional zone, free/total PSA ratio and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5- to 4 ng/ml. *Urology* 1999; 54:517-522
33. Djavan B, Kazzazi A, Dulaban L, Margreiter M, Farr A, Handl MJ, Lepor H. Diagnostic strategies for prostate cancer. *Eur Urol supplements* 2011; 10: e26-e37
34. Kongnyuy M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy: Review of technology, techniques, and outcomes. *Curr Urol Rep* 2016; 17: 32.
35. 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: 343–551.

36. Ukimura O, Desai MM, Palmer S, et al. 3-Dimensional elastic registration system of prostate biopsy location by real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance with magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *J Urol* 2012; 187(3): 1080–1086.
37. Ferda J, Hora M, Hes O, et al. Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA. *Ces Radiol* 2012; 66(1): 9–17.
38. Dolejšová O, Eret V, Šobrová A, et al. Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v předoperační diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2014; 18(4): 300–309.
39. Wetter A, Lipponer Ch, Nensa F, et al. Evaluation of the PET component of simultaneous 18F-choline PET/ MRI in prostate cancer: comparison with 18F-choline PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 79–88.
40. Ferdová E, Ferda J, Baxa J, et al. PET/CT s 18F-fluorocholinem u karcinomu prostaty, dvouleté zkušenosti. *Ces Radiol* 2014; 68(1): 22–29.
41. Lee AG, Choi Yh, Cho SY, Cho IR. A prospective study of reducing unnecessary prostate biopsy in patients with high serum prostate-specific antigen with consideration of prostatic inflammation. *Korean J Urol* 2012; 53: 50–53.
42. de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202:343–351.
43. <https://uroweb.org/guidelines/prostate> cancer
44. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): A prospective, multicenter, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2018;2045:1–10. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
45. de Rooij M, Israël B, Tummers M, Ahmed HU, Barrett T, Giganti F, Hamm B, Løgager V, Padhani A, Panebianco V, Puech P, Richenberg J, Rouvière O, Salomon G, Schoots I, Veltman J, Villeirs G, Walz J, Barentsz JO. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. *Eur Radiol.* 2020 Oct;30(10):5404-5416. doi: 10.1007/s00330-020-06929-z. Epub 2020 May 19. PMID: 32424596; PMCID: PMC7476997."

46. Rohrbach D, Wodlinger B, Wen J, et al. High-frequency quantitative ultrasound for imaging prostate cancer using a novel micro-ultrasound scanner. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44:1341–54. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.02.014.
47. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-52.
48. Stabile A, Giganti F, Emberton M, et al. MRI in prostate cancer diagnosis: Do we need to add standard sampling? A review of the last 5 years. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21:473–87. doi: 10.1038/s41391-018-0071-8.
49. Padhani AR, Haider MA, Villers A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection : What we see and what we miss. *Eur Urol*. 2019;75:721–2. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.004.
50. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sözen S, Gill H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual ganges. *J Urol* 1998;160:2412-17.
51. Liu IJ, Macy M, Lai YH, Terris MK. Critical evaluation of the current indications for transition zone biopsies. *Urology* 2001;57:1117-20.
52. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605-12.
53. Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer* 2000;89(8):1800-9.
54. Meng MV, Franks JH, Presti JC, Jr, Shinohara K. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. *Urol Oncol* 2003;21:361-65.
55. Stewart ChS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-92.
56. McNeal JE, Hailot O. Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume. *Prostate* 2001;49:48-57
57. Montie JE, Wood DP, Jr, Pontes JE, Boyett JM, Levin HS. Adenocarcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. *Cancer* 1989;63:381-85. [doi>](#) [PubMed](#)



58. Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, Freiha FS, Stamey TA. Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology and morphometric observations. *J Urol* 1989;141:1091-94. [doi>](#) [PubMed](#)
59. Teloken PE, Li J, Woods CG, Cohen RJ. The impact of prostate cancer zonal origin on pathological parameters at radical prostatectomy and subsequent biochemical failure. *J Urol* 2017;198(6):1316-23.
60. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:233-45. [doi>](#) [PubMed](#)
61. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. 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;68:438-50.
62. Schouten MG, van der Leest M, Pokorny M, Hoogenboom M, Barentz JO, Thompson LC, Fütterer JJ. Why and where do we miss significant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71:896-903.
63. Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (
64. Al-Ahmadie HA, Tickoo SK, Olgac S, Gopalan A, Scardino PT, Reuter VE, Fine SW. Anterior-predominant prostatic tumors: zone of origin and pathologic outcomes at radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2008;32:229-35.
65. Glass AS, Pugashetti NB, Dall'Era MA, Evans CP, Yap SA. Utility of anterior zone biopsy in men enrolled in active surveillance for prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* doi: 10.1016/j.clgc.2017.07.007 Epub 2017 July 14
66. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379-85. [doi>](#) [PubMed](#)
67. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, Trachtenberg J, Zlotta A, Fleshner N. Prostatic evasive anterior tumours: the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2010;105:1231-36. [doi>](#) [PubMed](#)
68. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambroek T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, Scheenen TW, Vos PC, Huisman H, van Oort IM, Witjes JA, Heerschap A, Fütterer JJ. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011;261:46-66. [doi>](#)

69. Presti J.C. (2000) Neoplasms of the Prostate Gland. In: Tanagho EA., McAninch JW. (eds) *Smith's General Urology* 15th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill

## 9. Publikace a vědecká činnost:

### Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopise s IF

**Kudlackova S**, Kurfurstova D, Kral M, Hruska F, Vidlar A, Student V. Do not underestimate anterior prostate cancer. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020 Nov 26. doi: 10.5507/bp.2020.054. Epub ahead of print. PMID: 33252117. IF 1.00

Kral M, Zalesak B, Stehlik D, Tudos Z, **Kudlackova S**, Hruska F, Student V. Role of early postoperative urethroscopy for urethral vitality assessment after penis replantation. Microsurgery. 2019 May;39(4):371-372. doi: 10.1002/micr.30430. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30681201. IF 1.996

### Původní vědecké publikace v recenzovaném časopise bez IF

**Kudláčková, Š.**, Král, M., Kurfürstová, D., Zátura, F., Hruška, F., Hartmann, I., Študent, V. (2017). Role multiparametrické magnetické rezonance v režimu active surveillance karcinomu prostaty. *Ces Urol*, 21(3), 225-230.

**Kudláčková, Š.**, Král, M., Koranda, P., & Študent, V. (2016). 18-F cholin PET CT v primodiagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol*, 20(1), 57-64.

Belej, K., Hrabec, M., Zátura, F., Fiala, R., **Kudláčková, Š.** (2005). Transabdominal ultrasonography in primary diagnosis of bladder carcinoma. *Ces Urol*, 9(1), 50-52.

Zátura, F., **Kudláčková, Š.**, Fiala, R., Rosenberg, J., Křen, J. (2003). Prospektivní studie validity 3D ultrasonografie při rozlišování stadia karcinomu prostaty. *Ces Urol*, 7(1), 33-36.

**Kudláčková, Š.**, Fiala, R. (2002). Čtyři případy automutilace zevního genitálu v materiálu urologické kliniky FN Olomouc. *Ces Urol*, 6(1), 8-11.

## **Přehledové publikace v recenzovaném časopise bez IF**

Král, M., **Kudláčková, Š.** (2019). Karcinom prostaty – co bychom měli znát o diagnostice. *Med. praxi*, 16(1), 48-52. doi: 10.36290/med.2019.007

**Kudláčková, Š.**, Zátūra, F., & Tüdös, Z. (2017). Cílená biopsie prostaty pomocí magnetické rezonance – 1. část., *Urol. praxi* 18(2), 69-72. doi: 10.36290/uro.2017.015

**Kudláčková, Š.**, Zátūra, F. (2017). Cílená biopsie prostaty pomocí magnetické rezonance – 2. část: techniky fúze. *Urol. praxi*, 18(5), 206-208. doi: 10.36290/uro.2017.049

**Kudláčková, Š.** (2003). Endoskopické metody řešení urolitiázy. *Interní Med.*, 5(1), 15-18

## **Přednášky a postery s publikací abstraktu na zahraničních kongresech**

**Kudlackova S**, Kral M, Tudos Z, Hruska F

The role of multiparametric MRI in active surveillance of prostate carcinoma,

*Eur Urol Suppl* 2017; 16(11):e2887-e2888

ISSN 1569-9056,

[https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(17\)32027-4](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(17)32027-4).

Koranda P, **Kudláčková Š**, Hodolic M, Fellerová A, Quinn L, Formánek R, Kamínek M.

Value of 18 F-fluorocholine PET/CT for Targeted Prostate Re-Biopsies in Patients with Rising PSA Levels. 2017 EANM EP-06392017

**Kudlackova S, Koranda P, Kral M**

18-F choline PET CT in primary diagnosis of prostate cancer

Eur Urol Supp 2015; 14(6): e1292

ISSN 1569-9056

[https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(15\)30329-8](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(15)30329-8)

**Kudlackova S, Koranda P, Student V**

Prostate biopsy guided by 18-F cholin PET CT in men with high suspicion of the prostate cancer

Eur Urol Supp 2013; 12(4): e1199

ISSN :1569-9056

[https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61939-9](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61939-9)

## **10. Seznam tabulek**

Tab.1 Skórovací systém PIRADS v.2 pro periferní (PZ) a tranzitorní zónu (TZ) (31)

Tab.2 Zastoupení grade group ve srovnávacím souboru

Tab. 3 Soubor pacientů s potvrzeným KP pomocí cílené biopsie ložiska dle 18F-FCH PET/CT

Tab.4 Popisná charakteristika souboru pacientů podstupující mpMRI

Tab.5 Popisná charakteristika souboru pacientů k vyhodnocení lokalizace KP ve wholemount section preparátu

Tab. 6 Srovnání zastoupení rizikových skupin KP v biopsiích dle metody biopsie

## **11. Seznam grafů**

Graf.1 Časový vývoj hrubé incidence a mortality (1)

Graf.2 Časový vývoj hrubé mortality muži (1)

Graf.3 Počty biopsií na Urologické klinice FN Olomouc

Graf.4 Histologické nálezy ve srovnávacím souboru

Graf.5 Zastoupení KP dle grade group a risk group ve srovnávacím souboru

Graf.6 Zastoupení primobiopsií a rebiopsií v souboru pacientů s mpMRI

Graf.7 Počet odebíraných vzorků u pacientů s mpMRI

Graf.8 Zastoupení karcinomu v biopsii dle GG a EAU risk group u pacientů s cílenou biopsií s mpMRI

Graf.9 Počet popisovaných ložisek v initial a experienced souboru

Graf.10 Spektrum zastoupení grade group v systematické(SMB) vs.cílené biopsii (CBP)

Graf.11 Spektrum zastoupení grade group v cílené biopsii vs. mikrosonografií naváděné biopsii

Graf.12 Srovnání záchytu KP u jednotlivých zobrazovacích metod

Graf.13 Zastoupení risk group KP dle EAU v jednotlivých metodách biopsie

## **12.Seznam obrázků**

Obr.1 Zonální anatomie prostaty v příčném a podélném řezu (69)

Obr.2 PIRADS v.2 ložiska v periferní (a) a v tranzitorní zóně (b) (31)

Obr.3 Sektorová mapa k vyznačení ložisek dle PIRADS v.2 (31)

Obr.4 Systematická multiplikovaná biopsie – rozložení vzorků

Obr.5 Ložisko v levém laloku na 18F-FCH PET CT

Obr.6 Schéma hodnocení mikrosongrafického obrazu - PRIMUS škála

Obr.7 Mikrosongrafický obraz ložisek PRIMUS 5 v apexu

Obr.8 Definice anteriorního tumoru prostaty

Obr.9 Lokalizace indextumoru v jednotlivých kvadrantech

Obr.10 Výskyt KP v jednotlivých segmentech dle PIRADS v.2