

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Studijní program: Zobrazovací metody v lékařství



MUDr. Zuzana Ryznarová

Možnosti využití pokročilých MR technik při zobrazování malé pánve.

Possibilities of using advanced MR techniques in pelvic imaging.

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Hana Malíková, Ph. D.

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 8. 8. 2019.

MUDr. Zuzana Ryznarová

Identifikační záznam:

RYZNAROVÁ, Zuzana. *Možnosti využití pokročilých MR technik při zobrazování malé pánve. [Possibilities of using advanced MR techniques in pelvic imaging]*. Praha, 2019. 81 stran práce. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Ústav anatomie. Školitel doc. MUDr. Hana Malíková, Ph.D.

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především své školitelce doc. MUDr. Haně Malíkové za trpělivé vedení mé práce a za všechnu pomoc, bez které by tato práce nikdy nemohla vzniknout.

Práce by rovněž nemohla vzniknout bez podpory a pomoci Ing. Milana Hájka z Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze, který mi umožnil provádět velkou část práce na tomto pracovišti, po celou dobu poskytoval cenné rady a předával své zkušenosti v oblasti MR spektroskopie. Ráda bych na tomto místě poděkovala celému kolektivu na pracovišti magnetické rezonance Institutu klinické a experimentální medicíny, jmenovitě pak Mgr. Monice Dezortové a Mgr. Filipovi Jírů.

Velice děkuji prof. MUDr. Josefu Vymazalovi primáři radiodiagnostického oddělení Nemocnice Na Homolce, který mi vytvořil vhodné podmínky pro studium i odbornou práci.

Upřímně děkuji doc. MUDr. Romanu Zachovalovi primáři urologického oddělení v Thomayerově nemocnici a kolegům z urologického oddělení jmenovitě MUDr. Miroslavu Záleskému a MUDr. Viktoru Vikovi za posílání pacientů a cenné rady v oblasti urologie.

Zároveň bych chtěla poděkovat emeritnímu primáři oddělení patologie v Thomayerově nemocnici MUD. Františku Koukolíkovi za možnost korelace výsledků s patologickými nálezy.

V neposlední řadě bych chtěla vyjádřit svůj dík MUDr. Janě Votrubové primářce radiodiagnostického oddělení Thomayerovy nemocnice a mé díky samozřejmě patří i všem kolegům i radiologickým asistentům na pracovišti magnetické rezonance Thomayerovy nemocnice.

Obsah

Seznam zkratk	4
1. Úvod	6
1.1 MR technika	7
1.1.1 MR sekvence	7
1.1.1.1 T2 – vážené sekvence	7
1.1.1.2 Difúzně vážené zobrazení (DWI)	8
1.1.1.3 Dynamické kontrastní zobrazení (DCE)	9
1.1.1.4 MR spektroskopie	11
1.1.1.5 T1-vážené sekvence	12
1.1.2 Technické vybavení pro MR prostaty	13
1.1.2.1 Síla magnetického pole	13
1.1.2.2 Cívkové vybavení	13
1.2 Standardizace MR vyšetření prostaty	13
1.2.1 PI-RADS V1	14
1.2.2 PI-RADS V2	14
1.3 Anatomie prostaty	15
1.4 Funkce prostaty a metabolismus	18
1.5 Patologie prostaty	19
1.6 Klinická diagnostika karcinomu prostaty	19
1.6.1 Screening	19
1.6.2 Časná detekce karcinomu prostaty	20
1.6.2.1 Digitální rektální vyšetření	20
1.6.2.2 Prostatický specifický antigen (PSA)	20
1.6.2.3 Poměr volné PSA/celkové PSA	21
1.6.2.4 PSA denzita	21
1.6.2.5 PSA velocita a čas zdvojení PSA	21

1.6.2.6 Další laboratorní parametry	21
1.6.2.7 Současný klinický pohled na MR zobrazení prostaty	22
1.6.3 Lokální staging karcinomu prostaty	22
1.6.4 Význam MR v dalším managementu urologicko-onkologických pacientů	24
2. Cíle práce a hypotézy.....	25
3. Materiál a metody.....	27
3.1 Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T.....	27
3.1.1 Výběr pacientů.....	28
3.1.2 MR vyšetření	28
3.1.3 Hodnocení MR vyšetření.....	29
3.1.4 Histopatologie.....	31
3.1.5 Statistické zpracování.....	31
3.2 Věková závislost koncentrace metabolitů v prostatě	31
3.2.1 Výběr pacientů.....	31
3.2.2 MR vyšetření	32
3.2.3 Vyhodnocení ¹ H MR spektroskopie a kvantifikace	33
3.2.4 Statistické zpracování.....	34
3.3 Srovnání první a druhé verze PI-RADS (V1 a V2) klasifikace při detekci PCa a kombinace s hodnocením ADC jako prediktorem výsledku biopsie	35
3.3.1 Výběr pacientů.....	35
3.3.2 MR technika.....	35
3.3.3 Hodnocení MR vyšetření.....	36
3.3.4 Technika provedení biopsie prostaty	40
3.3.5 Statistické zpracování.....	41
4. Výsledky	42
4.1 Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T.....	42
4.2 Věková závislost koncentrace metabolitů v prostatě	47

4.3 Srovnání první a druhé verze PI-RADS (V1 a V2) klasifikace při detekci PCa a kombinace s hodnocením ADC jako prediktorem výsledku biopsie	50
5. Diskuze	57
5.1 Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T.....	57
5.2 Věková závislost koncentrace metabolitů v prostatě	59
5.3 Srovnání první a druhé verze PI-RADS (V1 a V2) klasifikace při detekci PCa a kombinace s hodnocením ADC jako prediktorem výsledku biopsie	61
6. Závěr	64
6.1 Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T.....	64
6.2 Věková závislost koncentrace metabolitů v prostatě.....	64
6.3 Srovnání první a druhé verze PI-RADS (V1 a V2) klasifikace při detekci karcinomu prostaty (PCa) a kombinace s hodnocením ADC jako prediktorem výsledku biopsie	65
Abstrakt (ČJ).....	66
Abstract (Aj)	67
Seznam literatury.....	68
Seznam publikací doktoranda	82
Přehled obrazové dokumentace v textu	84
Přehled tabulek v textu	85
Přehled grafů v textu	86
Přiložené publikované práce	87

Seznam zkratek

ACR	American College of Radiology
ADC	aparentní difúzní koeficient
AFS	přední fibromuskulární stroma
ATP	adenosintrifosfát
AUC	plocha pod křivkou (area under the curve)
BRCA	breast cancer gene
CRLB	Cramer Rao lower bounds
CSI	chemical shift imaging
CSPCa	klinicky signifikantní karcinom prostaty
CZ	centrální zóna
DCE	dynamické kontrastní zobrazení
DE	ductus ejaculatorius
DRE	digitální rektální vyšetření
DWI	difúzně vážené zobrazení
EAU	European Association of Urology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FOV	pole zobrazení (field of view)
fPSA	volný prostatický specifický antigen
GRE	gradientní echo
HIFU	high intensity focused ultrasound
IMRT	intensity modulated radiation therapy
mpMR	multiparametrická magnetická rezonance
MR	magnetická rezonance
MR/TRUS	magnetickou rezonancí navigovaná fúzovaná transrektální biopsie pod sonografickou kontrolou
MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
NPV	negativní prediktivní hodnota
NV	neurovaskulární svazek
PAT	paralelní akviziční techniky
PCa	karcinom prostaty
PHI	prostatický index zdraví
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System

PPV	pozitivní prediktivní hodnota
PRESS	point resolved spectroscopy
PSA	prostatický specifický antigen
PSADT	čas zdvojení prostatického specifického antigenu
PSAV	rychlost nárůstu prostatického specifického antigenu (PSA velocity)
PUT	periuretrální tkáň
PZ	periferní zóna
ROC	receiver-operating characteristic curve
SE	spinové echo
SNR	poměr signál/šum
T2W	T2 vážené obrazy
TE	time to echo
tPSA	celkový prostatický specifický antigen
TR	time to repeat
TSE	rychlé spinové echo (turbo spin echo)
TZ	tranzitorní zóna
U	uretra
V	objem
V1 a V2	verze 1 a 2
VOI	měřený objem (volume of interest)

1. Úvod

Magnetická rezonance (MR) je neinvazivní zobrazovací metoda vhodná pro vyšetřování orgánů malé pánve a okolních struktur. Zatímco původně bylo MR vyšetření v oblasti pánve zaměřeno pouze na zobrazování anatomických struktur s využitím základních T1 a T2 vážených sekvencí (Phillips E.M. et al., 1987), rozvoj nových funkčních MR technik stejně jako rozvoj v oblasti hardwaru a větší rozšíření 1,5 T a 3 T MR skenerů vedlo k rozšíření této metody na oblast diagnostiky karcinomu prostaty.

Karcinom prostaty je nejčastějším solidním zhoubným nádorem u mužů s rostoucí incidencí od začátku 90. let při relativně stabilní mortalitě (Dušek L. et al, 2007). V roce 2016 byla zaznamenána incidence 140,7 nových případů na 100 000 mužů (Dušek L. et al, 2007). V roce 2016 bylo v České republice nově diagnostikováno 7 305 pacientů se zhoubným nádorem prostaty, což představuje 8,4 % všech malignit, a ve stejném roce 1 421 pacientů zemřelo v souvislosti se zhoubným onemocněním prostaty (Dušek L. et al, 2007).

Tabulka 1: Vývoj incidence, mortality a prevalence karcinomu prostaty.

(Dušek L. et al, 2007)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016*
Incidence	6 297	6 947	7 081	7 015	6 975	6 716	7 126	7 305
Mortalita	1 305	1 348	1 314	1 360	1 422	1 509	1 327	1 421
Prevalence	31 644	35 593	39 491	43 244	46 904	50 235	53 922	57 607

*aktuálnější data tč. nejsou známa

Z uvedených dat v tabulce 1 vyplývá, že postupně dochází k nárůstu incidence, mortality i prevalence karcinomu prostaty, průměrná meziroční změna v období 2012-2016 byla u incidence +0,7 %, mortality + 1,8 % a prevalence + 7,8 %. Vyšší incidence karcinomu prostaty je vysvětlována stárnutím populace a zároveň rutinním preventivním vyšetřováním prostatického specifického antigenu (PSA) (Dušek L. et al, 2007). Vlivem preventivního vyšetřování PSA u asymptomatických mužů se výskyt onemocnění posunuje do mladších věkových kategorií. Zatímco v období 1997-2001 byl průměrný věk pacientů při diagnóze

72 let [medián 72 (67-77) let] v období 2012–2016 byl průměrný věk pacientů 69 let [medián 68 (63-74) let] (Dušek L. et al, 2007).

S rostoucím počtem nově diagnostikovaných nádorů prostaty se zvyšuje potřeba časně a přesné diagnostiky zejména agresivních a pokročilých nádorů.

1.1 MR technika

1.1.1 MR sekvence

1.1.1.1 T2 – vážené sekvence

Pro zobrazování pánevních struktur a morfologie vlastní prostaty je základní T2 vážená sekvence rychlého spinového echa (TSE), která umožňuje rozlišení zonální anatomie prostaty včetně zobrazení kapsuly (Fuchsjäger M. et al., 2007). Sekvence T2 TSE, standardně prováděná ve třech základních na sebe kolmých rovinách (axiální, sagitální a koronální), je vhodná pro detekci, lokalizaci i lokální staging karcinomu prostaty (Barentsz J.O. et al., 2012). Použití sekvence T2 TSE 2D s vysokým rozlišením tedy s menším polem zobrazení (FOV) a menší šířkou řezu významně zlepšuje lokální staging karcinomu prostaty (Engelbrecht M.R. et al, 2002). Pro optimální kontrast měkkých tkání je doporučeno použití T2 TSE 2D sekvencí s time to echo (TE) 90-120 ms (Diaz de Leon A. et al, 2016). Ideální kontrast mezi tumorem a periferní zónou při senzitivitě k detekci tumoru 91,7 % a specificitě 97,0 % byl popsán při hodnotě TE 99 ms (Yamauchi F.I. et al, 2015).

Další možností je využití sekvencí T2 TSE 3D s izotropním voxellem a šířkou řezu ≤ 1 mm s náběrem dat v axiální rovině a následnou rekonstrukcí dvou zbývajících rovin. Výhodou tohoto přístupu je zkrácení doby akvizice, zobrazení detailní anatomie prostaty a eliminace artefaktu v důsledku průměrování signálu (partial volume averaging effect). Nevýhodou je, že kontrast měkké tkáně není identický a v některých případech může být nižší než u sekvence T2 TSE 2D (American College of Radiology – ACR, 2019). Ačkoli poslední studie ukazují, že 2D a 3D T2 TSE sekvence jsou srovnatelné, pro diagnostiku karcinomu prostaty jsou doporučovány 2D sekvence, neboť tkáňový kontrast a „in-plane“ rozlišení je v některých případech u 3D sekvencí proti 2D sekvencím nižší (ACR, 2019). 3D sekvence

jsou obecně citlivější k susceptibilním i pohybovým artefaktům. Výsledkem jedné z publikovaných meta-analýz jsou rozdílné individuální preference mezi radiology pro 2D TSE nebo 3D TSE obrazy (Westphalen A.C. et al, 2016). Rozdíly jsou především v kvalitě obrazu, nikoli v možnostech sekvence zobrazit glandulární strukturu a anatomii. Použití izotropních 3D sekvencí je vhodné především pro navigaci při cílené MR navigované biopsii prostaty.

Kombinace detailního zobrazení anatomických struktur s využitím T2 vážených sekvencí a funkčních technik jako je difúzně vážené zobrazení (DWI), dynamické kontrastní zobrazení (DCE) a protonová (^1H) MR spektroskopie vedly k významnému zlepšení detekce a lokálního stagingu karcinomu prostaty (Fütterer J.J. et al, 2006; Haider M.A. et al, 2007; Kitajima K. et al, 2010).

1.1.1.2 Difúzně vážené zobrazení (DWI)

Sekvence DWI umožňují neinvazivně detekovat Brownův pohyb molekul vody na mikroskopické úrovni. Rychlost difúze ve tkáni závisí na její mikrostruktуре a odpovídá buněčnosti tkáně a integritě buněčných membrán (Le Bihan D., 2013). Volné difúzi molekul vody v živé tkáni brání zvýšená buněčnost a redukce extracelulárního prostoru se zmnožením membrán a makromolekul (Padhani A.R. et al, 2009). Difúze tak nepřímou vypovídá o struktuře tkáně a patologických změnách ve zkoumané tkáni. Kromě kvalitativního DWI lze získat i kvantitativní informace o struktuře živé tkáně (Bittencourt L.K. et al, 2012). Pohyb molekul může být kvantifikován pomocí aparentního difuzního koeficientu (ADC) (Le Bihan D. et al, 1986). Kalkulované ADC mapy zobrazují hodnotu ADC v každém voxelu, která je zobrazena zároveň ve stupnici šedi. Hodnota ADC je počítána ze dvou a více b-value na základě monoexponenciálního modelu úbytku signálu s rostoucím b-value (Weinreb J.C. et al, 2016). Parametr b-value závisí na síle a trvání aplikovaných gradientů a na časové periodě mezi nimi (Vilanova J.C. et al, 2018). Čím vyšší bude b-value, tím více difúzně vážený obraz dostaneme. Nevýhodou je pokles signálu s rostoucím b-value a tím nízký poměr signál/šum (SNR) při vysokém b-value (ACR, 2019). Hodnoty b-value musí být optimalizovány v závislosti na síle magnetického pole, při kterém vyšetřujeme. Doporučená hodnota nejvyššího b-value pro vyšetření na skenerech 1,5 T je 1400 s/mm^2 , pro 3 T MR skenery je doporučeno nejvyšší b-value až 2000 s/mm^2 (Vilanova J.C. et al, 2018). Snížení SNR s rostoucím b-value může být ovlivněno řadou parametrů. Zvýšení SNR lze docílit zvýšením počtu excitací, což ale prodlužuje čas vyšetření. Zvýšení TE ale vede k úbytku signálu ve

tkáni s krátkým TE, což by bránilo výpočtu ADC. Cílem je tedy použití co nejkratšího TE. Toho lze docílit použitím silných gradientů ve všech směrech, použitím paralelní akviziční techniky (PAT) a zvýšením bandwidth. Doporučováno je použití TE pod 90 ms (Barentsz J.O. et al, 2012). Doporučené hodnoty pro b-value při vyšetřování prostaty jsou 50-100 s/mm², 800-1000 s/mm² (ACR, 2019). Pro výpočet ADC se užívá dvou a více hodnot b-value, optimální je použití b-value ≤ 1000 s/mm² (ACR, 2019). Zároveň je doporučeno doplnit jedno samostatné měření s vysokým b-value 1400 s/mm² případně rekonstrukce kalkulovaných obrazů z nízké a střední hodnoty b-value pro hodnotu b-value 1400 s/mm² (ACR, 2019). Při vyšším b-value je minimalizován efekt T2 vážení a perfúzní efekt, a ačkoli klesá SNR, zlepši se rozdíl v signálu mezi normální tkání prostaty a tumorem. Zvyšování b-value má i negativní dopad ve zvýšení susceptibilních artefaktů a zvýšení distorze obrazu (Manenti G. et al, 2014). Sekvence s vysokým b-value se jeví přínosné zejména při posuzování tumorózních lézí v tranzitorní zóně prostaty. Z předchozích studií vyplývá, že ADC koreluje s agresivitou nádorů v různých tkáních lidského těla včetně nádorů mozku a nádorů prsu (Pereira F.P.A. et al, 2009; Sugahara T. et al, 1999).

U tumorů prostaty hodnota ADC negativně koreluje s histologickým stupněm a agresivitou tumoru a má zásadní význam pro diferenciaci mezi maligní a benigní lézí (Verma S. et al, 2011; Hambrock T. et al, 2011). Kvantifikace difúze rovněž umožňuje monitorovat odpověď tumoru na léčbu a hraje důležitou roli při sledování nízkostupňových (low-grade) tumorů u pacientů v aktivním sledování (Vargas H.A. et al, 2012; Van As N.J. et al, 2009).

1.1.1.3 Dynamické kontrastní zobrazení (DCE)

DCE bylo první funkční MR technikou používanou jako součást vyšetřovacího protokolu při MR prostaty. S využitím dynamického kontrastního zobrazení lze zobrazit proces neoangiogeneze, který je podstatný pro růst a metastatické šíření tumoru (Nishida N. et al, 2006). Tumorem produkované proteiny charakteru angiogenních aktivátorů hrají důležitou roli v neovaskularizaci, vedou ke zvýšení mikrovaskulární denzity a permeability tumorózní tkáně (Mazaheri Y. et al, 2017). Výsledkem je rozdílné sycení tumoru ve srovnání s normální tkání. Dynamické zobrazení po intravenózní aplikaci kontrastní látky umožňuje nepřímé hodnocení angiogeneze in vivo včetně kvantifikace. Dnes používané standardní protokoly DCE jsou založeny na T1 vážených 3D sekvencích gradientního echa (GRE), které umožňují dobré prostorové rozlišení, dostatečné pokrytí celého vyšetřovaného objemu s minimální

nehomogenitou obrazu a s velmi dobrým časovým rozlišením. Pro dosažení optimálního prostorového rozlišení je doporučena šířka řezu u kontrastního zobrazení <3 mm s rozlišením ve vrstvě $\leq 2 \times 2$ mm s pokrytím celé prostaty a celých semenných váčků. K dosažení optimálního časového rozlišení tj. ≤ 15 s je nutné dodržení nízkého time to repeat (TR) <100 ms a nízkého TE <5 ms (ACR, 2019). Skenování probíhá před začátkem aplikace, po celou dobu aplikace a po skončení aplikace kontrastní látky, obvyklá doba skenování je 2–5 min. Normálně vysoký signál tuku v této sekvenci, který by mohl negativně ovlivnit hodnocení zejména, pokud je prováděno pouze kvalitativní hodnocení obrazu, je nutné eliminovat. V tomto případě existují dvě možnosti potlačení signálu tuku: buď spektrální suprese tuku, která vede ke snížení SNR, nebo subtrakce nativní a kontrastní sekvence, která však selhává ve chvíli, pokud se pacient během aplikace kontrastní látky a skenování nepatrně pohne.

Vlastní hodnocení dynamických kontrastních studií je stále předmětem diskuzí. V klinické praxi se velmi často používá prosté vizuální hodnocení rozdílu mezi sytící se tumorózní a normální tkání. V rámci standardizace hodnocení sycení lézí lze použít dva odlišné typy analýzy: 1/ semi-quantitativní model hodnocení křivek sycení a 2/ kvantitativní farmakokinetický model označovaný kompartmentový DCE model.

První typ je založen na analýze časového průběhu změny intenzity signálu ve tkáni po intravenózní aplikaci kontrastní látky. V rámci semi-quantitativní analýzy jsou konstruovány křivky sycení a hodnoceny parametry jako peak enhancement (maximum sycení), time to peak (čas do maxima sycení), wash-in (nárůst sycení) a wash-out (časový průběh vymývání) kontrastní látky. Lze zobrazit parametrické barevné mapy výše uvedených parametrů v každém pixelu obrazu (Mazaheri Y. et al, 2017). Maligní tumory vykazují rychlé a časné sycení a rychlé vymývání kontrastní látky. Průběh sycení je charakterizován třemi typy křivek sycení, podobně jako u tumorů prsu (Mazaheri Y. et al, 2017).

Druhý farmakokinetický kvantitativní model bere v úvahu kapilární permeabilitu. Pomocí parametrů K_{trans} (představuje transport z intravaskulárního do extravaskulárního prostoru), K_{ep} (představuje transport z extravaskulárního do intravaskulárního prostoru) a V_e (objem extravaskulárního extracelulárního prostoru na jednotu objemu tkáně) lze kvantifikovat kapilární permeabilitu a objem protékající krve v tumoru (Vilanova J.C. et al, 2018).

Ačkoli se DCE zdálo zpočátku velmi slibnou metodou v přesné lokalizaci a lokálním stagingu tumoru, má dnes při detekci nádorů prostaty limitované použití. Průběh sycení je u tumorů prostaty velmi různý a standardně používané křivky sycení (Mazaheri Y. et al, 2017) se u tumorů prostaty překrývají s řadou benigních patologií jako je benigní hyperplazie

prostaty či prostatitida (Barrett T. et al, 2015). DCE má dnes při primární detekci tumorů prostaty omezený význam a uplatňuje se pouze při hodnocení neurčitých ložisek v periferní zóně. Naopak z řady studií vyplývá, že DCE může mít přínos při hodnocení extrakapsulární propagace tumoru, infiltrace semenných váčků a infiltrace neurovaskulárního svazku (Alonzi R. et al, 2007). DCE zlepšuje interpretaci MR prostaty méně zkušeným radiologům (Fütterer J. J. et al, 2005). Kontrastní zobrazení hraje důležitou úlohu při plánování radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy – IMRT) spočívající v použití vyšší dávky cíleně na proliferující části tumoru (Van Lin E.N. et al, 2006). Důležitou roli má při plánování fokální terapie pomocí fokusovaného ultrazvuku (high-intensity focused ultrasound – HIFU) (Huber P. et al, 1999), termální ablace, laserové ablace či kryoterapie (Alonzi R. et al, 2007). Jinou možností je využití DCE při hodnocení odpovědi na hormonální léčbu díky anti-angiogennímu efektu vlivu androgenní deprivace na vaskularizaci prostaty (Hayek O.R. et al, 1999), dnes spíše v rámci výzkumu. Odpověď na léčbu u pacientů s hormonální terapií je standardně sledována monitorací hladiny PSA v krvi a případně sledováním hladiny testosteronu (European Association of Urology (EAU) guidelines, 2019).

Zásadní roli hraje DCE při detekci recidivy onemocnění po léčbě a u pacientů s biopsicky potvrzeným tumorem prostaty ze skupiny nízké rizikových tumorů (D'Amico A.V. et al, 1998) v režimu aktivního sledování (EAU, 2019; ACR, 2019). Sporné je použití DCE u pacientů po radioterapii karcinomu prostaty s podezřením na lokální recidivu, kdy v porovnání s kombinací T2 sekvencí s DWI, DCE významně nezlepšuje přesnost v detekci lokální recidivy (Donati O.F. et al, 2013).

1.1.1.4 MR spektroskopie

Protonová (^1H) MR spektroskopie je další funkční metodou, která je schopna zkoumat tkáň na molekulární úrovni. Primárně jde o analytickou metodu široce používanou v chemii při studiu struktury sloučenin, která je schopna kvalitativní i kvantitativní analýzy látek (Hájek M., 1989), v našem případě živé tkáně. ^1H MR spektroskopie je pomocnou, ale důležitou metodou, kterou lze použít pro lepší diferenciaci některých patologií v mozku. Pomocí ^1H MR spektroskopie lze detekovat molekuly vody, N-acetyl-aspartát, lipidy, cholin, citrát, laktát, kreatin a aminokyseliny (Negendank W., 1992). Při diagnostice patologií prostaty se na ^1H MR spektroskopii využívá detekce především citrátu. Prostata je jediný orgán lidského těla, ve kterém dochází k vysoké sekreci a akumulaci citrátu (Costello L.C.,

Franklin R.B., 1991). Citrát produkují epiteliální buňky glandulární tkáně, zatímco ve stromální tkáni je citrátu velmi málo (Costello L.C. et al, 1999). Zatímco normální tkáň prostaty obsahuje vysokou hladinu citrátu, v tumorózní tkáni jeho hladina významně klesá (Costello L.C. et al, 1978; Cooper J.E., Farid I., 1964). Kromě citrátu se mění i koncentrace cholinu, jehož hladina se v tumorech zvyšuje. Cholin je základní složkou pro syntézu buněčných membrán a metabolismus fosfolipidů. Cholin ovlivňuje metylaci DNA a může vést k porušení reparativních procesů DNA (Awwad H.M. 2012). Cholin podporuje syntézu buněčných membrán a zároveň tak podporuje buněčnou proliferaci (Awwad H.M. 2012). V tumorech prostaty se hladina některých sloučenin cholinu zvyšuje. Změny koncentrace citrátu a cholinu lze využít při detekci karcinomu prostaty na ^1H MR spektroskopii. V tumoru dochází zvýšení koncentrace cholinu provázené snížením koncentrace citrátu (Costello L.C. et al, 1999). Z dalších metabolitů lze detekovat polyaminy, především spermin, jehož hladina u tumoru klesá (Van der Graaf M. et al, 2000).

V oblasti pánve představuje ^1H MR spektroskopie technicky náročnou metodu náchylnou na artefakty vyžadující kvalitní shim (naladění magnetického pole). Pro kvantifikaci je problémem nízký SNR a silný J-coupling citrátu. Polyaminy lze detekovat pouze na skenerech 3 T a vyšších, při nižším magnetickém poli se jejich signál překrývá se signálem cholinu a kreatinu (Kurhanewicz J. et al, 2002). Pro ^1H MR spektroskopii je optimální 3D technika point-resolved spectroscopy (PRESS) se selektivním potlačením signálu vody a tuku. Typické ^1H MR spektrum ve zdravé prostatě je charakterizováno vysokým signálem citrátu na pozici 2,6 ppm, vysokým signálem (fosfo)kreatinu na pozici 3,01 ppm a signálem sloučenin cholinu na pozici 3,2 ppm (Senczenko W. et al, 2007). Na 3 T skenerech lze diferencovat další signál polyaminů zejména sperminu a spermidinu, které rezonují v oblasti mezi 3,0 ppm a 3,2 ppm (Senczenko W. et al, 2007).

1.1.1.5 T1-vážené sekvence

Kromě sekvencí zaměřených cíleně na prostatu patří do základního vyšetřovacího MR protokolu T1 vážená sekvence spinového echa (SE) nebo GRE s větším FOV k posouzení pánevní lymfadenopatie a k vyloučení případné hemoragie u pacientů po předchozí biopsii prostaty. T1 vážené sekvence zpravidla v axiální rovině jsou rovněž vhodné k vyloučení případných kostních metastáz ve skeletu pánve.

1.1.2 Technické vybavení pro MR prostaty

1.1.2.1 Síla magnetického pole

Vzhledem k uložení prostaty, objemu vyšetřované tkáně a požadavkům na vysoké rozlišení použitých sekvencí, lze prostatu vyšetřovat na skenerech o síle magnetického pole 1,5 T a více. Otázka použití 1,5 T nebo 3 T je stále diskutovaná. Se silou magnetického pole sice narůstá u MR skenerů SNR, což vede ke zlepšení prostorového i časového rozlišení (Shah Z.K. et al, 2015). Nevýhodou je ale nárůst geometrické distorze u vyšší síly magnetického pole, zároveň se zvyšují susceptibilní artefakty a narůstá signálová heterogenita na vyšších magnetických polích (Vilanova J.C. et al, 2018).

1.1.2.2 Cívkové vybavení

Diskutovanou otázkou je problematika cívkového vybavení. Předmětem diskuzí je zejména použití endorektální cívky, která v případě použití v kombinaci s povrchovou cívkou vede ke zvýšení SNR a tím ke zlepšení prostorového rozlišení a zvýšení signálu, což se pozitivně uplatní především u T2 TSE a DWI (Hricak H. et al, 1994; Engelbrecht M.R. et al, 2002). Některé studie popisují vyšší kvalitu obrazu a zlepšení detekce hranice tumoru při použití endorektální cívky v kombinaci s povrchovou cívkou na skeneru 1,5 T v porovnání s použitím pouze povrchové cívky na 3 T skeneru (Beyersdorff D. et al, 2005). Řada studií srovnávající kvalitu MR vyšetření prostaty ze skeneru 3 T s použitím povrchové cívky a 1,5 T s kombinací povrchové a endorektální cívky popisuje srovnatelnou kvalitu obrazu (Sosna J. et al, 2004; Park B.K. et al, 2007). Použití endorektální cívky vede k deformaci prostaty, kompresi periferní zóny a výraznějším artefaktům. Naproti tomu při vyšetření prostaty na skeneru 3 T jsou získávány ostré nedeformované obrazy, kvalitou srovnatelné s endorektální cívkou z 1,5 T.

1.2 Standardizace MR vyšetření prostaty

Základem pro zobrazení prostaty je multiparametrické MR (mpMR) zobrazení spočívající v kombinaci morfologického T2 zobrazení a minimálně dvou funkčních technik jako je DWI, DCE nebo ¹H MR spektroskopie (Turkbey B. et al, 2011; Abd-Alazeez M. et al, 2014; Margolis D.J.A. et al, 2014).

1.2.1 PI-RADS V1

S cílem standardizovat MR vyšetření prostaty ve smyslu jak provedení vyšetření, tak jeho jednotného hodnocení, byla v roce 2012 Evropskou společností pro urogenitální radiologii - European Society of Urogenital Radiology (ESUR) - publikována první verze klasifikace „Prostate Imaging Reporting and Data System version 1“ (PI-RADS V1), která obsahovala základní doporučené MR protokoly pro skenery 1,5 T a 3 T pro detekci karcinomu prostaty, lokální staging nádoru a protokol určený k detekci uzlinového či kostního postižení při primárním nádoru prostaty (Barentsz J.O. et al, 2012). V rámci této klasifikace je každá sekvence (T2 TSE, DWI, DCE, ¹H MR spektroskopie) hodnocena samostatně v pětistupňové škále 1-5, u DCE ve stupnici 1-3. Celkové PI-RADS skóre 1-5 je určeno na základě součtu hodnoty každé sekvence (Röthke M. et al, 2013).

1.2.2 PI-RADS V2

První verze PI-RADS V1 byla modifikována ve spolupráci AdMeTech Foundation, ACR a ESUR. Výsledkem byla nová přepracovaná verze PI-RADS V2 publikovaná v roce 2015 (Weinreb J.C. et al, 2015). V rámci nové verze PI-RADS V2 došlo ke zjednodušení a zkrácení protokolu vlastního vyšetření, zároveň došlo ke zjednodušení hodnocení mpMR. Zásadní změnou byl způsob hodnocení suspektních lézí, které jsou v klasifikaci PI-RADS V2 hodnoceny nově samostatně v periferní a tranzitorní zóně podle dominantní sekvence nikoli na základě souhrnného hodnocení všech sekvencí (ACR, 2015). Pro periferní zónu byla doporučena dominantní sekvence DWI, sekundární sekvencí je DCE, které se uplatňuje pouze u lézí v periferní zóně kategorie 3, tedy maximálně u 20 % lézí (De Visschere P. et al, 2016). Zjednodušilo se hodnocení DCE, v PI-RADS V2 již není hodnocen časový průběh křivek sycení, ale u DCE se rozlišují pouze dvě kategorie – zda se léze časně fokálně sytí či nesytí (Barrett T. et al, 2015). Pro tranzitorní zónu je dominantní sekvencí T2 TSE a jako sekundární sekvence se uplatňuje DWI. V protokolu došlo k rozšíření DWI o měřenou či kalkulovanou akvizici s vysokým b-value 1400-2000 s/mm² (Barrett T. et al, 2015). Zásadní změnou je vyčlenění ¹H MR spektroskopie ze základního protokolu a zkrácení počtu akvizic u DCE, což vede ke zkrácení celkové doby vyšetření.

K další úpravě verze PI-RADS V2 došlo v první polovině roku 2019, kdy byla publikována verze PI-RADS V2.1. Tato verze nově definuje klinicky signifikantní karcinom prostaty (CSPCa), který je na základě histopatologického nálezu definován jako nádor s Gleason skóre ≥ 7 o objemu $\geq 0,5$ ml případně nádor s extrakapsulární propagací (ACR,

2019). Gleason skóre je histopatologická klasifikace, která na základě stupně dediferenciace architektiky buněk prostaty rozděluje strukturální změny v tumoru do 5 kategorií od dobře diferencovaných po dediferencované na stupeň 1-5 (Epstein J.I. et al, 2001). Výsledné Gleason skóre představuje součet nejčastěji zastoupeného a druhého nejčastěji zastoupeného stupně nádoru (Gleason D.F., 1992). Gleason skóre souvisí s agresivitou tumoru a je důležitým prognostickým faktorem (Edge S.B. et al, 2010). Nově obsahuje upravená verze PI-RADS V2.1 podmínky pro použití bi-parametrického MRI prostaty vynechávající z protokolu DCE u pacientů bez předchozí biopsie nebo s předchozí negativní biopsií (ACR, 2019).

1.3 Anatomie prostaty

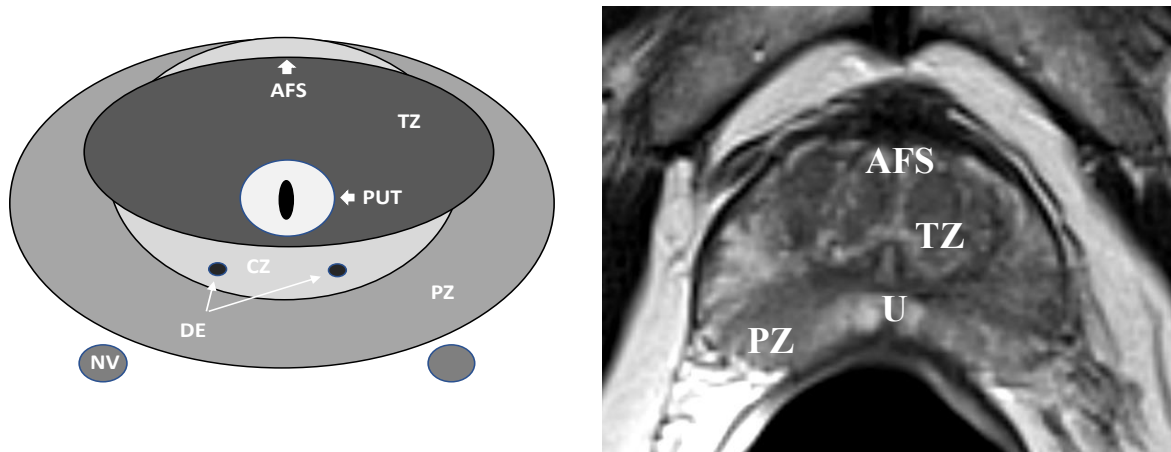
Prostata je uložena v oblasti začátku močové trubice. Její tuboalveolární žlázy jsou zanořeny ve stromatu, které je tvořeno spleť vaziva a hladké svaloviny. McNealův anatomický model rozděluje prostatu na čtyři zóny: tranzitorní zónu, centrální zónu, periferní zónu a přední fibromuskulární stroma (McNeal J.E. 1981) (obrázek 1).

Centrálně žlázou prochází uretra, která je rozdělena na dva segmenty proximální a distální, které od sebe odděluje verumontanum. Angulace uretery v prostatě je asi 35°. Stěna uretry je tvořena longitudinálně uspořádanými vlákny hladké svaloviny, které jsou proximálně těsně pod močovým měchýřem cirkulárně zesíleny a vytváří vnitřní uretrální sfinkter, který je proximálně při dolním pólu močového měchýře zesílen, distálně volně přechází do stěny uretery. Ventrálně vnitřní uretrální sfinkter přechází do ventrálního fibromuskulárního stromatu prostaty. V prostatě do distální uretry vstupuje oboustranně ductus ejaculatorius, mezi ústíci ejakulárními dukty je patrné drobné residuum Müllerova vývodu utriculus prostaticus (Čihák R., 1988). Při jeho fokální dilataci vzniká poměrně častá utrikulární cysta.

Obrázek 1: Zonální anatomie prostaty.

Vlevo je schématické znázornění anatomie prostaty; vpravo obraz MR prostaty v sekvenci T2 TSE v transversální rovině.

AFS – přední fibromuskulární stroma; CZ – centrální zóna; DE – ductus ejaculatorius; NV – neurovaskulární svazek; PUT – periuretrální tkáň; PZ – periferní zóna; TZ – tranzitorní zóna; U – uretra



Tranzitorní zóna představuje 5-8 % žlázy, je tvořena dvěma laloky uloženými paralelně podél proximální části uretry kraniálně od verumontana proximálně od ústí ductus ejaculatorius. V důsledku hyperplazie žláz v oblasti vnitřní tzv. tranzitorní zóny dochází ke zmnožení žlázné tkáně při benigní hyperplazii prostaty označované jako adenomy (Čihák R., 1988). Tranzitorní zónu tvoří dva laterální laloky a periuretrální tkáň. Celkový vzhled v T2 vážených obrazech závisí na podílu glandulární a stromální hyperplazie (Bhavsar A., Verma S., 2014). Glandulární hyperplazie obsahuje více duktů, acinárních elementů a sekretu a je charakterizována vyšším signálem v T2 vážených obrazech. Naopak stromální hyperplazie obsahuje více fibrózních struktur a hladkého svalstva, které jsou spíše T2 hyposignální (Bhavsar A., Verma S., 2014). V tranzitorní zóně vzniká 20-30 % maligních nádorů prostaty (Vilanova J.C. et al, 2018).

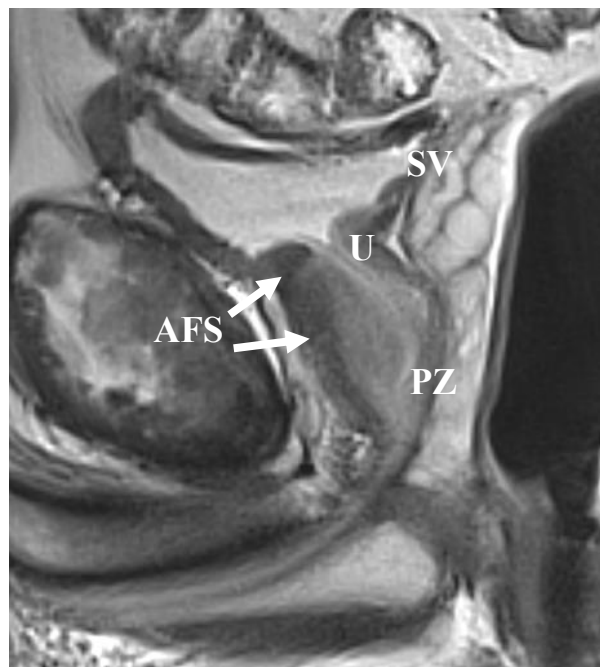
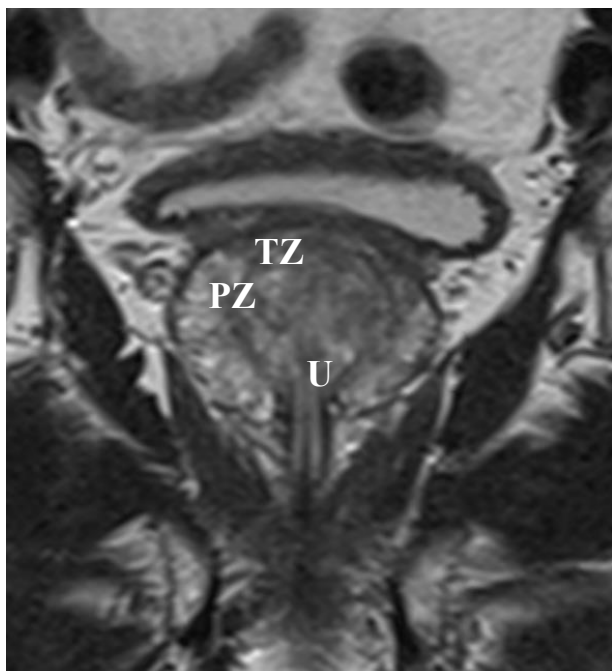
Centrální zóna, která se nachází v oblasti base prostaty mezi periferní a tranzitorní zónou, představuje normálně 25 % tkáně prostaty. Obsahuje dva ejakulární dukty a zužuje se směrem k verumontanu a apexu (Pollack H.M., 1991). V centrální zóně vzniká 5-10 % maligních nádorů (Vilanova J.C. et al, 2018). V MR obraze je v T2 vážených sekvencích centrální zóna díky přítomnosti převážně svalových vláken a stromatu hyposignální, od tranzitorní zóny ji někdy nelze signálově dobře odlišit. Odlišení je možné dle anatomické

lokalizace dorsálně při basi (Semelka R.C. et al, 2010). Zejména u pacientů s pokročilejší benigní hyperplazií prostaty nelze centrální a tranzitorní zónu odlišit, proto jsou někdy obě dohromady v MR obraze označovány jako centrální žláza.

Periferní zóna je nejdůležitější s ohledem na frekvenci výskytu tumoru. Periferní zóna představuje 70 % žlázy, maximum periferní zóny se nachází v dolní polovině prostaty, kde přímo obrůstá ureteru (Semelka R.C. et al, 2010). Periferní zóna je v T2 vážených obrazech normálně izosignální až mírně hypersignální. S věkem se signál periferní zóny fyziologicky zvyšuje (Allen K.S. et al, 1989). V periferní zóně vzniká 70 % všech tumorů prostaty (Bhavsar A., Verma S., 2014). Prostata neobsahuje vlastní kapsulu, kapsulu tvoří zahuštěné glandulární stroma obsahující fibromuskulární stroma, které vytváří kolem žlázy tenkou vrstvu, jež chybí v oblasti apexu a představuje tak místo extrakapsulárního šíření tumoru již v časném stadiu při lokalizaci tumoru v apexu prostaty (Vilanova J.C. et al, 2018).

Obrázek 2: MR zobrazení normální prostaty v sekvenci T2 TSE.

Vlevo je zobrazení v koronární rovině; vpravo v sagitální rovině. AFS – přední fibromuskulární stroma; PZ – periferní zóna; SV – semenné vajíčky; TZ – tranzitorní zóna; U – uretra



Přední fibromuskulární stroma představuje až 33 % objemu žlázy, s věkem se jeho objem zmenšuje (Allen K.S. et al, 1989). Přední fibromuskulární stroma je uloženo na

ventrální straně prostaty, kaudálně přechází do musculus sphincter urethrae, kraniálně splývá s vlákny hladké svaloviny musculus detrusor vesicae urinae. Přední fibromuskulární stroma je tvořeno fibrózní tkání a vlákny hladké svaloviny, žlázové elementy neobsahuje (Bhavsar A., Verma S., 2014). V MR obraze je přední fibromuskulární stroma v T2 vážených sekvencích hyposignální (obrázek 2).

1.4 Funkce prostaty a metabolismus

Prostata dodává 15-30 % objemu tekutiny ejakulátu. Její sekret obsahuje zinek (v glykoproteinovém komplexu), kyselinu citronovou, prostaglandiny, polyaminy – spermin a spermidin, imunoglobuliny, kyselou fosfatázu a proteázy. Zinek ovlivňuje metabolismus testosteronu v prostatě, mimo to se v komplexu přikládá na buněčnou membránu spermií; kyselina citronová má ve formě citrátů funkci pufru (Čihák R. et al, 1988).

V buňkách prostaty na rozdíl od ostatních buněk savců nedochází v rámci Krebsova cyklu k oxidaci citrátu, ale velké množství citrátu je fyziologicky akumulováno. V případě maligního procesu je metabolismus citrátu porušen a jeho množství se snižuje (Cooper J.F., Farid I., 1964). Spolu s akumulací citrátu dochází v prostatě fyziologicky k akumulaci zinku (Costello L.C. et al, 1997; Costello L.C., Franklin R.B., 1998). V normálních epiteliálních buňkách prostaty je oxidace citrátu blokována díky přítomnosti zinku, který blokuje aktivitu mitochondriální akonitázy, která je zodpovědná za oxidaci citrátu, což vede k akumulaci citrátu. Produkce adenosintrifosfátu (ATP) v buňkách prostaty je v porovnání s normálními buňkami savců o cca 65 % nižší. V případě nádoru v prostatě se schopnost akumulace zinku v mitochondriích snižuje, citrát vstupuje do Krebsova cyklu, je oxidován a dochází k produkci ATP (Costello L.C. et al, 1997).

Změny v zastoupení metabolitů v prostatě, ke kterým dochází v souvislosti se vznikem a růstem nádoru, lze využít pro časnou detekci a lokalizaci nádoru v prostatě. Díky MR spektroskopii lze množství metabolitů v prostatě in vivo měřit. Zastoupení metabolitů v různých částech prostaty není identické, v centrální a periferní zóně prostaty se množství metabolitů liší (Semelka R.C. et al, 2010). Zastoupení metabolitů se mění u benigních onemocnění prostaty (množství citrátu se zvyšuje) a výrazně se mění u nádorů prostaty, kdy se množství citrátu v prostatě snižuje (Semelka R.C. et al, 2010). V normální tkáni prostaty lze předpokládat změnu v zastoupení metabolitů v závislosti na věku v souvislosti se změnou hormonálních hladin s věkem.

1.5 Patologie prostaty

Nádory prostaty představují nejčastější indikaci k MR vyšetření prostaty. Nejčastějším nádorem prostaty je adenokarcinom, který představuje 95 % všech maligních lézí prostaty a vychází nejčastěji z periferní zóny (cca 70 %), zbytek z tranzitorní a centrální zóny. Skvamocelulární karcinom a sarkom jsou vzácné maligní nádory vyskytující se v prostatě v méně než 5 % (Semelka R.C. et al, 2010). U dětí se velmi vzácně vyskytuje v prostatě rhabdomyosarkom vycházející z močového měchýře.

1.6 Klinická diagnostika karcinomu prostaty

1.6.1 Screening

Plošný screening karcinomu prostaty je stále diskutovaným a kontroverzním tématem. Z dostupných studií vyplývá, že plošný screening nesnižuje mortalitu na karcinom prostaty, ale je naopak spojený s detekcí neagresivních nádorů prostaty (over-diagnosis), což vede k léčbě nádorů, které by léčbu nevyžadovaly (over-treatment). S tím souvisí i vyšší počet komplikací léčby jako jsou močová inkontinence a erektilní dysfunkce (Grossman D.C. et al, 2018).

Z dostupných studií vyplývá doporučení individuálního screeningu karcinomu prostaty u mužů ve věku 55-69 let informovaných o benefitu a rizicích testování PSA s očekávanou dobou přežití více než 15 let a u mužů s vysokým rizikem karcinomu prostaty (Grossman D.C. et al, 2018). Mezi hlavní rizikové faktory patří pozitivní rodinná anamnéza, PSA>1 ng/ml ve 40 letech a PSA>2 ng/ml v 60 letech a mutace genu BRCA 1 a BRCA 2 (breast cancer gene) (Bancroft E.K. et al, 2014; EAU guidelines, 2019).

I tento způsob screeningu je spojen s rizikem „over-diagnosis“. V souvislosti s komplikacemi léčby je kladen důraz na přesné stanovení stadia nemoci, což vede ke snížení aktivní léčby tumorů, které léčbu nevyžadují, aniž by došlo k přehlédnutí pokročilejších stadií nemoci či agresivních nádorů. Z klinického pohledu je diagnostika zaměřena především na odlišení klinicky signifikantních nádorů CSPCa (Gleason skóre ≥ 7), které musí být aktivně léčeny, od nesignifikantních tumorů (Gleason skóre ≤ 6), které nevyžadují okamžitou léčbu.

Nedávné studie ukazují, že aktivní léčba má u nízké rizikových tumorů (low-risk) minimální vliv na přežití pacientů (Hamdy F.C. et al, 2016). Chirurgická léčba vede ke snížení mortality jen u středně rizikové skupiny pacientů (intermediate-risk), zatímco u nízké

rizikových a vysoce rizikových tumorů mortalitu neovlivňuje. Rozdělení pacientů do skupin dle rizika je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2. Rizikové skupiny pacientů dle D'Amica.

(D'Amico A.V. et al, 1998)

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
PSA <10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA >20 ng/ml
Gleason skóre <7	Gleason skóre 7	Gleason skóre 8-10
T1-2 a	T2 b-c	T3-4

PSA – prostatický specifický antigen

1.6.2 Časná detekce karcinomu prostaty

Klinická detekce karcinomu prostaty je založená na digitálním rektálním vyšetření (DRE), vyšetření hladiny PSA a transrektální sonograficky navigované biopsii prostaty (EAU Guidelines, 2019).

1.6.2.1 Digitální rektální vyšetření

Senzitivita a specificita DRE je daná lokalizací a velikostí tumoru a v dostupných studiích se pohybuje pod 60 % v závislosti na zkušenosti vyšetřujícího, proto v současnosti není metoda doporučena v rámci screeningu k vyloučení karcinomu prostaty (Naji L. et al, 2018).

1.6.2.2 Prostatický specifický antigen (PSA)

Nejvýznamnějším nádorovým markerem u tumorů prostaty je PSA. Jde o orgánově nikoli nádorově specifický, vysoce citlivý marker (Bentvelsen F.M. et al, 1993). PSA je secernován epiteliálními buňkami prostaty, které lemující aciny a dukty prostatické tkáně, do spermatu. Průnik PSA do krevního oběhu je umožněn přes basální membránu v případě porušení architektiky žlázek (zánět, nádor, trauma) (Hradil D. et al, 2014). I přes nízkou specificitu je PSA vhodným nezávislým indikátorem karcinomu prostaty (Catalona W.J. et al, 1994).

1.6.2.3 Poměr volné PSA/celkové PSA

S cílem zvýšit specifickost bylo zavedeno měření volné frakce PSA, což vedlo ke snížení procenta biopsií prostaty o 31 %, přičemž je stále zachyceno 90 % všech karcinomů prostaty (PCa) (Catalona W. J. et al, 1995). V praxi se používá poměr volného PSA (fPSA) k celkovému PSA (tPSA) tedy fPSA/tPSA. U karcinomu prostaty se procento volného PSA snižuje a jeho měření tak umožňuje rozlišit mezi benigním a maligním procesem (Vashi A.R. et al, 1997). Pokud je hladina celkového PSA v rozmezí 4-10 ng/ml, měření fPSA zlepšuje specifickost PSA testu (Vashi A.R. et al, 1997).

1.6.2.4 PSA denzita

PSA denzita je dalším parametrem, který zvyšuje specifickost PSA. Jde o poměr hodnoty PSA vztažený k objemu (V) celé prostaty, tedy PSA/V (ng/ml/cm). Vyšší PSA denzita zvyšuje pravděpodobnost přítomnosti CSPCa (EAU Guidelines, 2019).

1.6.2.5 PSA velocita a čas zdvojení PSA

Z metod sledujících kinetiku PSA se uplatňuje PSA velocita (PSAV) vyjadřující vzestup hladiny PSA v určitém období a je standardně udávána za rok. Pokud je průměrný nárůst PSA o 0,75 ng/ml/rok je specifickost detekce PCa 90 %, falešně pozitivně bylo hodnoceno 10 % pacientů s benigní hyperplazií prostaty (Carter H.B. et al, 1992). Dalším parametrem sledujícím kinetiku PSA je čas zdvojení PSA – doubling time (PSADT). Jde o čas, během kterého dojde ke znásobení koncentrace PSA v séru. PSADT hraje významnou roli při stanovení prognózy pacientů po radikální prostatektomii (Hradil D. et al, 2014).

1.6.2.6 Další laboratorní parametry

V poslední době se objevují další parametry testované v séru, které zvyšují specifickost samotného PSA a jejich hodnocení společně s PSA a fPSA/tPSA vede ke snížení počtu nepotřebných biopsií. Jde o dva parametry Prostate Health Index – prostatický index zdraví (PHI) a 4 kallikrein skórovací test (4 K). Oba parametry zlepšují predikci CSPCa u mužů s hodnotou PSA 2-10 ng/ml (Nordström T. et al, 2015; De la Calle C. et al, 2015; Bryant R.J. et al, 2015).

1.6.2.7 Současný klinický pohled na MR zobrazení prostaty

MR zobrazení hraje vedle laboratorních testů důležitou roli v časně detekci tumoru prostaty i v iniciálním stagingu. MR je vhodnou metodou s vysokou přesností detekce CSPCa. Závěry meta-analýzy publikované Drostem et al. ukazují, že v porovnání se systematickou biopsií prostaty MR zvyšuje množství detekovaných CSPCa a zároveň snižuje záchyt nesignifikantních tumorů (Drost F-J. H. et al, 2019). Ze stejné meta-analýzy vyplývá, že MR má v porovnání se systematickou biopsií výrazně lepší výsledky u pacientů s předchozí negativní systematickou biopsií prostaty. Zatímco u pacientů bez předchozí biopsie je určení správné diagnózy na MR o 5 % lepší v porovnání se systematickou biopsií, u pacientů s předchozí negativní biopsií jsou výsledky MR lepší o 44 % (Drost F-J.H. et al, 2019). MpMR zobrazení je vhodnou metodou pro detekci CSPCa u pacientů s klinickým podezřením na tumor prostaty a předchozí negativní biopsií (Van Hove A. et al, 2014).

Data z recentních studií ukazují, že cílená MR navigovaná fúzovaná biopsie pod sonografickou kontrolou (MR/TRUS) i cílená MR navigovaná biopsie pod MR kontrolou významně zvyšují záchyt CSPCa v porovnání s necílenou systematickou biopsií o 18 % (Ahmed H.U. et al, 2017).

1.6.3 Lokální staging karcinomu prostaty

Lokální staging karcinomu prostaty spočívá ve správném stanovení velikosti tumoru a rozsahu tumoru ve smyslu šíření v prostatě a šíření tumoru mimo kapsulu prostaty. Kromě známých Partinových nomogramů (Partin A.W. et al, 1997) je MR nejpřesnější metodou, která je schopna posoudit lokální šíření nádoru. Pro stanovení stadia nádorového onemocnění prostaty je standardně používána TNM klasifikace nádorů uvedená v tabulce 3 (Sobin L.H. et al, 2009).

Tabulka 3. TNM klasifikace nádorů prostaty 7. vydání 2009.

(Sobin L.H. et al, 2009)

T-stadium primárního tumoru	
Tx	Primární tumor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního tumoru
T1	Klinicky nezjistitelný nádor
T1a	Nádor zjištěn náhodně histologicky v 5 % nebo méně resekované tkáně
T1b	Nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně
T1c	Nádor zjištěný punkční biopsií při zvýšené hladině PSA
T2	Nádor omezen na prostatu
T2a	Nádor postihuje polovinu jednoho laloku nebo méně
T2b	Nádor postihuje více než polovinu jednoho laloku
T2c	Nádor postihuje oba laloky
T3	Nádor se šíří přes pouzdro prostaty
T3a	Extrakapsulární šíření včetně mikroskopického postižení hrdla moč. měchýře
T3b	Nádor postihuje semenné váčky
T4	Nádor postihuje okolní struktury jiné než semenné váčky
N-Regionální mízní uzliny	
NX	Regionální uzliny nelze hodnotit
N0	Regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	Metastázy v regionálních mízních uzlinách
M-vzdálené metastázy	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálené metastázy
M1a	Jiná než regionální uzlina (uzliny)
M1b	Kost
M1c	Jiná lokalizace

De Rooij et al. na základě meta-analýzy hodnotící přesnost MR v lokálním stagingu PCa publikoval vysokou specificitu MR v detekci extrakapsulární propagace a infiltrace semenných váček, ale nízkou senzitivitu (De Rooij M. et al, 2015). Použití vyššího magnetického pole a funkčních technik vede ke zlepšení senzitivity (De Rooij M. et al, 2015).

V rámci lokálního stagingu je doporučeno provedení MR vyšetření před radikální prostatektomií u všech pacientů se středním a vysokým rizikem extrakapsulární propagace (Fütterer J.J., 2007; D'Amico A.V. et al, 1998).

1.6.4 Význam MR v dalším managementu urologicko-onkologických pacientů

Kromě časně detekce tumoru a lokálního stagingu má MR nezastupitelný význam při zařazení pacientů ze skupiny s nízkým rizikem do aktivního sledování (active surveillance) (EAU Guidelines, 2019). Společně s PSA se mpMR uplatňuje jako pomocná metoda v průběhu aktivního sledování, kdy hlavní význam spočívá v možnosti cílené MR navigované biopsie v případě progresu nádorového ložiska, vzestupu PSA a PSA denzity. Použití samotného MR u pacientů v aktivním sledování má své limitace. V recentní meta-analýze je popsáno 12 % pacientů, kteří měli negativní nález na MR, a u kterých systematická biopsie potvrdila up-grading ze skupiny s nízkým rizikem do středně rizikové skupiny (Schoots I.G. et al, 2018).

S rozšiřováním různých typů fokální terapie u nádorů prostaty (kryoterapie, IMRT, HIFU, fotodynamická terapie, CyberKnife) se stále více uplatňuje MR jako navigační technika pro přesné určení lokalizace tumoru a při sledování pacientů po fokální terapii (Mathew M.S. et al, 2018). Dalším využitím MR je detekce recidivy onemocnění po radioterapii (EAU Guidelines, 2019).

2. Cíle práce a hypotézy

MpMR prostaty představuje standardní MR zobrazení doporučené odbornými společnostmi ESUR, EAU a ACR jako zlatý standard pro detekci karcinomu prostaty, lokální staging, detekci recidivy a aktivní sledování pacientů s karcinomem prostaty. Mezi diskutované otázky patří technické vybavení pro MR vyšetření prostaty, kombinace jednotlivých technik a protokolů, které by vedly ke zlepšení detekce a lokálního stagingu karcinomu prostaty. Cílem disertační práce byla proto analýza MR dat (obrazových a spektroskopických) u pacientů s bioticky potvrzeným karcinomem prostaty, pacientů s klinickým podezřením na karcinom prostaty bez předchozí biopsie či s předchozí negativní biopsií a rovněž zdravých dobrovolníků vyšetřených na různých typech MR skenerů s odlišným cívkovým vybavením a s použitím odlišných MR protokolů a jejich vzájemné srovnání s ohledem na přesnost detekce a lokálního stagingu karcinomu prostaty.

Cíle

Práce byla zaměřena na tři dílčí cíle:

1. Srovnání výsledků MR vyšetření s histopatologickým nálezem po radikální prostatektomii u pacientů s bioticky potvrzeným PCa vyšetřených na skeneru 1,5 T a 3 T s podobným cívkovým vybavením a srovnání odlišných protokolů při stagingu karcinomu prostaty.
2. V souvislosti s výsledky MR spektroskopie u vyšetřovaných pacientů byla vyšetřena skupina zdravých dobrovolníků různých věkových kategorií s cílem zmonitorovat změny v zastoupení metabolitů v normální tkáni prostaty v závislosti na věku.
3. Srovnání výsledků hodnocení MR vyšetření v klasifikaci PI-RADS V1 a PI-RADS V2 při detekci karcinomu prostaty u pacientů bez předchozí biopsie nebo s negativní předchozí biopsií.

Hypotézy

Tato práce se snažila vyřešit následující otázky:

1. Bude mít vyšetřování pacientů na MR skeneru 3 T zásadní vliv na zlepšení detekce a zpřesnění lokálního stagingu karcinomu prostaty v porovnání s vyšetřením na skeneru 1,5 T?
2. Povede kombinace MR zobrazení a ^1H MR spektroskopie ke zlepšení detekce a zpřesnění lokálního stagingu karcinomu prostaty?

3. Existuje věková závislost v zastoupení jednotlivých metabolitů ve tkáni prostaty?
4. Povede zavedení nové verze MR klasifikace PI-RADS V2 ke zlepšení detekce CSpCa v porovnání se starší první verzí PI-RADS klasifikace?
5. Bude mít stanovení hodnoty ADC a PSA denzity v případě nejasné ložiskové léze v prostatě přínos ke zvýšení specificity MR vyšetření?

3. Materiál a metody

Práce byla rozdělena na tři části. Data byla nabírána prospektivně postupně ve dvou etapách. MR data pro první dvě části práce byla nabírána od roku 2012 do roku 2015 na pracovišti magnetické rezonance v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Tato část výzkumu probíhala ve spolupráci s urologickým a patologickým oddělením Thomayerovy nemocnice v Praze. První část se týkala srovnání MR vyšetření u pacientů s biopticky potvrzeným karcinomem prostaty na MR přístroji 1,5 T a 3 T. Druhá část byla zaměřena na skupinu zdravých dobrovolníků rozdílného věku a byla zaměřena na stanovení koncentrace metabolitů ve zdravé prostatě a její závislosti na věku. MR data pro třetí část výzkumu byla nabírána v průběhu let 2015 a 2016 na magnetické rezonanci v Thomayerově nemocnici v Praze ve spolupráci s urologickým a patologickým oddělením Thomayerovy nemocnice v Praze. Tato část práce byla zaměřena na porovnání přesnosti predikce přítomnosti karcinomu prostaty při vyhodnocení MR vyšetření s využitím první a druhé verze PI-RADS klasifikace. Všechna získaná komplexní data (MR, klinická, histopatologická) byla hodnocena v časovém odstupu a po jejich definitivní kompletizaci.

3.1 Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T

Tato část práce byla zaměřena na porovnání přesnosti při stanovení lokálního stagingu v uvedených skupinách pacientů a na zhodnocení přesnosti jednotlivých metod při určování lokalizace tumoru v prostatě ve třech níže uvedených skupinách pacientů.

Na MR bylo konsektivně vyšetřeno 103 pacientů s biopticky potvrzeným karcinomem prostaty, kteří v následujících 4 týdnech podstoupili radikální prostatektomii. Pacienti byli rozděleni do tří skupin (A, B a C) a byli vyšetřeni ve dvou odlišných MR protokolech na MR skeneru 1,5 T a 3 T. Pacienti z první a druhé skupiny (A a B) byli vyšetřeni v protokolu mpMR zobrazení zahrnujícím sekvence T1 TSE, T2 TSE, DWI a DCE. U pacientů ze třetí skupiny (C) byl použit stejný protokol mpMR zobrazení bez intravenózní aplikace kontrastní látky tedy s vynecháním DCE.

Výzkum byl schválen etickou komisí Thomayerovy nemocnice a Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Všichni pacienti vyjádřili písemný souhlas s níže uvedeným diagnostickým postupem a souhlasili s dalším zpracováním výsledků jejich vyšetření.

3.1.1 Výběr pacientů

Do první skupiny (A) vyšetřené na skeneru 1,5 T bylo zařazeno 41 pacientů ve věku $66,7 \pm 6,1$ let. U druhé skupiny (B) zahrnující 30 pacientů průměrného věku $66,9 \pm 4,4$ let a třetí skupiny (C) se 32 pacienty v průměrném věku $66,0 \pm 7,1$ let bylo vyšetření provedeno na MR skeneru 3 T. MR vyšetření bylo u všech pacientů provedeno 6-8 týdnů po biopsii prostaty kvůli snížení artefaktů po předchozí biopsii a po resorpci případné větší hemoragie v oblasti prostaty. Nikdo ze zařazených pacientů nepodstoupil předchozí hormonální či radiační terapii nebo chirurgický zákrok na prostatě. Deset pacientů muselo být již na začátku vyřazeno z důvodu nedostatečné kvality spektra metabolitů na MR spektroskopii. Celkem byla tedy zpracována MR data 103 pacientů. Klinická data pacientů jsou uvedena v tabulce 4.

Tabulka 4: Diagnostické charakteristiky zařazených pacientů ve studii „Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T“.

Skupina	A (1,5 T s DCE)	B (3 T s DCE)	C (3 T bez DCE)
Počet ve skupině	41	30	32
Průměrné PSA (ng/ml)	7,7 (3,2-14,4)	6,4 (2,3-15,6)	9,7 (4,2-25,5)
Rozdělení do rizikových skupin dle dle D'Amica (D'Amico A.V. et al, 1998)			
Nízké riziko	22 % (9)	17 % (5)	25 % (8)
Střední riziko	41 % (17)	36 % (11)	37,5 % (12)
Vysoké riziko	37 % (15)	47 % (14)	37,5 % (12)
Rozdělení dle histologického stagingu dle TNM klasifikace (Sobin L.H. et al, 2009)			
T2	61 % (25)	56,6 % (17)	56 % (18)
T3a	29 % (12)	33,3 % (10)	34 % (11)
T3b	10 % (4)	10 % (3)	9 % (3)
T4	0	0	0

DCE – dynamické kontrastní zobrazení; PSA – prostatický specifický antigen;

3.1.2 MR vyšetření

Všechna vyšetření byla provedena na MR skeneru 1,5 T (Avanto Siemens, Erlangen, Německo) nebo 3 T (Trio, Siemens, Erlangen, Německo) s použitím 8-kanálové povrchové cívk. V rámci vyšetřovacího protokolu byly provedeny následující sekvence:

- T1 TSE v transversální rovině přehledně v rozsahu celé pánve k verifikaci případné postbiopické hemoragie, pánevní lymfadenopatie a ložiskových změn ve skeletu pánve;
- T2 TSE v transversální, koronární a sagitální rovině cíleně na prostatu k posouzení zonální anatomie prostaty;
- DWI v transversální rovině s rekonstrukcí ADC map s použitím standardního softwaru firmy Siemens, b-value pro 1,5 T 0, 500, 1000 s/mm² a pro 3 T 0, 50, 1000 s/mm²;
- DCE v transversální rovině v sekvenci 3D T1-spoiled gradient echo během a po aplikaci kontrastní látky gadobenate dimeglumine v dávce 0,2 mmol/kg váhy pacienta u skeneru 1,5 T a 0,1 mmol/kg váhy pacienta u skeneru 3 T rychlostí 2,0 ml/s následným proplachem 20 ml fyziologického roztoku, délka jednoho skenování byla na přístroji 1,5 T 13 s, na 3 T 8 s, celkové trvání sekvence bylo 4 min 30 s, DCE bylo provedeno pouze v rozsahu prostaty a semenných váčků;
- pro ¹H MR spektroskopii byla použita sekvence „chemical shift imaging“ (CSI), 3D, „point resolved spectroscopy“ (PRESS) se spektrální supresí signálu lipidů a vody, velikost měřeného nejmenšího voxelu byla 7,5x7,5x7,5 mm.

3.1.3 Hodnocení MR vyšetření

První část byla zaměřena na hodnocení lokálního stagingu karcinomu prostaty a přesnosti při určování lokalizace tumoru v prostatě.

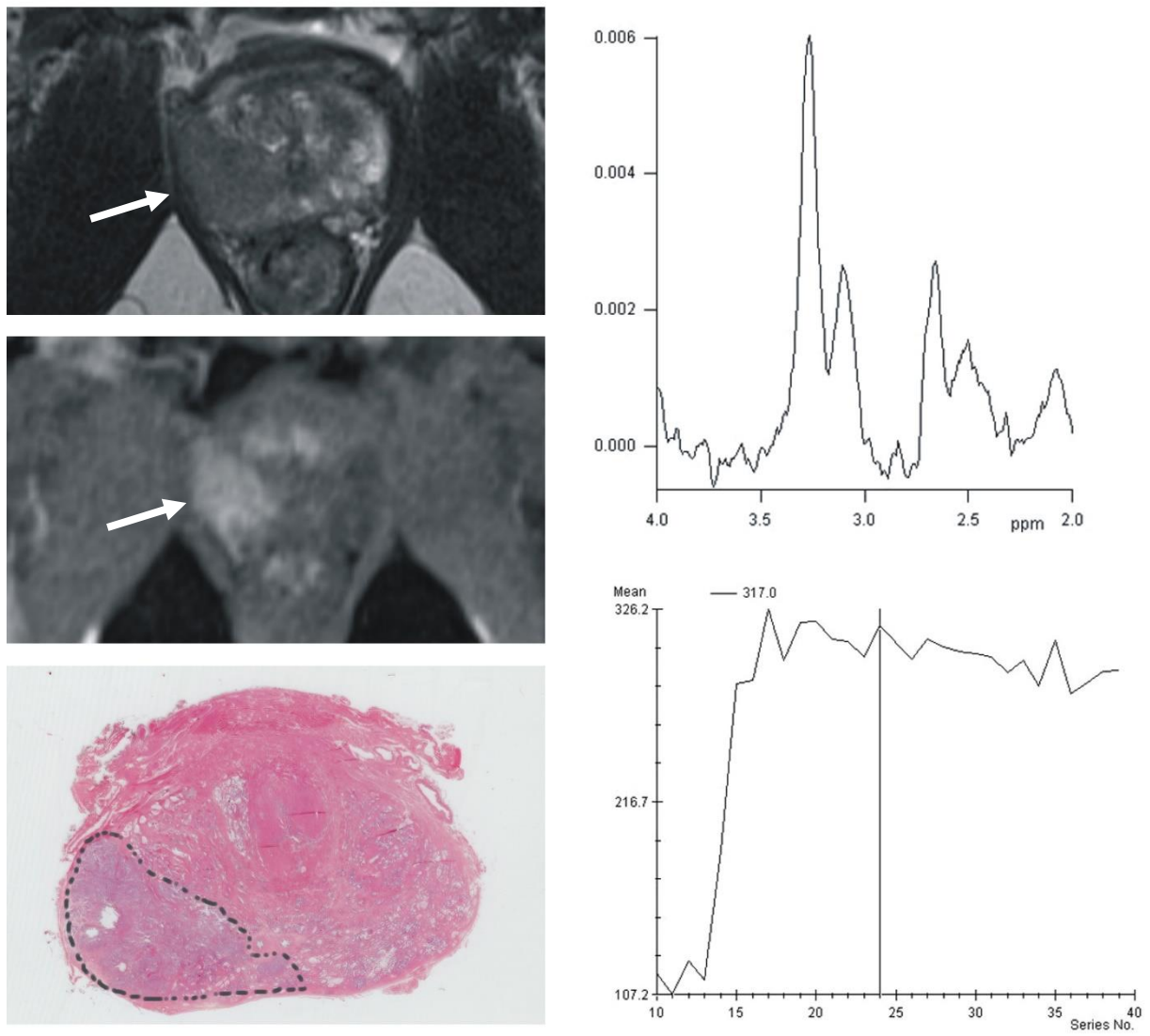
Při stanovení lokálního stagingu tumoru byl hodnocen současně celý dataset zahrnující sekvence T2 TSE, DWI, DCE včetně ¹H MR spektroskopie. Lokální staging byl stanoven dle standardní TNM klasifikace maligních tumorů (Sobin L.H. et al, 2009). Za známky extrakapsulární propagace tumoru byly považovány nepravidelné kontury tzv. kapsuly, vyklenutí kontury prostaty, hypointenzita zasahující do periprostatického tuku, zastření rektoprostatického úhlu a asymetrie neurovaskulárního svazku (Fütterer J.J. et al, 2007; Outwater E.K. et al, 1994). Za známku infiltrace semenných váčků byla považována stranová symetrie semenných váčků, zastření prostato-vesikálního úhlu, postkontrastní sycení semenného váčku a restrikce difuze na ADC mapách (Hricak H. et al, 1994).

Při určování lokalizace tumoru v prostatě byly retrospektivně hodnoceny samostatně jednotlivé sekvence (T2 TSE, DWI + ADC mapy, DCE a ¹H MR spektroskopie) a výsledky byly srovnány s histopatologickým nálezem po provedené prostatektomii. DCE bylo hodnoceno kvalitativně s rekonstrukcí křivek sycení zobrazující průběh sycení v lézi (obrázek

3). Časné sycení a časné vymývání kontrastní látky v lézi (wash-in/wash-out) bylo kritériem pro přítomnost tumoru (Carlini M. et al, 2008). ^1H MR spektroskopie byla hodnocena kvalitativně na vyhodnocovací konzoli (Siemens Medical) poměrovým srovnáním signálů jednotlivých metabolitů, jak popisuje ve své práci Jung et al. (Jung J.A. et al, 2004).

Obrázek 3: Tumor prostaty na MR skeneru 1,5 T v pravém laloku převážně v periferní zóně.

Obrázky vlevo shora T2 TSE a T1-spoiled gradient echo 3D; vpravo nahoře spektrum z tumoru, vysoký “peak“ na pozici 3,2 ppm odpovídá cholinu, nízký na pozici 2,6 ppm odpovídá citrátu; vpravo dole křivka sycení 3. typu s rychlým wash-out v tumoru; vlevo dole histologický preparát v odpovídajícím skenu na MR obarvený hematoxylinem eozinem.



Data z každé sekvence byla postupně porovnáována s histopatologickým nálezem po provedené prostatektomii. Pro hodnocení shody lokalizace tumoru na MR a na histologickém preparátu, byla prostata pomyslně rozdělena na 9 segmentů tak, aby byly srovnávány vzájemně odpovídající segmenty. Pro porovnávání byla prostata rozdělena kranio-kaudálně na třetiny – basální třetina, střední třetina, apex; na příčném řezu byla rozdělena na tři části – oblast centrální žlázy (tranzitorní + centrální zóna), periferní zóna vpravo a periferní zóna vlevo.

3.1.4 Histopatologie

Preparát prostaty byl po prostatektomii fixován v neutrálním formaldehydu a pokryt tuší. V rozsahu celého objemu preparátu byly baso-apikálně zhotoveny příčné řezy po 3 mm šíře 5µm kolmo k zadní ploše prostaty ve stejné rovině jako axiální MR skeny. Provedeno barvení hematoxylinem-eosinem. Bylo stanoveno Gleason skóre, lokální staging tumoru (Sobin L.H. et al, 2009) a určena lokalizace ložisek tumoru.

3.1.5 Statistické zpracování

Na základě získaných výsledků byla stanovena senzitivita a specificita pro odhad stadia tumoru T2, T3a a T3b pro každou skupinu pacientů (A, B, C). Pro srovnání senzitivity a specificity mezi skupinami byl použit Fisherův přesný test s p-hodnotami upravenými na mnohonásobná porovnání pomocí Holmovy metody. Pro srovnání úspěšnosti jednotlivých metod pro určení lokalizace tumoru v prostatě mezi skupinami byl použit Kruskal-Wallisův test. P-hodnoty menší než 0,05 byly považovány za statisticky významné. Pro statistickou analýzu byl použit statistický software R verze 3.2.3 (R Core Team, 2015).

3.2 Věková závislost koncentrace metabolitů v prostatě

3.2.1 Výběr pacientů

Celkem bylo vyšetřeno 74 zdravých dobrovolníků, u nichž bylo provedeno 90 MR vyšetření na MR přístroji 1,5 T nebo 3 T. Z důvodu nedostatečné technické kvality u ¹H MR spektroskopie muselo být 22 subjektů (vyšetřených dobrovolníků) vyřazeno. Do celkového zpracování dat bylo zařazeno 36 vyšetření ze skeneru 1,5 T a 36 vyšetření ze skeneru 3 T

provedených u 52 zdravých dobrovolníků ve věku 19-71 let. Všichni vyšetřovaní dobrovolníci měli fyziologickou hladinu PSA v rozmezí 0-3,5 ng/ml, objem prostaty průměrně 22,4 ml (v rozmezí 11,1-46,9 ml), nikdo neměl v anamnéze urogenitální onemocnění.

Všichni dobrovolníci vyjádřili písemný souhlas s uvedeným výzkumem. Výzkum byl schválen etickou komisí Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

3.2.2 MR vyšetření

Všechna vyšetření byla provedena bez antiperistaltické medikace na MR skeneru 1,5 T Avanto (Siemens, Erlangen, Německo) a 3 T Trio (Siemens, Erlangen, Německo) v poloze na zádech s 8-kanálovou povrchovou cívkou. Byly naměřeny následující sekvence:

- T2 TSE ve třech základních rovinách pro účely přesného umístění měřeného objemu pro 3D CSI;
- PRESS 3D CSI se supresí signálu lipidů a vody (1,5 T: TR/TE – 690/120 ms; 3 T: TR/TE – 720/145 ms; 10 akvizic, FOV 90x90x90 mm, matice 12x12x12 s interpolací na 16x16x16, 512 bodů, nominální velikost voxelu 7,5x7,5x7,5 mm). Pro supresi lipidů a vody byly použity MEGA pulsy (Mescher M. et al, 1998). Dále bylo provedeno potlačení nežádoucích signálů vně oblasti zájmu s použitím osmi saturačních pásů s optimalizací jejich rozložení dle (Scheenen T.W.J. et al, 2005). Doba měření byla u 1,5 T 16 min 17 s, u 3 T 17:00 min;
- PRESS 3D CSI bez suprese signálu vody (1 akvizice, TE 30 ms, TR 690 ms pro 1,5 T a 720 ms pro 3 T, další parametry shodné s předcházející sekvencí); doba měření 5 min 58 s na 1,5 T a 6 min 14 s na 3 T.

Pro naladění magnetického pole B_0 (shiming) byla použita sekvence gradient double-echo (GRESHIM, Work-In Progress, Siemens).

Technické problémy s homogenitou magnetického pole v oblasti prostaty, peristaltické artefakty a artefakty z plynné náplně v rektu a tekutiny v močovém měchýři byly příčinou nedostatečné kvality naměřených spekter u 30 % měření, která musela být z hodnocení vyřazena.

Pro zjištění T1 a T2 relaxačního času vody v prostatě na 3 T byla použita sekvence single voxel PRESS s TE 30 ms s dvaceti odlišnými TR od 1140 ms do 30 s; měřený objem (VOI) 0,5 ml; měřeno převážně v centrální žláze.

3.2.3 Vyhodnocení ^1H MR spektroskopie a kvantifikace

Naměřená CSI data byla zpracována s použitím softwaru jSIPRO, což je grafický interface umožňující pre-processing, post-processing, prohlížení a analýzu CSI dat (Jirů F. et al, 2013). Protokol zpracování zahrnoval doplnění k-prostoru nulami z $16 \times 16 \times 16$ na $32 \times 32 \times 32$, filtrování Hamming filtrem a transformaci z k-prostoru do prostorové domény pomocí 3D Fourierovy transformace. Pro nastavení (fitting) spekter v jednotlivých voxelech byl použit program LCModel (Provencher S.W., 1993) s interně simulovanou bázovou sadou obsahující následující metabolity a chemickými posuny: kreatin $\delta=3,03$ ppm, $\delta=3,913$ ppm; cholin = cholin 1 + cholin 2, cholin1 $\delta=3,19$ ppm, cholin 2 $\delta=3,15$ ppm; polyaminy $\delta=3,10$ ppm; lipidy $\delta=2,4$ ppm a citrát. V rámci zjednodušení kalkulace byl signál polyaminů modelován jako singlet. Signál citrátu byl nastaven (signal fitting) pomocí simulace signálu v programu SIMPSON s následujícími parametry: $\delta=2,527$ ppm, $\delta=2,673$ ppm, J_{AB} 15,9 Hz (Bak M. et al, 2000). Výstupem z programu LCModel byly pro každý voxel vypočtené koncentrace metabolitů v laboratorních jednotkách vztažené k signálu vody spolu s hodnotami Cramer Rao lower bounds (CRLB) popisujícími přesnost určení dané koncentrace. Tato výstupní data pak byla použita pro další analýzu v programu jSIPRO.

Pro výpočet koncentrací v jednotkách mmol na kilogram mokré tkáně byla uvažována koncentrace vody v prostatě 39,4 mmol/l a hustota tkáně prostaty 1,02 g/ml, a to pro centrální žlázu i periferní zónu (Lowry M. et al, 1996; Weis J. et al, 2013). Za polyaminy byl považován signál sperminu s 12 protony. Protože z etických a časových důvodů nebylo možné naměřit relaxační časy u každého subjektu, byly pro korekci na relaxaci signálů metabolitů a vody použity relaxační časy T1 a T2 z literatury nezávisle na věku a lokalizaci. Relaxační časy vody pro 3 T, které nebyly v literatuře k dispozici, byly získány jako průměr pěti měření single voxel spekter u třech dobrovolníků. Všechny použité hodnoty T1 a T2 jsou uvedeny v tabulce 5. Spektra byla následně vyhodnocena manuálně s použitím softwaru MestReNova (MestReNova, 2016).

Tabulka 5: Relaxační T1 a T2 časy použité pro kalkulaci koncentrace metabolitů v prostatě zdravých dobrovolníků.

Informace získané z literatury (Scheenen T.W.J. et al, 2005; Weis J. et al, 2013; Heerschap A. et al, 1993; Heerschap A. et al, 1997; Basharat M. et al, 2015).

	1,5 T		3 T	
	T1 (ms)	T2 (ms)	T1 (ms)	T2 (ms)
Citrát	340	190	470	170
Cholin	840	230	990	240
Kreatin	860	210	1130	190
Polyaminy (spermin)	-	-	1025	80
Voda	1481	98	2349*	147*

*naše naměřené výsledky z centrální žlázy

Pro analýzu dat byla použita 3D-CSI spektra z vrstev měřených ve třech úrovních prostaty (base, střední třetina, apex), na nichž byly vyznačeny voxely příslušející centrální žláze, periferní zóně vpravo a periferní zóně vlevo. U každého dobrovolníka byly takto získány signály z cca 120 voxelů, které byly použity pro výpočet koncentrací metabolitů kreatinu, cholinu 1, cholinu 2, citrátu, polyaminů a lipidů a jejich poměrů. Do zpracování byla zařazena jen ta spektra, která měla CRLB pro citrát menší než 20 % a poměr signál/šum (SNR) definovaný programem LCModelem větší než 3.

Koncentrace metabolitů a jejich poměry byly exportovány z programu jSIPRO v XLS formátu a byly použity ke statistické analýze.

3.2.4 Statistické zpracování

Pro porovnání vypočtených hodnot koncentrací metabolitů a jejich poměrů v každém voxelu získaných z měření na skeneru 1,5 T a 3 T bylo použito lineárního modelu se smíšenými efekty. Každá ze závislých proměnných byla transformována pomocí Box-Cox transformace a hodnocena v samostatném modelu. Byl sledován vliv tří efektů: věku, polohy měřeného voxelu v centrální žláze či periferní zóně a síly magnetického pole (1,5 T a 3 T). P-hodnoty menší než 0,05 byly považovány za statisticky významné. Pro statistickou analýzu byl použit statistický software R verze 3.2.2 (R Core Team, 2013).

3.3 Srovnání první a druhé verze PI-RADS (V1 a V2) klasifikace při detekci PCa a kombinace s hodnocením ADC jako prediktorem výsledku biopsie

Třetí část byla zaměřena na srovnání diagnostického přínosu PI-RADS V1 a V2 při detekci PCa a CSPCa. Zároveň jsme se zaměřili na možný přínos parametrů ADC v podezřelé lézi a PSA denzity, při zahrnutí těchto hodnot do hodnocení podezřelých ložisek PI-RADS kategorie 3 a 4.

3.3.1 Výběr pacientů

Ve třetí části práce bylo konsektivně na MR vyšetřeno 167 pacientů s elevací PSA bez předchozí biopsie nebo po předchozí negativní biopsii prostaty. Vylučovací kritéria zahrnovala všechny absolutní kontraindikace k provedení MR, nemožnost zavedení endorektální cívky nejčastěji z důvodu patologie v oblasti anu a kontraindikace intravenózní aplikace gadoliniové kontrastní látky.

Vyšetřováni byli pacienti průměrného věku $62,92 \pm 7,0$ let [v rozmezí 45-80 let, medián 63 (58-68 let)] a průměrnou hodnotou PSA $8,82 \pm 7,9$ ng/ml [v rozmezí 0,53-72,50 ng/ml, medián 6,87 (4,69-9,95 ng/ml)] s průměrnou PSA denzitou $0,16 \pm 0,2$ ng/ml [rozmezí 0,01-1,20 ng/ml/ml, medián 0,12 (0,07-0,18 ng/ml/ml)]. V intervalu 1-4 týdny po MR vyšetření podstoupil každý pacient, u něhož byla na MR zobrazení nalezena podezřelá léze, cílenou fúзованou MR/TRUS biopsii prostaty z podezřelé léze s odběrem 1-4 vzorků a zároveň byla u všech pacientů provedena standardní systematická biopsie s odběrem 12 vzorků.

Výzkum byl schválen etickou komisí v Thomayerově nemocnici. Každý pacient vyjádřil písemný souhlas s vyšetřením (MR zobrazením a biopsií prostaty) a statistickým zpracováním výsledků.

3.3.2 MR technika

Všechna MR vyšetření byla provedena na 1,5 T MR skeneru Signa HDxT GE (General Electric, Milwaukee, USA) s 1-kanálovou endorektální cívkou (Medrad, Pittsburgh, USA) a 8-kanálovou povrchovou cívkou body array (General Electric, Milwaukee, USA). U všech pacientů byla vyžadována příprava vyprázdnění rekta s použitím glycerinového

čípku ráno před vyšetřením. Po umístění cívky do rekta byla provedena její fixace insuflací 40-50 ml vzduchu. Všechna vyšetření byla provedena v protokolu mpMR zobrazení, které zahrnovalo tyto sekvence:

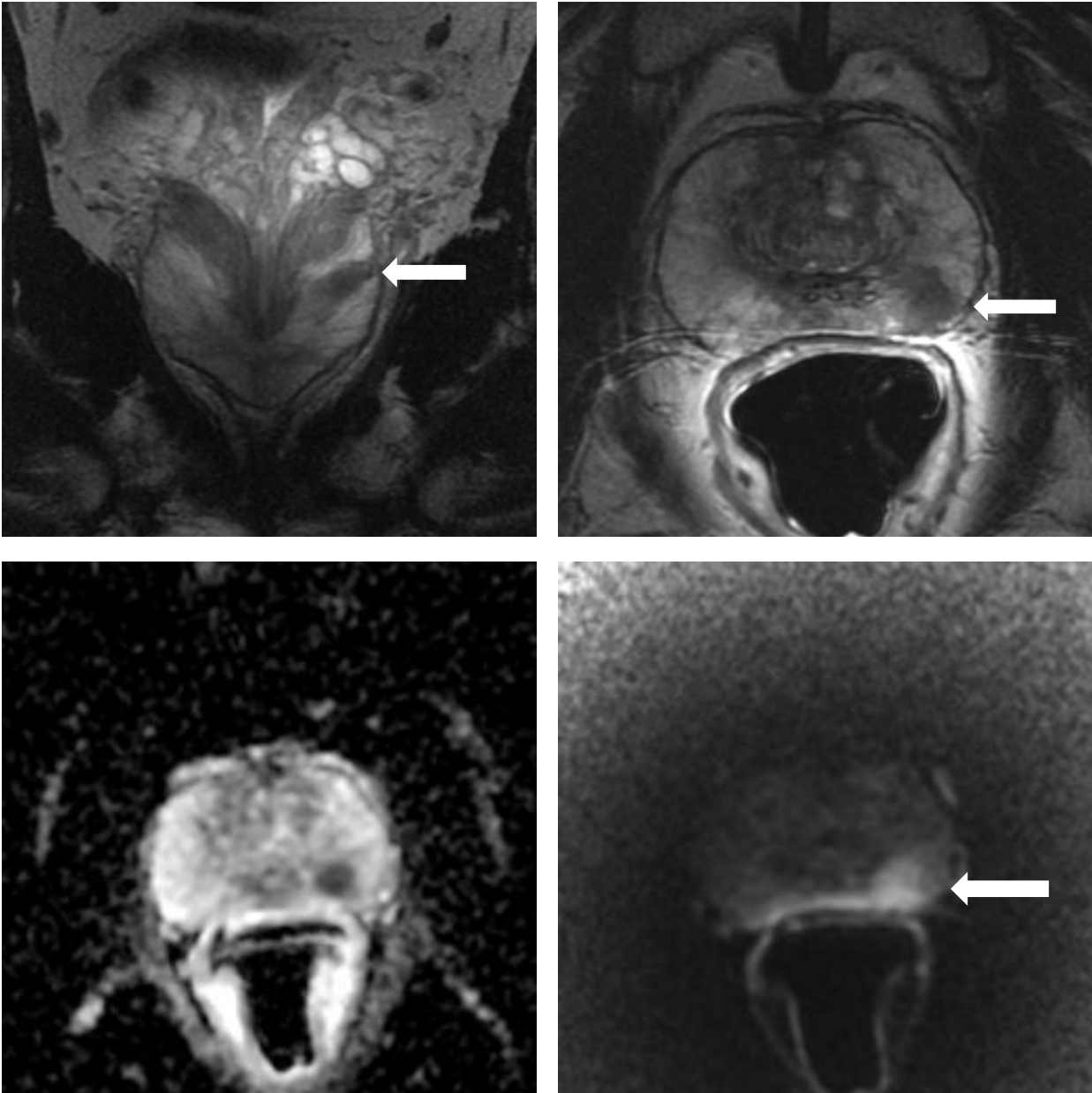
- T2 TSE cíleně na prostatu s malým FOV ve třech základních rovinách pokrývající celou prostatu včetně semenných váčků (vyšetření s endorektální cívkou);
- DWI v transversální rovině s použitím dvou b-value 0 a 1500 s/mm² (s endorektální cívkou), rekonstrukce ADC map pro kvalitativní i kvantitativní hodnocení byla provedena pomocí standardního softwaru na rekonstrukční stanici AW 4,5 Workstation (General Electric, Milwaukee, USA);
- DCE bylo provedeno v sekvenci 3 D T1-spoiled gradient echo ve stejné transversální rovině jako T2 TSE s použitím pouze povrchové cívky (endorektální cívka byla kvůli eliminaci artefaktů před provedením DCE odstraněna), zobrazení bylo provedeno dynamicky během a po intravenózní aplikaci kontrastní látky gadobutrol v dávce 0,1 mmol/kg rychlostí 2,0 ml/s tlakovým injektorem (Medrad, Pittsburgh, USA), s proplachem 20 ml fyziologického roztoku, délka jednoho skenování byla 13 s, celkové trvání dynamického kontrastního zobrazení bylo 4 min 30 s, křivky sycení byly konstruovány pro hodnocení v klasifikaci PI-RADS V1 s využitím komerčního softwaru na rekonstrukční stanici AW 4,5 Workstation (General Electric, Milwaukee, USA);
- T1 TSE v transversální rovině přehledně v rozsahu celé pánve k posouzení lymfadenopatie či ložiskového postižení skeletu pánve;
- T2 3D TSE (CUBE) v rozsahu celé prostaty a semenných váčků jako navigační sekvence pro fúzi MR a sonografického obrazu při biopsii;
- ¹H MR spektroskopie nebyla prováděna, neboť v klasifikaci PI-RADS V2 již není zahrnuta mezi doporučené sekvence.

3.3.3 Hodnocení MR vyšetření

Všechna MR vyšetření byla hodnocena prospektivně nejdříve v klasifikaci PI-RADS V1 a poté i v klasifikaci PI-RADS V2 (obrázek 4 a 5).

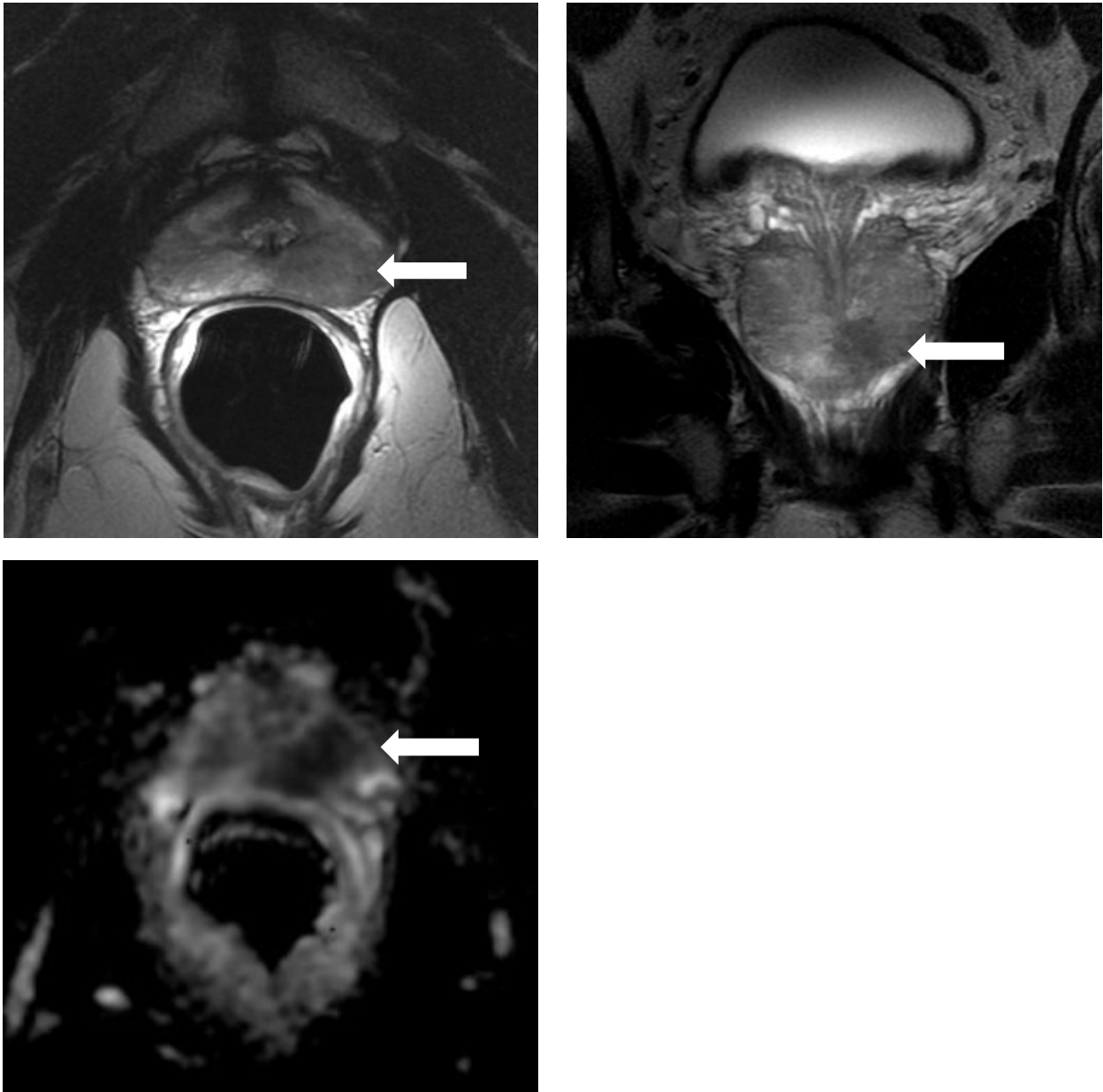
Obrázek 4: Tumor prostaty v periferní zóně v levém laloku.

Obrázky nahoře – morfologické zobrazení prostaty v T2 TSE sekvencích; vlevo v koronární rovině, vpravo v transversální rovině, obrázky dole – funkční zobrazení – vlevo ADC mapa, vpravo DWI. V obou PI-RADS klasifikacích byla léze zařazena do kategorie 4 (pravděpodobně maligní).



Obrázek 5: Tumor prostaty v levém laloku v oblasti apexu.

Na horních obrázcích hyposignální ložisko v T2 TSE; obrázek vlevo – v transversální rovině, obrázek vpravo – zobrazení v koronální rovině, obrázek dole – restrikce difúze na ADC mapách. V klasifikaci PI-RADS V1 léze kategorie 4, v PI-RADS V2 spadá do kategorie 5.



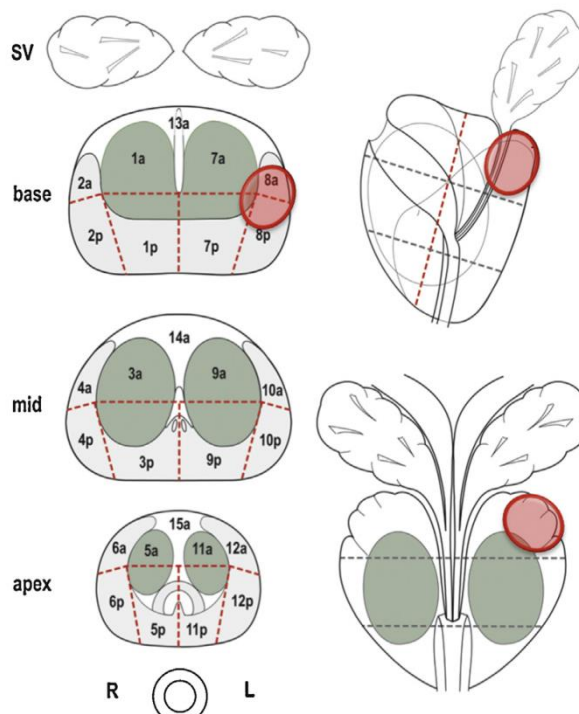
V rámci klasifikace PI-RADS V1 byla prostata hodnocena v každé sekvenci samostatně. Ložiskové léze byly v sekvencích T2 TSE a DWI hodnoceny v pětistupňové škále, DCE bylo hodnoceno podle křivek sycení typu 1-3 ve třístupňové škále, v případě fokálního sycení typu 2-3 a v případě asymetrické léze v netypické lokalizaci s křivkou sycení typu 2-3 byl připočítán další bod (Barentsz J.O. et al, 2012). Celkové PI-RADS V1 skóre je

dáno součtem bodů ze všech sekvencí (Röthke M. et al, 2013). Maximum dosaženého hodnocení je tedy 15, což odpovídá PI-RADS kategorii 5 (Röthke M. et al, 2013). Pro zakreslení lokalizace podezřelé léze bylo použito Dickinsonovo schéma rozdělení prostatu na 27 oblastí (obrázek 6) (Dickinson L. et al, 2011). Za cílovou lézi bylo považováno ložisko s nejvyšším PI-RADS skóre.

Při hodnocení v PI-RADS V2 klasifikaci bylo postupováno dle doporučení ACR a ESUR, tzn. hodnocení bylo prováděno na základě dominantní sekvence. Tranzitorní a periferní zóna jsou v PI-RADS V2 hodnoceny samostatně (Weinreb J.C. et al, 2016). Pro periferní zónu je dominantní sekvencí DWI, jako sekundární sekvence se v případě, že léze spadá do kategorie 3, uplatňuje DCE. Dominantní sekvencí pro tranzitorní zónu je sekvence T2 TSE, jako sekundární sekvence v případě zařazení léze do kategorie 3 se uplatňuje DWI. Pro lokalizaci cílové léze bylo použito shodné Dickinsonovo schéma (Dickinson et al, 2011).

Obrázek 6: Dickinsonovo schéma rozdělení prostatu na 27 oblastí.

(Dickinson L. et al, 2011). Na schématu je prostata rozdělena kranio-kaudálně na třetiny – baze, střední třetina a apex, každá třetina je pak v transversálním řezu rozdělena na 9 oblastí, podle kterých je označena podezřelá léze. SV – semenné včky



Pro určení finální kategorie PI-RADS V1 i V2 byla použita jednotná pětistupňová škála uvedená v tabulce 6 (Röthke M. et al, 2013; ACR, 2015).

Tabulka 6: Pětistupňový skórovací systém pro obě PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) verze.

PI-RADS	Definice pro PI-RADS V1	Definice pro PI-RADS V2
1	Vysoce pravděpodobně benigní	CSPCa vysoce pravděpodobně není přítomen
2	Pravděpodobně benigní	CSPCa pravděpodobně není přítomen
3	Nelze určit	Nelze určit
4	Pravděpodobně maligní	CSPCa pravděpodobně přítomen
5	Vysoce pravděpodobně maligní	CSPCa vysoce pravděpodobně přítomen

CSPCa – klinicky signifikantní karcinom prostaty; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System; V1, V2 – verze 1, verze 2

3.3.4 Technika provedení biopsie prostaty

Do 4 týdnů po MR vyšetření podstoupili všichni pacienti cílenou MR/TRUS fúzovanou biopsii prostaty s odběrem 1-4 vzorků z podezřelé léze, následovala systematická necílená biopsie prostaty pod sonografickou kontrolou s odběrem 12 vzorků na sonografickém přístroji Aplio 500, Toshiba (Minato, Tokyo, Japonsko) vybaveným jednotkou pro SmartFusion.

Před biopsií byly podezřelé léze identifikovány v sekvencích T2 TSE 2D, DWI a ADC mapách a následně pak v sekvenci T2 TSE 3D, která byla použita jako navigační pro cílenou MR/TRUS fúzovanou biopsii prostaty. Všechny odebrané vzorky byly označeny dle místa provedené biopsie pro následné posouzení shody cílené biopsie s MR nálezem. V případě záchytu tumoru bylo stanoveno Gleason skóre, počet pozitivních vzorků a procento tumoru v pozitivním vzorku z cílené i systematické biopsie.

Na základě Epsteinových kritérií bylo určeno, zda jde o CSPCa. Klinicky nesignifikantní karcinom je definován jako karcinom s Gleason skóre 6, méně než tři pozitivní vzorky a rozsah tumoru v bioptickém vzorku méně než 50 % (Epstein J.I. et al, 1994). Na základě této definice jsme definovali CSPCa jako karcinom s Gleason skóre > 6, více než dva pozitivní vzorky a rozsah tumoru v jednom bioptickém vzorku > 50 %.

Všechny biopsie byly provedeny na urologickém oddělení Thomayerovy nemocnice v Praze. Hodnocení všech biopsií bylo provedeno na oddělení patologie Thomayerovy nemocnice v Praze.

3.3.5 Statistické zpracování

Cílem statistického zpracování bylo porovnání výsledků PI-RADS V1 a PI-RADS V2 klasifikace s histopatologickým nálezem z cílené MR/TRUS fúzované biopsie, ze systematické biopsie a dohromady z cílené i systematické biopsie. Pro obě klasifikace byla stanovena míra záchytu (detection rate) PCa a CSPCa pro každou kategorii 1-5 pro obě klasifikace. Byla stanovena senzitivita a specificita, negativní prediktivní hodnota (NPV) a pozitivní prediktivní hodnota (PPV) pro všechny kategorie 1-5 pro obě klasifikace. Přesnost predikce obou metod byla hodnocena pomocí Receiver-operating characteristic curve (ROC) a vypočtené plochy pod křivkou – area under the curve (AUC). ROC křivky pro PI-RADS V1 a PI-RADS V2 byly porovnány pomocí DeLongova testu. Samostatně byly hodnoceny ROC křivky a hodnoty AUC pro ADC a PSA denzitu pro všechny PI-RADS kategorie a samostatně pro kategorii PI-RADS 3 a PI-RADS 4. Souvislost konečného Gleason skóre z biopsie a výsledků z PI-RADS V1 a V2 klasifikace byla analyzována pomocí testu Spearmanova korelačního koeficientu. Stejnou metodou byla studována souvislost Gleason skóre s ADC hodnotou v lézi. Statistická analýza byla provedena v softwaru R statistical package, verze 3.4.2 (R Core Team, 2017). P-hodnoty menší než 0,05 byly považovány za statisticky významné.

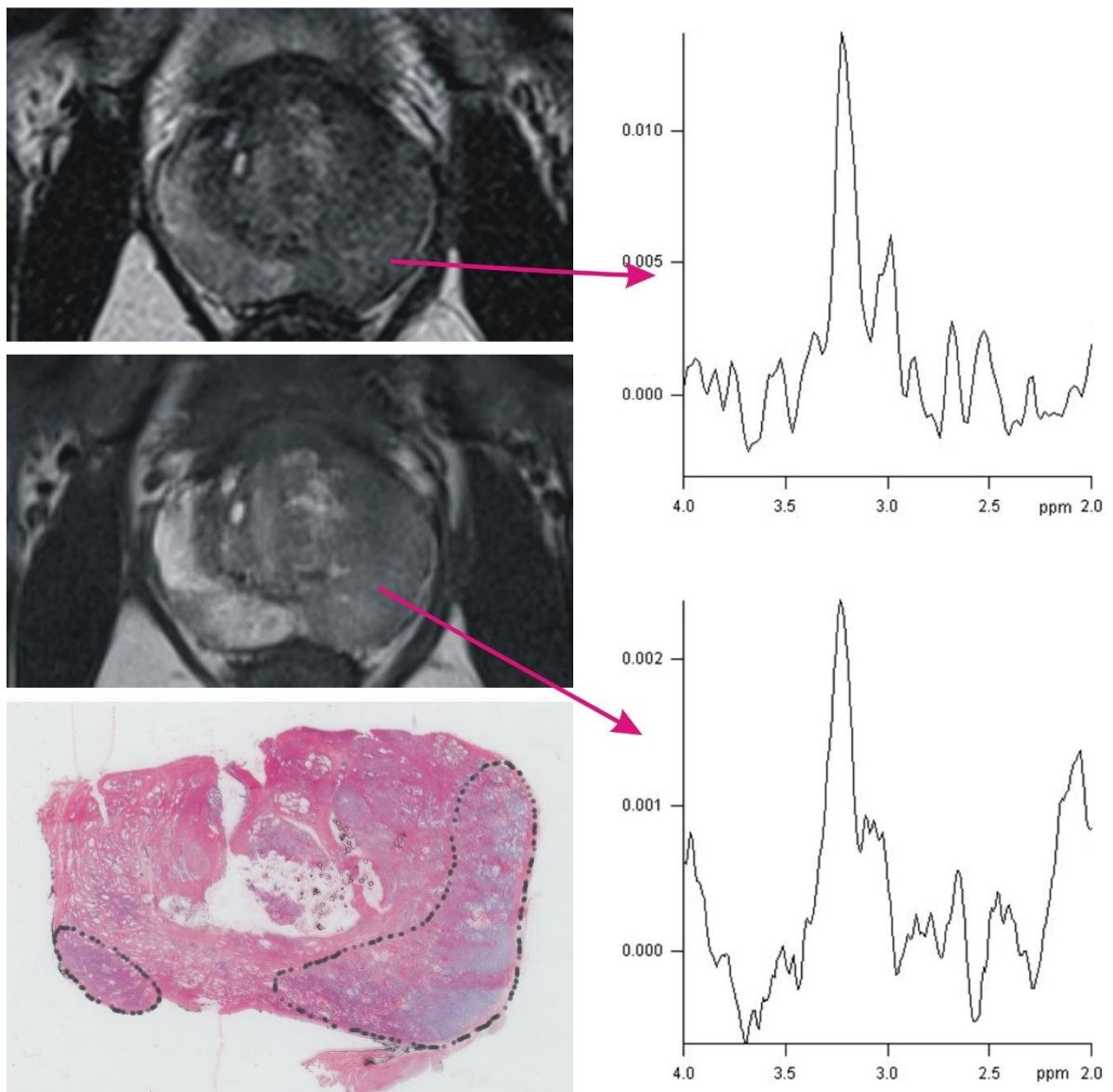
4. Výsledky

4.1 Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T

V první části práce byly u třech skupin pacientů (A, B, C) vyšetřených na skeneru 1,5 T a 3 T porovnávány výsledky MR vyšetření a histopatologického nálezu po radikální prostatektomii u pacientů s karcinomem prostaty (obrázek 7). Srovnání bylo v první fázi zaměřené na přesnost lokálního stagingu MR.

Obrázek 7: Objemný tumor v periferní zóně prostaty v levém laloku a drobné ložisko tumoru v periferní zóně levého laloku – srovnání obou skenerů.

Vlevo nahoře transversální řez prostatou v sekvenci T2 TSE, vpravo nahoře spektrum z tumoru s vysokým signálem cholinu, oba horní obrázky jsou ze skeneru 1,5 T. Na prostředním obrázku vlevo stejný nálezn v T2 TSE a vpravo dole odpovídající spektrum ze skeneru 3 T. Na spektru metabolitů je na obou obrázcích vpravo patrné zvýšení signálu cholinu na pozici 3,2 ppm shodné pro oba MR skenery, při porovnání T2 vážných sekvencí je patrný rozdíl v kvalitě obrazu v sekvenci T2 TSE u skeneru 1,5 T a 3 T. Vlevo dole histopatologický preparát ve stejném řezu jako MR sken obarvený hematoxylinem eozinem.

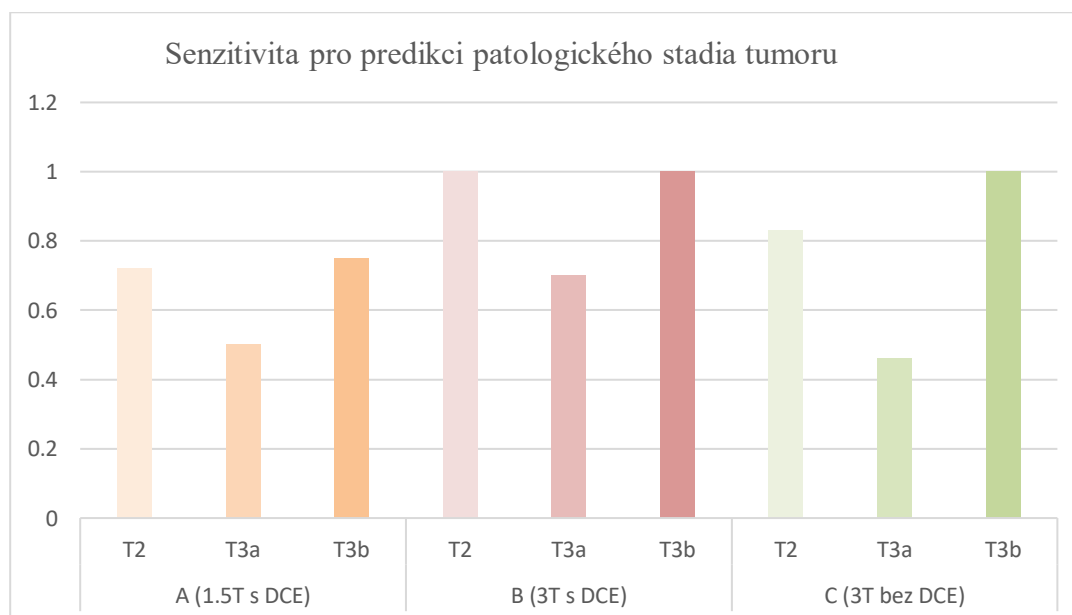


V první skupině pacientů (A) vyšetřené na MR přístroji 1,5 T s použitím kompletního protokolu mpMR zobrazení včetně intravenózní aplikace kontrastní látky byl lokální staging karcinomu prostaty správně zhodnocen u 27 ze 41 pacientů. Senzitivita a specifická jako prediktor tumoru omezeného na prostatu (stadium T2) byly 72 % a 56 %. Senzitivita a specifická pro predikci extrakapsulární propagace tumoru (stadium T3a) byly 50 % a 83 % a pro predikci infiltrace semenných váčků (stadium T3b) 75 % a 95 %.

Ve druhé skupině pacientů (B) vyšetřené na MR přístroji 3 T s použitím kompletního protokolu mpMRI včetně ¹H MR spektroskopie a DCE byl správně zhodnocen lokální staging u 27 ze 30 pacientů. Senzitivita a specifická pro predikci tumoru omezeného na prostatu (stadium T2) byla 100 % a 77 %, pro predikci extrakapsulární propagace (stadium T3a) 70 % a 100 % a pro predikci infiltrace semenných váčků (stadium T3b) 100 % a 100 %.

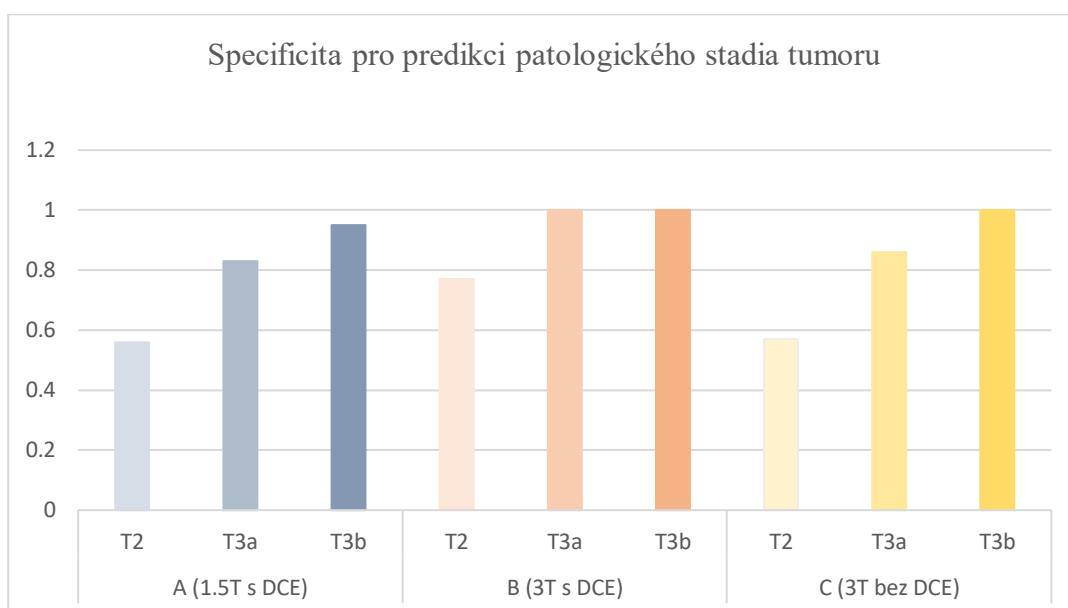
Ve třetí skupině pacientů (C) vyšetřené na MR přístroji 3 T v protokolu mpMR zobrazení nativně s vynecháním DCE byl správně odhadnut lokální staging tumoru u 23 z 32 pacientů. Senzitivita a specifická pro detekci nádoru omezeného na prostatu (stadium T2) byly 83 % a 57 %, pro detekci tumoru šířícího se přes kapsulu 46 % a 86 % a pro detekci infiltrace semenných váčků 100 % a 100 %. Výsledky lokálního stagingu jsou graficky znázorněny v grafu 1 a 2.

Graf 1: Rozdíl mezi skupinami v senzitivitě pro predikci stádií tumoru.



DCE – dynamické kontrastní zobrazení

Graf 2: Rozdíl mezi skupinami ve specifitě pro predikci stádií tumoru.



DCE – dynamické kontrastní zobrazení

Přesnost v predikci stadia tumoru pro skupiny pacientů A, B, C byla 66 %, 90 % a 72 %. Přesnost predikce stadia tumoru se lišila nejen v závislosti na použitém MR skeneru (1,5 T a 3 T), ale i v závislosti na tom, zda byla či nebyla podána kontrastní látka.

V úspěšnosti predikce stadia onemocnění nebyl mezi skupinami nalezen statisticky významný rozdíl. Na hranici významnosti byl rozdíl v predikci stadia T2 ($p = 0,900$). Pro hodnocení predikce T3a a zejména T3b je ve skupinách málo pozorování.

Další část hodnocení v rámci tohoto souboru pacientů byla zaměřena na hodnocení přesnosti MR při určování lokalizace tumoru v prostatě (tabulka 7).

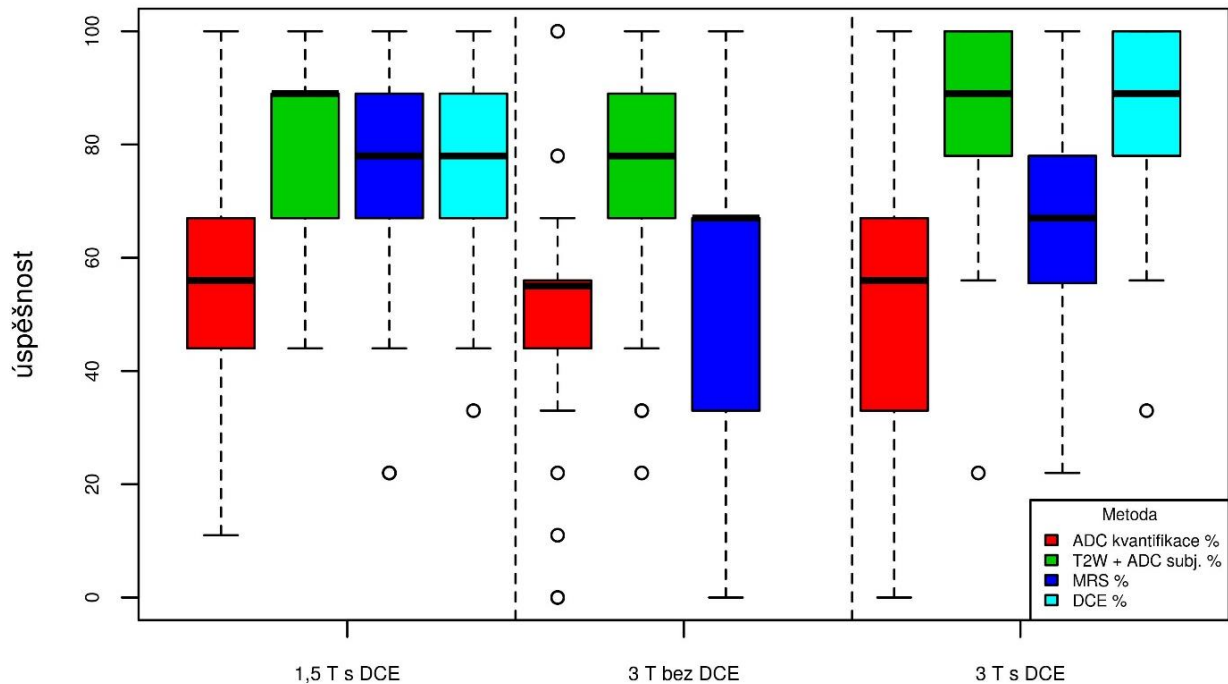
Tabulka 7: Přesnost (accuracy) MR zobrazení při lokalizaci tumoru v prostatě.

	A (1,5 T s DCE)	B (3 T s DCE)	C (3 T bez DCE)
T2 TSE + DWI + ADC (%)	82,37	82,73	75,18
T2 TSE + MR spektroskopie (%)	70,97	65,11	59,52
T2 TSE + DCE (%)	75,97	83,10	-

ADC – aparentní difúzní koeficient; DCE – dynamické kontrastní zobrazení; DWI – difúzně vážené zobrazení; MR – magnetická rezonance; TSE – turbo spin echo

Graf 3: Srovnání použitých metod a skupin se zaměřením přesnost správného určení lokalizace tumoru v prostatě.

Graf ukazuje nejvyšší přesnost v určení lokalizace tumoru při použití T2 TSE v kombinaci s DWI + ADC ve všech skupinách, nejvyšší přesnost byla v poslední zobrazené skupině 3 T s DCE. U červeně označené ADC kvantifikace byly hodnoceny pouze číselné ADC hodnoty.



ADC – aparentní difúzní koeficient; ADC subj. – subjektivní hodnocení ADC map dle intenzity signálu; DCE – dynamické kontrastní zobrazení; MRS – magnetická rezonanční spektroskopie; T2W – T2 vážené obrazy

Při statistickém porovnání rozdílů v rámci skupin a mezi skupinami nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi skupinami. V rámci každé skupiny se ale úspěšnost jednotlivých metod liší. Nejvyšší přesnost při lokalizaci tumoru se ukázala v případě kombinace T2 TSE a DWI s rekonstrukcí ADC map ve všech skupinách, případně při kombinaci T2 TSE a DCE (graf 3). Ve všech skupinách byla naopak velmi nízká úspěšnost lokalizace tumoru v prostatě, pokud byly porovnávány pouze číselné hodnoty aparentního difúzního koeficientu bez použití jiné pomocné metody (sekvence). Samotná ^1H MR spektroskopie měla nízkou úspěšnost při určování lokalizace tumoru v prostatě, při porovnání skupin byly horší výsledky MR spektroskopie ve skupinách pacientů vyšetřovaných na 3 T skeneru.

4.2 Věková závislost koncentrace metabolitů v prostatě

S použitím softwaru LCModel bylo vyhodnoceno celkem 9074 spekter, z každého spektra byly počítány koncentrace těchto metabolitů: citrát, cholin, kreatin+polyaminy, kreatin, polyaminy, (kreatin+polyaminy)/citrát, cholin/citrát, polyaminy/citrát, kreatin/citrát, (kreatin+polyaminy+choliny) /citrát. Naměřené koncentrace (v laboratorních jednotkách) byly použity pro statistickou analýzu. S využitím lineárního modelu se smíšenými efekty byl hodnocen vliv tří efektů (věku, magnetického pole 1,5 a 3 T, anatomické lokalizace měřeného voxelu v centrální žláze či periferní zóně prostaty) na koncentraci a poměry metabolitů v prostatě.

Statistická analýza prokázala významný vliv všech tří efektů na koncentraci metabolitů a jejich poměrů v prostatě. Největší rozdíl v koncentraci metabolitů v závislosti na věku byl patrný u citrátu a polyaminů, především sperminu, který se nejvíce podílí na signálu polyaminů na MR spektru. Mezi 20 a 70 rokem se koncentrace citrátu přibližně zdvojnásobí. Tento trend byl stejný v periferní zóně i centrální žláze. Koncentrace metabolitů v periferní zóně byla proti centrální žláze o cca 10 % vyšší. Při srovnání skenerů 1,5 T a 3 T byly rozdíly koncentrací metabolitů u 1,5 T o 30 % vyšší než na 3 T. Koncentrace metabolitů v laboratorních jednotkách získané z LCModelu jsou zobrazeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Koncentrace metabolitů kalkulované na interpolované hodnoty získané z lineárního modelu se smíšenými efekty pro dobrovolníky ve věku 20 a 70 let.

(Koncentrace jsou uvedeny v laboratorních jednotkách získaných z LCModelu.)

	věk	1,5 T						3 T					
		CŽ	D	H	PZ	D	H	CŽ	D	H	PZ	H	D
Citrát	20	11,66	4,29	19,91	14,86	8,17	25,38	7,85	1,83	15,41	8,43	2,69	18,52
	70	24,10	15,78	34,79	31,08	20,85	43,42	17,02	9,53	27,12	19,28	9,38	28,97
Cholin	20	1,29	0,78	2,04	1,50	0,87	2,29	1,13	0,62	1,90	1,10	0,60	1,81
	70	1,13	0,60	1,88	1,33	0,75	2,16	1,46	0,80	2,49	1,62	0,99	2,50
Kreatin + polyaminy	20	3,65	1,60	5,86	2,92	2,34	6,83	0,58	0,91	4,44	0,59	1,04	4,54
	70	3,93	2,09	6,40	1,60	2,76	6,94	2,03	2,15	6,53	2,19	2,55	7,23
Kreatin	20	2,82	1,47	4,06	2,97	1,41	4,36	1,84	0,19	3,15	1,88	0,46	3,36
	70	2,30	0,76	3,68	2,84	1,47	4,42	1,64	0,21	3,16	2,02	0,57	3,36
(Cr+PA+Cho) / Citrát	20	0,43	0,29	0,71	0,39	0,27	0,67	0,45	0,29	0,73	0,41	0,28	0,66
	70	0,20	0,13	0,30	0,19	0,12	0,28	0,32	0,20	0,49	0,32	0,21	0,48

Cho – cholin; Cit – citrát; Cr – kreatin; CŽ – centrální žláza; D – dolní limit a H – horní limit intervalu predikce při $p=0,05$; PA – polyaminy; PZ – periferní zóna;

Naměřené koncentrace v laboratorních jednotkách byly převedeny na absolutní molární koncentrace (mmol/kg mokré tkáně) pomocí korekčních faktorů: korekce v LCModelu, korekce saturačními koeficienty vycházející z publikovaných relaxačních časů T1 a T2 a korekce na obsah vody v prostatě. Koncentrace jednotlivých metabolitů v závislosti na věku, anatomické lokalizaci v prostatě a na použitém MR skeneru vztažené ke hmotnosti tkáně zobrazuje tabulka 9. Korigované hodnoty koncentrace metabolitů udávané v laboratorních jednotkách vykazují podobnou věkovou závislost, jako je tomu u hodnot vztažených ke hmotnosti tkáně (prostaty).

Tabulka 9: Koncentrace metabolitů v jednotkách mmo/kg. Interpolované hodnoty získané z LCModelu po všech korekcích (viz metodika).

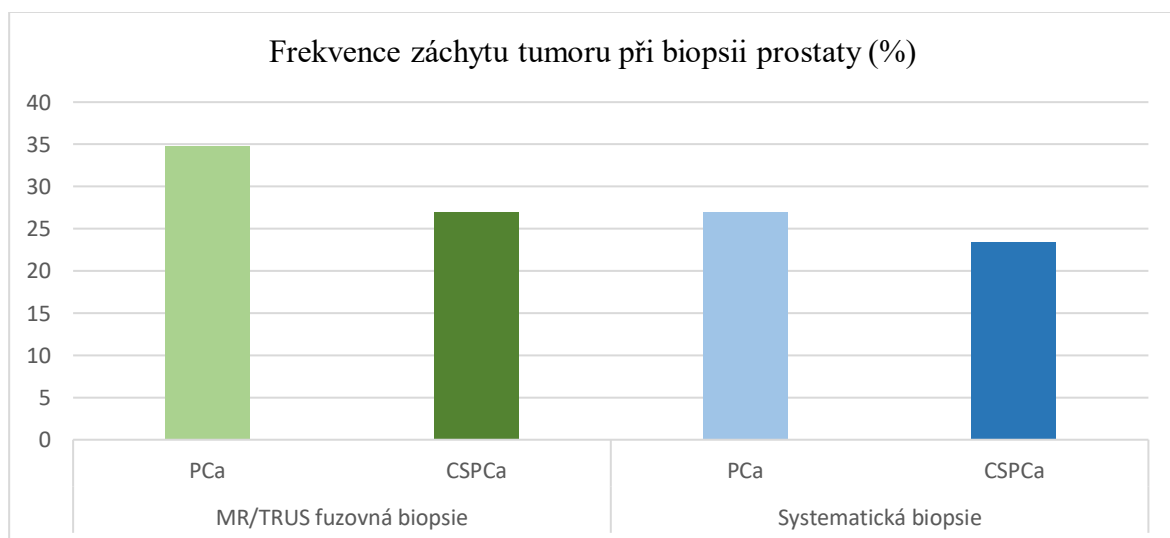
Věk	1,5 T		3,0 T	
	CŽ	PZ	CŽ	PZ
Citrát				
20	10,6	13,5	7,9	8,5
30	12,6	16,2	9,6	10,5
40	14,8	19,0	11,4	12,6
50	17,1	21,9	13,3	14,8
60	19,4	25,0	15,2	17,1
70	21,9	28,2	17,2	19,5
Cholin				
20	1,7	1,9	1,4	1,3
30	1,6	1,9	1,4	1,4
40	1,6	1,9	1,5	1,5
50	1,5	1,8	1,6	1,7
60	1,5	1,8	1,7	1,8
70	1,5	1,7	1,7	1,9
Kreatin				
20	3,9	4,1	2,8	2,9
30	3,8	4,1	2,8	2,9
40	3,6	4,0	2,7	3,0
50	3,5	4,0	2,6	3,0
60	3,3	4,0	2,6	3,1
70	3,2	3,9	2,5	3,1
Polyaminy				
20	-	-	0,6	0,6
30	-	-	0,8	0,8
40	-	-	1,0	1,1
50	-	-	1,3	1,4
60	-	-	1,7	1,8
70	-	-	2,1	2,2

CŽ – centrální žláza; PZ – periferní zóna

4.3 Srovnání první a druhé verze PI-RADS (V1 a V2) klasifikace při detekci PCa a kombinace s hodnocením ADC jako prediktorem výsledku biopsie

Ve třetí části práce bylo vyšetřeno 167 pacientů, kteří podstoupili MR vyšetření a následně biopsii prostaty, která se skládala z cílené biopsie z podezřelého ložiska detekovaného na MR doplněné systematickou biopsií s odběrem 12 vzorků. Při biopsii byl PCa prokázán u 65 pacientů (38,92 %), CSpCa byl diagnostikován u 52 pacientů (31,13 %). Vyšší frekvenci záchytu PCa i CSpCa u cílené MR/TRUS biopsie v porovnání se systematickou biopsií zobrazuje graf 4.

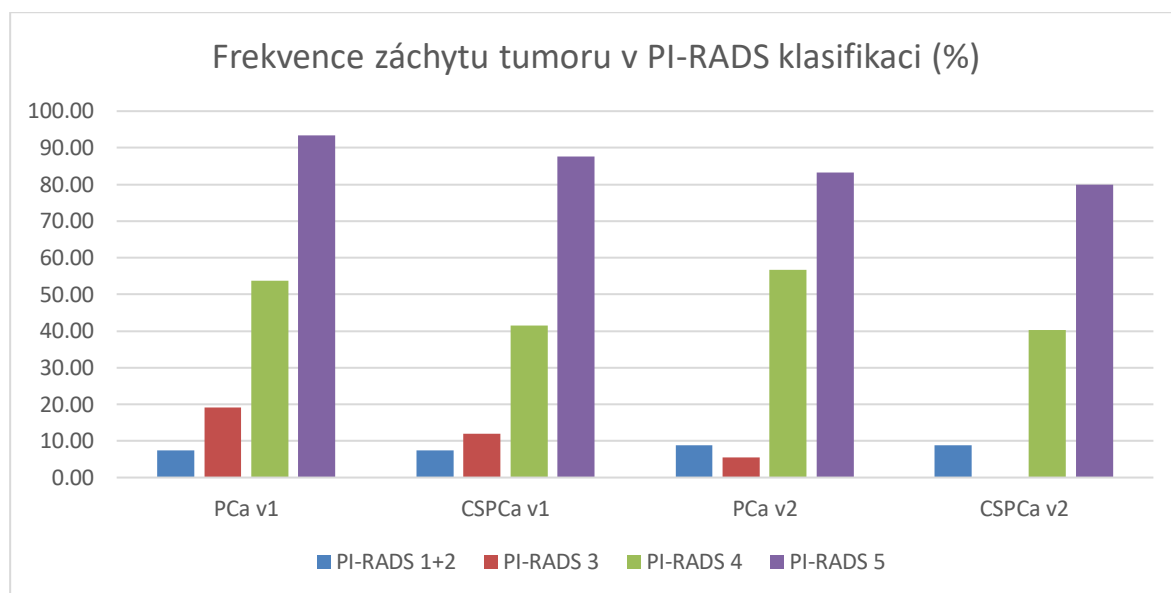
Graf 4: Rozdílná frekvence záchytu tumoru při MR navigované MR/TRUS fúzované biopsii a při systematické biopsii prostaty.



CSpCa – klinicky signifikantní karcinom prostaty; MR/TRUS – MR navigovaná fúzovaná biopsie pod sonografickou kontrolou; PCa – karcinom prostaty

Graf 5: Frekvence záchytu tumoru v jednotlivých kategoriích 1-5 v klasifikaci PI-RADS V1 a V2.

Graf ukazuje procentuální záchyt PCa a CSpCa v první a druhé verzi PI-RADS klasifikace (PCa V1, CSpCa V1, PCa V2 a CSpCa V2) s barevným odlišením podle PI-RADS kategorií 1-5, přičemž kategorie 1 a 2 (benigní nálezy) jsou zobrazeny dohromady.



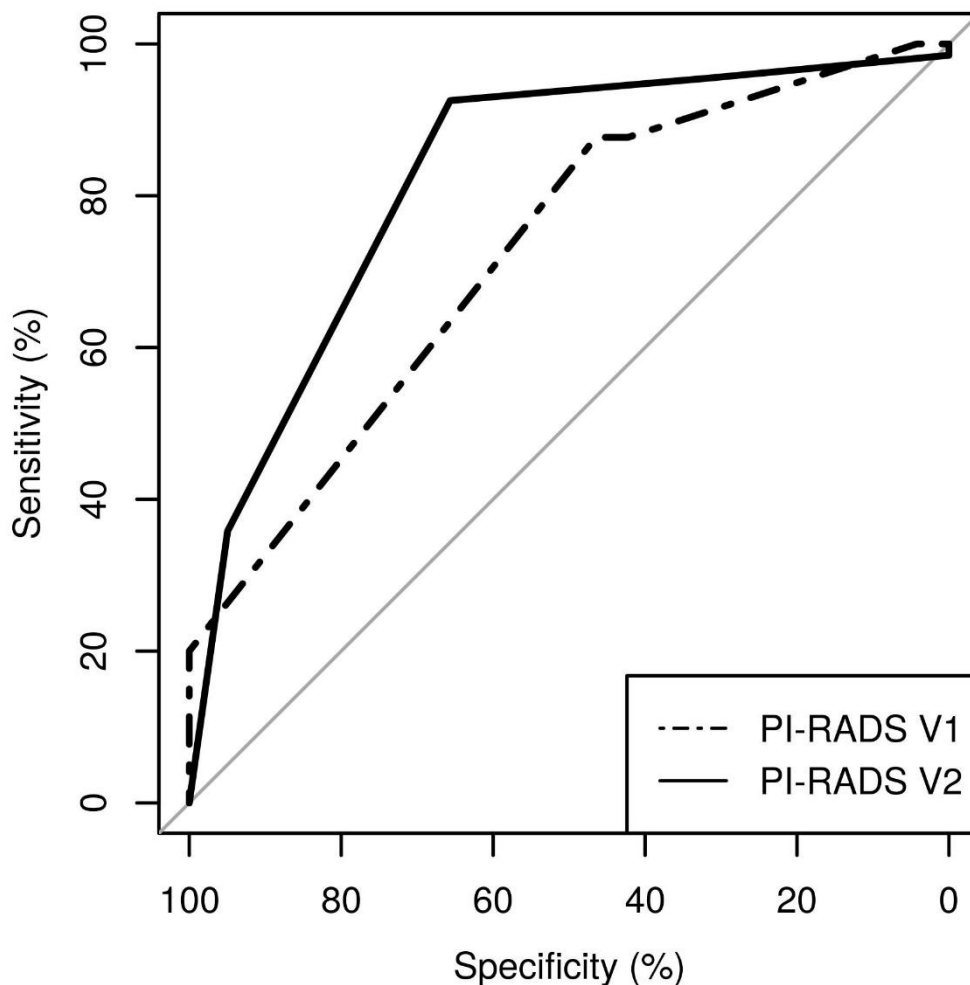
CSpCa – klinicky signifikantní karcinom prostaty; PCa – karcinom prostaty; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System; V1 – verze 1 PI-RADS klasifikace; V2 – verze 2 PI-RADS klasifikace

V klasifikaci PI-RADS V1 bylo z celkového počtu 167 pacientů zařazeno do kategorie 4 nebo 5 (tj. léze suspektní z malignity) 103 pacientů, z nichž byl u 58 (56 %) histologicky prokázán PCa a u 47 (46 %) byl prokázán CSpCa. V případě kategorizace dle PI-RADS V2 bylo do kategorie 4 nebo 5 zařazeno 97 pacientů, přičemž PCa byl prokázán u 63 (65 %) pacientů a CSpCa u 51 (53 %). Přehled frekvence záchytu PCa a CSpCa v jednotlivých kategoriích u obou klasifikací je zobrazen v grafu 5.

Srovnání klasifikace PI-RADS V1 a V2 pomocí ROC křivky ukázalo významně vyšší diskriminační schopnost klasifikace PI-RADS V2 klasifikace při predikci PCa s hodnotou AUC 0,824 (95 % CI 0,763-0,885) v porovnání s PI-RADS V1 s hodnotou AUC 0,724 (95 % CI 0,654-0,794); $p = 0,0335$ (graf 6). Podobné výsledky jsme získali i pro predikci CSpCa, kdy pro PI-RADS V2 bylo AUC 0,819 (95 % CI 0,754-0,886). Pro srovnání výsledků z obou PI-RADS klasifikací s histopatologickými nálezy byly jako referenční použity výsledky obou biopsií (systematické i cílené MR navigované biopsie) dohromady.

Graf 6: ROC křivka pro PI-RADS V1 a PI-RADS V2 při predikci karcinomu prostaty.

ROC křivka ukazuje vyšší diskriminační schopnost u klasifikace PI-RADS V2.



PI-RADS V1 – Prostate Imaging Reporting and Data System verze 1; PI-RADS V2 – Prostate Imaging Reporting and Data System verze 2; ROC – Receiver Operating Characteristic

Výsledky ROC analýzy při predikci PCa a CSPCa pro PI-RADS V1 a V2 rozdělené podle typu biopsie (MR/TRUS fúzovaná biopsie, systematická biopsie, obě biopsie dohromady), se kterými byly MR nálezy srovnávány, jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Srovnání ROC analýzy pro obě klasifikace pomocí plochy pod křivkou (AUC) v závislosti na typu biopsie.

Srovnání s MR/TRUS fúzovanou biopsií, systematickou biopsií a výsledků obou typů biopsie dohromady.

PCa	MR/TRUS fúzovaná biopsie	Systematická biopsie	MR/TRUS fúzovaná a systematická biopsie
AUC pro PI-RADS V1 (95% CI)	0,722 (0,649 – 0,795)	0,721 (0,649 – 0,792)	0,724 (0,654 – 0,794)
AUC pro PI-RADS V2 (95% CI)	0,831 (0,774 – 0,887)	0,793 (0,727 – 0,859)	0,824 (0,763 – 0,885)
<i>p-value</i>	<i>0,0109</i>	<i>0,2121</i>	<i>0,0335</i>
CSPCA			
AUC pro PI-RADS V1 (95% CI)	0,721 (0,646 – 0,796)	0,705 (0,627 – 0,784)	0,725 (0,654 – 0,797)
AUC pro PI-RADS V2 (95% CI)	0,832 (0,776 – 0,888)	0,777 (0,704 – 0,852)	0,820 (0,754 – 0,885)
<i>p-value</i>	<i>0,0128</i>	<i>0,1130</i>	<i>0,0150</i>

AUC – plocha pod křivkou; CSPCa klinicky signifikantní karcinom prostaty; MR/TRUS – magnetickou rezonancí navigovaná fúzovaná transrektální biopsie pod sonografickou kontrolou; PCa – karcinom prostaty; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System; V1 – verze 1; V2 – verze 2

Přehled statistických hodnot: senzitivity, specificity, NPV a PPV pro obě klasifikace je uveden v tabulce 11.

U obou klasifikací byla vysoká NPV u kategorií 1 a 2 (pravděpodobně benigní léze). U obou PI-RADS klasifikací byla vysoká specificita a PPV pro léze kategorie 5 (vysoce pravděpodobně maligní léze). Zatímco u kategorií 1, 2 a 5 byly výsledky u obou klasifikací spolehlivé, u lézí kategorie 3 a 4 vykazovaly vysokou falešnou pozitivitu a nízkou specificitu.

Tabulka 11: Srovnání senzitivity, specificity, negativní prediktivní hodnoty a pozitivní prediktivní hodnoty u PI-RADS V1 a V2 pro predikci karcinomu prostaty a klinicky signifikantního karcinomu prostaty.

PI-RADS skóre	PCa				CSPCa			
	Senzitivita %	Specificita %	NPV %	PPV %	Senzitivita %	Specificita %	NPV %	PPV %
PI-RADS V1								
1+2	2,94	72,34	50,75	7,14	3,70	75,93	61,19	7,14
3	11,76	68,09	51,61	21,05	9,63	69,44	60,48	13,16
4	64,71	59,57	70,00	53,66	62,96	55,56	75,00	41,46
5	20,59	100,00	63,51	100,00	24,07	99,07	72,30	92,86
PI-RADS V2								
1+2	4,48	68,69	51,52	8,82	5,66	72,57	62,12	8,82
3	2,30	65,66	50,00	5,56	0,00	68,14	59,23	0,00
4	56,72	70,71	70,71	56,72	50,94	64,60	73,74	40,30
5	35,82	94,95	68,61	82,76	43,40	94,69	78,10	79,31

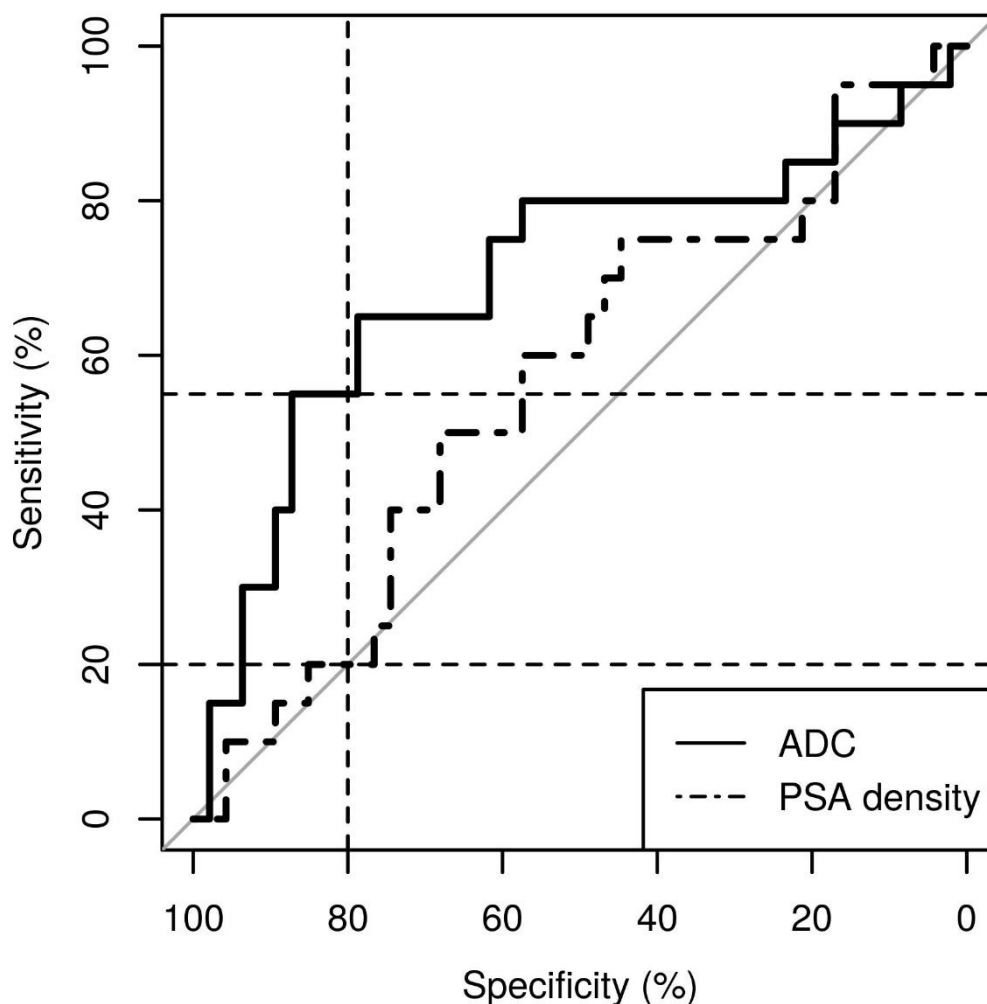
CSPCa – klinicky signifikantní karcinom prostaty; NPV – negativní prediktivní hodnota; PCa – karcinom prostaty; PI-RADS V1 a V2 – Prostate Imaging Reporting and Data System verze 1 a verze 2; PPV – pozitivní prediktivní hodnota

Vzhledem k nejednoznačným výsledkům v kategoriích 3 a 4 u obou klasifikací byly retrospektivně testovány další dva parametry (hodnota ADC v lézi a PSA denzita) s cílem zvýšení specificity klasifikace. Při použití PSA denzity jako dalšího kritéria hodnocení u lézí kategorie 4 byla pro predikci CSPCa diskriminační schopnost testu nízká s AUC 0,567 (95 % CI 0,415-0,719). Vyšší diskriminační schopnost s AUC 0,702 (95 % CI 0,548-0,856) vykazoval pro predikci CSPCa další použitý parametr – hodnota ADC (graf 7). Rozdíl při použití těchto parametrů však nebyl statisticky významný ($p = 0,241$). ROC křivka byla použita pro stanovení ideální mezní/prahové hodnoty (threshold) pro ADC, která představuje při nejlepší specificitě i senzitivitě ideální hodnotu pro rozlišení mezi pravděpodobně maligní a pravděpodobně benigní lézí. U obou PI-RADS klasifikací vyšla u lézí kategorie 4 tato mezní hodnota ADC $828 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Použití této hodnoty ADC jako mezní hodnoty pro rozlišení mezi pravděpodobně benigní a pravděpodobně maligní lézí v celé naší skupině

pacientů vedlo ke zlepšení specificity na 86,73 % při senzitivě 60,38 %. Při retrospektivním hodnocení lézí kategorie 3 a 4 byly MR nálezy srovnávány pouze s výsledky cílené MR/TRUS fúzované biopsie.

Graf 7: ROC křivka pro ADC a PSA denzitu u lézí PI-RADS kategorie 4.

ROC křivka ukazuje vyšší diskriminační schopnost ADC v porovnání s PSA denzitou při zařazení těchto parametrů do hodnocení lézí PI-RADS kategorie 4. Čárkované čáry představují mezní hodnoty pro specificitu 80 %. Šedá linie je referenční.



ADC – aparentní difúzní koeficient; PSA – prostatický specifický antigen

Hodnoty ADC v lézi vykazovaly statisticky významnou negativní korelaci ADC s Gleasonovým skóre, vyjádřeno Spearmanovým korelačním koeficientem $\rho = - 0,254$;

$p = 0,043$. Při srovnání obou klasifikací s Gleasonovým skóre vykazovala klasifikace PI-RADS V1 lepší pozitivní korelaci se Spearmanovým korelačním koeficientem $\rho = 0,331$, $p = 0,009$ v porovnání s PI-RADS V2, kdy byl Spearmanův korelační koeficient $\rho = 0,263$, $p = 0,036$.

5. Diskuze

5.1 Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T

Naše výsledky neukázaly signifikantní rozdíl mezi skenerem 1,5 T a 3 T v senzitivitě a specificitě při stanovení lokálního stagingu karcinomu prostaty s použitím povrchové cívký. I přes statisticky nevýznamný rozdíl v lokálním stagingu MR vyšetření na skeneru 1,5 T a 3 T došlo při zařazení DCE do vyšetřovacího protokolu na 3 T skeneru ke klinicky významnému zlepšení přesnosti lokálního stagingu tumoru prostaty. Vyšší magnetické pole (3 T) vede k lepšímu prostorovému rozlišení a tím ke zlepšení detekce extrakapsulární propagace tumoru a zlepšení detekce infiltrace semenných váčků na T2 TSE sekvencích. Vyšší SNR u 3 T skeneru zlepšuje zobrazení především u T2 vážených sekvencí, umožňuje zobrazení větších anatomických detailů a dobrý T2 kontrast (Carlani M. et al, 2008). Při srovnání s literaturou podobné výsledky v přesnosti stanovení extrakapsulární propagace tumoru publikoval Fütterer na skeneru 1,5 T a Somford na skeneru 3 T (Fütterer J.J. et al, 2007; Somford M.D. et al, 2013).

Při hodnocení přesnosti v určení lokalizace tumoru v prostatě bylo dosaženo nejlepších výsledků při kombinaci sekvencí T2 TSE a DWI ve všech porovnávaných skupinách. Mezi skupinami (1,5 T a 3 T) nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. Jedním z důvodů mohou být artefakty, které se zvětšují s rostoucí silou magnetického pole, a právě sekvence DWI jsou v tomto směru velmi citlivé. Ačkoli kvalita obrazu a SNR je na skeneru 3 T vyšší (vyšší signál se uplatní u T2 TSE i DWI), u vyšší síly magnetického pole narůstají artefakty jako geometrická distorze a pohybové artefakty ve směru fázového kódování (ghosting artifacts), které mohou být limitující pro hodnocení vyšetření. Shodně s našimi výsledky popisuje řada prací zlepšení detekce karcinomu prostaty při kombinaci sekvencí T2 TSE s DWI a ADC mapou (Haider M.A. et al, 2007; Vargas H.A. et al, 2011; Jie Ch. et al, 2014). Samostatné hodnocení pouze na základě číselné hodnoty ADC bez použití jiné pomocné metody (sekvence) se v tomto souboru neosvědčilo pravděpodobně z důvodu problematického použití stejné prahové / mezní hodnoty ADC pro pacienty ze skupiny vyšetřené na 1,5 T i ze skupiny vyšetřené na 3 T.

Při samostatném hodnocení DCE se ukázala vyšší přesnost v lokalizaci tumoru v prostatě ve skupině pacientů vyšetřených na 3 T skeneru. Zvýšení SNR na skeneru 3 T zvyšuje kvalitu obrazu s lepším časovým i prostorovým rozlišením (u našich vyšetření bylo časové rozlišení

na 1,5 T 13 s, zatímco na 3 T bylo 8 s). Rozdíl v přesnosti lokalizace tumoru v prostatě však nebyl mezi skupinami (tedy mezi 1,5 T a 3 T) statisticky významný.

Další výhodou vyššího magnetického pole je možnost redukce objemu aplikované kontrastní látky. V našem souboru jsme ve skupině pacientů vyšetřených na skeneru 3 T snížili objem podané kontrastní látky na polovinu proti skeneru 1,5 T se zachováním stejné intenzity signálu na MR obrazech.

U ^1H MR spektroskopie se bohužel nepodařilo potvrdit naši hypotézu, že ^1H MR spektroskopie na 3 T skeneru povede k celkovému zlepšení přesnosti detekce karcinomu prostaty. U ^1H MR spektroskopie nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skenery 1,5 T a 3 T ($p = 0,08$). Za hlavní důvod považujeme kvalitativní přístup při hodnocení ^1H MR spektroskopie. Ačkoli je kvalitativní způsob hodnocení ^1H MR spektroskopie při rutinním klinickém MR vyšetření v literatuře doporučován (Weinreb J.C. et al, 2009), naše výsledky ukazují, že kvalitativní hodnocení spektroskopických dat pro hodnocení spekter z prostaty není vhodné ani na 1,5 T natož pak na 3 T. Problémem je především komplikovaný tvar spektra citrátu, který se na 1,5 T zobrazuje jako dublet, ale na 3 T jako quadruplet. Při kvalitativním hodnocení spekter rovněž nelze zaregistrovat změny v signálech metabolitů v závislosti na věku (Dezortová M. et al, 2017). Naše výsledky jsou v tomto směru ve shodě s doporučením druhé verze PI-RADS klasifikace (Weinreb J.C. et al, 2016), která použití ^1H MR spektroskopie při rutinním MR vyšetření prostaty nedoporučuje.

Síla magnetického pole (1,5 T a 3 T) spolu s nutným cívkovým vybavením jsou stále diskutované otázky při vyšetřování prostaty s cílem detekce a lokálního stagingu karcinomu prostaty. S vývojem nových MR skenerů a kvalitních cívek s vysokým počtem kanálů je v současné době tendence vyšetřovat pouze s povrchovou cívkou. Z nedávno publikované meta-analýzy vyplývá, že použití endorektální cívky nepřináší další benefit pro detekci extrakapsulární propagace tumoru, ale zlepšuje senzitivitu k detekci infiltrace semenných váčků (De Rooij M. et al., 2015). Senzitivita se zvyšuje na skenerech s vyšší silou magnetického pole a použitím funkčních zobrazovacích technik (De Rooij M. et al., 2015).

Tato část práce má jistě několik limitací. Náběr pacientů byl sice prospektivní, ale srovnávány byly tři skupiny různých pacientů, kteří splňovali stejná vstupní kritéria. Z etických důvodů nemohlo být prováděno stejné vyšetření s použitím kontrastní látky opakovaně u jednoho pacienta na různém skeneru. Další limitací je celkově malý počet pacientů v souboru a malý počet pacientů s pokročilým stadiem onemocnění, což souvisí obecně s nižší incidencí pokročilých stadií tumoru v naší populaci. Další limitací je zjednodušené rozdělení prostaty na 9 segmentů s cílem lepšího a jednoduššího srovnání MR

obrazu s histopatologickým nálezem namísto schématu s 27 oblastmi, které doporučuje Dickinson (Dickinson L. et al, 2011).

5.2 Věková závislost koncentrace metabolitů v prostatě

Naše výsledky při studiu závislosti změny zastoupení metabolitů v prostatě na věku ukazují významnou věkovou závislost koncentrace metabolitů jak v periferní zóně, tak v centrální žláze. Ve zkoumaném souboru dobrovolníků ve věku 20–70 let bylo prokázáno zvýšení koncentrace citrátu v prostatě v závislosti na věku. Ve zkoumaném věkovém období se hladina citrátu v prostatě zdvojnásobila, stejný trend byl patrný v periferní zóně i centrální žláze.

V literatuře existuje jen několik studií zaměřených na tuto problematiku, které se zabývaly koncentracemi metabolitů v prostatě u zdravých dobrovolníků. Zvyšování koncentrace citrátu v periferní zóně prostaty v závislosti na věku popsal Weis et al. (Weis J. et al, 2011). Naproti tomu Heerschap et al, který měřil poměry metabolitů, a to citrát k cholinu, kreatinu a k součtu obou uvedených metabolitů (cholin + kreatin) u skupiny zdravých dobrovolníků věku 25-46 let, nezjistil signifikantní věkovou závislost u těchto metabolitů (Heerschap A. et al, 1997). Kurhanewicz et al. hodnotil CSI spektrální mapy a nenašel signifikantní rozdíl v intenzitě signálů v periferní zóně mezi zdravými dobrovolníky ve věku 35 let a pacienty ve věku 68 let (Kurhanewicz J. et al, 1996). Je nutné však zdůraznit, že většina studií neprováděla kontrolu měření u zdravých dobrovolníků, ale jako kontrolní měření byla pro srovnání použita kontralaterální „zdravá“ strana prostaty u pacientů s PCa.

Naše výsledky ukazují statisticky významnou věkovou závislost nejen koncentrace citrátu, ale i dalších metabolitů jako je kreatin + polyaminy a cholinu v periferní zóně i centrální žláze na skeneru 3 T. Naproti tomu stejné metabolity (cholin a kreatin + polyaminy) kromě citrátu při měření na skeneru 1,5 T neměly stejnou tendenci pravděpodobně z důvodu nižší kvality spekter a ovlivnění signálů dalšími sloučeninami cholinu a polyaminů, které nebyly do kalkulace zahrnuty. Naopak poměry metabolitů (kreatin + polyaminy + cholin) / citrát měly stejnou klesající tendenci na obou skenerech v důsledku zvyšující se koncentrace citrátu. Zatímco kreatin se s věkem prakticky nemění, zastoupení polyaminů a především sperminu v prostatě se s věkem zvyšuje. Silná věková závislost sperminu je v literatuře diskutována. Možným důvodem zvyšování jeho koncentrace je hypotéza o tvorbě komplexů mezi citrátem a sperminem (Kobus T. et al, 2015; Giskeødegård G.F. et al, 2013).

Koncentrace sperminu se v tumoru snižuje (Giskeødegård G.F. et al, 2013). V literatuře je popisována významná negativní závislost mezi koncentrací sperminu a agresivitou tumoru, u tumorů s vyšším grade se významně snižuje hladina sperminu. Polyaminy a zejména spermin by tak mohly být potenciálními indikátory při detekci agresivních tumorů prostaty (Giskeødegård G.F. et al, 2013). Na současně používaných MR skenerech je však kompletní separace signálu sperminu nemožná. Pro separaci těchto signálů by mohly být slibné skenery s vyšším magnetickým polem jako 7 T (Klomp D.W.J. et al, 2011).

V současné době je pro klinické použití vhodné hodnocení a použití poměru metabolitů. Kobus et al. ve své práci doporučují použití poměru (kreatin + polyaminy + cholin) / citrát (Kobus T. et al, 2015). Naše výsledky ukazují, že použitelné jsou i další jednodušší poměry jako cholin / citrát nebo kreatin / citrát na 3 T skeneru, které by mohly být použitelné i v klinické praxi.

Naše výsledky ukazují významnou věkovou závislost především citrátu a polyaminů (z polyaminů především spermin). Citrát a polyaminy se nacházejí ve zdravé prostatě ve vysoké koncentraci. K akumulaci citrátu v prostatě dochází v důsledku blokování enzymu m-akontázy v mitochondriích v epitelálních buňkách prostaty, který je zodpovědný za oxidaci citrátu na isocitrát, jež je fyziologicky metabolizován v Krebsově cyklu. Costello a Franklin popsali souvislost akumulace citrátu s akumulací zinku, který blokuje enzym m-akontázu (Costello L.C., Franklin R.B., 1989; Costello L.C., Franklin R.B., 2006). Za transport zinku do buňky je zodpovědný protein ZIP 1, který tak nepřímo zvyšováním koncentrace zinku inhibuje růst buňky a zvyšuje produkci citrátu (Franklin R.B. et al, 2003).

V literatuře je rovněž popsána věková závislost koncentrace zinku, která se s rostoucím věkem zvyšuje (Zaichick V. et al, 2014). Data z předchozí studie ukazují dvojnásobné zvýšení koncentrace zinku ve skupině zdravých dobrovolníků ve věku 51-70 let oproti věkové skupině 21-30 let. Uvedená data odpovídají našim výsledkům dvojnásobného zvýšení koncentrace citrátu ve věku od 20 do 70 let.

Limitací práce je relativně malý počet dobrovolníků v tak širokém věkovém rozpětí. Další limitací je použití stejných relaxačních časů T1 a T2 pro kalkulaci saturačních koeficientů nezávisle na věku a lokalizaci v prostatě pro vodu i všechny metabolity, ale z etických a technických důvodů nebylo možné měřit relaxační časy u každého subjektu v každém voxelu během časově limitovaného vyšetření.

5.3 Srovnání první a druhé verze PI-RADS (V1 a V2) klasifikace při detekci PCa a kombinace s hodnocením ADC jako prediktorem výsledku biopsie

Naše výsledky ukázaly vysokou diskriminační schopnost obou verzí PI-RADS klasifikace při detekci PCa a CSPCa. Statisticky významně vyšší diskriminační schopnost měla klasifikace PI-RADS V2 pro detekci PCa i CSPCa. V literatuře podobné výsledky publikoval Kasel-Siebert et al (Kasel-Siebert M. et al, 2016). Některé studie srovnávající klasifikaci PI-RADS V1 a V2 ukazují, že PI-RADS V2 má vyšší schopnost detekovat tumor v tranzitorní zóně (Feng Z.Y. et al, 2016; Polanec S. et al, 2016). Naproti tomu některé práce ukazují lepší diagnostickou schopnost klasifikace PI-RADS V1 (De Visschere P. et al, 2016; Auer T. et al, 2017).

Obě klasifikace v našem souboru pacientů měly vysokou NPV pro kategorie 1 a 2 a vysokou PPV a specificitu u kategorie 5 při predikci přítomnosti PCa a CSPCa, což je ve shodě s údaji v literatuře (De Visschere P. et al, 2016; Rastinehad A.R. et al, 2015). U obou PI-RADS klasifikací byl u lézí kategorie 5 vysoký podíl výskytu PCa a CSPCa (80-93 %), naproti tomu u lézí PI-RADS kategorie 3 a 4 byl záchyt tumoru velmi malý. Podobné výsledky ale na menších skupinách pacientů publikovali Mertan a Mathur (Mertan F.V. et al, 2016; Mathur S. et al, 2016).

Vzhledem k tomu, že u lézí zařazených dle obou PI-RADS klasifikací do kategorie 3 nebo 4 bylo vysoké procento falešně pozitivních nálezů, rozhodli jsme se zařadit do klasifikace další parametry, u nichž jsme předpokládali, že povedou ke zvýšení specificity dané klasifikace. V rámci retrospektivního statistického hodnocení byly do hodnocení zařazeny další dva faktory, a to kalkulovaná hodnota ADC v lézi a PSA denzita. Na rozdíl od literárních údajů (Jordan J.E. et al, 2017) jsme u našeho souboru pacientů nezaznamenali žádný pozitivní efekt při zařazení PSA denzity do testování lézí kategorie 4. Jedním z důvodů by mohlo být vyšší Gleason skóre u testovaných pozitivních lézí v našem souboru. V literatuře je popisována silná pozitivní korelace mezi Gleason skóre a PSA denzitou u dobře a středně diferencovaných tumorů, zatímco u high grade tumorů produkce PSA klesá (Corcoran N.M. et al, 2011).

Naproti tomu při zařazení hodnot ADC do hodnocení u lézí kategorie 4 došlo ke zlepšení specificity pro detekci CSPCa u obou klasifikací v našem souboru, rozdíl však nebyl statisticky významný. Hlavním důvodem byl malý počet pacientů v kategorii 4, kteří byli do hodnocení zařazeni. Ačkoli nebyl nalezen statisticky významný rozdíl při zahrnutí hodnoty

ADC do hodnocení lézí kategorie 4 lze předpokládat, že hodnocení kalkulované hodnoty ADC v podezřelých lézích a vztahení naměřené hodnoty ADC k získané mezní / prahové hodnotě povede ke zvýšení specifity při detekci CSPCa. V našem souboru byla vypočítaná mezní hodnota ADC z ROC analýzy pro léze kategorie 4 a pro stanovenou specifitu 80 % $828 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ pro obě PI-RADS klasifikace pro data ze skeneru 1,5 T. Velmi podobné mezní hodnoty ADC jsou uváděny v literatuře (tabulka 12).

Tabulka 12: Přehled mezních hodnot ADC pro PCa udávaných v literatuře.

Studie	Počet pacientů	ADC mezní hodnota (threshold) (mm^2/s)	MR skener
Kim T.H. et al, 2016	125	830×10^{-6}	3 T, Achieva, Philips
Pepe P. et al, 2017	44	747×10^{-6}	3 T, Achieva, Philips
Taha Ali T.F. et al, 2018	38	750×10^{-6}	1,5 T Achieva, Philips
Anwar S.S.M. et al, 2014	28	935×10^{-6} (pro GS=6) 837×10^{-6} (pro GS=7)	1,5 T Avanto, Siemens
Wu X. et al, 2017	30	640×10^{-6} (pro GS=7) 540×10^{-6} (pro GS=6)	3 T Trio, Siemens
Naše výsledky	167	828×10^{-6}	1,5 T Signa HDxT, GE

ADC – aparentní difúzní koeficient; GE – General Electrics; GS – Gleasonovo skóre

Kalkulované absolutní hodnoty ADC jsou velmi variabilní. Závisí na typu MR skeneru, cívkovém vybavení, síle magnetického pole, homogenitě magnetického pole, v neposlední řadě jsou závislé na parametrech sekvence a na počtu a hodnotách b-value, které byly pro kalkulaci použity.

Data z našeho souboru ukazují negativní korelaci mezi hodnotou ADC a Gleasonova skóre u PCa ve shodě s dostupnou literaturou. Řada studií ukazuje, že hodnota ADC je obecně vhodným parametrem pro rozlišení mezi vysoce rizikovým, středně rizikovým a níže rizikovým tumorem (Verma S. et al, 2011; Vargas H.A. et al, 2011; Dias de Leon A. et al, 2016). Pokles hodnoty ADC u vysoce rizikových tumorů je vysvětlován zvýšením buněčnosti u agresivních tumorů (Chen J. et al, 2014; Surov A. et al, 2017).

Pokud srovnáme obě verze PI-RADS klasifikace se zaměřením na náročnost hodnocení pro vyšetřujícího, je PI-RADS V2 pro hodnocení jednodušší, rychlejší a mnohem vhodnější pro použití v běžné klinické praxi při větším počtu vyšetření. Použití PI-RADS V2 je jistě

mnohem jednodušší pro méně zkušené radiology. V literatuře je popisovaná velmi dobrá shoda u PI-RADS V2 při hodnocení různými radiology (Becker A.S. et al, 2017). Zásadním rozdílem u PI-RADS V2 proti první verzi je zjednodušení hodnocení DCE, které se u druhé verze hodnotí pouze kvalitativně. DCE je u PI-RADS V2 využíváno pouze jako doplňková sekundární sekvence, která se uplatňuje pouze při hodnocení lézí kategorie 3 uložených v periferní zóně. To umožňuje snížení počtu aplikací kontrastní látky. Vyšetření se výrazně zkrátilo a zjednodušilo i tím, že součástí doporučeného standardního protokolu již není MR spektroskopie.

Tato část práce má několik limitací. První z nich je, že pro srovnání MR a histopatologického nálezu byly použity výsledky z biopsie prostaty a nikoli celé preparáty prostaty, což může být jistě trochu zavádějící při srovnávání s Gleasonovým skóre v bioptované lézi. Na druhou stranu byly hodnoceny zvláště cílené biopsie z podezřelého ložiska na MR a zvláště vzorky systematické biopsie s odběrem minimálně 12 vzorků s cílem minimalizace možnosti nezachycení tumoru. Další limitací je malý počet subjektů v kategorii 3 u obou klasifikací. Jistou limitací by mohlo být použití absolutní hodnoty ADC, která může vykazovat variabilitu a je ovlivněna řadou výše zmiňovaných faktorů. Možností eliminace orgánové variability je použití tzv. normalizované hodnoty ADC tj poměr ADC v lézi / ADC v normální tkáni prostaty (Wu X. et al, 2017; Taha Ali T.F. et al, 2018). Avšak ani tím nelze zcela eliminovat variabilitu mezi různými skenery, typy cívek a nastavení sekvencí.

6. Závěr

6.1 Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T

Porovnání výsledků MR vyšetření ze skeneru 1,5 T a 3 T u pacientů s potvrzeným PCa s histopatologickými nálezy po radikální prostatektomii ukázalo, že MR vyšetření na 3 T skeneru s intravenózní aplikací kontrastní látky vede k nejpřesnějšímu stanovení lokálního stagingu tumoru prostaty. Rozdíl mezi MR skenery 1,5 T a 3 T při predikci stadia onemocnění však nebyl statisticky významný.

V přesnosti určení lokalizace tumoru nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi vyšetřeními na 1,5 T a 3 T skeneru. Naopak významný rozdíl byl prokázán mezi jednotlivými použitými sekvencemi. Nejvyšší přesnost v určení lokalizace tumoru v prostatě se ukázala při kombinaci sekvencí T2 TSE a DWI + ADC, a to ve všech porovnávaných skupinách.

Zklamáním byly výsledky u MR spektroskopie, která při kvalitativním hodnocení spekter nemá větší přínos pro detekci tumoru v prostatě. Naše výsledky ukazují, že pro hodnocení spektroskopických dat je kvalitativní hodnocení spekter na 1,5 T a zejména na 3 T nedostatečné. Pro zhodnocení spektroskopických dat by bylo nutné použít kvantitativní hodnocení s výpočtem koncentrací metabolitů a jejich poměrů v prostatě, což je pro rutinní vyšetření v klinické praxi z časových i technických důvodů nevhodné.

6.2 Věková závislost koncentrace metabolitů v prostatě

Práce prokázala významnou věkovou závislost koncentrace metabolitů v prostatě u zdravých dobrovolníků. Prokázán byl vliv všech tří efektů (věku, síly magnetického pole a pozice měřeného voxelu v periferní zóně či centrální žláze) na koncentraci metabolitů v prostatě. V periferní zóně i v centrální žláze prostaty došlo ve věkovém rozmezí 20 až 70 let ke dvojnásobnému nárůstu koncentrace citrátu a sperminu. Koncentrace cholinu a kreatinu se ve zdravé prostatě s věkem významněji neměnila. V periferní zóně byla koncentrace metabolitů vyšší o cca 10 % v porovnání s centrální žlázou.

6.3 Srovnání první a druhé verze PI-RADS (V1 a V2) klasifikace při detekci karcinomu prostaty (PCa) a kombinace s hodnocením ADC jako prediktorem výsledku biopsie

Klasifikace PI-RADS V2 má významně vyšší diskriminační schopnost pro predikci detekce PCa a zejména CSPCa v porovnání se starší PI-RADS V1 klasifikací. Výsledky potvrzují naši hypotézu, že zavedení PI-RADS V2 klasifikace povede ke zlepšení detekce CSPCa.

Naše výsledky ukazují, že stanovení hodnoty ADC a zařazení tohoto parametru do hodnocení u lézí PI-RADS kategorie 4 může vést ke zlepšení predikce přítomnosti tumoru. Důležité je stanovení mezní hodnoty ADC, která se může mírně lišit v závislosti na použitém typu MR skeneru (1,5 T a 3 T), cívkovém vybavení a parametrech sekvence. Použití zjištěné mezní hodnoty ADC v celém našem souboru vedlo ke zlepšení specifity použité klasifikace. Naopak zařazení parametru PSA denzity do hodnocení lézí PI-RADS kategorie 4 specifitu PI-RADS klasifikace pro tuto kategorii v našem souboru nezvýšilo.

Abstrakt (ČJ)

Práce byla zaměřena na tři dílčí cíle:

1. Porovnání výsledků magnetické rezonance (MR) prostaty s histopatologickým nálezem po radikální prostatektomii u pacientů s biopticky potvrzeným karcinomem prostaty (PCa) a zhodnocení přesnosti lokálního stagingu a přesnosti v určení lokalizace tumoru v prostatě. Na skeneru 1,5 T a 3 T bylo konsekutivně vyšetřeno 103 pacientů (ve věku 44-72 let), kteří byli rozděleni do 3 skupin (A, B, C). Pacienti z prvních dvou skupin (A a B) byli vyšetřeni na skeneru 1,5 T (A) a 3 T (B) s povrchovou cívkou v protokolu multiparametrického MR zobrazení včetně dynamického kontrastního zobrazení (DCE), skupina C byla vyšetřena na skeneru 3 T ve stejném protokolu bez DCE. Nejvyšší přesnost v predikci stadia PCa byla u pacientů vyšetřených na skeneru 3 T při zahrnutí DCE do vyšetřovacího protokolu, rozdíl mezi 1,5 T a 3 T nebyl statisticky významný. V přesnosti určení lokalizace tumoru v prostatě nebyl rozdíl mezi skupinami, ale statisticky významný rozdíl byl mezi použitými sekvencemi. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití kombinace T2 vážených sekvencí s difúzně váženým zobrazením.

2. Další část byla zaměřena na zjištění věkové závislosti koncentrace metabolitů citrátu, cholinu, kreatinu a sperminu v prostatě u zdravých dobrovolníků s využitím protonové (¹H) MR spektroskopie. Hodnoceny byly výsledky ¹H MR spektroskopie u 52 dobrovolníků ve věku 19-71 let (36 vyšetření na skeneru 1,5 T a 3 T). Práce prokázala věkovou závislost koncentrace metabolitů v prostatě. V rozmezí 20 až 70 let došlo ke dvojnásobnému zvýšení koncentrace citrátu a sperminu. Všechny tři sledované efekty (věk, síla magnetického pole a umístění voxelu v periferní zóně či centrální žláze) měly vliv na koncentraci metabolitů.

3. Třetí část byla zaměřena na porovnání výsledků MR vyšetření hodnocených dle klasifikace Prostate Imaging Reporting and Data System verze 1 a 2 (PI-RADS V1 a V2) při detekci PCa u 167 pacientů s podezřením na PCa vyšetřených na skeneru 1,5 T s endorektální cívkou v kombinaci s povrchovou cívkou bez předchozí biopsie nebo s negativní biopsií prostaty. Výsledky byly porovnány s cílenou i systematickou biopsií. Hodnocení úspěšnosti predikce PCa obou PI-RADS klasifikací bylo provedeno pomocí Receiver-operating characteristic curve (ROC) srovnáním plochy pod křivkou (AUC). Práce prokázala významně vyšší diskriminační schopnost PI-RADS V2 pro detekci PCa v porovnání s první verzí. Hodnocení aparentního difuzního koeficientu (ADC) v podezřelé lézi a použití zjištěné mezní ADC hodnoty v PI-RADS klasifikaci vedlo v našem souboru ke zlepšení predikce tumoru.

Klíčová slova: karcinom prostaty, magnetická rezonance, PI-RADS, ¹H MR spektroskopie

Abstract (AJ)

The three aims of the work were as follows:

1. Comparison of prostate magnetic resonance (MR) examination results from 1.5 T and 3 T scanners in patients with prostate carcinoma (PCa). MR findings of 103 patients (ages 44-72 years) were compared with histopathological results after radical prostatectomy. The work was focused on the accuracy of predicting local cancer staging and determining prostate tumour location. Patients were divided into three groups (A, B and C) based on the type of MR scanner and protocols used. Patient groups A and B were examined in 1.5T and 3T MR scanners equipped with surface coils in the identical multiparametric MR imaging protocol included dynamic contrast examination (DCE). Patient group C was examined in a 3T MR scanner without DCE. The highest accuracy of predicting the stage of PCa was seen in patients examined in 3 T MR scanner with DCE included in the protocol, however, no significant differences were seen between results from 1.5 T and 3.T MR scanners. No significant difference was also found in the accuracy of determining the location of prostate tumour between 1.5 T and 3T MR examinations, however, there were significant differences between sequences used, with the highest accuracy attained by using a combination of T2 weighted sequences and diffusion weighted imaging.
2. Evaluation of aging effect on prostate metabolite concentrations of citrate, choline, creatine and spermine in healthy volunteers using proton (^1H) MR spectroscopy. ^1H MR spectroscopy results included 36 examinations in 1.5 T and 3 T scanners of 52 volunteers (ages 19-71 years) were evaluated. Our work showed significant age dependence of concentrations of prostate metabolites, with the doubling of citrate and spermine concentrations between ages 20 to 70 years. We found a significant effect of all three factors (patient age, strength of the magnetic field, and position of voxel placement either in peripheral zone or central gland) on metabolite concentrations in prostate.
3. Comparison of prostate MR examination results using the classification Prostate Imaging Reporting and Data System versions 1 and 2 (PI-RADS V1 and V2) for PCa detection in 167 patients with suspicion of PCa, without previous biopsy or with negative biopsy. Patients were examined in a 1.5 T MR scanner using a combination of endorectal and surface coils. MR results were compared to results from targeting and systematic biopsy. The accuracy of detection of PCa by both methods was evaluated using Receiver-operating characteristic curve (ROC) and the area underneath the curve (AUC). We found a significantly higher discriminative ability of PI-RADS V2 in comparison with PI-RADS V1. Using threshold of apparent diffusion coefficient (ADC) values with PI-RADS improved prediction of tumour presence.

Key words: prostate carcinoma, magnetic resonance, PI-RADS, ^1H MR spectroscopy

Seznam literatury

- Abd-Alazeez M., Ahmed M., Arya M., et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level – can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urologic Oncology*. 2014, 32(1), 45.e17-22. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.06.007. ISSN 10781439.
- Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017, 389(10071), 815-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1. ISSN 01406736.
- Allen K.S., Kressel H.Y., Arger P.H., et al. Age-related changes of the prostate: evaluation by MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 1989, 152(1), 77-81. DOI: 10.2214/ajr.152.1.77. ISSN 0361-803X.
- Alonzi R., Padhani A.R., Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *European Journal of Radiology*. 2007, 63, 335-350. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.06.028. ISSN 0720048X.
- Anwar S.S.M., Khan Z.A., Hamid R.S., et al. Assessment of Apparent Diffusion Coefficient Values as Predictor of Aggressiveness in Peripheral Zone Prostate Cancer: Comparison with Gleason Score. *ISRN Radiology*. 2014, 2014, 1-7. DOI: 10.1155/2014/263417. ISSN 2314-4084.
- Auer T., Edlinger M., Bektic J., et al. Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World Journal of Urology*. 2017, 35(5), 687-693. DOI: 10.1007/s00345-016-1920-5. ISSN 0724-4983.
- Awwad H.M., Geisel J., Obeid R. The role of choline in prostate cancer. *Clinical Biochemistry*. 2012,45(18), 1548-1553. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.08.012. ISSN 00099120.
- Bak M., Rasmussen J.T., Nielsen N.Ch. SIMPSON: A General simulation program for solid-state NMR spectroscopy. *Journal of Magnetic Resonance*. 2000, 147(2), 296-330. DOI: 10.1006/jmre.2000.2179. ISSN 10907807.
- Bancroft E.K., Page E.C., Castro E., et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *European Urology*. 2014, 66(3), 489-499. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003. ISSN 03022838.

- Barentsz, J.O., Richenberg J., Clements R., et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*. 2012, 22(4), 746-757. DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y. ISSN 0938-7994.
- Barrett T., Turkbey B., Choyke P.L. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clinical Radiology*. 2015,70(11), 1165-1176. DOI: 10.1016/j.crad.2015.06.093. ISSN 00099260.
- Basharat M., Payne G.S., Morgan V.A., et al. TE =32 ms vs TE 100 ms echo-time 1 H-magnetic resonance spectroscopy in prostate cancer: Tumor metabolite depiction and absolute concentrations in tumors and adjacent tissues. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015, 42(4), 1086-1093. DOI: 10.1002/jmri.24875. ISSN 10531807.
- Becker A.S., Cornelius A., Reiner C.S., et al. Direct comparison of PI-RADS version 2 and version 1 regarding interreader agreement and diagnostic accuracy for the detection of clinically significant prostate cancer. *European Journal of Radiology*. 2017, 94, 58-63. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.07.016. ISSN 0720048X.
- Bentvelsen, F. M., Schröder, F. H. Modalities available for screening for prostate cancer. *European Journal of Cancer*, 29(6), 804–811. doi:10.1016/s0959-8049(05)80413-7.
- Beyersdorff D., Taymoorian K., Knösel T., et al. MRI of prostate cancer at 1,5 T and 3,0 T: Comparison of image quality in tumor detection and staging. *American Journal of Roentgenology*. 2005, 185(5), 1214-1220. DOI: 10.2214/AJR.04.1584. ISSN 0361-803X.
- Bhavsar A., Verma S. Anatomic imaging of the Prostate. *BioMed Research International*. 2014, 2014, 1-9. DOI: 10.1155/2014/728539. ISSN 2314-6133.
- Bittencourt L.K., Barentsz J.O., De Miranda L.C.D., et al. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5 T correlates better with prostatectomy Gleason grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *European Radiology*. 2012, 22(2), 468-475. DOI: 10.1007/s00330-011-2269-1. ISSN 0938-7994.
- Bryant R.J., Sjoberg D.D., Vickers A.J., et al. Predicting High-Grade Cancer at Ten-Core Prostate Biopsy Using Four Kallikrein Markers Measured in Blood in the ProtecT Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015, 107(7). DOI: 10.1093/jnci/djv095. ISSN 1460-2105.
- Carlani M., Mancin S., Bonanno E., et al. Combined morphological, 1H-MR spectroscopic and contrast-enhanced imaging of human prostate cancer with a 3-Tesla scanner:

- preliminary experience. *La radiologia medica*. 2008, 113(5), 670-688. DOI: 10.1007/s11547-008-0271-8. ISSN 0033-8362.
- Carter H.B., Brem R.F., Tempany C.M., et al. Nonpalpable prostate cancer: detection with MR imaging. *Radiology*. 1991, 178(2), 523-525. DOI: 10.1148/radiology.178.2.1987620. ISSN 0033-8419.
- Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J., et al. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *Journal of the American Medical Association*. 1992, 267(16), 2215–2220.
- Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *Journal of Urology*. 1994,151(5),1283-1290. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35233-3. ISSN 0022-5347.
- Chen J., Rongbo L., Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *European Radiology*. 2014, 24(8), 1929-1941. DOI: 10.1007/s00330-014-3201-2. ISSN 0938-7994.
- Čihák R. *Anatomie Vol. II*. Praha: Avicenum: Grada Publishing. 1988.
- Cooper J.F., Farid I. The role of citric acid in the physiology of the prostate: III. Lactate/Citrate ratios in benign and malignant prostatic homogenates as an index of prostatic malignancy. *Journal of Urology*. 1964, 92(5), 533-536. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)64003-5. ISSN 0022-5347.
- Corcoran N.M., Casey R.G., Hong M.K.H., et al. The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU International*. 2011, 110(1), 36-42. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10681.x. ISSN 14644096.
- Costello L.C. Littleton G., Franklin R.B. Regulation of citrate related metabolism in normal and neoplastic prostate. In: Sharma R.K., Criss W.E., editors. *Endocrine control in neoplasia*. New York: Raven Press; 1978, 303-313.
- Costello L.C., Franklin R.B. Concepts of citrate production and secretion by prostate. 1. Metabolic relationships. *The Prostate*. 1991,18, 25-46.
- Costello L.C., Franklin R.B. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *The Prostate*. 1998, 35(4), 285-296.

- Costello L.C., Franklin R.B. Prostate epithelial cells utilize glucose and aspartate as the carbon sources for net citrate production. *Prostate*. 1989, 15(4), 335-342.
- Costello L.C., Franklin R.B. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Molecular Cancer*. 2006, 5(1), 17. DOI: 10.1186/1476-4598-5-17. ISSN 14764598.
- Costello L.C., Franklin R.B., Narayan P. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. *The Prostate*. 1999, 38(3), 237-245.
- Costello L.C., Liu Y., Franklin R.B., et al. Zinc inhibition of mitochondrial aconitase and its importance in citrate metabolism of prostate epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1997, 272(46), 28875-28881. DOI: 10.1074/jbc.272.46.28875. ISSN 0021-9258.
- D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of the American Medical Association*. 1998, 280(11), 969-974. DOI: 10.1001/jama.280.11.969. ISSN 0098-7484.
- De la Calle C., Patil D., Wei J.T., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *Journal of Urology*. 2015, 194(1), 65-72. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.091. ISSN 0022-5347.
- De Rooij M., Hamoen E.H.J., Witjes J.A., et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: A diagnostic meta-analysis. *European Urology*. 2016, 70(2), 233-245. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.029. ISSN 03022838.
- De Visschere P., Lumen N., Ost P., et al. Dynamic contrast-enhanced imaging has limited added value over T2-weighted imaging and diffusion-weighted imaging when using PI-RADS V2 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in patients with elevated PSA. *Clinical Radiology*. 2017, 72(1), 23-32. DOI: 10.1016/j.crad.2016.09.011. ISSN 00099260.
- De Visschere P., Pattyn E., Ost P., et al. Comparison of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) version 1 and 2 in a cohort of 245 patients with histopathological reference and long-term follow-up. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2016, 100(1). DOI: 10.5334/jbr-btr.1147. ISSN 1780-2393.
- Dezortová M., Jírů F., Škoch A., et al. The aging effect on prostate metabolite concentrations measured by ¹H MR spectroscopy. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2017, 30(1), 65-74 [cit. 2019-07-27]. DOI: 10.1007/s10334-016-0584-x. ISSN 0968-5243.

- Diaz de Leon A., Costa D., Pedrosa I. Role of Multiparametric MR Imaging in Malignancies of the Urogenital Tract. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2016, 24(1), 187-204. DOI: 10.1016/j.mric.2015.08.009. ISSN 10649689.
- Dickinson L., Ahmed H.U., Allen C., et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation and characterisation of prostate cancer: recommendation from a European consensus meeting. *European Urology*. 2011, 59(4), 477-494. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.009. ISSN 03022838.
- Donati O.F., Jung S., Vargas H.A., et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: Are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology*. 2013, 268(2), 440-450. DOI: 10.1148/radiol.13122149. ISSN 0033-8419.
- Drost F-J. H., Osses D.F., Nieboer D., et al. Prostate MRI, with or without MRI – targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Systematic Review*. 2019. DOI: 10.1002/14651858. CD012663.pub2
- Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, 2005. Dostupný z <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861
- EAU Guidelines. Edn. Presented at the AEU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
- Edge S.B. *AJCC 7th Ed Cancer staging manual*. New York: Springer. 2010. ISBN 978-0-387-88440-0.
- Engelbrecht M.R., Jager G.J., Laheij R.J., et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *European Radiology*. 2002, 12(9), 1194-2302. DOI: 10.1007/s00330-002-1389-z. ISSN 0938-7994.
- Epstein J.I., Potter S.R. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *Journal of Urology*. 2001, 166(2), 402–410.
- Epstein J.I., Walsh P.C., Camichael M., et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Journal of the American Medical Association*. 1994, 271(5),368-374.
- Feng Z.Y., Wang L., Min X.D., et al. Prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: Prostate Imaging Reporting and Data System version 1 versus

- version 2. Chinese Medical Journal. 2016, 129(20), 2451-2459. DOI: 10.4103/0366-6999.191771. ISSN 0366-6999.
- Franklin R.B., Ma J., Zou J., et al. Human ZIP1 is a major zinc uptake transporter for the accumulation of zinc in prostate cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2003, 96(0), 435-442.
- Fuchsjäger M., Shukla-Dave A., Akin O., et al. Prostate cancer imaging. *Acta Radiologica*. 2008, 49(1), 107-120. DOI: 10.1080/02841850701545821. ISSN 0284-1851.
- Fütterer J.J. MR imaging in local staging of prostate cancer. *European Journal of Radiology*. 2007, 63(2), 328-334. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.06.029. ISSN 0720048X.
- Fütterer J.J., Engelbrecht M.R., Huisman H.J., et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology*. 2005, 237(2), 541-549. DOI: 10.1148/radiol.2372041724. ISSN 0033-8419.
- Fütterer J.J., Engelbrecht R.M., Jager J.G., et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased array-coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *European Radiology*. 2007, 17(4), 1055-1065. DOI: 10.1007/s00330-006-0418-8. ISSN 0938-7994.
- Fütterer J.J., Heijmink S.W.T.P.J., Scheenen T.W.J., et al. Prostate Cancer Localization with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging. *Radiology*. 2006, 241(2), 449-458. DOI: 10.1148/radiol.2412051866. ISSN 0033-8419.
- Giskeødegård G.F., Bertilsson H., Selnaes K.M., et al. Spermine and Citrate as Metabolic Biomarkers for Assessing Prostate Cancer Aggressiveness. *PLoS ONE*. 2013, 8(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0062375. ISSN 1932-6203.
- Gleason D.F. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human Pathology*. 1992, 23(3), 273-279. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90108-F. ISSN 00468177.
- Grossman D.C., Curry S.J, Owens D.K., et al. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. *Journal of the American Medical Association*. 2018, 319(18), 1901-1913. DOI: 10.1001/jama.2018.3710.
- Haider M.A., Van der Kwast T.H., Tanguay J., et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2007, 189(2), 323-328. DOI: 10.2214/AJR.07.2211. ISSN 0361-803X.

- Hájek M. Kvantitativní FT NMR spektroskopie v chemické praxi. Academia. Praha 1989. ISBN 80-200-0096-8.
- Hambrock T., Somford D.M., Huisman H.J., et al. Relationship between Apparent Diffusion Coefficients at 3.0-T MR Imaging and Gleason Grade in Peripheral Zone Prostate Cancer. *Radiology*. 2011, 259(2), 453-461. DOI: 10.1148/radiol.11091409. ISSN 0033-8419.
- Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016, 375(15), 1415-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220. ISSN 0028-4793.
- Hayek O.R., Shabsigh A., Kaplan S.A., et al. Castration induces acute vasoconstriction of blood vessels in the rat prostate concomitant with a reduction of prostatic nitric oxide synthase activity. *Journal of Urology*. 1999, 162(4), 1527-1531.
- Heerschap A., Jager G.J., De Koster A., et al. 1H MRS of prostate pathology. In: *Proceedings of the 12th Annual Scientific Meeting, Society of Magnetic Resonance in Medicine, New York, 1993*, p.213.
- Heerschap A., Jager G.J., Van der Graaf M., et al. Proton MR spectroscopy of the normal human prostate with an endorectal coil and a double spin-echo pulse sequence. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1997, 37(2), 204-213.
- Hradil D., Student V., Král M., et al. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2014, 8(1), 15-18.
- Hricak H., White S., Vigneron D., et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased.array coils. *Radiology*. 1994,193(3),703-709. DOI: 10.1148/radiology.193.3.7972810. ISSN 0033-8419.
- Huber P., Peschke P., Brix G., et al. Synergistic interaction of ultrasonic shock waves and hyperthermia in the Dunning prostate tumor R3327-AT1. *International Journal of Cancer*. 1999, 82(1), 84-91.
- Jie Ch., Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *European Radiology*. 2014, 24(8), 1929-1941. DOI: 10.1007/s00330-014-3201-2. ISSN 0938-7994.
- Jiru F., Skoch A., Wagnerova D., et al. JSIPRO – Analysis tool for magnetic resonance spectroscopic imaging. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* . 2013, 112(1), 173-188. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.06.018. ISSN 01692607.

- Jordan J.E., Fiske C., Zagoria R.J., et al. Evaluation the performance od PI-RADS v2 in the non-academic setting. *Abdominal Radiology*. 2017, 42(11), 2725-2731. DOI: 10.1007/s00261-017-1169-5. ISSN 2366-004X.
- Jung J.A., Coakley F.V., Vigneron D.B., et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology*. 2004, 233(3), 701-708. DOI: 10.1148/radiol.2333030672. ISSN 0033-8419.
- Kasel-Seibert M., Lehmann T., Aschenbach R., et al. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer. *European Journal of Radiology*. 2016, 85(4), 726-731. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.01.011. ISSN 0720048X.
- Kim T.H., Kim Ch.K., Park B.K., et al. Relationship between Gleason score and apparent diffusion coefficients of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer patients. *Canadian Urological Association Journal*. 2016, 10(11-12), 377-82. DOI: 10.5489/cuaj.3896. ISSN 1920-1214.
- Kitajima K., Kaji Y., Fukabori Y., et al. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010, 31(3), 625-631. DOI: 10.1002/jmri.22075. ISSN 10531807.
- Klomp D.W.J., Scheenen T.W.J., Arteaga C.S., et al. Detection of fully refocused polyamine spins in prostate cancer at 7 T. *NMR in Biomedicine*. 2011, 24(3), 299-306. DOI: 10.1002/nbm.1592. ISSN 09523480.
- Kobus T., Wright A.J., Weiland E., et al. Metabolite ratios in 1H MR spectroscopic imaging of the prostate. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2015, 73(1), 1-12. DOI: 10.1002/mrm.25122. ISSN 07403194.
- Kurhanewicz J., Swanson M.G., Nelson S.J., et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2002, 16(4), 451-463. DOI: 10.1002/jmri.10172. ISSN 1053-1807.
- Kurhanewicz J., Vigneron D.B., Hricak H., et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0,24-0,7 cm³) spatial resolution. *Radiology*. 1996, 198(3), 795-805. DOI: 10.1148/radiology.198.3.8628874. ISSN 0033-8419.
- Le Bihan D. Apparent diffusion coefficient and beyond: What diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology*. 2013, 268(2), 318-322. DOI: 10.1148/radiol.13130420. ISSN 0033-8419.

- Le Bihan D., Breton E., Lallemand D., et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986, 161(2),401-407. DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909. ISSN 0033-8419.
- Lee H., Hwang S.I., Lee H.J., et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted imaging for prostate cancer: Peripheral zone versus transition zone. *PLoS One*. 2018, 13(6), e0199636. DOI: 10.1371/journal.pone.0199636. ISSN 1932-6203.
- Lowry M., Liney G.P., Turnbull L.W., et al. Quantification of citrate concentration in the prostate by proton magnetic resonance spectroscopy: zonal and age-related differences. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1996, 36(3), 352-358.
- Mananti G., Nezzo M., Chegai F., et al. DWI of prostate cancer: Optimal b-value in clinical practice. *Prostate Cancer*. 2014;2014:868269. DOI: 10.1155/2014/868269.
- Margolis D.J.A. Multiparametric MRI for localized prostate cancer: Lesion detection and staging. *BioMed Research International*. 2014, 2014, 1-11. DOI: 10.1155/2014/684127. ISSN 2314-6133.
- Mathew M.S., Oto A. MR imaging-guided focal therapies of prostate cancer. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2019, 27(1), 131-138. DOI: 10.1016/j.mric.2018.08.004. ISSN 10649689.
- Mathur S., O'Malley M.E., Ghai S., et al. Correlation of 3 T multiparametric prostate MRI using prostate imaging reporting and data system (PIRADS) version 2 with biopsy as reference standard. *Abdominal Radiology*. 2019, 44(1), 252-258. DOI: 10.1007/s00261-018-1696-8. ISSN 2366-004X.
- Mazaheri Y., Akin O., Hricak H., et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of prostate cancer: A review of current methods and applications. *World Journal of Radiology*. 2017, 9(12),416-425. DOI: 10.4329/wjr.v9.i12.416. ISSN 1949-8470.
- McNeal J.E. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981, 2(1), 35-49. DOI: 10.1002/pros.2990020105. ISSN 02704137.
- Mertan F.V., Greer M.D., Shih J.H., et al. Prospective evaluation of the prostate imaging reporting and data system version 2 for prostate cancer detection. *Journal of Urology*. 2016, 196(3), 690-696. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.057. ISSN 0022-5347.
- Mescher M., Merkle H., Kirsch J., et al, Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR in Biomedicine*. 1998, 11, 266-272.
- MestReNova, 2016. <http://mestrelab.com/software/>. Accessed 28 Apr 2016

- Naji L., Randhawa H., Sohani Z., et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Annals of family medicine*. 2018, 16(2), 149-154. DOI: 10.1370/afm.2205.
- Národní onkologický registr, Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2019. www.svod.cz
- Negendank W. Studies of human tumors by MRS: a review. *NMR in Biomedicine*. 1992, 5(5), 303-324.
- Nishida N., Yaho H., Nishida T., et al. Angiogenesis in cancer. *Vascular Health and Risk Management*. 2006, 2(3), 213-219. DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213. ISSN 1176-6344.
- Nordström T., Vickers A., Assel M., et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *European Urology*. 2015, 68(1), 139-146. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.010.
- Outwater E.K., Peterson R.O., Siegelman E.S., et al. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology*. 1994, 193(2), 333-339. DOI: 10.1148/radiology.193.2.7972739. ISSN 0033-8419.
- Padhani A.R., Liu G., Mu-Koh D., et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia*. 2009, 11(2), 102-125. DOI: 10.1593/neo.81328. ISSN 14765586.
- Park B.K., Kim B., Kim C.K., et al. Comparison of phased-array 3,0 T and endorectal 1,5 T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2007, 31(4):534-538. DOI: 10.1097/01.rct.0000250108.85799.e1. ISSN 0363-8715.
- Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N.P., et al. Combination of Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of Localized Prostate Cancer: A Multi-institutional Update. *Journal of the American Medical Association*. 1997, 277(18), 1445-1451.
- Pepe P, D'Urso D., Garufi A., et al. Multiparametric MRI apparent diffusion coefficient (ADC) accuracy in diagnosing clinically significant prostate cancer. *In Vivo*. 2017, 31(3), 415-418. DOI: 10.21873/invivo.11075. ISSN 17917549.
- Pereira F.P.A., Martins G., Figueiredo E., et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *American Journal of Roentgenology*. 2009, 193(4), 1030-1035. DOI: 10.2214/AJR.09.2522. ISSN 0361-803X.

- Phillips E.M., Kressel Y.H., Spritzer E.Ch., et al. Prostatic Disorders: MR Imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1987, 164(2), 386-392. DOI: 10.1148/radiology.164.2.2440074. ISSN 0033-8419.
- Polanec S., Helbich T.H., Bickel H., et al. Head-to-head comparison of PI-RADS v2 and PI-RADS v1. *European Journal of Radiology*. 2016, 85(6), 1125-1131. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.025. ISSN 0720048X.
- Pollack H.M. Imaging of the prostate gland. *European Urology*. 1991, 20(1), 50-58. DOI: 10.1159/000471747. ISSN 0302-2838.
- Prostate Imaging-Reporting and Data System version 2.1, American College of Radiology, 2019. www.acr.org
- Provencher S.W. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1993, 30(6), 672-679.
- R Core Team (2013). R; A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>
- R Core Team (2015). R; A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>
- R Core Team (2017). R; A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>
- Rastinhad A.R., Waingankar N., Turkbey B., et al. Comparison of multiparametric MRI scoring systems and the impact on cancer detection in patients undergoing MR US fusion guided prostate biopsies. *PLOS ONE*. 2015, 10(11). DOI: 10.1371/journal.pone.0143404. ISSN 1932-6203.
- Röthke M., Blondin D., Schlemmer H.P., et al. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Magnetom Flash*. 2013, 4, 30-38.
- Scheenen T.W.J., Gambarota G., Weiland E., et al. Optimal timing for in vivo 1H-MR spectroscopic imaging of the human prostate at 3T. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2005, 53(6), 1268-1274. DOI: 10.1002/mrm.20468. ISSN 0740-3194.
- Schoots I.G. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Translational Andrology and Urology*. 2018, 7(1), 70-82. DOI: 10.21037/tau.2017.12.31. ISSN 22234683.
- Semelka R.C. *Abdominal-Pelvic MRI. Vol.II*. New Jersey: John Wiley & Sons. 2010. ISBN 978-0-470-48775-4.

- Senczenko W., Bobek-Billewicz B., Rembak-Szynkiewicz J. Prostate 1H-MRS spectroscopy: comparison of 1,5 T endorectal three dimensional MRS vs. 3T MRS using a surface coil. *Polish Journal of Radiology*. 2008, 73(1), 7-15.
- Shah Z.K., Elias S.N., Abaza R., et al. Performance comparison of 1,5 T endorectal coil MRI with 3,0 T nonendorectal coil MRI in patients with prostate cancer. *Academic Radiology*. 2015, 22(4), 467-474. DOI: 10.1016/j.acra.2014.11.007. ISSN 10766332.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch., et al. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7th edn., Chichester: Willey-Blackwell, 2009. ISBN 978-80-904259-6-5.
- Somford M.D., Hamoen E.H., Fütterer J.J., et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *Journal of Urology*. 2013, 190(5), 1728-1734. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.021. ISSN 0022-5347.
- Sosna J., Pedrosa I., Dewolf W.C., et al. MR imaging of the prostate at 3 Tesla: Comparison of an external phased-array coil to imaging with an endorectal coil at 1,5 Tesla. *Academic Radiology*. 2004, 11(8), 857-862. DOI: 10.1016/j.acra.2004.04.013. ISSN 10766332.
- Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technigue in the evaluation of cellularity in gliomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1999, 9(1), 53-60.
- Surov A., Meyer H.J., Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017, 8(35). DOI: 10.18632/oncotarget.17752. ISSN 1949-2553.
- Taha Ali T.F., ElHariri M.A., Riad M.M. Diffusion-weighted MRI in prostatic lesions: Diagnostic performance of normalized ADC using normal peripheral prostatic zone as a reference. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018, 49(1), 239-244. DOI: 10.1016/j.ejrnm.2017.09.007. ISSN 0378603X.
- Turkbey B., Mani H, Shah V., et al. Multiparametric 3 T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *Journal of Urology*. 2011, 186(5), 1818-1824. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.013. ISSN 0022-5347.
- Van As N.J., De Souza N.M., Riches S.F., et al. A Study of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Men with Untreated Localised Prostate Cancer on Active

- Surveillance. *European Urology*. 2009, 56(6), 981-988. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.11.051. ISSN 03022838.
- Van der Graaf M., Schipper R.G., Oosterhof G.O., et al. Proton MR spectroscopy of prostatic tissue focused on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behaviour in prostate cancer. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2000, 10(3), 153-159.
- Van Hove A., Savoie P.H., Maurin C., et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World Journal of Urology*. 2014, 32(4), 847–858. DOI: 10.1007/s00345-014-1332-3. ISSN 0724-4983.
- Van Lin E.N., Fütterer J.J., Heijmink S.W., et al. IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006, 65(1), 291-303. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.046. ISSN 03603016.
- Vargas H.A., Akin O., Franiel T., et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*. 2011, 259(3), 775-784. DOI: 10.1148/radiol.11102066. ISSN 0033-8419.
- Vargas H.A., Wassberg C., Akin O., et al. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology*. 2012, 262(1), 26-42. DOI: 10.1148/radiol.11101996. ISSN 0033-8419.
- Vashi A.R., Oesterling J.E. Percent Free Prostate-Specific Antigen: Entering a New Era in the Detection of Prostate Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*. 1997, 72(4), 337-344. DOI: 10.4065/72.4.337. ISSN 00256196.
- Verma S., Rajesh A., Morales H., et al. Assessment of Aggressiveness of Prostate Cancer: Correlation of Apparent Diffusion Coefficient With Histologic Grade After Radical Prostatectomy. *American Journal of Roentgenology*. 2011, 196(2), 374-381. DOI: 10.2214/AJR.10.4441. ISSN 0361-803X.
- Vilanova J.C., Catalá V., Algaba F., et al. *Atlas of Multiparametric Prostate MRI*. Springer International Publishing, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-61786-2. ISBN 978-3-319-61785-5.
- Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., et al. PI-RADS prostate imaging-reporting and data system: 2015, version2. *European Urology*. 2016, 69(1), 16-40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052. ISSN 03022838.

- Weinreb J.C., Blume J.D., Coakley F.V., et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy-results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009, 251(1), 122-133. DOI: 10.1148/radiol.2511080409. ISSN 0033-8419.
- Weis J., Jorulf H., Bergman A., et al. MR spectroscopy of the human prostate using surface coil at 3 T: metabolite ratios, age-dependent effects, and diagnostic possibilities. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011, 34(6), 1277-1284. DOI: 10.1002/jmri.22746. ISSN 10531807.
- Weis J., Ortiz-Nieto F., Ahlström H., et al. MR Spectroscopy of the prostate at 3T: Measurements of relaxation times and quantification of prostate metabolites using water as an internal reference. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2013, 12(4), 289-296. DOI: 10.2463/mrms.2013-0017. ISSN 1347-3182.
- Westphalen A.C., Noworolski S.M., Harisinghani M., et al. High-Resolution 3-T Endorectal Prostate MRI: A Multireader Study of Radiologist Preference and Perceived Interpretive Quality of 2D and 3D T2-Weighted Fast Spin-Echo MR Images. *American Journal of Roentgenology*. 2016, 206(1), 86-91. DOI: 10.2214/AJR.14.14065. ISSN 0361-803X.
- Wu X., Reinikainen P., Vanhanen A., et al. Correlation between apparent diffusion coefficient value on diffusion-weighted MR imaging and Gleason score in prostate cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2017, 98(1), 63-71. DOI: 10.1016/j.diii.2016.08.009. ISSN 22115684.
- Yamauchi F. I., Penzkofer T., Fedorov A., et al. Prostate cancer discrimination in the peripheral zone with a reduced field-of-view T2-mapping MRI sequence. *Magnetic Resonance Imaging*. 2015, 33(5), 525-530. DOI: 10.1016/j.mri.2015.02.006. ISSN 0730725X.
- Zaichick V., Zaichick S. Age-related histological and zinc content changes in adult nonhyperplastic prostate gland. *AGE*. 2014, 36(1), 167-181. DOI: 10.1007/s11357-013-9561-8. ISSN 0161-9152.

Seznam publikací doktoranda

Publikace vzniklé v souvislosti s touto prací (řazeno sestupně od roku 2019)

a. publikace s IF

Ryznarová Z., Keller J., Záleský M., Zachoval R., Čapek V., Malíková H. Comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) version 1 and version 2 and combination with Apparent Diffusion Coefficient value as a predictor of biopsy outcome. *Neuroendocrinology Letters*. 2019, 40(1), 41-50; ISSN: 2354-4716; **IF: 0,754**

Dezortová M., Jírů F., Škoch A., Čapek V., **Ryznarová Z.**, Vik V., Hájek M. The aging effect on prostate metabolite concentrations measured by H1 MR spectroscopy. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine*. 2017, 30(1), 65-74; DOI 10.1007/s10334-016-0584-x; **IF: 1,832**

b. publikace bez IF

Ryznarová Z., Dezortová M., Jírů F., Vik V., Zachoval R., Hájek M. Comparison of 1.5 T and 3 T prostate MR examination using surface array coils in routine clinical practice. *Journal of Diagnostic Techniques and Biomedical Analysis*. 2018,7:2; DOI 10.4172/2469-5653.1000131; recenzováno

Přehled ostatních publikací

a. publikace s IF

Tylš F., Brunovský M., Sulcová K., Kohútová B., **Ryznarová Z.**, Kopeček M. Latent schizencephaly with psychotic phenotype or schizophrenia with schizencephaly? A case report and review of the literature. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2019, 50(1), 13-19; DOI 10.1177/1550059418781119; **IF: 1,807**

Hellebrandová L., Chlumský J., Vostatek P., Novák D., **Ryznarová Z.**, V. Bunc V. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction. *Physiological Research*. 2016, 65(3), 469-479; **IF: 1,324**

b. publikace bez IF

Kinštová M., Froněk J., **Ryznarová Z.** Spontánní ruptura renálního angiomyolipomu. *Česká Radiologie*. 2013, 67(3), 221-224.

Bárta J., **Ryznarová Z.**, Klézl P., Zátūra F., Adamová M., Kašpar M., Novák J. Postavení magnetické rezonance a magnetické rezonanční spektroskopie při detekci karcinomu prostaty. *Česká Urologie*. 2010,14(3), 186-196.

Ryznarová Z., Horák M., Dvořák J., Mašek M., Adamová M., Kašpar M. Význam magnetické rezonance v diagnostice karcinomu prostaty a první zkušenosti s využitím MR spektroskopie. *Česká Radiologie*. 2009, 63(1), 80-88.

Horák M., Bárta J., Andrýsková H., Kostrhunová K., Pleschingerová L., **Ryznarová Z.**, Kašpar M. Biopsie prsů se zaměřením cíle na magnetické rezonanci – první zkušenosti. *Česká Radiologie*. 2009, 63(1), 56-60.

Horák M., **Ryznarová Z.**, Komárek V., Weichet J. Pneumatosis Cystoides Coli. *Česká Radiologie*. 2009, 63(4), 310-314.

Horák M., **Ryznarová Z.**, Kašpar M., Matějovský Z., Mašek M., Adamová M., Dungal P. Hodnocení účinku chemoterapie u pacientů s osteosarkomem pomocí CT perfúze. *Česká Radiologie*. 2008, 62(3), 302-308.

Horák M., **Ryznarová Z.**, Kašpar M., Vašina T., Koutníková H. Ileus tenkého střeva způsobený polknutou pečkou. *Česká Radiologie*. 2008, 62(4), 366-369.

Ryznarová Z., Mašek M., Obenberger J. Oboustranná disekující osteochondróza laterálního kondylu femuru u pacientky s nail-patela syndromem. *Česká Radiologie*. 2007, 61(1), 63-67.

Přehled obrazové dokumentace v textu

Obrázek 1: Zonální anatomie prostaty.....	16
Obrázek 2: MR zobrazení normální prostaty v sekvenci T2 TSE.....	17
Obrázek 3: Tumor prostaty na MR skeneru 1,5 T v pravém laloku převážně v periferní zóně.	30
Obrázek 4: Tumor prostaty v periferní zóně v levém laloku.	37
Obrázek 5: Tumor prostaty v levém laloku v oblasti apexu.	38
Obrázek 6: Dickinsonovo schéma rozdělující prostatu na 27 oblastí.	39
Obrázek 7: Objemný tumor v periferní zóně prostaty v levém laloku a drobné ložisko tumoru v periferní zóně levého laloku – srovnání obou skenerů.	43

Přehled tabulek v textu

Tabulka 1: Vývoj incidence, mortality a prevalence karcinomu prostaty.	6
Tabulka 2. Rizikové skupiny pacientů dle D'Amica.....	20
Tabulka 3. TNM klasifikace nádorů prostaty 7. vydání 2009.	23
Tabulka 4: Diagnostické charakteristiky zařazených pacientů ve studii „Srovnání MR vyšetření prostaty na MR skeneru 1,5 T a 3 T“.	28
Tabulka 5: Relaxační T1 a T2 časy použité pro kalkulaci koncentrace metabolitů v prostatě zdravých dobrovolníků.	34
Tabulka 6: Pětistupňový skórovací systém pro obě PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) verze.....	40
Tabulka 7: Přesnost (accuracy) MR zobrazení při lokalizaci tumoru v prostatě.	45
Tabulka 8: Koncentrace metabolitů kalkulované na interpolované hodnoty získané z lineárního modelu se smíšenými efekty pro dobrovolníky ve věku 20 a 70 let.....	48
Tabulka 9: Koncentrace metabolitů v jednotkách mmo/kg. Interpolované hodnoty získané z LCModelu po všech korekcích (viz metodika).	49
Tabulka 10: Srovnání ROC analýzy pro obě klasifikace pomocí plochy pod křivkou (AUC) v závislosti na typu biopsie.	53
Tabulka 11: Srovnání senzitivity, specificity, negativní prediktivní hodnoty a pozitivní prediktivní hodnoty u PI-RADS V1 a V2 pro predikci karcinomu prostaty a klinicky signifikantního karcinomu prostaty.....	54
Tabulka 12: Přehled mezních hodnot ADC pro PCa udávaných v literatuře.	62

Přehled grafů v textu

Graf 1: Rozdíl mezi skupinami v senzitivitě pro predikci stádií tumoru.....	44
Graf 2: Rozdíl mezi skupinami ve specificitě pro predikci stádií tumoru.....	45
Graf 3: Srovnání použitých metod a skupin se zaměřením přesnost správného určení lokalizace tumoru v prostatě.	46
Graf 4: Rozdílná frekvence záchytu tumoru při MR navigované MR/TRUS fúzované biopsii a při systematické biopsii prostaty.	50
Graf 5: Frekvence záchytu tumoru v jednotlivých kategoriích 1-5 v klasifikaci PI-RADS V1 a V2.	51
Graf 6: ROC křivka pro PI-RADS V1 a PI-RADS V2 při predikci karcinomu prostaty.....	52
Graf 7: ROC křivka pro ADC a PSA denzitu u lézí PI-RADS kategorie 4.....	55

Přiložené publikované práce

Comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) version 1 and version 2 and combination with apparent diffusion coefficient as a predictor of biopsy outcome

Zuzana RYZNAROVÁ^{1,2}, Jiří KELLER^{1,3}, Miroslav ZÁLESKÝ^{4,5}, Roman ZACHOVAL^{4,5,6},
Václav ČAPEK⁷, Hana MALÍKOVÁ⁸

1 Department of Radiology, Na Homolce Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic. 2

2 Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

3 Department of Neurology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

4 Department of Urology, Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

5 Department of Urology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

6 Department of Urology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

7 National Institute of Mental Health, Prague, Czech Republic

8 Radiology Department, Third Faculty of Medicine, Charles University, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

Correspondence to: Zuzana Ryznarová
Na Homolce Hospital, Roentgenova 37/2, 150 30 Prague, Czech Republic
TEL.: +420 257 273 200; FAX: +420 257 272 604;
E-MAIL: zuzana.ryznarova@homolka.cz

Submitted: 2018-12-30 *Accepted:* 2019-03-03 *Published online:* 2019-04-22

Key words: prostate cancer; magnetic resonance; fusion biopsy

Neuroendocrinol Lett 2019; **40**(1):41–50 PMID: 31184822 NEL400119A05 ©2019 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

PURPOSE: The main aim of the study was to compare the diagnostic performance of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) versions 1 and 2 for detection of prostate carcinoma (PCa) and clinically significant prostate carcinoma (CSPCa). The second aim was to evaluate the potential benefit of adding the apparent diffusion coefficient (ADC) and prostate specific antigen (PSA) density to the standard evaluation protocol.

METHODS: A total of 167 consecutive patients with elevated PSA underwent magnetic resonance imaging. The images were evaluated prospectively using both versions of the PI-RADS and the results compared with 12-core template biopsy and magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were compared for each scoring system using DeLong's test. The area under the curve (AUC) was calculated for ADC and PSA density for lesions scored 4.

RESULTS: PI-RADS V2 had high discriminative ability for PCa prediction with an AUC of 0.824 (95% CI 0.763 to 0.885), compared to an AUC of 0.724 (95% CI 0.654 to 0.794) for PI-RADS V1 ($p = 0.0335$). ADC demonstrated a higher discriminative ability with an AUC of 0.702 (95% CI 0.548 to 0.856) in CSPCa prediction. Using the obtained ADC threshold of $828 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ improved specificity to 86.73% with a sensitivity of 60.38%.

CONCLUSION: PI-RADS version 2 exhibited significantly higher discriminative ability for PCa and CSPCa detection compared to PI-RADS version 1. Using the ADC can improve the tumor predictability of PI-RADS version 2 in lesions scored 4.

Abbreviations:

PI-RADS	- Prostate Imaging Reporting and Data System
V1, V2	- version 1, version 2
Pca	- prostate carcinoma
CSPCa	- clinically significant prostate carcinoma
ADC	- apparent diffusion coefficient
PSA	- prostate specific antigen
ROC	- receiver-operating characteristic
AUC	- area under the curve
Mp-MRI	- multiparametric magnetic resonance imaging
T2WI	- T2-weighted imaging
DCE	- dynamic contrast-enhanced imaging
MRS	- magnetic resonance spectroscopy
ESUR	- European Society of Urogenital Radiology
BHP	- benign prostate hyperplasia
MR/TRUS	- magnetic resonance/transrectal ultrasound
T1WI	- T1-weighted imaging
NPV	- negative predictive value
PPV	- positive predictive value

INTRODUCTION

Multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI) has become a standard technique for detecting prostate carcinoma and local cancer staging (Turkbey *et al.* 2011; Abd-Alazeez *et al.* 2014; Margolis, 2014). Mp-MRI combines morphologic T2-weighted imaging (T2WI) with at least two functional techniques, such as diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC), dynamic contrast-enhanced imaging (DCE), and magnetic resonance spectroscopy (MRS).

In 2012, the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) published guidelines for structured magnetic resonance imaging (MRI) reporting of suspicious lesions, the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), defining acquisition protocols for both 1.5T and 3T MRI scanners and score criteria using a 5-point scale based on T2WI, DWI, DCE, and MRS (Barentsz *et al.* 2012). For routine clinical work, the total PI-RADS score is recommended, defined as the sum of the score of each used technique (Röthke *et al.* 2013).

In 2015, the first standard PI-RADS system (PI-RADS V1) was modified. The new PI-RADS, version 2 (PI-RADS V2), was developed in conjunction with the American College of Radiology and ESUR (Weinreb *et al.* 2015). The new scoring system was simplified for easier clinical use. Though DWI become decisive for evaluating lesions in peripheral zone, T2WI become the most important sequence in transition zone. DCE plays only a secondary role for lesions in peripheral zone, and MRS is not even a recommended sequence in the standard prostate mp-MRI protocol (Barentsz *et al.* 2016; Weinreb *et al.* 2016).

DWI is a routine technique that reflects the microscopic random motion of water molecules within a tissue. The motion can be quantified by the ADC (Le Bihan *et al.* 1986). Calculated map images display the ADC values of each voxel in an image calculated based on two or more b-values and a monoexponential model

of signal decay with increasing b-value (Weinreb *et al.* 2016). ADC values inversely correlate with histological grade and are useful in differentiating between benign and malignant tissue (Verma *et al.* 2011; Hambrock *et al.* 2011).

Prostate specific antigen (PSA) is a serine protease produced by epithelial prostatic cells with the function of liquefying seminal coagulum (Pérez-Ibave *et al.* 2018). PSA is used as a biomarker in the diagnosis and screening of prostate cancer. Isolated PSA has not demonstrated a sufficient sensitivity and specificity to be useful in routine examination of the prostate (Benson *et al.* 1992). However, PSA density can be useful for distinguishing benign prostate hyperplasia (BHP) and prostate cancer (Pca). PSA density is calculated as a ratio of the absolute PSA and the prostate volume (Benson *et al.* 1992) and has been described as a useful factor for suggesting clinically significant prostate cancer and the aggressiveness of prostate cancer (Corcoran *et al.* 2011).

We hypothesized that the diagnostic performance of PI-RADS V2 for the detection of both clinically significant prostate cancer (CSPCa) and Pca would be better than the older classification system, PI-RADS V1. Therefore, the aim of our study was to compare the diagnostic performance of PI-RADS versions 1 and 2 in the detection of Pca and CSPCa. The second aim was to evaluate the benefit of the ADC and PSA density when these parameters were added to the standard evaluation.

METHODSPatient selection

In this prospective study, a total of 167 consecutive patients with elevated PSA underwent mp-MRI before biopsy between February 2015 and July 2016. We enrolled patients with elevated PSA with or without previous negative biopsy. Exclusion criteria included contraindicated MRI, inability to have an endorectal coil placed, and contraindicated gadolinium-based contrast agents. The mean patient age was 62.92 ± 7.0 years [range 45 – 80 years, median 63 (58 – 68) years]. The mean PSA level was 8.82 ± 7.9 ng/ml [range 0.53 – 72.50 ng/ml, median 6.87 (4.69 – 9.95) ng/ml], and the mean PSA density 0.16 ± 0.2 ng/ml/ml [range 0.01 – 1.20 ng/ml/ml, median 0.12 (0.07 – 0.18) ng/ml/ml]. Each patient underwent magnetic resonance/transrectal ultrasound (MR/TRUS) for suspicious lesions and standard 12-core biopsy (template biopsy). The interval between mp-MRI and biopsy was 1 – 4 weeks.

The study was approved by the hospital ethics committee. Informed consent for the study, including MRI examination and prostate biopsy, was obtained from all patients.

MRI technique

The mp-MRI examinations were performed on a 1.5T MR scanner (Signa HDxT GE; General Electric, Mil-

Tab. 1. Technical parameters of used sequences

Sequence	Plane	TR/TE (ms)	Slice (mm)	Gap (mm)	Matrix (mm)	FOV (mm)	b-value (s/mm ²)
T2 tse	ax	3000/120	3	0	384x288	170	N/A
	cor	3000/120	3	0.3	252x224	170	N/A
	sag	3000/120	3	0	284x288	170	N/A
T1 tse	ax	560/11.5	5	0.5	352x256	280	N/A
DWI	ax	6000/93.6	4	0	128x128	160	0, 1500
T1 gre 3D (lava)	ax	4.4/2.1	4	0	320x192	310	N/A
T2 3D (cube)	ax	2000/92.7	2	0	256x256	270	N/A

TSE – turbo spin echo; DWI – diffusion weighted imaging; GRE – gradient echo; TR – time to repeat; TE – time to echo; FOV – field of view; N/A – not applicable

waukee, USA) with endorectal coil (Medrad, Pittsburgh, USA) and 8-channel body array coil (General Electric, Milwaukee, USA). Patients were asked to empty their rectum before the examination by using glycerin suppositories the morning before the examination. All patients were examined using the standard protocol, which included multiplanar T2WI sequences (in axial, coronal, and sagittal planes) and axial DWI of the prostate with b values of 0 and 1500 s/mm² using the endorectal coil. ADC maps were reconstructed for qualitative and quantitative assessment of DWI using standard GE software, the AW 4.5 Workstation (General Electric, Milwaukee, USA). T1-weighted imaging (T1WI) in the axial plane covering the whole pelvis were performed with a body array coil for evaluation of pelvic lymphadenopathy. DCE images were obtained using a fast three-dimensional T1W spoiled gradient echo in the same plane as the T2WI; the 3D volume covered the entire prostate. DCE images were acquired before, during, and after fast injection of a bolus of paramagnetic contrast medium, gadobutrol, at a dose 0.1 mmol/kg with a flow of 2.0 ml/s, followed by a 20 ml saline flush with a power injector (Medrad, Pittsburgh, USA). The images were acquired every 13 s for 4 min 30 s. Perfusion curves were generated using the commercial software on the GE AW 4.5 Workstation and evaluated using the PI-RADS V1 classification. The parameters of the sequences are provided in Table 1.

MRI evaluation

All MRI were evaluated prospectively by consensus by two radiologists with 4 and 10 years of experience with prostate MRI. MRI examinations were reported according to the PI-RADS V1 and PI-RADS V2 (Figure 1). In PI-RADS V1, each T2WI, DWI, and DCE sequence was scored separately on a 5-point scale (Barentsz *et al.* 2012). To obtain the overall PI-RADS score, we used R othke's algorithm using a sum of scores of sequences (R othke *et al.* 2013). To report the localization of lesions, the standardized MRI reporting scheme presented by Dickinson with 27 areas within the prostate was used (Dickinson *et al.* 2011). The lesion with the highest PI-RADS score was reported as a target lesion. Next, we evaluated the lesions according to PI-RADS V2, which is based on the dominant sequences. The transition and peripheral zones were evaluated separately according to PI-RADS V2 guidelines (Barentsz *et al.* 2016). For the peripheral zone, the dominant sequence is DWI, whereas the dominant sequence for the transition zone is T2WI. A 5-point assessment scale was used. The lesion with the highest score was reported as a target lesion in the same reporting scheme with 27 regions (Dickinson *et al.* 2011). Both PI-RADS versions used the same 5-point assessment scale (Table 2).

ADCs were measured in each voxel of the target lesion with the highest PI-RADS score. The lowest ADC value in the lesion was used for statistical analysis.

Tab. 2. The 5-point assessment scale used for the final score is similar for both Prostate Imaging Reporting and Data System classifications (R othke *et al.* 2013, Barentsz *et al.* 2016)

PI-RADS	Definition for PI-RADS V1	Definition for PI-RADS V2
1	Most probably benign	Very low - CSPCa is highly unlikely to be present
2	Probably benign	Low - CSPCa is unlikely to be present
3	Indeterminate	Intermediate - the presence of CSPCa is equivocal
4	Probably malignant	High - CSPCa is likely to be present
5	Highly suspicious of malignancy	Very high - CSPCa is highly likely to be present

CSPCa – clinically significant prostate cancer; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System; V1 – version 1; V2 – version 2

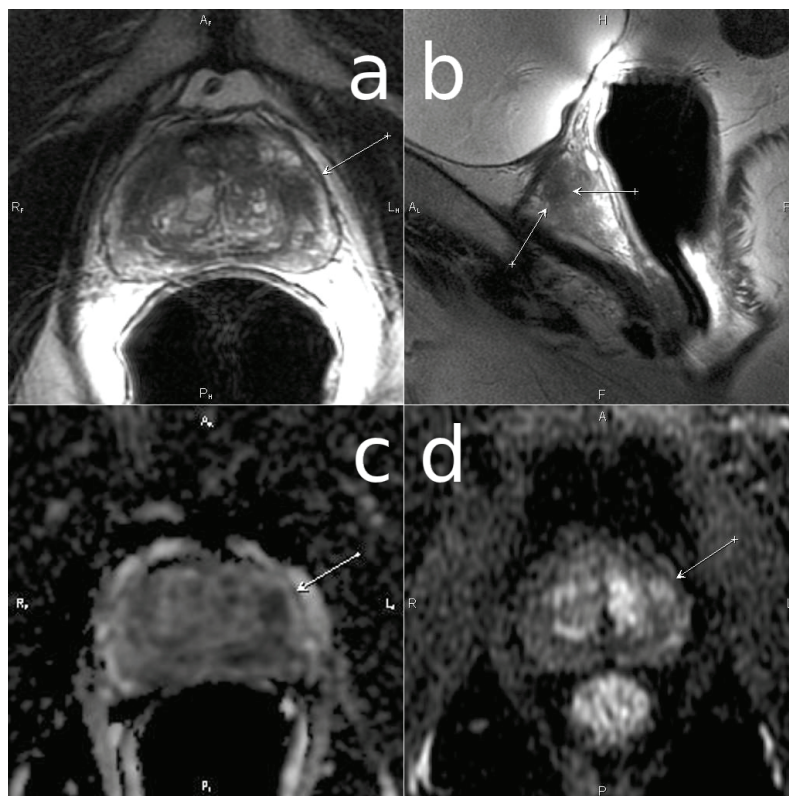


Fig. 1. Mp-MRI performed in a 68-year-old patient with elevated prostate specific antigen. A focal hypointense area in the peripheral zone of the left prostate lobe was present on T2-weighted images in axial (A) and sagittal (B) planes; corresponding diffusion-weighted axial images (C) demonstrated focal restriction of diffusion; dynamic contrast enhancement (D) showed early focal enhancement. The lesion was scored differently in both classifications, score 4 in PI-RADS V1 and score 5 in PI-RADS V2. Clinically significant prostate cancer was confirmed histologically. PI-RADS V1 and V2 - Prostate Imaging Reporting and Data System version 1 and 2; Mp-MRI - multiparametric magnetic resonance imaging

Prostate biopsy technique

Within 4 weeks after MRI, all patients underwent prostate biopsy, which consisted of targeting MR/TRUS fusion biopsy to obtain one to four samples from the suspected lesion and a subsequent systematic template biopsy (12-core biopsy). The biopsy was performed by two experienced urologists using an ultrasound system (Toshiba Applio 500 with fusion unit SmartFusion). Tumors were identified on 2D T2WI and ADC maps, and then on 3D T2WI, which were used for MR/TRUS fusion guided biopsy. All cores were separately labeled according to their location and the biopsy scheme. Pathological biopsy evaluations were performed by an experienced pathologist blinded to MRI results. The tumor detection rate and overall sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) were calculated according to the results of the MR/TRUS fusion biopsy combined with 12-core template biopsy.

According to Epstein criteria, clinically insignificant prostate cancer is defined as the presence of cancer with Gleason score 6, less than three positive biopsy cores, and < 50% prostate cancer in a biopsy core (Epstein *et al.* 1994). This definition was used for the CSPCa,

which was defined as a cancer with Gleason score > 6, more than two positive biopsy cores, and > 50% prostate cancer in one biopsy core.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed to assess the relationship between PI-RADS V1 and PI-RADS V2 scores and the histopathological results of 12-core template biopsy, MR/TRUS fusion biopsy, and both biopsies together. For each PI-RADS score, we calculated the cancer detection rates for tumor and clinically significant carcinoma. NPV, PPV, sensitivity, and specificity were calculated for each score for both reporting systems. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were compared for each PI-RADS using DeLong's test. Areas under the curve (AUCs) obtained in the ROC analysis for ADC and PSA density were calculated together for all scores and separately for scores of 3 and 4. A Spearman rank-order correlation test was utilized to evaluate the association between Gleason score and overall PI-RADS V1 and PI-RADS V2 scores between ADC and Gleason scores. Analyses were performed using R

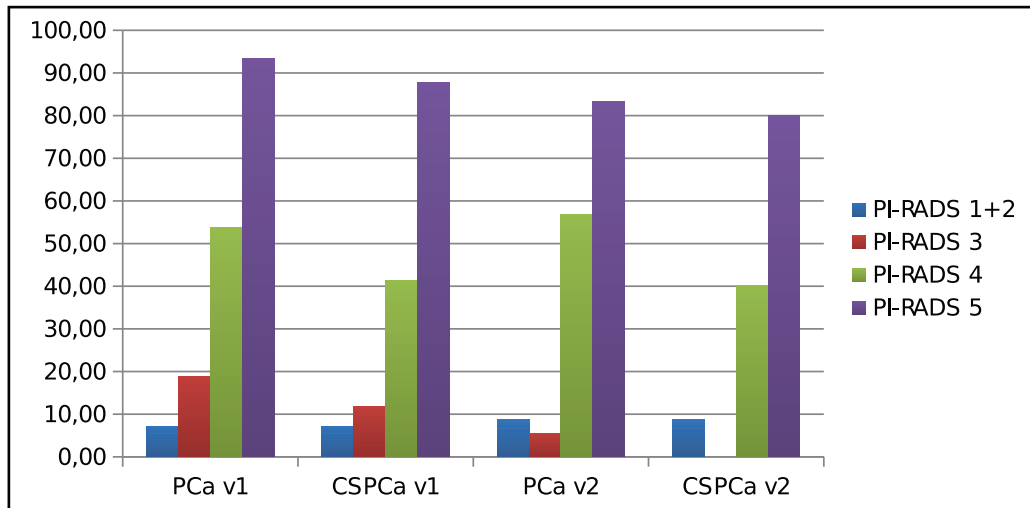


Fig. 2. Prostate cancer and clinically significant prostate cancer detection rates in Prostate Imaging Reporting and Data System versions 1 and 2
 PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System; PCa V1 – prostate cancer evaluated in PI-RADS version 1; CSPCa V1 – clinically significant prostate cancer evaluated in PI-RADS version 1; PCa V2 – prostate cancer evaluated in PI-RADS version 2; CSPCa V2 – clinically significant prostate cancer evaluated in PI-RADS version 2

statistical package, version 3.4.2 (R Core Team, 2017). P -value < 0.05 was considered as significant.

RESULTS

Results of biopsy

Among a total 167 patients who underwent MR/TRUS fusion biopsy combined with 12-core template biopsy, PCa was histologically proven in 65 (38.92%) and CSPCa histologically detected in 52 (31.13%). The cancer detection rate was 34.73% (58/167) for PCa and 26.95% (45/167) for CSPCa diagnosed by MR/TRUS fusion biopsy, and 26.95% (45/167) for PCa and 23.35% (39/167) for CSPCa diagnosed by 12-core template biopsy. The cancer detection rates are given in Figure 2.

Results of MRI evaluation

Using PI-RADS V1, a total of 103 patients were scored as category 4 or 5 with high suspicion of cancer. Among these patients, PCa was histologically proven in 58 (56%) and CSPCa in 47 (46%). Using PI-RADS V2, 97 patients were scored as category 4 or 5, with PCa histologically confirmed in 63 (65%) and CSPCa in 51 (53%).

PI-RADS V2 demonstrated high discriminative ability in prostate cancer detection (prediction) with an AUC of 0.824 (95% CI 0.763 to 0.885), which was significantly higher ($p = 0.0335$) than the AUC of PI-RADS V1 0.724 (95% CI 0.654 to 0.794) in the ROC analysis (Figure 3). Similar results were obtained for CSPCa, with an AUC of 0.819 (95% CI 0.754 to 0.886) with PI-RADS V2.

Results of the ROC analysis for PCa and CSPCa prediction when the reference standard was 12-core template biopsy, MR/TRUS fusion biopsy, and both biopsies together are given in Table 3.

Details on the sensitivity, specificity, NPV, and PPV are given in Table 4.

The NPV for a score of 1 and 2 (considered probably benign) was high for both scoring systems. An overall assessment score of 5 (higher suspicion of malignancy) had a high specificity and PPV for the presence of prostate carcinoma for both PI-RADS V1 and V2. Comparing both scoring systems revealed a high NPV for both

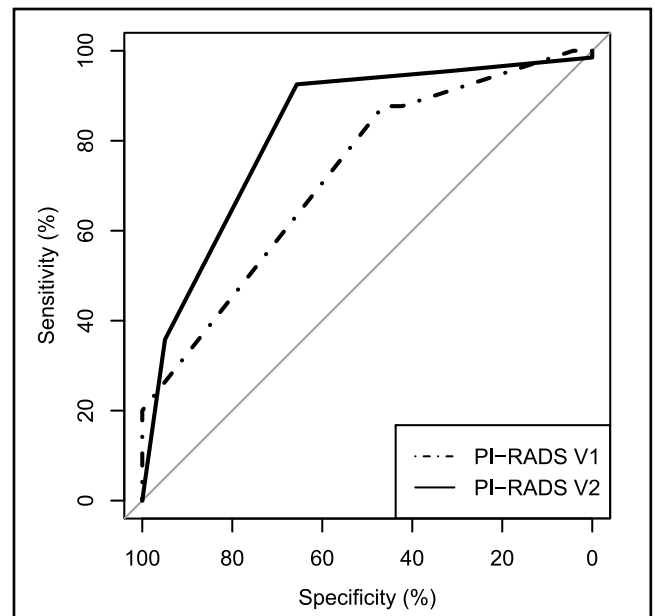


Fig. 3. Receiver-operating characteristic curve demonstrates that Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 has better discriminative ability for prostate cancer detection than version 1
 The gray line is the reference line. PI-RADS V1 – Prostate Imaging Reporting and Data System version 1; PI-RADS V2 – Prostate Imaging Reporting and Data System version 2

Tab. 3. Areas under the curve of the receiver-operating characteristic analysis for prostate cancer and clinically significant prostate cancer when the histopathological results were compared to 12-core template biopsy, magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy, and both biopsies together

PCa	MR/TRUS fusion biopsy	12-core template biopsy	MR/TRUS fusion biopsy and 12-core biopsy
AUC for PI-RADS V1 (95% CI)	0.722 (0.649 – 0.795)	0.721 (0.649 – 0.792)	0.724 (0.654 – 0.794)
AUC for PI-RADS V2 (95% CI)	0.831 (0.774 – 0.887)	0.793 (0.727 – 0.859)	0.824 (0.763 – 0.885)
<i>p</i> -value	0.0109	0.2121	0.0335
CSPCA			
AUC for PI-RADS V1 (95% CI)	0.721 (0.646 – 0.796)	0.705 (0.627 – 0.784)	0.725 (0.654 – 0.797)
AUC for PI-RADS V2 (95% CI)	0.832 (0.776 – 0.888)	0.777 (0.704 – 0.852)	0.820 (0.754 – 0.885)
<i>p</i> -value	0.0128	0.1130	0.0150

AUC – area under the curve; PCa – prostate cancer; CSPCA – clinically significant prostate cancer; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System; V1 – version 1; V2 – version 2; CI – contingent interval

scoring systems, though PI-RADS V2 had better NPV for CSPCa detection with a score of 5. PI-RADS V1 had a better PPV for CSPCa detection for each score (Figure 4). Nevertheless, in ROC analysis, for both PCa and CSPCa, prediction was better using PI-RADS V2 than PI-RADS V1 ($p = 0.0335$ and $p = 0.0150$).

While reliable results for PCa detection were obtained for scores 1, 2 and 5, we received less reliable results for scores 3 and 4. To increase the low specificity obtained for scores of 3 and 4, two additional factors were tested that may help increase the specificity: PSA density and minimum ADC in the prostate. The ROC curve had an AUC of 0.567 (95% CI 0.415 to 0.719) for PSA density as a predictor of CSPCa detection. The

ADC had a greater ability to discriminate, with an AUC of 0.702 (95% CI 0.548 to 0.856) for CSPCa detection, but the difference was not significant with $p = 0.241$, (Figure 5). Using the ROC analysis of ADC as a predictor of CSPCa, the ADC threshold for a specificity of 80% was calculated. For lesions scored 4 and a specificity of 80%, the ADC threshold was $828 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ for both PI-RADS V1 and V2. Because the same value was obtained for both scoring systems, this ADC was used as a threshold for all patients, which improved the overall specificity to 86.73% with a sensitivity of 60.38%. The reference standard for lesions scored 3 and 4 was MR/TRUS fusion guided biopsy histopathology results.

Tab. 4. Diagnostic performance of Prostate Imaging Reporting and Data System versions 1 and 2 for prostate cancer and clinically significant prostate cancer

Scores	PCa				CSPCa			
	Sensitivity %	Specificity %	NPV %	PPV %	Sensitivity %	Specificity %	NPV %	PPV %
PI-RADS V1								
1+2	2.94	72.34	50.75	7.14	3.70	75.93	61.19	7.14
3	11.76	68.09	51.61	21.05	9.63	69.44	60.48	13.16
4	64.71	59.57	70.00	53.66	62.96	55.56	75.00	41.46
5	20.59	100.00	63.51	100.00	24.07	99.07	72.30	92.86
PI-RADS V2								
1+2	4.48	68.69	51.52	8.82	5.66	72.57	62.12	8.82
3	2.30	65.66	50.00	5.56	0.00	68.14	59.23	0.00
4	56.72	70.71	70.71	56.72	50.94	64.60	73.74	40.30
5	35.82	94.95	68.61	82.76	43.40	94.69	78.10	79.31

NPV – negative predictive value; PPV – positive predictive value; PCa – prostate cancer; CSPCa – clinically significant prostate cancer; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System; V1 – version 1; V2 – version 2

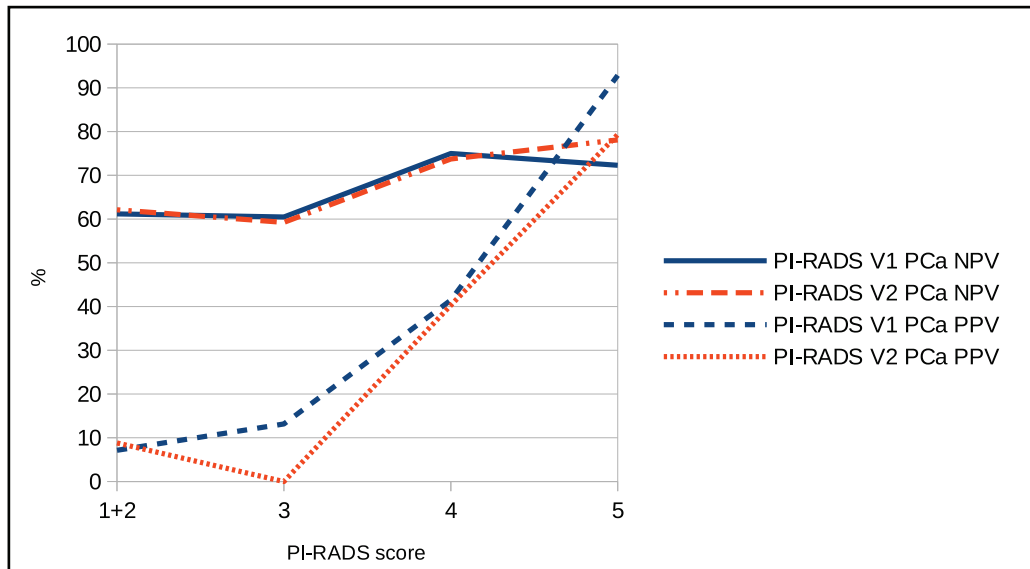


Fig. 4. Comparison of the positive predictive values and negative predictive values in Prostate Imaging Reporting and Data System versions 1 and 2
PI-RADS V1 – Prostate Imaging Reporting and Data System version 1; PI-RADS V2 – Prostate Imaging Reporting and Data System version 2; PCa – prostate cancer; PPV – positive predictive values; NPV – negative predictive values

Spearman's rank-order correlation revealed an inverse correlation between ADC and Gleason score (Spearman's correlation coefficient $\rho = -0.254$, $p = 0.043$).

Spearman's rank-order correlation revealed a better positive correlation between PI-RADS V1 and Gleason score (Spearman's correlation coefficient $\rho = 0.331$, $p = 0.009$) than between PI-RADS V2 and Gleason score (Spearman's correlation coefficient $\rho = 0.263$, $p = 0.036$).

DISCUSSION

The main aim of our study was to compare the diagnostic performance of PI-RADS V1 and PI-RADS V2 for the detection of PCa and CSpCa. We found that both scoring systems have high discriminative ability for predicting PCa and CSpCa, but PI-RADS V2 had significantly higher discriminative ability for both. Similar results were reported by Kasel-Siebert and Feng (Kasel-Siebert *et al.* 2016; Feng *et al.* 2016). In addition, some studies comparing PI-RADS V1 and 2 have shown that PI-RADS V2 is more effective for tumor detection in the transition zone (Feng *et al.*, 2016; Polanec *et al.* 2016). However, some studies have reported better diagnostic performance of PI-RADS V1. Visschere and Auer reported a large discriminative ability in tumor prediction in two retrospective studies (De Visschere *et al.* 2016; Auer *et al.* 2016).

Both PI-RADS V1 and V2 demonstrated a high NPV for scores of 1 and 2 for PCa and CSpCa detection and a high PPV with specificity for a score of 5 for both PCa and CSpCa detection, which is in agreement with previous studies (De Visschere *et al.* 2016; Rastinehad *et al.* 2015).

We found a better PPV for each score for CSpCa detection when PI-RADS V1 was used. In contrast, a higher NPV of CSpCa prediction was obtained when scored with the PI-RADS V2 for scores 5. One reason for this discrepancy could be in the different approaches of the two systems. In PI-RADS V1, multi-

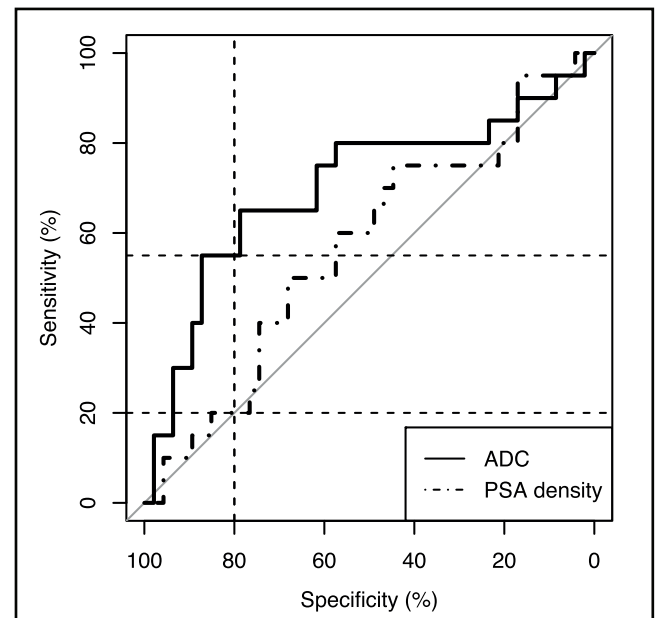


Fig. 5. Receiver-operating characteristic curve demonstrating different diagnostic performance of the apparent diffusion coefficient and prostate specific antigen density in lesions scored 4 by Prostate Imaging Reporting and Data System version 2
Dotted lines indicate the 80% specificity thresholds. The gray line is the reference line. ADC – apparent diffusion coefficient; PSA density – prostate specific antigen density

ple parameters are used together, such as T2WI, DWI, ADC maps, and DCE (sum of scores is used to prove the presence of the tumor), whereas PI-RADS V2 uses only one dominant sequence capable of excluding the presence of the tumor.

Both scoring systems had the highest PCa and CSPCa detection rates for scores of 5 (80% – 93%), whereas for scores of 3 and 4 the cancer detection rates were low. Our results are similar to those reported by Mertan and Mathur in smaller groups of patients (Mertan *et al.* 2016; Mathur *et al.* 2016).

Our data show a high false-positive rate for PCa and CSPCa of category 3 and 4 in both scoring systems. Therefore, we tested additional tumor predicting factors, such as the ADC and PSA density. The calculated ADC and PSA density were used for categories 3 and 4 in a separate, retrospective statistical evaluation. When PSA density was used as an additional factor in lesions scored 4, this parameter had a smaller effect on tumor predictability. In contrast, Jordan *et al.* demonstrated an improved performance of PI-RADS V2 when it was combined with PSA density (Jordan *et al.* 2017). One reason for our results could be the greater number of higher Gleason scores for lesions scored 4 in our study. A strong correlation exists between Gleason score and PSA density in well/intermediate-differentiated tumors; they produce high amounts of PSA per unit volume of cancer, whereas high grade tumors produce less PSA per unit volume (Corcoran *et al.* 2011). ADCs in the same settings improved the CSPCa specificity of both scoring systems in lesions scored 4. However, the difference in tumor predictability when the ADC and PSA density were used as additional parameters in lesions scored 4 was not significant. The potential benefit of incorporating ADCs in PI-RADS V2 was described recently (Jordan *et al.* 2018).

Our data demonstrated a negative correlation between the ADC and Gleason score in PCa, which is consistent with other studies reported that the ADC is a useful factor in differentiation between high risk, intermediate risk, and low risk tumors (Verma *et al.* 2011; Vargas *et al.* 2011; Dias *et al.* 2016; Kim *et al.* 2016). The decrease in ADC in high grade tumors was explained by the increased cellularity in high risk tumors (Chen *et al.* 2013; Surov *et al.* 2017). The best cutoff value for the ADC obtained in our study was $828 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, which is similar to the cutoff reported by Kim, who found the best ADC cutoff for identifying prostate cancer to be $830 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Kim *et al.* 2016). Using this ADC threshold in lesions scored 4 could lead to a decreased number of false positive lesions. Our results are in line with the recommendation of PI-RADS V2 to use a threshold of $750 \times 10^{-6} - 900 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Weinreb *et al.* 2016). Calculating the same parameters for lesions scored 3 was inconclusive due to a small number of such patients with PCa in our study.

While comparing the PI-RADS classifications, our experience was consistent with results in the literature. We found the PI-RADS V2 classification to be easier and faster for daily radiology practice. The inter-observer agreement for malignant lesions has been reported to be better with PI-RADS V2 than PI-RADS V1, and the time needed for PI-RADS V2 scoring is significantly shorter (Tewes *et al.* 2016). Becker reported similar inter-reader agreement in PI-RADS V2 and V1 at comparable diagnostic performance (Becker *et al.* 2017). Thus, DCE in PI-RADS V2 became a second sequence in the evaluation of lesions in peripheral zone, it may lead to decreasing of the number of contrast media injections.

This study has some limitations. First, we used TRUS biopsy as the standard instead of the whole-mount pathology section. However, all MRI results were compared with both MR/TRUS fusion biopsy and systematic template biopsy to minimize the potential to miss the cancer. Another limiting factor is the small number of positive lesions scored 3 in both PI-RADS versions. Another limitation could be the use of absolute ADC values, given their high variability when acquired from different MRI scanners. Several studies have reported significant variability in ADCs described in different body tissues depending on coil system, vendors, field inhomogeneity, field strengths, and differences in the design of the DWI sequences (Sasaki *et al.* 2008; Kivrak *et al.* 2013). Finally, we did not compare the inter-reader variability of PI-RADS V1 and PI-RADS V2 in this study. All MR images were evaluated by the consensus of two experienced radiologists. However, several studies have shown very good inter-reader reliability of PI-RADS V2 (Kasel-Seibert *et al.* 2016; Tewes *et al.* 2016). An advantage of this study is the prospective design. Other advantages are the sufficient number of included patients and the use of both MR/TRUS fusion biopsy and systematic template biopsy for histological analysis.

CONCLUSION

PI-RADS V2 demonstrated significantly higher discriminative ability for PCa and CSPCa detection compared to the previous scoring system, PI-RADS V1. Detecting the minimum ADC in the lesion $< 828 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ increases the probability of detecting prostate carcinoma. Using the ADC as an additional parameter in lesions scored 4 with PI-RADS V2 could improve tumor predictability.

FUNDING

This study was supported by the Agency for Healthcare Research of the Czech Ministry of Health, (project number 15-27047A) and by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (NHH, 00023884).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

ETHICAL APPROVAL

The study was approved by the hospital ethics committee.

INFORMED CONSENT

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

- 1 Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, et al (2014). The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level – Can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urol Oncol*. **32**(1): 45e17-45e22.
- 2 Auer T, Edlinger M, Bektic J, Nagele U, Herrmann T, Schäfer G, et al (2016). Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World J Urol*. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1920-5>.
- 3 Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villiers G, et al (2012). ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. **22**: 746-757.
- 4 Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany MC, Shtern F, et al (2016). Synopsis of the PI-RADS v2 guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use. *Eur Urol*. **69**: 41-49.
- 5 Becker AS, Cornelius A, Reiner CS, Stocker D, Ulbrich EJ, Barth BK, et al (2017). Direct comparison of PI-RADS version 2 and version 1 regarding interreader agreement and diagnostic accuracy for the detection of clinically significant prostate cancer. *Eur J Radiol*. **94**: 58-63.
- 6 Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al (1992). Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. **147**: 815-16.
- 7 Chen L, Liu M, Bao J, Xia Y, Zhang J, Zhang L, et al (2013). The correlation between apparent diffusion coefficient and tumor cellularity in patients: a meta-analysis. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079008>.
- 8 Corcoran NM, Casey RG, Hong MKH, Pedersen J, Connolly S, Peters J, et al (2011). The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU Int*. **110**: 36-42.
- 9 De Visschere P, Pattyn E, Ost P, Claeys T, Lumen N, Villeirs G (2016). Comparison of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) version 1 and 2 in a cohort of 245 patients with histopathological reference and long-term follow-up. *J Belg Soc Radiol*. **100**(1): 1-10.
- 10 Dias JL, Pina JM, Costa NV, Carmo S, Leal C, Bilhim T, et al (2016). The utility of apparent diffusion coefficient values in the risk stratification of prostate cancer using a 1.5T magnetic resonance imaging without endorectal coil. *Acta Urol Port*. **33**(3): 81-86.
- 11 Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al (2011). Magnetic resonance imaging for the detection, localisation and characterisation of prostate cancer: recommendation from a European consensus meeting. *Eur Urol*. **59**: 477-494.
- 12 Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB (1994). Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. **271**(5): 368-374.
- 13 Feng ZY, Wang L, Min XD, Wang SG, Wang GP, Cai J (2016). Prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: prostate imaging reporting and data system version 1 versus version 2. *Chin Med J*. **129**(20): 2451-2459.
- 14 Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CHA, et al (2011). Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0 T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiol*. **259**(2): 453-461.
- 15 Jordan EJ, Fiske Ch, Zagoria RJ, Westphalen AC (2017). Evaluating the performance of PI-RADS v2 in the non-academic setting. *Abdom Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1169-5>.
- 16 Jordan JE, Fiske Ch, Zagoria RJ, Westphalen AC (2018). PI-RADS v2 and ADC values: is there room for improvement? *Abdom Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1557-5>.
- 17 Kasel-Seibert M, Lehmann T, Aschenbach R, Guettler FV, Abubrig M, Grimm MO, et al (2016). Assessment of PI-RADS v2 for the detection of prostate cancer. *Eur J Radiol*. **85**: 726-731.
- 18 Kim TH, Kim ChK, Park BK, Jeon HG, Jeong BCH, Seo SII, et al (2016). Relationship between Gleason score and apparent diffusion coefficients of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer patients. *Can Urol Assoc J*. **10**(11-12): E377-E382.
- 19 Kivrak AS, Paksoy Y, Erol C, Koplay M, Özbek S, Kara F (2013). Comparison of apparent diffusion coefficient values among different MRI platforms: a multicenter phantom study. *Diagn Interv Radiol*. **19**: 433-437.
- 20 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiol*. **161**: 401-407.
- 21 Margolis DJA (2014). Multiparametric MRI for localized prostate cancer: lesion detection and staging. *BioMed Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2014/684127>.
- 22 Mathur S, O'Malley ME, Ghai S, Jhaveri K, Sreeharsha B, Margolis M, et al (2018). Correlation of 3T multiparametric prostate MRI using prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) version 2 with biopsy as reference standard. *Abdom Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1696-8>.
- 23 Mertan FV, Greer MD, Shih JH, George AK, Kongnyuy M, Muthigi A, et al (2016). Prospective evaluation of the prostate imaging reporting and data system version 2 for prostate cancer detection. *J Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.04.057>.
- 24 Pérez-Ibave DC, Burciaga-Flores CH, Elizondo-Riojas MA (2018). Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review. *Cancer Epidemiol*. **54**: 48-55.
- 25 Polanec S, Helbich TH, Bickel H, Pinker-Domenig K, Georg D, Shariat SF, et al (2016). Head-to-head comparison of PI-RADS v2 and PI-RADS v1. *Eur J Radiol*. **85**: 1125-1131.
- 26 R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. www.R-project.org.
- 27 Rastinehad AR, Waingankar N, Turkbey B, Yaskiv O, Sonstegard AM, Fakhoury M, et al (2015). Comparison of multiparametric MRI scoring systems and the impact on cancer detection in patients undergoing MR US fusion guided prostate biopsies. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143404>.
- 28 Röthke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T (2013). PI-RADS Classification: Structured reporting for MRI of the prostate. *Magnetom Flash*. **4**: 30-38.
- 29 Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M, Ida M, Fujiwaru S, et al (2008). Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multi-vendor, multi-institutional comparison study. *Radiol*. **249**(2): 624-630.
- 30 Surov A, Meyer HJ, Wienke A (2017). Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget*. **8**(35): 59492-59499.

- 31 Tewes S, Mokov N, Hartung D, Schick V, Peters I, Schedl P, et al (2016). Standardized reporting of prostate MRI: comparison of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) version 1 and version 2. PLoS One. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162879>.
- 32 Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al (2011). Multiparametric 3T prostate MR imaging to detect cancer: histopathologic correlation using prostatectomy specimens processed in customized MRI-based molds. J Urol. **186**(5): 1818-1824.
- 33 Vargas HA, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz Ch, et al (2011). Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. Radiol. **259**(3): 775-784.
- 34 Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, et al (2011). Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. Am J Roentgenol. **196**: 374-381.
- 35 Weinreb JC, Barentsz JO, Choyde PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al (2015). Prostate Imaging – Reporting and Data System. Version 2. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2.pdf?la=en>.
- 36 Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al (2016). PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2016, version 2. Eur Urol. **69**: 16-40.

The aging effect on prostate metabolite concentrations measured by ^1H MR spectroscopy

Monika Dezortova¹ · Filip Jiru¹ · Antonin Skoch¹ · Vaclav Capek¹ ·
Zuzana Ryznarova¹ · Viktor Vik² · Milan Hajek¹

Received: 10 May 2016 / Revised: 29 July 2016 / Accepted: 2 August 2016 / Published online: 13 August 2016
© ESMRMB 2016

Abstract

Objective The effects of aging, magnetic field and the voxel localization on measured concentrations of citrate (Cit), creatine (Cr), cholines (Cho) and polyamines (PA) in a healthy prostate were evaluated.

Materials and methods 36 examinations at both 1.5T and 3T imagers of 52 healthy subjects aged 19–71 years were performed with PRESS 3D-CSI sequences (TE = 120 and 145 ms). Concentrations in laboratory units and their ratios to citrate were calculated using the LCModel technique. Absolute concentrations were also obtained after the application of correction coefficients. Statistical analysis was performed using a robust linear mixed effects model.

Results Significant effects of aging, the magnetic field strength and the voxel position in central (CZ) or peripheral (PZ) zones on all measured metabolites were found. The concentrations (mmol/kg wet tissue) including prediction intervals in a range of 20–70 years were found: Cit: 7.9–17.2; Cho: 1.4–1.7; Cr: 2.8–2.5; PA (as spermine): 0.6–2.1 at 3T in CZ. In PZ, the concentrations were higher by about 10 % as compared to CZ.

Conclusion Increasing citrate and spermine concentrations with age are significant and correlate well with a recently described increase of zinc in the prostate. These findings should be considered in decision-making if the values obtained from a subject are in the range of control values.

Keywords Prostate · Aging · ^1H MRS · Citrate · Creatine · Spermine · Polyamines · Choline

Introduction

MR techniques envisage an improved detection and characterization of prostate cancer. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) has become a standard part of a routine prostate examination protocol and in 2012 the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) added this technique to the guidelines on the MR examination protocol of prostate cancer. However, as MRS places high demands in terms of good quality of the examination and spectra interpretation, the guidelines recommended this technique only as optional and in recent “PI-RADS version 2” guidelines, the MRS method has been removed [1].

It is well-known that a typical ^1H MR spectrum of a healthy prostate is characterized by a high signal of citrate (Cit) and signals of (phospho)creatine (Cr) and choline-containing compounds (Cho) that often overlap due to an insufficient field homogeneity and are also affected by the presence of polyamines. A detailed quantitative analysis of the spectra is rather difficult as citrate appears as a quadruplet signal in higher magnetic fields (e.g. 3T) and other signals resulting from polyamines (PA, mainly spermine and spermidine) resonate between 3.0 and 3.2 ppm and can contribute significantly to already imperfectly resolved Cr and Cho. In case of prostate cancer, the citrate signal rapidly decreases whereas the choline signal, as a marker of malignancy, increases. In the context of a usually worse spectra quality, the signal intensity ratio (Cr + Cho)/Cit—or (Cr + Cho + PA)/Cit to be more correct—is often used as a significant marker of prostate cancer [2].

✉ Monika Dezortova
mode@medicon.cz

¹ MR-Unit, Department of Diagnostic and Interventional Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Videnska 1958/9, 14021 Prague 4, Czech Republic

² Department of Urology, Thomayer Hospital, Videnska 800, 14000 Prague 4, Czech Republic

While a number of MRS-oriented papers focus on prostate cancer, the age dependence of prostate metabolite concentrations in healthy prostates has not been sufficiently described yet. These changes can play an important role in clinical use of ^1H MRS; it was concluded in one of the first MRS studies on normal prostates that there exist regional, intersubject and age-dependent variations [3].

The majority of ^1H MR spectral information on prostate metabolism was obtained at a magnetic field of 1.5T and, to the best of our knowledge, only a few papers address this problem at 3T. We used 3D spectroscopic imaging (CSI) to measure the age dependence of prostate metabolite concentrations and their ratios in central (CZ) and peripheral zones (PZ) of healthy volunteers at 1.5T and 3T. To analyze the effects of the voxel position, magnetic field and age on the metabolite concentration, the robust linear mixed effects model was used.

Materials and methods

A total of 90 MR examinations of 74 volunteers were performed at 1.5T and 3T. Following the elimination of technically insufficient results, 36 examinations at 1.5T and 36 examinations at 3T were included in the multiparametrical evaluation (52 healthy subjects aged 19–71 years). None of the subjects had a history of genitourinary disease, and no abnormalities (tumors or significant dysplastic tissues) were observed in 3T or 1.5T MR images. The prostate-specific antigen (PSA) level was in a physiological range (0–3.5 $\mu\text{g/l}$) in all subjects. The volume of prostate measured according to the recommendation of PI-RADS v2 [1] was 22.4 ml (range 11.1–46.9 ml). All subjects were informed about the study and signed a written consent in agreement with the ethical committee rules.

MR examination

Subjects were examined without anti-peristaltic in the supine position using 1.5T (Avanto) and 3T (Trio) MR systems (Siemens, Erlangen, Germany) and 8-channel phased-array surface coils. T2-weighted MR images (TR/TE = 4000/96 ms (3T) and 3000/99 ms (1.5T), slice thickness = 3 mm) in all three orientations were obtained to position the CSI spectroscopic volume in the prostate.

Water-suppressed spectra (1.5T: TR/TE = 690/120 ms; 3T: TR/TE = 720/145 ms) were measured using the PRESS 3D-CSI sequence (10 k-space weighted acquisitions, FOV = 90 × 90 × 90 mm, matrix size 12 × 12 × 12 interpolated to 16 × 16 × 16, 512 data points, the nominal voxel size 7.5 × 7.5 × 7.5 mm; MEGA pulses [4] were used for lipid + water suppression) with optimized pulse spacing according to the paper [5]. Eight outer volume

saturation slabs were applied around the prostate. The total measurement time of this water-suppressed spectrum was 16 min 17 s (1.5T) or 17:00 min (3T). In addition, spectra without water suppression with TE = 30 ms, TR = 690 ms (1.5T) or 720 ms (3T), 1 acquisition, were recorded in both systems (measurement time: 6 min 14 s at 3T or 5 min 58 s at 1.5T). Siemens Work-In-Progress GRESHIM sequence (gradient double-echo based sequence) was used for B_0 shimming.

However, the technical problems arising from imperfect shimming in the prostate, peristaltic motion, air/gas in the rectum and bladder filling resulted in bad spectral quality in approximately 30 % of examinations which had to be excluded. A suitable data set considered for further evaluation had to have signals with Cramer Rao bound (CRLB) for citrate below 20 % and the signal-to-noise ratio defined by LCModel [6] (calculated as a ratio of the maximum in the spectrum—minus—baseline over the analysis window to twice the rms residuals) SNR >3.

Single-voxel spectroscopy was used for the measurement of T1 and T2 relaxation times of water in the prostate at 3T with a PRESS sequence using TE = 30 ms and 20 different TRs from 1140 ms to 30 s; TR/TE = 5000/30, 60, 80, 100, 135, 180, 270 ms and VOI = 0.5 ml predominantly in CZ.

Spectra evaluation, quantitation and statistics

CSI data from MR imager were zero-filled to 32 × 32 × 32 voxels, Hamming filtered and transformed from k-space to the spatial domain by 3D FT using jSIPRO software. jSIPRO (java Spectroscopic Imaging Processing) is a graphical interface enabling pre-processing, post-processing, viewing and analysis of CSI data [7, 8]. It does not contain a built-in processing program. Instead, it makes use of fitting programs from the third parties and manages the data flows. In the study, LCModel [6] was utilized for data fitting and the following chemical shifts of metabolites were used: Cr ($\delta = 3.03$ ppm, $\delta = 3.913$ ppm); Cho = Cho1 + Cho2 (Cho1: $\delta = 3.19$, Cho2: $\delta = 3.15$ ppm), PA ($\delta = 3.10$ ppm), lipids (Lip, $\delta = 2.4$ ppm) and Cit. The model used to fit citrate was simulated using the SIMPSON program with following parameters: $\delta = 2.527$ ppm; 2.673 ppm, J_{AB} 15.9 Hz [9]. As a subjective evaluation usually assigns PA to Cr and, for the sake of simplicity of the calculation, the PA signal was modeled as a singlet with initial Cr parameters (see Fig. 1). Concentrations in laboratory units proportional to millimoles per liter were obtained directly from the LCModel output using jSIPRO.

To calculate concentrations in units of millimoles per kilogram wet tissue, PA was considered as spermine with 12 protons; the concentration of water in the prostate of 39.4 mol/l and the prostate tissue density of 1.02 g/ml were

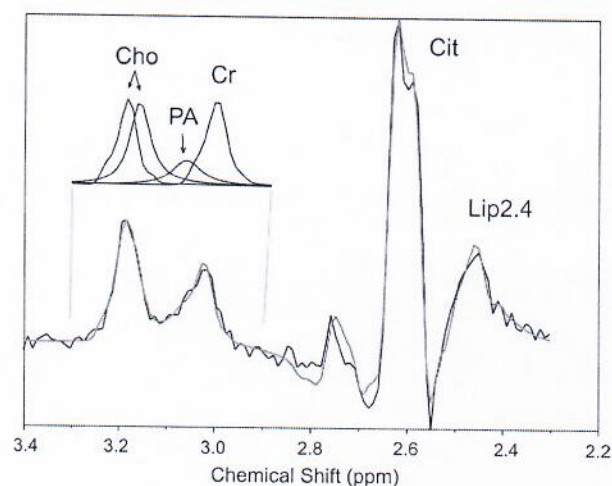


Fig. 1 Typical MR spectrum measured from PZ in the prostate at 3T (CSI, TE = 145 ms, 40-year-old subject) with fit (red line) and deconvolution result in the area of creatine and cholines calculated by LCModel. The position of the PA signal was confirmed using a phantom, where 12 signals of spermine corresponded to broad signal at 3.1 ppm. Signals corresponding to cholines (3.19 and 3.15 ppm), creatine (3.03 ppm), citrate (2.66 ppm) and Lip2.4 in the range 2.3–3.4 ppm. In accord with statistical results, PA is increasing with age

Table 1 Relaxation times T1 and T2 (millisecond) used for the calculation of metabolite concentrations in the prostate based on literature data [5, 10, 13, 15, 24]

	1.5T		3T	
	T1	T2	T1	T2
Cit	340	190	470	170
Cho	840	230	990	240
Cr	860	210	1130	190
PA (spermine)	–	–	1025	80
Water	1481	98	2349 ^a	147 ^a

^a Our results mainly from the central zone

assumed the same in CZ and in PZ [3, 10]; saturation coefficients based on the values of the T1 and T2 relaxation times of creatine, cholines, citrate and water in the prostate published by different authors [5, 10–15] were applied. Water relaxation times were obtained as a mean of five measurements performed in three subjects. It is difficult to separate relaxation times in pure CZ and PZ due to partial volume and other effects. In addition, due to ethical and technical reasons it is impossible to obtain relaxation times in each subject and in each voxel during the limited examination time. Therefore, the same values of T1 and T2 were used for the calculation of saturation coefficients independently on age and localization both for water and all studied metabolites. The values of all T1 and T2 values used in

this study are summarized in Table 1. Single-voxel spectra were evaluated manually using MestReNova software [16].

Three transversal representative CSI slices from each dataset of 3D-CSI spectra were selected for data analysis using jSIPRO software. Based on a visual inspection of T2 images, voxels were assigned to the central and left and right parts of peripheral zones (see Fig. 2); approx. 120 voxels were used for the evaluation of each subject. Concentrations of Cr, Cho1, Cho2, Cit, PA and Lip in laboratory units and their ratios (18 parameters in total) were calculated and used for further evaluation. Concentrations and ratio values were exported from jSIPRO software in the XLS format and statistical analysis of 10 of them was done.

Statistical evaluation was performed with the R statistical package, version 3.2.2 [17]. All data (e.g. calculated values of concentrations and their ratios from each voxel of each subject at two fields) were subject to robust linear mixed effects models. Each of the dependent variables was transformed using a Box–Cox transformation and evaluated in a separate model. Three model effects on the dependent variable and their interactions were studied—aging (A), position of VOI in PZ or CZ zones (Z) and the magnetic field of MR imager (B) used for the examination (1.5 and 3T). *p* values lower than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

Clinical examination of the prostate using MR spectroscopy is usually performed with long echo time sequences. A TE = 120–145 ms results in predominantly absorptive line shape of the citrate. In addition, the advantage of the spectra obtained with a long TE is the elimination of macromolecules and reduction of polyamine signals, so that the signals of citrate, creatine and cholines are better separated.

Qualitative analysis of spectra from 10 different subjects at 3T using the deconvolution technique (MestReNova software) in a spectral range of 2.0–3.4 ppm showed that there were 5 prominent groups of signals assigned to citrate (multiplet with a center at 2.66 ppm), cholines (3.19 and 3.15 ppm), creatine (3.03 ppm) and a signal which we labeled PA (3.10 ppm; see Fig. 1). These chemical shifts correspond to default chemical shift values of metabolites in the LCModel calculation although some small contribution of PA to cholines (especially to the 3.15-ppm component) cannot be excluded.

A total of 9074 spectra were evaluated using the LCModel and in each spectrum the most relevant parameters [Cit, Cho, Cr + PA, Cr, PA, (Cr + PA)/Cit, Cho/Cit, PA/Cit, Cr/Cit, (Cr + PA + Cho)/Cit] were calculated. Measured concentrations (in lab. units) were used for

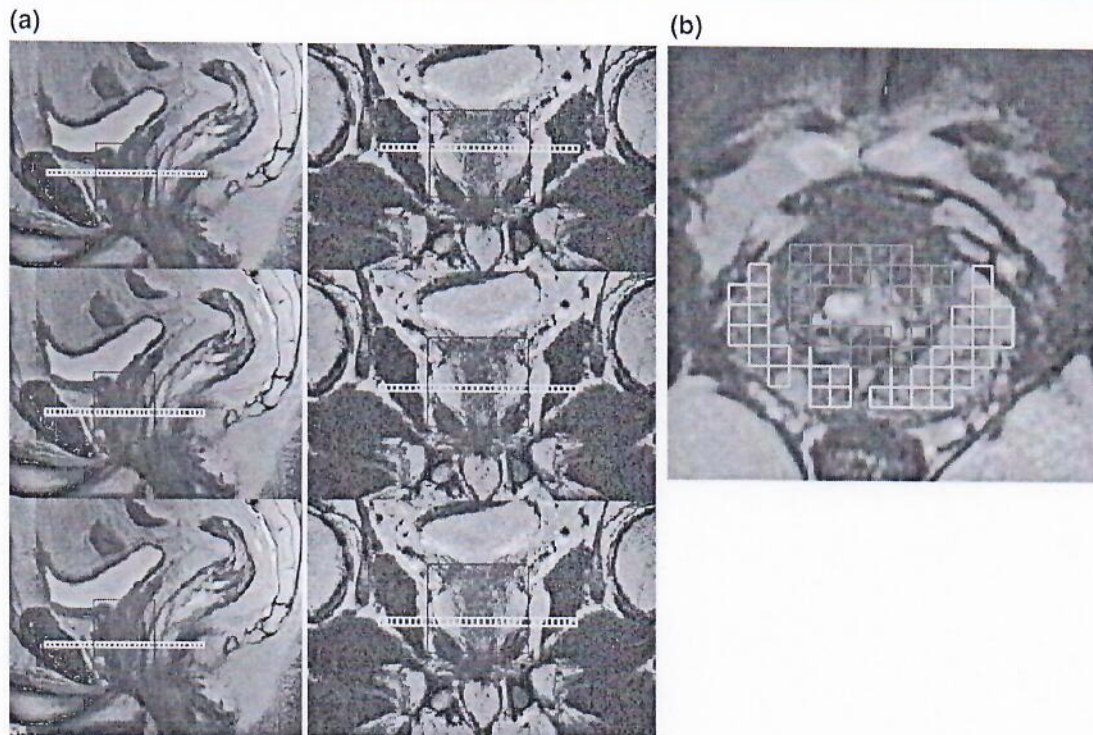


Fig. 2 **a** The position of three transversal representative CSI slices selected for data analysis; **b** CSI slice and typical choice of interpolated voxels in central and peripheral zones for statistics. The voxels

in the image were obtained after zero filling of the original measured matrix size $12 \times 12 \times 12$ to the final matrix size $32 \times 32 \times 32$

Table 2 Results of statistical tests

Tests of effects	Cit	Cr + PA	Cho	Cr	PA	(Cr + PA)/Cit	Cho/Cit	Cr/Cit	PA/Cit	(Cr + PA + Cho)/Cit
Age	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	0.00040	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$
Zone	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	0.00068	0.00019	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	0.00021
Int	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$
Age:zone	0.20942	0.05279	0.05201	0.11025	0.00444	0.15106	0.53980	0.00481	0.00063	0.47938
Age:int	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	0.00054	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	0.05292	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$
Zone:int	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	0.00326	$<10^{-5}$	0.01601	0.53980	$<10^{-5}$	$<10^{-5}$	0.31891
Age:zone:int	0.20942	0.03706	0.05201	0.70201	0.00277	0.15106	0.53980	0.03433	0.00056	0.47938

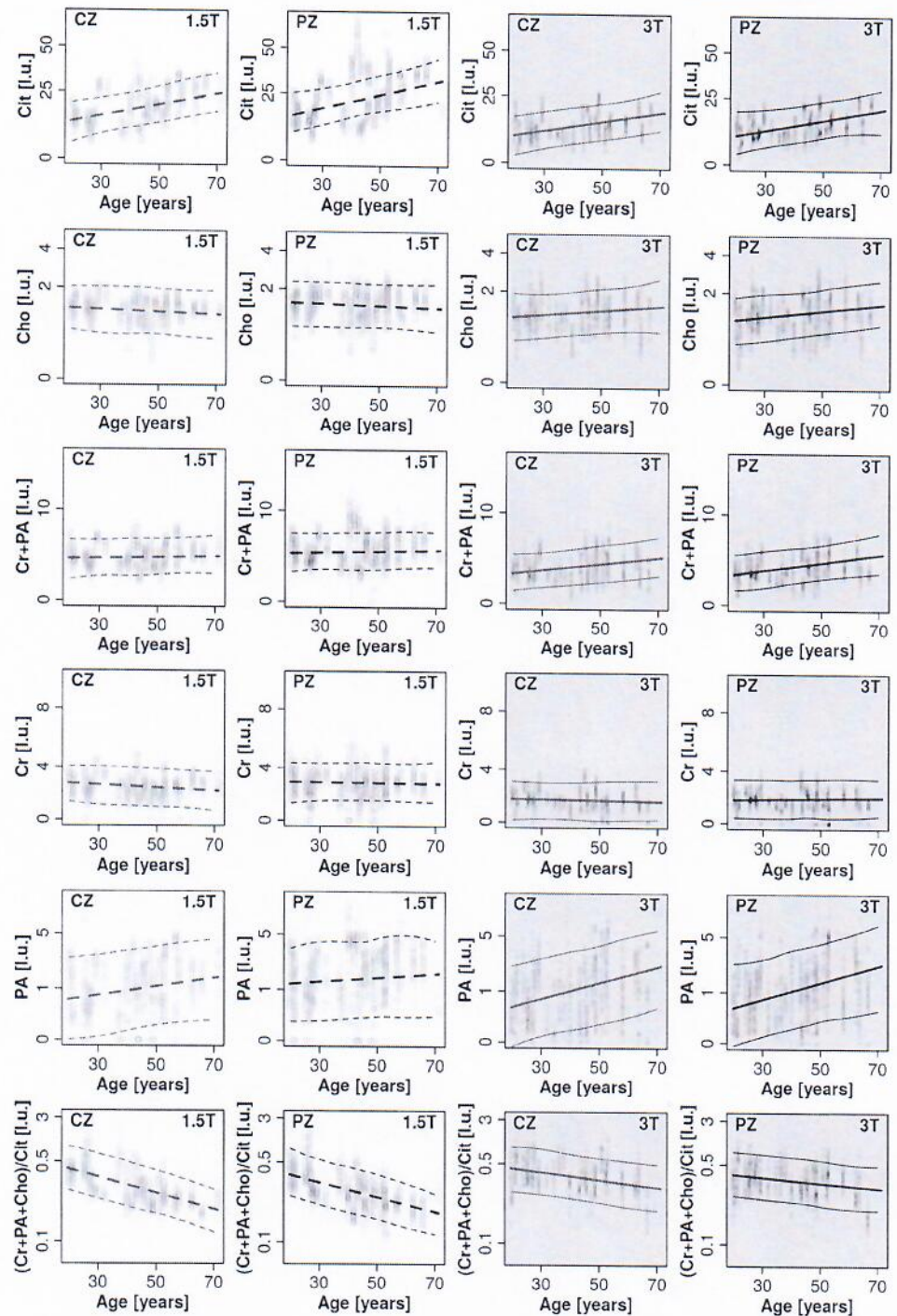
p values of tests of effects (effects with $p < 0.05$ were considered as statistically significant). Values were obtained using a robust linear mixed effect model. The effects of the age, zone and magnetic field of the imager are described

statistical analysis and were characterized by typical CRLB in percentage values at 1.5T/3T, resp.: Cit ~9/4; Cho ~25/19; Cr + PA ~25/21; Cr + PA + Cho ~18/15; PA ~100/65. Fits with CRLB >40 % were not used in evaluations. The only exception, when a value with a higher CRLB was taken into consideration, was the signal of PA at 3T (1.5T data were excluded). This result must be considered with caution; nevertheless, the analysis of a huge amount of data (more than 9000) by a linear mixed effects model shows significant

dependence on age. As the CRLB is symmetrical in this case, the linear dependence assumption is valid.

The effects of age (*A*), magnetic field (*B*; 1.5T and 3T), the choice of prostate zone (*Z*; CZ and PZ) and their interactions on the concentration and ratios of parameters were evaluated using a robust linear mixed effects model. The tests of single effects—(*A*), (*Z*) and (*B*)—confirmed a significant influence of all of these effects on the concentration of metabolites and their ratios (see Table 2). Figure 3

Fig. 3 Age dependences of metabolite concentrations [l.u.] and the ratio of $(Cr + PA + Cho)/Cit$. The red color represents values for the central zone, blue for the peripheral zone. Dashed and solid lines represent measurement at 1.5T and 3T, resp. The interval of prediction was calculated using a robust linear mixed effects model



shows changes in parameters Cit, Cho, Cr + PA, Cr, PA and $(Cr + PA + Cho)/Cit$ with aging at both 1.5T and 3T fields and in central and peripheral zones. An important part of these graphs are prediction intervals of future observations. The values of metabolite concentrations or ratios measured for new subjects falling into this range can be considered as normal with a 95 % probability. Numerical

data are summarized in Table 3. Graphs in Fig. 3 demonstrate that concentrations and ratios have a similar trend in both CZ and PZ. The greatest changes were found in concentrations of Cit and PA. Data in Table 3 show that the measured concentration of citrate approx. doubles with age between 20 and 70 years and that the results at 1.5T are of about 30 % higher than at 3T.

Table 3 Concentration of Cit, Cho, Cr + PA, Cr and (Cr + PA + Cho)/Cit ratio calculated for interpolated values obtained from linear models with mixed effects for 20- and 70-year-old subjects

	Age	1.5T						3T					
		CZ	L	U	PZ	L	U	CZ	L	U	PZ	L	U
Cit	20	11.66	4.29	19.91	14.86	8.17	25.38	7.85	1.83	15.41	8.43	2.69	18.52
	70	24.10	15.78	34.79	31.08	20.85	43.42	17.02	9.53	27.12	19.28	9.38	28.97
Cho	20	1.29	0.78	2.04	1.50	0.87	2.29	1.13	0.62	1.90	1.10	0.60	1.81
	70	1.13	0.60	1.88	1.33	0.75	2.16	1.46	0.80	2.49	1.62	0.99	2.50
Cr + PA	20	3.65	1.60	5.86	2.92	2.34	6.83	0.58	0.91	4.44	0.59	1.04	4.54
	70	3.93	2.09	6.40	1.60	2.76	6.94	2.03	2.15	6.53	2.19	2.55	7.23
Cr	20	2.82	1.47	4.06	2.97	1.41	4.36	1.84	0.19	3.15	1.88	0.46	3.36
	70	2.30	0.76	3.68	2.84	1.47	4.42	1.64	0.21	3.16	2.02	0.57	3.36
(Cr + PA + Cho)/Cit	20	0.43	0.29	0.71	0.39	0.27	0.67	0.45	0.29	0.73	0.41	0.28	0.66
	70	0.20	0.13	0.30	0.19	0.12	0.28	0.32	0.20	0.49	0.32	0.21	0.48

Concentrations are in laboratory units obtained from LCMoDel

^a L lower and U upper limits represent the interval of prediction at $p = 0.05$

Measured metabolite concentrations in laboratory units were transformed to absolute molar concentrations (mmol/kg wet tissue) by multiplying by correction factors: LCMoDel corrections, saturation coefficients based on literature data of relaxation times T1 and T2 as well as correction to water content in the prostate. The results are summarized in Table 4; representative concentrations of metabolites are calculated for different ages between 20 and 70 years. The effect of aging is similar as seen for data in laboratory units. Table 5 depicts the comparison of our results with published data obtained for a healthy prostate tissue or contralateral part to prostate tumors.

Discussion

For many years, the concentration of citrate in a normal human prostate was only estimated on the basis of histochemical analysis of benign prostatic hypertrophy samples in a range between 20 and 50 mmol/kg wet tissue. In vitro magic angle spinning (MAS) experiments and metabonomics were used for qualitative and quantitative analysis of histological prostate cancer samples [18]. Different metabolite concentrations were shown in the cancer tissue and also differences in the concentration of citrate in healthy glandular and stromal tissues were described [19] (43.1 vs 16.1 mmol/kg, resp.). Samples for MAS NMR are small with the volume of about 0.015 ml. On the other hand, in vivo MR spectra are measured from a much bigger volume [3, 20] with the minimal volume of about 0.3 ml at 3T. In such a volume, both types of tissue contribute to the spectral signal, in both central and peripheral zones (CZ and PZ), and are developing with age. Because of partial

volume effects, in vivo MRS resolution is not sufficient to completely separate these regions so that the concentration in some voxels represents the mixture of different regions. However, a higher magnetic field of the MR system can be helpful by better delineating the zones and by the possibility of decreasing the voxel size in CSI. Thus, there are several factors influencing the calculation of age dependence of metabolite concentrations in the prostate.

We used robust linear mixed effects models for the analysis of our results. This methodology enabled us to study concentrations/ratios of all relevant prostate voxels.

The effect of aging described by Lowry et al. [3] shows an increase of citrate of about 300 % with age in PZ between 20 and 50 years and no increase in CZ. Only a few studies have concentrated on this problem and divided healthy subjects into younger and older groups with a cut point of around 40 years. Signal intensities, concentrations and mostly ratios of metabolites were used in these studies (see Table 5). Increasing concentration of citrate with age in the peripheral zone was described by Weis et al. [21]. Heerschap et al. [15] measured ratios of citrate to Cho, Cr, and (Cho + Cr) in a group of volunteers between 25 and 46 years and he did not find any significant dependences. Kurhanewicz in CSI spectral maps did not observe differences of signal intensities in the peripheral zone between a healthy 35-year-old control and a 68-year-old patient with hyperplasia [20]. It should be mentioned that a majority of the papers do not use healthy subjects as controls, but only a contralateral healthy part to the tumor in the patient's prostate.

Our results show a positive significant age dependence in PZ as well as in CZ not only for citrate concentration but also for Cr + PA and Cho at 3T. In contrast, Cho and

Table 4 Concentration in (mmol/kg wet tissue) of Cit, Cho, Cr, and PA (represented as spermine) calculated for interpolated values obtained from linear models with mixed effects for 20–70-year-old subjects after all corrections described in “Materials and methods”

Age (years)	1.5T		3T	
	CZ	PZ	CZ	PZ
Cit				
20	10.6	13.5	7.9	8.5
30	12.6	16.2	9.6	10.5
40	14.8	19.0	11.4	12.6
50	17.1	21.9	13.3	14.8
60	19.4	25.0	15.2	17.1
70	21.9	28.2	17.2	19.5
Cho				
20	1.7	1.9	1.4	1.3
30	1.6	1.9	1.4	1.4
40	1.6	1.9	1.5	1.5
50	1.5	1.8	1.6	1.7
60	1.5	1.8	1.7	1.8
70	1.5	1.7	1.7	1.9
Cr				
20	3.9	4.1	2.8	2.9
30	3.8	4.1	2.8	2.9
40	3.6	4.0	2.7	3.0
50	3.5	4.0	2.6	3.0
60	3.3	4.0	2.6	3.1
70	3.2	3.9	2.5	3.1
PA				
20	–	–	0.6	0.6
30	–	–	0.8	0.8
40	–	–	1.0	1.1
50	–	–	1.3	1.4
60	–	–	1.7	1.8
70	–	–	2.1	2.2

Cr + PA contents at 1.5T do not show these trends as in [15], probably due to the lower spectral quality as well as the contributions to the signal from other cholines and polyamines which are not included in the calculation (it is in agreement with data in Table 4). The graphical presentation of the results can be seen at both 1.5T and 3T imagers in Fig. 3. Age dependences of metabolite ratios to citrate, e.g. (Cr + PA + Cho)/Cit (see Fig. 3), have similar negative trends at both 1.5T and 3T, due to the increase of Cit concentration. A detailed analysis of statistical results at 3T shows strong age dependency of signals labeled as PA whereas signals of Cr do not show such a trend, and concentration of creatine can be considered approximately constant with aging. The signal of PA can be assigned to twelve CH₂ protons of spermine (3.1 ppm) according to chemical shifts in a phantom model. The strong age

dependence of spermine corresponds well with the hypothesis of the formation of complexes between citrate and spermine which was discussed by several authors [2, 22].

The analysis was performed with metabolite concentrations in laboratory units calculated by LCMoDel and included the calculation of prediction intervals characterizing the normal limits of control values. These intervals can be used for diagnostics in everyday clinical practice. A summary of recent data can be found in the paper of Kobus et al. [2] who concluded that for clinical applications, the most important parameter is the (Cr + PA + Cho)/Cit ratio. Our analysis shows that there are also some other parameters such as Cho/Cit or Cr/Cit at 3T that could be useful for clinical tests.

Quantitative analysis

Interlaboratory comparison of measured metabolite concentrations is predominantly dependent on the acquisition method used for the examination and number of correction factors. When data are obtained by the same way, correction methods become less serious and can be adjusted afterwards by different post-processing methods. Results obtained by several laboratories are summarized in Table 5. The values of metabolite concentrations we obtained are in good agreement with in vitro and in vivo analysis and are dependent on age, as demonstrated in Table 4. The difference between 1.5T and 3T results probably arises from the inaccuracy in T1 and T2 relaxation values. Precise measurement of relaxation times of metabolites in the prostate is a very difficult task and it is a challenge for the development of new methods of relaxometry.

Beside citrate, polyamines were identified in ¹H MR spectra of the prostate. It is rather difficult to distinguish these signals from Cr even at 3T because of their temperature-, pH- and TE-dependence of the line shape and chemical shifts [2, 19]. Spermine is the most important polyamine in the prostate and is assumed to be an inhibitor of prostate cancer growth [18]. Basharat et al. [23, 24] measured the concentration of spermine in the range of 7 ± 4 to 10 ± 4 mmol/l and Swansson [19] obtained 18 ± 15 mmol/kg, the values of which are higher than our calculated concentration range between 0.5 and 3 mmol/kg wet tissue. On the other hand, our data are in agreement with IIR MAS NMR spectroscopy by Giskeødegård et al. [22] or Cheng et al. [25] who measured the concentration of spermine in a similar range (0.81–3.11 mmol/kg wet weight). Nevertheless, the concentration of spermine should be considered with caution (see discussion above) and also because very small changes in T2 can significantly change the calculated spermine concentration (e.g. a T2 difference of 40 ms can produce a change in the spermine concentration of more than 300 %).

Table 5 Published concentration of prostate metabolites in the human prostate

Author	Age (years)	Zone	Cho (mM)	Cr (mM)	Cit (mM)	(Cr + Cho + PA)/Cit	Method	
Lowry et al. [3]	H	21–53	CZ			21 ± 6	SVS	
							PZ	46 ± 20
Weis et al. [10]	H	52–64	2.6 ± 0.3	5.8 ± 1.3	26.9 ± 5.5	0.59 ± 0.06	SVS	
Weis et al. [21]	H	<45	CZ			0.575 ± 0.108	SVS	
			PZ			0.457 ± 0.09		
			>51	CZ			0.526 ± 0.115	3T, LCModel
				PZ			0.397 ± 0.089	
Heerschap et al. [15]	H	25–46	CZ	3.1 ± 0.7	4.4 ± 0.8	0.94 ± 0.16 ^b	SVS	
			PZ			1.88 ± 0.34 ^b	1.5T	
			CZ			1.46 ± 0.23 ^c		
			PZ			2.89 ± 0.68 ^c		
Kurhanewicz et al. [20]	H	28–36	CZ			0.83 ± 0.34	CSI	
			PZ			0.54 ± 0.11	1.5T	
McLean et al. [30]	C	62–84	4.2 ± 2.0		44 ± 25	6.25 ± 8.20 ^c	CSI	
Scheenen et al. [31]	C	51–70	TZ			0.34 ± 0.14	PRISM ^a	
			PZ			0.22 ± 0.12	3T	
Sealnaes et al. [32]						0.35–0.42	PRISM ^a	
Basharat et al. [23]	C		CZ	4.9 ± 3.6	8.3 ± 7.4	32 ± 17	SVS, 3T	
			PZ	6.8 ± 3.2	8.9 ± 4.9	64 ± 22	jMRUI QUEST	
Basharat et al. [24]	C		4 ± 3	9 ± 7	50 ± 34		SVS, 3T	
This study	H	20–70	CZ	1.7–1.5	3.9–3.2	10.6–21.9	CSI 1.5T	
			PZ	1.9–1.7	4.1–3.9	13.5–28.2	LCModel	
This study	H	20–70	CZ	1.4–1.7	2.8–2.5	7.9–17.2	CSI 3T	
			PZ	1.3–1.9	2.9–3.1	8.5–19.5	LCModel	

^a PRISM Siemens software; ^b Cit/(Cr + Cho); ^c Cit/Cho (H data of healthy controls; C uninvolved contralateral part of tumor)

Our results show that in healthy subjects, there exists a significant increase of citrate and polyamine (probably spermine) concentrations in the prostate with age. Costello and Franklin [26, 27] found that in prostatic cells, the transfer of citrate to isocitrate in the Krebs cycle slows down or shuts down due to the transport of zinc into prostatic cells mediated by the ZIP1 protein transporter. Several authors described gene ZIP1 (SLC39A1) responsible for the production of ZIP1 protein as a tumor-suppressor gene in prostate cancer. Based on these findings, supplementation of zinc into mitochondria could treat prostate cancer [28] and the measurement of citrate concentration could be a marker of successful treatment of prostate cancer.

Recently, Zaichick et al. [29] found that the concentration of zinc increases with age. Their data as well as other data show that the concentration of zinc in the group of older healthy volunteers (51–70 years) is twice as much as

in the younger group (21–30 years). It is consistent with our finding that the concentration of citrate is also approximately twice as much between 20 and 70 years.

The explanation of this effect as well as an increase of spermine [28] and citrate concentration in healthy subjects with age has not yet been fully understood.

Conclusion

We described changes of citrate, creatine, cholines and spermine with aging in both central and peripheral zones in the prostate. Intervals of prediction of several *in vivo* MR parameters were calculated and are suitable for the characterization of normal prostate tissue. Increasing concentrations of citrate and spermine correspond to increasing zinc concentration with aging.

Acknowledgments The study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic: Internal Grant Agency No. NT13017 and the grant project for development of research organization 00023001IKEM. Institutional support. We give thanks to Siemens for providing us with Work-In-Progress sequence GRESHIM.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Research involving human participants All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempny CM, Thoeny HD, Verma S (2016) PI RADS prostate imaging—reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 69:16–40
- Kobus T, Wright AJ, Weiland E, Heerschap A, Scheenen TW (2015) Metabolite ratios in ^1H MR spectroscopic imaging of the prostate. *Magn Reson Med* 73(1):1–12
- Lowry M, Liney GP, Turnbull LW, Manton DJ, Blackband SJ, Horsman A (1996) Quantification of citrate concentration in the prostate by proton magnetic resonance spectroscopy: zonal and age-related differences. *Magn Reson Med* 36(3):352–358
- Mescher M, Merkle H, Kirsch J, Garwood M, Gruetter R (1998) Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR Biomed* 11:266–272
- Scheenen TWJ, Gambarota G, Weiland E, Klomp DW, Fütterer JJ, Barentsz JO, Heerschap A (2005) Optimal timing for in vivo ^1H -MR spectroscopic imaging of the human prostate at 3T. *Magn Reson Med* 53:1268–1274
- Provencher SW (1993) Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 30(6):672–679
- Jiru F, Skoch A, Wagnerova D, Dezortova M, Hajek M (2013) jSIPRO—analysis tool for magnetic resonance spectroscopic imaging. *Comp Methods Programs Biomed* 112(1):173–188
- <https://www.sites.google.com/site/jsiprotool/>. Accessed 28 Apr 2016
- Bak M, Rasmussen JT, Nielsen NC (2000) SIMPSON: a general simulation program for solid-state NMR spectroscopy. *J Magn Reson* 147:296–330
- Weis J, Ortiz-Nieto F, Ahlström H (2013) MR spectroscopy of the prostate at 3T: measurements of relaxation times and quantification of prostate metabolites using water as an internal reference. *Magn Reson Med Sci* 12(4):289–296
- Liney GP, Turnbull LW, Lowry M, Turnbull LS, Knowles AJ, Horsman A (1997) In vivo quantification of citrate concentration and water T2 relaxation time of the pathologic prostate gland using ^1H MRS and MRI. *Magn Reson Imaging* 15(10):1177–1186
- Chen AP, Cunningham CH, Kurhanewicz J, Xu D, Hurd RE, Pauly JM, Carvajal L, Karpodinis K, Vigneron DB (2006) High-resolution 3D MR spectroscopic imaging of the prostate at 3 T with the MLEV-PRESS sequence. *Magn Reson Imaging* 24(7):825–832
- Heerschap A, Jager GJ, De Koster A, Barentsz JO, de la Rosette J, Debruyne F, Ruijs SH (1993) ^1H MRS of prostate pathology. In: *Proceedings of the 12th Annual Scientific Meeting, Society of Magnetic Resonance in Medicine*, New York, p 213
- Liney GP, Lowry M, Turnbull LW, Manton DJ, Knowles AJ, Blackband SJ, Horsman A (1996) Proton MR T2 Maps correlate with the citrate concentration in the prostate. *NMR Biomed* 9:59–64
- Heerschap A, Jager GJ, van der Graaf M, Barentsz JO, Ruijs SH (1997) Proton MR spectroscopy of the normal human prostate with an endorectal coil and a double spin-echo pulse sequence. *Magn Reson Med* 37(2):204–213
- <http://mestrelab.com/software/>. Accessed 28 Apr 2016
- R Development Core Team (2013) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: the R Foundation for Statistical Computing. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org/>
- Decelle EA, Cheng LL (2014) High-resolution magic angle spinning ^1H MRS in prostate cancer. *NMR Biomed* 27(1):90–99
- Swanson MG, Zektzer AS, Tabatabai ZL, Simko J, Jarso S, Keshari KR, Schmitt L, Carroll PR, Shinohara K, Vigneron DB, Kurhanewicz J (2006) Quantitative analysis of prostate metabolites using ^1H HR-MAS spectroscopy. *Magn Reson Med* 55:1257–1264
- Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ (1996) Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24–0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 198(3):795–805
- Weis J, Jorulf H, Bergman A, Ortiz-Nieto F, Häggman M, Ahlström H (2011) MR spectroscopy of the human prostate using surface coil at 3 T: metabolite ratios, age-dependent effects, and diagnostic possibilities. *J Magn Reson Imaging* 34(6):1277–1284
- Giskeødegård GF, Bertilsson H, Selnes KM, Wright AJ, Bathen TF, Viset T, Halgunset J, Angelsen A, Gribbestad IS, Tessem MB (2013) Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness. *PLoS One* 8(4):e62375
- Basharat M, Jafar M, deSouza NM, Payne GS (2014) Evaluation of short-TE (1)H MRSI for quantification of metabolites in the prostate. *NMR Biomed* 27(4):459–467
- Basharat M, Payne GS, Morgan VA, Parker C, Dearnaley D, deSouza NM (2015) TE = 32 ms vs TE = 100 ms echo-time (1)H-magnetic resonance spectroscopy in prostate cancer: tumor metabolite depiction and absolute concentrations in tumors and adjacent tissues. *J Magn Reson Imaging* 42(4):1086–1093
- Cheng LL, Wu C, Smith MR, Gonzalez RG (2001) Non-destructive quantitation of spermine in human prostate tissue samples using HRMAS ^1H NMR spectroscopy at 9.4 T. *FEBS Lett* 494(1–2):112–116
- Costello LC, Franklin RB (1989) Prostate epithelial cells utilize glucose and aspartate as the carbon sources for net citrate production. *Prostate* 15(4):335–342
- Costello LC, Franklin RB (2006) The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Mol Cancer* 5:17
- Costello LC, Franklin RB, Zou J, Naslund MJ (2015) Evidence that human prostate cancer is a ZIP1-deficient malignancy that could be effectively treated with a zinc ionophore (clioquinol) approach. *Chemotherapy* 4(2):152
- Zaichick V, Zaichick S (2014) Age-related histological and zinc content changes in adult nonhyperplastic prostate glands. *Age* 36(1):167–181
- McLean MA, Barrett T, Gnanapragasam VJ, Priest AN, Joubert I, Lomas DJ, Neal DE, Griffiths JR, Sala E (2011) Prostate cancer metabolite quantification relative to water in ^1H -MRSI in vivo at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 65(4):914–919

31. Scheenen TW, Heijmink SW, Roell SA, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Knipscheer BC, Witjes JA, Barentsz JO, Heerschap A (2007) Three-dimensional proton MR spectroscopy of human prostate at 3 T without endorectal coil: feasibility. *Radiology* 245(2):507–516
32. Selnæs KM, Heerschap A, Jensen LR, Tessem MB, Schweder GJ, Goa PE, Viset T, Angelsen A, Gribbestad IS (2012) Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol* 47(11):624–633