

*Univerzita Karlova*  
*3. lékařská fakulta*

Habilitační práce



## **NOVÉ PŘÍSTUPY V DIAGNOSTICE KARCINOMU PROSTATY**

NEW OPTIONS IN PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

Obor: Chirurgické obory

Autor: MUDr. Miroslav Záleský, Ph.D.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že habilitační práci jsem zpracoval samostatně a že jsem v ní uvedl všechny použité zdroje. Zároveň dávám svolení k tomu, aby tato práce byla archivována ve Středisku vědeckých informací 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde využita ke studijním účelům, případně použita jako zdroj informací k přednáškové a publikační aktivitě. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze této práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>).

V Praze, .....

Miroslav Záleský

Podpis .....

## **Poděkování**

Děkuji docentu Michaelovi Urbanovi, který vzbudil můj zájem o urologii, stal se mým postgraduálním školitelem a v mnoha ohledech celoživotním vzorem. Dále děkuji profesoru Romanovi Zachovalovi, díky kterému bylo možné projekty, ze kterých vychází většina prezentovaných prací, realizovat. Dík patří také docentu Jiřímu Heráčkovi za trpělivost, kterou projevil při diskuzích na témata vztažená k habilitační práci. A v neposlední řadě děkuji docentu Robertovi Grillovi, který mě k myšlence habilitace přivedl a v její realizaci podporoval.

## Obsah

<b>1</b>	<b>SOUHRN</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
2.1	EPIDEMIOLOGICKÁ DATA KARCINOMU PROSTATY .....	10
2.2	PRIMÁRNÍ DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY - ZÁCHYT KARCINOMU .....	11
2.2.1	<i>Diagnostický algoritmus založený na stanovení hladin PSA a biopsii prostaty</i> .....	11
2.2.2	<i>Včasný záchyt karcinomu prostaty</i> .....	12
2.2.3	<i>Snížení počtu nadbytečných biopsií</i> .....	13
2.2.4	<i>Snížení záchytu nesignifikantního karcinomu</i> .....	13
2.2.5	<i>Zvýšení záchytu signifikantního karcinomu</i> .....	15
2.2.6	<i>Minimalizace vedlejších účinků biopsie</i> .....	15
2.3	STANOVENÍ LOKÁLNÍHO ROZSAHU TUMORU .....	16
<b>3</b>	<b>CÍL A METODIKA</b> .....	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>METODY DIAGNOSTIKY KARCINOMU PROSTATY</b> .....	<b>17</b>
4.1	BIOCHEMICKÉ METODY .....	17
4.1.1	<i>Prostatický specifický antigen (PSA) a odvozené metody</i> .....	17
4.1.2	<i>Postate Health Index (PHI)</i> .....	23
4.1.3	<i>Další markery</i> .....	27
4.2	ZOBRAZOVACÍ METODY .....	29
4.2.1	<i>Sonografické metody</i> .....	29
4.2.2	<i>Multiparametrická MRI prostaty</i> .....	32
4.2.3	<i>PET metody</i> .....	37
4.3	NOMOGRAMY- KOMBINACE VÍCE PARAMETRŮ.....	38
4.4	BIOPSIE PROSTATY .....	40
4.4.1	<i>Systematická biopsie prostaty</i> .....	40
4.4.2	<i>Cílená (fúzní) biopsie prostaty</i> .....	41
4.4.3	<i>Kombinace cílené a systematické biopsie</i> .....	42
4.4.4	<i>Transrektální versus transperineální přístup</i> .....	43
4.5	STANOVENÍ LOKÁLNÍHO ROZSAHU TUMORU .....	43
4.5.1	<i>Digitální rektální vyšetření (DRE)</i> .....	44
4.5.2	<i>Transrektální ultrasonografie (TRUS)</i> .....	46
4.5.3	<i>Nomogramy</i> .....	46
4.5.4	<i>MRI</i> .....	48
<b>5</b>	<b>KOMENTÁŘ K VLASTNÍM PUBLIKOVANÝM VÝSLEDKŮM</b> .....	<b>50</b>
5.1	BIOCHEMICKÉ METODY .....	50
5.1.1	<i>PSA a odvozené metody v diagnostice karcinomu prostaty</i> .....	50
5.1.2	<i>PSA denzita: Vliv použité metody měření velikosti prostaty na indikaci biopsie</i> .....	51
5.2	ZOBRAZOVACÍ METODY .....	52
5.2.1	<i>MRI v kombinaci s PSA denzitou v rozhodnutí o provedení biopsie</i> .....	52
5.2.2	<i>MRI: Porovnání verzí PI-RADS a přínos parametru ADC v predikci výsledku biopsie</i> .....	55
5.2.3	<i>Porovnání PHI a MRI v predikci výsledku biopsie</i> .....	57
5.3	BIOPSIE PROSTATY .....	59
5.3.1	<i>Vyhodnocení výsledků systematické a fúzní biopsie a jejich inter-individuální variability</i> .....	59
5.3.2	<i>Role fúzní biopsie v diagnostice karcinomu prostaty</i> .....	63
5.4	PŘEDOPERAČNÍ STANOVENÍ ROZSAHU TUMORU .....	64
5.4.1	<i>Přínos 3D power Doppler sonografie v předoperačním stanovení rozsahu tumoru</i> .....	64
5.4.2	<i>PHI v předoperačním stanovení agresivity a rozsahu tumoru</i> .....	66
<b>6</b>	<b>DISKUZE</b> .....	<b>68</b>
6.1	POROVNÁNÍ „SYSTEMATICKÉHO PŘÍSTUPU“ A „MRI PŘÍSTUPU“ V DETEKCI KARCINOMU PROSTATY ..	69
6.2	POROVNÁNÍ „KOMBINOVANÉHO PŘÍSTUPU“ A „MRI PŘÍSTUPU“ V DETEKCI KARCINOMU PROSTATY ..	71
6.3	PŘEDOPERAČNÍ STANOVENÍ LOKÁLNÍHO ROZSAHU TUMORU .....	72
6.4	PŘEDPOKLÁDANÝ VÝVOJ V PRIMÁRNÍ DIAGNOSTICE KARCINOMU PROSTATY A STANOVENÍ LOKÁLNÍHO ROZSAHU TUMORU .....	73
<b>7</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>77</b>

<b>8</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>78</b>
<b>9</b>	<b>SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>SEZNAM PUBLIKACÍ, KTERÉ JSOU SOUČÁSTÍ HABILITAČNÍ PRÁCE .....</b>	<b>95</b>
<b>11</b>	<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>97</b>
11.1	PŘÍLOHA 1: LUKEŠ M., URBAN M., ZÁLESKÝ M., ZACHOVAL R., HERÁČEK J., ŽDÁRSKÝ E.: PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN: CURRENT STATUS. FOLIA BIOLOGICA, 2001, 47(2): 41-49. (IF 0,519) .....	97
11.2	PŘÍLOHA 2: STEJSKAL J., ADAMCOVÁ A., PAVLIČKO A., ZÁLESKÝ M., RÝZNAROVÁ Z., VOTRUBOVÁ J., ZACHOVAL R.: POROVNÁNÍ MĚŘENÍ VELIKOSTI PROSTATY POMOCÍ TRANSREKTÁLNÍHO ULTRAZVUKU A MAGNETICKÉ REZONANCE A JEJICH VlivU NA PSA DENZITU. ČESKÁ UROLOGIE, 2019, 23(4): 325-332. ....	106
11.3	PŘÍLOHA 3: ZÁLESKÝ M., STEJSKAL J. ADAMCOVÁ V., HRBÁČEK J., MINARIK I., PAVLIČKO A., VOTRUBOVÁ J., BABJUK M. , ZACHOVAL R.: USE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DENSITY COMBINED WITH MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IMPROVES TRIAGE FOR PROSTATE BIOPSY. UROLOGIA INTERNATIONALIS, 2019, 103(1): 33-40. (IF 1,698).....	114
11.4	PŘÍLOHA 4: 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 AS A PREDICTOR OF BIOPSY OUTCOME. NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS, 2019, 40(1): 41-50. (IF 0,750).....	122
11.5	PŘÍLOHA 5: STEJSKAL J., ADAMCOVÁ V., ZÁLESKÝ M., NOVÁK V., ČAPOUN O., FIALA V., DOLEJŠOVÁ O., SEDLÁČKOVÁ H., VESELÝ Š., ZACHOVAL R.: THE PREDICTIVE VALUE OF THE PROSTATE HEALTH INDEX VS. MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR PROSTATE CANCER DIAGNOSIS IN PROSTATE BIOPSY. WORLD JOURNAL OF UROLOGY, 2021, 39(6): 1889-1895. (IF 4,226) .....	133
11.6	PŘÍLOHA 6: ZÁLESKÝ M., STEJSKAL J., MINARIK I., ADAMCOVÁ V., BABJUK M., ZACHOVAL R.: CANCER DETECTION RATES AND INTER-EXAMINER VARIABILITY OF MRI/TRUS FUSION TARGETED BIOPSY AND SYSTEMATIC TRANSRECTAL BIOPSY. BIOMEDICAL PAPERS, 2020, 164(3): 314-319. (IF 1,245).....	140
11.7	PŘÍLOHA 7: ZÁLESKÝ M.: DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY A ROLE NOVÝCH TECHNOLOGIÍ - MRI, FÚZE. IN: MATOUŠKOVÁ M., SVOBODA T. A KOL.: MULTIMODÁLNÍ PŘÍSTUP K NÁDORŮM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE A PROSTATY. OLOMOUČ: SOLEN, 2017, s. 131-140. EDICE: MEDUCA. ISBN 978-80-7471-216-6. ....	146
11.8	PŘÍLOHA 8: ZÁLESKÝ M., URBAN M., ŠMERHOVSKÝ Z., ZACHOVAL R., LUKEŠ M., HERÁČEK J.: VALUE OF POWER DOPPLER SONOGRAPHY WITH 3D RECONSTRUCTION IN PREOPERATIVE DIAGNOSTICS OF EXTRAPROSTATIC TUMOR EXTENSION IN CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER. INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY, 2008, 15(1): 68-75. (IF 0,982) .....	154
11.9	PŘÍLOHA 9: NOVÁK V., VESELÝ S., LUKŠANOVÁ H., PRŮŠA R., ČAPOUN O., FIALA V., DOLEJŠOVA O., SEDLÁČKOVÁ H., KUČERA R., STEJSKAL J., ZÁLESKÝ M., BABJUK M.: PREOPERATIVE PROSTATE HEALTH INDEX PREDICTS ADVERSE PATHOLOGY AND GLEASON SCORE UPGRADING AFTER RADICAL PROSTATECTOMY FOR PROSTATE CANCER. BMC UROLOGY, 2020, 20(SEP): 14. (IF 2,264) .....	162

# 1 Souhrn

## Úvod

Diagnostika karcinomu prostaty založená pouze na stanovení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) a systematické (necílené) biopsii prostaty prokazatelně vede k nadbytečnému množství biopsií, vysokému zachytu nesignifikantních karcinomů a k nedostatečnému zachytu karcinomů signifikantních. Využití dalších biochemických a zobrazovacích metod a změna provedení biopsie může tyto nežádoucí jevy významným způsobem eliminovat.

## Cíl a metodika

Cílem práce je vyhodnocení přínosu jednotlivých diagnostických metod ke zlepšení včasného zachytu signifikantního karcinomu prostaty, snížení zachytu nesignifikantního karcinomu prostaty, snížení počtu nadbytečných biopsií a minimalizaci rizika vzniku komplikací při provádění biopsie. Do vyhodnocení byly zahrnuty i metody používané v rámci diagnostického procesu ke stanovení lokálního rozsahu tumoru.

Vyhodnocení je založené jak na vlastních publikovaných datech, tak na výsledcích a závěrech publikovaných studií a meta-analýz a na doporučení odborných společností.

V první části práce je zpracován přehled používaných diagnostických metod karcinomu prostaty. Jednotlivé metody jsou zhodnoceny z hlediska jejich významu v diagnostice karcinomu prostaty.

Druhá část práce je komentovaným souborem devíti vlastních publikací zaměřených na vybrané diagnostické metody karcinomu prostaty, konkrétně na biochemické metody (PSA, PSA denzita, PHI), zobrazovací metody (MRI, 3D-power Doppler transrektální sonografie) a systematickou a cílenou fúzní biopsii prostaty. Závěry vlastních publikovaných prací jsou zhodnoceny v souladu s vytyčeným cílem práce.

## Výsledky

Stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) a bioptický průkaz nádoru jsou nadále základními kroky v diagnostice karcinomu prostaty.

„Prostate Health Index“ (PHI) lze užít k predikci výsledku biopsie, ale také k predikci agresivity a rozsahu tumoru. Zařazení PHI do diagnostického algoritmu zvyšuje jeho specifitu při zachování senzitivity, což vede ke snížení počtu nadbytečných biopsií.

Multiparametrická magnetická rezonance (mpMRI) zvyšuje záchyt signifikantního karcinomu prostaty. MpMRI má vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu, její nízká specificita však neumožňuje, aby nahradila histologický průkaz karcinomu z bioptických vzorků.

Pozitivní přínos cílené MRI biopsie v diagnostice karcinomu prostaty je již jasně prokázán. Systematická biopsie vede při vysokém počtu necílených vzorků k záchytu většího množství nesignifikantních karcinomů, její neprovedení však může vést k nedagnostikování až 10 % signifikantních karcinomů, a to zejména ve skupině pacientů bez předchozí biopsie.

Kombinace systematické a cílené biopsie má nejvyšší záchyt signifikantního karcinomu, ale současně vede i k vysokému záchytu nesignifikantního karcinomu.

V předoperačním stanovení lokálního rozsahu tumoru dominuje mpMRI.

## **Závěr**

Zařazení aditivních vyšetření jako jsou PSA denzita či PHI do diagnostického algoritmu vede ke snížení počtu biopsií při zachování senzitivity diagnostiky signifikantního karcinomu prostaty. Nastavení hraničních hodnot těchto vyšetření je rozhodující pro poměr ušetřených biopsií oproti nedagnostikovaným signifikantním nádorům.

Provedení multiparametrické MRI je doporučeno u všech pacientů indikovaných k biopsii. Systematická biopsie je postupně nahrazována cíleným odběrem vzorků pomocí MRI (fúzní) biopsie. Možnost neprovedení systematické biopsie se odvíjí od kvality vyšetření MRI i kvality cíleného odběru vzorků, kdy při jejich suboptimálních výsledcích zůstává řešením kombinace cílené a systematické biopsie.

## NEW OPTIONS IN PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

### **Summary**

#### **Introduction**

Prostate cancer diagnosis based on prostate specific antigen (PSA) and systematic (non-targeted) prostate biopsy has been shown to lead to excessive biopsies, high detection of insignificant cancers, and insufficient detection of significant cancers. The use of additive biochemical and imaging methods and changes in the biopsy can significantly eliminate these adverse events.

#### **Objective and methodology**

The aim of this overview is to evaluate the benefits of diagnostic methods for improvement of the early detection of significant prostate cancer, reduction of insignificant prostate cancer detection, reduction of excessive biopsies and minimizing the risk of biopsy complications.

The evaluation also included methods used in the diagnostics of the tumor local extent.

The evaluation is based both on the author's own published data and on the results and conclusions of other published studies and meta-analyses, as well as on the recommendations of urological guidelines.

The first part of the overview provides a summary of the methods used for prostate cancer diagnostics. The benefit of each method is evaluated in prostate cancer diagnostic algorithm.

The second part is a commented digest of nine own publications focused on diagnostic methods of prostate cancer, namely biochemical methods (PSA, PSA density, PHI), imaging (MRI, 3D-power Doppler transrectal sonography) and systematic and targeted fusion prostate biopsy. The conclusions of own published papers are evaluated in accordance with the goal of this work.

#### **Results**

Prostate specific antigen (PSA) and tumor biopsy remain essential steps in the diagnosis of prostate cancer.

The Prostate Health Index (PHI) can be used to predict the outcome of a biopsy, but also to predict the aggressivity and extent of the tumor. The inclusion of PHI in the diagnostic algorithm increases its specificity while maintaining sensitivity, which leads to a reduction in the number of redundant biopsies.



Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) increases the detection of significant prostate cancer. MpMRI has high sensitivity and negative predictive value, but its low specificity does not allow to replace histological verification of cancer from biopsy specimens.

The value of targeted MRI biopsy in the diagnosis of prostate cancer is already clearly demonstrated. Systematic biopsy leads to the detection of a larger number of insignificant cancers due to many non-targeted samples. Not implementing of systematic biopsy may lead to failure to diagnose up to 10 % of significant cancers, especially in the group of patients without previous biopsy. The combination of systematic and targeted biopsy has the highest detection of significant cancer, but also leads to a high detection of insignificant cancer. MpMRI has a crucial role in the preoperative diagnostics of tumor local extent.

### **Conclusion**

The inclusion of additive methods such as PSA density or PHI in the diagnostic algorithm leads to a reduction in the number of biopsies while maintaining the diagnosis of significant prostate cancer. The setting of cut-off values for these tests is crucial for the ratio of unperformed biopsies compared to undiagnosed significant tumors.

Multiparametric MRI is recommended for all patients indicated for biopsy.

Systematic biopsy is gradually being replaced by targeted sampling using MRI (fusion) biopsy. The possibility of not performing a systematic biopsy depends on the quality of MRI examinations as well as the quality of targeted biopsy. Combination of targeted and systematic biopsy remains the solution in case of MRI and targeted biopsy suboptimal result.

## 2 Úvod

Diagnostika karcinomu prostaty zahrnuje následující oblasti:

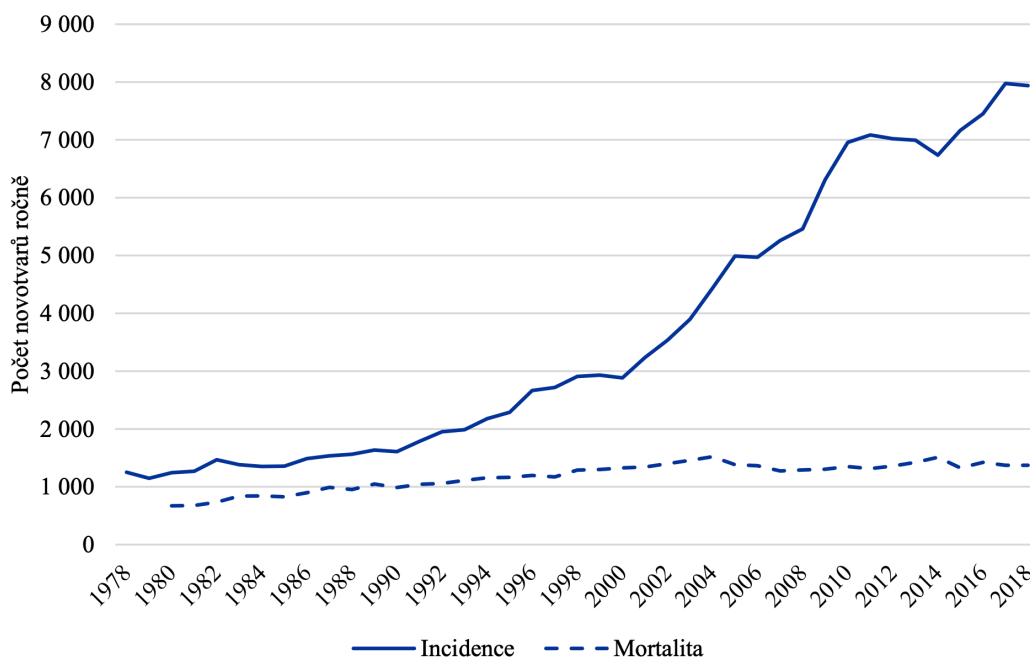
1. Primární diagnostika karcinomu prostaty
2. Stanovení lokálního rozsahu
3. Stanovení přítomnosti metastáz
4. Diagnostika recidiv karcinomu

Tato práce se zaměřuje na primární diagnostiku karcinomu prostaty a stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty. Této odborné problematice se věnuji od začátku své profesní dráhy a velká část vlastních publikací se soustředí na tato témata.

### 2.1 Epidemiologická data karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je nejčastěji diagnostikovaným nádorem u mužů. Dle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) incidence karcinomu prostaty v dlouhodobém trendu výrazně narůstá. V roce 2018 bylo v České republice diagnostikováno 7938 případů karcinomu prostaty, což odpovídá incidenci 151,8 případů na 100 000 mužů. Mortalita karcinomu prostaty v roce 2018 činila 26,2 úmrtí na 100 000 mužů a její trend je i přes narůstající incidenci víceméně stabilní (1).

Obrázek 1: Incidence a mortalita karcinomu prostaty v čase. Převzato z (1).



Jedním z možných faktorů vysvětlujících výrazný nárůst incidence bez ovlivnění mortality může být nedostatečnost současného/minulého diagnostického algoritmu karcinomu prostaty založeného na stanovení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) a systematické biopsii prostaty. Necílená systematická biopsie vede k záchytu vysokého počtu nesignifikantních karcinomů prostaty, které diagnostikované muže ohrožují více nežádoucími účinky terapie než přítomností vlastní choroby. Diagnostika nesignifikantních karcinomů ke snížení nádorové mortality v populaci nevede.

## 2.2 Primární diagnostika karcinomu prostaty - záchyt karcinomu

### 2.2.1 Diagnostický algoritmus založený na stanovení hladin PSA a biopsii prostaty

Historicky prvním vyšetřením zaměřeným na přítomnost karcinomu prostaty je palpační vyšetření prostaty per rectum nazývané také digitální rektální vyšetření (DRE).

DRE je důležitou součástí základního fyzikálního vyšetření a diferenciální diagnostiky karcinomu prostaty. Suspektní nález při DRE je indikací k provedení biopsie prostaty.

DRE má nízkou senzitivitu (51 %) a specifitu (59 %) a jako screeningové vyšetření není dostatečné (2). Analýza dat ze screeningové studie ERSPC dokonce kompletně zpochybnila přínos DRE při screeningu, neboť záchyt karcinomu u pacientů s PSA > 3 ng/ml byl stejný ve skupině s pozitivním i negativním palpačním vyšetřením prostaty (3).

Od 80. let minulého století je včasná diagnostika karcinomu prostaty založená na stanovení hladin prostatického specifického antigenu (PSA).

PSA je marker s velmi dobrou senzitivitou. S nárůstem hladiny PSA narůstá pravděpodobnost přítomnosti karcinomu prostaty. Protože se jedná o biochemický marker s nízkou specifitou, k potvrzení přítomnosti karcinomu je nutný histologický průkaz nádoru v tkáni prostaty.

Proto dalším krokem v historicky nastaveném diagnostickém algoritmu prostaty je biopsie.

Indikací k biopsii prostaty je elevace PSA, suspektní palpační nález při vyšetření per rectum, nověji také podezření na tumor při zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) (4).

Biopsie prostaty je v posledních více než 30 letech prováděna pod kontrolou transrektálního ultrazvuku. Transrektální sonografie je vyšetření s nízkou senzitivitou a k zobrazení (zejména nehmátelného) karcinomu prostaty je nedostatečná (5,6).

Proto je transrektální sonografie využívána k navádění bioptické jehly do různých oblastí prostaty a nikoli k navádění do oblasti tumoru. Diagnostický odběr je tak dílem náhodného odběru z různých částí prostaty a nikoliv cíleného odběru vzorků.

Původní schéma tzv. „sextantové“ biopsie spočívalo v odběru 3 a 3 vzorků z pravé a levé strany periferní zóny prostaty (5). Jak bylo později prokázáno, odběr 6 vzorků vedl k častému přehlédnutí signifikantních nádorů, proto byl postupně počet vzorků při odběru navyšován v některých případech až na více než 24 vzorků ( tzv. saturační biopsie prováděná obvykle v celkové anestezii). Dlouhodobým standardem necílené biopsie byl odběr 10 - 12 vzorků, který se provádí v lokální anestezii (7). Tento odběr vzorků z předem definovaných částí prostaty se nazývá systematická biopsie prostaty.

Podle závěrů rozsáhlé screeningové studie ERSPC při stanovené hranici PSA 3 ng/ml pouze 25 % biopsií zachytí nádor prostaty (8). Lze tedy říci, že až 75 % biopsií prováděných při této hraniční hodnotě je nadbytečných. Naopak až 41 % karcinomů při první či druhé systematické biopsii uniká diagnóze (9). Systematická biopsie je také zatížena nezanedbatelnou morbiditou a vedlejšími účinky.

Přes výše popsané nedostatky stanovení PSA zůstává nadále prvním a základním krokem v diagnostice karcinomu prostaty a biopsie je posledním a rozhodujícím krokem v tomto diagnostickém algoritmu, neboť doposud žádné z možných dalších vyšetření nedisponuje takovou specificitou, aby mohlo nahradit bioptický odběr tkáně.

Ke zlepšení diagnostiky karcinomu prostaty je třeba zajistit:

1. včasný záchyt karcinomu prostaty,
2. snížení počtu nadbytečných biopsií,
3. snížení záchytu nesignifikantního karcinomu,
4. zvýšení záchytu signifikantního karcinomu,
5. minimalizaci vedlejších účinků biopsie.

### 2.2.2 Včasný záchyt karcinomu prostaty

Pro včasný záchyt karcinomu prostaty je nutné vyšetření PSA. Ke včasnému záchytu karcinomu v populaci vede screening. Aby byl screening účelný, musí kromě včasného záchytu tumoru vést i ke snížení úmrtnosti v populaci.

Podle meta-analýzy randomizovaných screeningových studií PSA screening nesnižuje celkovou mortalitu a jen mírně snižuje mortalitu na karcinom prostaty (cancer specific

mortality) (10). K významnému vedlejšímu efektu patří „overtreatment“ mužů s nesignifikantním karcinomem. Přístup odborných společností ke screeningovým programům karcinomu prostaty je z uvedených důvodů opatrný (11,12). Podrobnější vysvětlení je uvedeno dále v textu.

### 2.2.3 Snížení počtu nadbytečných biopsií

Ke snížení množství nadbytečných biopsií při zachování počtu diagnostikovaných signifikantních nádorů je navrhováno užití dalších metod, mezi které patří vyšetření markerů, použití zobrazovacích metod a nomogramů.

#### ***PSA a odvozené metody***

Dominantním markerem karcinomu prostaty je PSA, k odvozeným metodám patří stanovení frakcí PSA jako je volné (free) PSA, dále PSA vztažené k velikosti prostaty (PSA denzita), dynamika růstu PSA v čase (PSA velocita a PSA doubling time). Při vhodně nastavených hraničních “cut-off“ hodnotách můžeme docílit snížení počtu biopsií při zachování záchytu signifikantních karcinomů.

#### ***Další markery***

K dalším markerům patří tzv. PHI (Prostate Health Index), 4K test, PCA3 test. Tyto metody jsou užívány ke zvýšení specifity diagnostického algoritmu a snížení počtu biopsií, a to při indikaci biopsie i rebiopsie.

#### ***Zobrazovací metody***

MRI je zobrazovací metodou, která vede ke snížení počtu nadbytečných biopsií, také proto využití MRI v diagnostice karcinomu prostaty narůstá.

#### ***Nomogramy***

Nomogramy stanovující míru rizika výskytu karcinomu na základě PSA a dalších parametrů vedou k upřesnění indikace biopsie prostaty. Nomogramy stanovují riziko výskytu karcinomu na základě kombinace různých parametrů jako jsou PSA, věk, velikost prostaty, výsledek dalších testů (PHI), výsledek dalších vyšetřovacích metod (DRE, MRI).

Popis diagnostických metod, které mohou vést ke snížení počtu nadbytečných biopsií, je uveden v kapitole 4 *Metody diagnostiky karcinomu prostaty*.

### 2.2.4 Snížení záchytu nesignifikantního karcinomu

Frekvence záchytu nesignifikantního karcinomu je závislá na jeho definici.

Doposud neexistuje jednotná definice nesignifikantního karcinomu prostaty. V ideálním případě je klinicky nesignifikantní karcinom takový nádor, který svého nositele během života i bez terapie nádorového onemocnění nijak neovlivní. Takový nádor musí být málo agresivní s nulovým či minimálním rizikem metastazování a předčasného úmrtí pacienta.

Nesignifikantní karcinom je proto určován objemem nádoru, agresivitou nádoru (nádorovým gradingem - Gleasonovým skórem či ISUP gradem) a předpokládanou délkou života nositele (13).

Mezi první definice z roku 1992 patří definice Stameyho, který určil nádory menší než 0,5 cm<sup>3</sup> v preparátu z radikální cystoprostatektomie jako klinicky nesignifikantní, neboť v jeho souboru u takto zachycených tumorů nikdy neprokázal lymfatické metastázy (14).

Později následovala Epsteinova definice, která definovala tumor na základě výsledku jehlové biopsie jako přítomnost karcinomu maximálně ve dvou vzorcích z biopsie s agresivitou tumoru dle Gleasonova skóre do 6 a objemem tumoru nepřesahujícím více než 50 % odebraného vzorku. Definice byla ještě doplněna o klinickou hodnotu PSA denzitu < 0,1 (15).

Ve významných recentních studiích zabývajících se diagnostikou karcinomu prostaty (studie PROMIS a MRI-FIRST) je klinicky nesignifikantní karcinom definován agresivitou (ISUP grade 1) a velikostí (maximální délka tumoru v odebraném válečku < 6 mm) (16,17).

Některé další recentní studie definují jako klinicky nesignifikantní všechny tumory Gleason skóre 6 (= ISUP grade 1) bez ohledu na velikost tumoru a hladinu PSA (18).

Naprostá většina klinických doporučení se shoduje, že preferovanou terapií klinicky nesignifikantního karcinomu je aktivní sledování (4). Filozofií aktivního sledování je zachytit případný signifikantní tumor (přítomný z důvodu primární diagnostické chyby nebo progresu nádoru) tak časně, aby jeho odložená terapie byla kurativní.

Podle studie SPCG-4 je riziko úmrtí u nesignifikantních karcinomů bez terapie 0,6 % při dvacetiletém sledování (19). Podle novější studie PROTECT (77 % pacientů mělo karcinom Gleason skóre 6) je riziko úmrtí stejné při aktivním sledování, jako při okamžité terapii (operace, radioterapie) - 1,5 úmrtí na 1000 pacientů oproti 0,9 a 0,7 úmrtí na 1000 pacientů při době sledování 10 let (20).

Náhodný odběr pomocí systematické biopsie vede ve zvýšené míře k záchytu nesignifikantního karcinomu. Zařazení nových markerů (např. PHI) a nomogramů do diagnostického algoritmu může vést díky snížení počtu biopsií také ke snížení záchytu

nesignifikantních karcinomů. Rovněž zařazení MRI do diagnostického algoritmu vede ke snížení záchytu nesignifikantního karcinomu.

Záchyt klinicky nesignifikantního karcinomu nevede ke snížení nádorové mortality, naopak okamžitá terapie těchto pacientů je zatížena vedlejšími účinky i ekonomickými náklady.

Diagnostika klinicky nesignifikantních karcinomů proto není, na rozdíl od diagnostiky klinicky signifikantních nádorů, žádoucí.

#### 2.2.5 Zvýšení záchytu signifikantního karcinomu

Multiparametrická MRI (mpMRI) prokazatelně zvyšuje záchyt signifikantního karcinomu. Využití této metody v diagnostice karcinomu prostaty proto výrazně stoupá. Podrobnosti k tomuto tématu jsou uvedeny v podkapitole 4.2.2 *Multiparametrická MRI prostaty*.

#### 2.2.6 Minimalizace vedlejších účinků biopsie

Biopsie prostaty je zatížena nezanedbatelnými vedlejšími účinky (tabulka 1) (21).

Tabulka 1: Výskyt komplikací po transrektální biopsii. Upraveno podle (21).

<b>Komplikace</b>	<b>Četnost výskytu (%)</b>
Hemospermie	37,4
Hematurie > 1 den	14,5
Rektální krvácení < 2 dny	2,2
Prostatitis	1,0
Horečka > 38.5°C	0,8
Epididymitis	0,7
Rektální krvácení > 2 dny nebo nutnost chirurgické intervence	0,7
Močová retence	0,2
Jiné komplikace vyžadující hospitalizaci	0,3

Závažné komplikace (Clavien-Dindo stupeň 3-4) jsou ve většině případů způsobeny infekčními/septickými komplikacemi v důsledku transrektálního přístupu. Proto je zvažována změna bioptického přístupu z transrektálního na transperineálního (22).

O možnostech snižování rizika výskytu infekčních komplikací při biopsii prostaty je pojednáno v podkapitole 4.4.4 *Transrektální versus transperineální přístup*.

### 2.3 Stanovení lokálního rozsahu tumoru

Stanovení lokálního rozsahu nádoru je podstatné pro určení prognózy, optimálního typu terapie a pro bezpečnou indikaci nervy šetřícího postupu při radikální prostatektomii.

Vyšetření per rectum (DRE) je historicky první metodou posuzující extraprostatický růst. I současná TNM klasifikace stanovuje kategorii T na základě DRE. Zobrazovací metody nejsou při stanovení předoperační T kategorie brány v úvahu (23,24).

Dalším vyšetřením používaným ke stanovení lokálního rozsahu tumoru je transrektální sonografie a vyšetření magnetickou rezonancí. Ostatní zobrazovací metody jako například CT v posouzení lokálního rozsahu nehrají větší roli. Význam sonografie a MRI v této indikaci je popsán v kapitole 4.5 *Stanovení lokálního rozsahu tumoru*.

## 3 Cíl a metodika

Cílem práce je vyhodnocení přínosu jednotlivých diagnostických metod ke zlepšení včasného zachytu signifikantního karcinomu prostaty, snížení zachytu nesignifikantního karcinomu prostaty, snížení počtu nadbytečných biopsií a minimalizací rizika vzniku komplikací při provádění biopsie. Do vyhodnocení byly zahrnuty i metody používané v rámci diagnostického procesu ke stanovení lokálního rozsahu tumoru.

V první části práce je zpracován přehled používaných diagnostických metod karcinomu prostaty. Jednotlivé metody jsou komentovány z hlediska jejich významu v diagnostice karcinomu prostaty. Souhrn byl vytvořen na základě informací získaných z databáze PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), ve které bylo vyhledáno 2086 randomizovaných kontrolovaných studií a 610 meta-analýz týkajících se klíčových slov „prostate cancer AND (early detection OR diagnosis) AND (PSA OR MRI OR ultrasound OR phi OR biopsy)“. Dále byly vyhledány současné a historické verze doporučených postupů Evropské urologické společnosti, Americké urologické společnosti a NCCN guidelines (Doporučení National Comprahansive Cancer Network) týkající se diagnostiky karcinomu prostaty (4,11,12,21).

Druhá část práce je komentovaným souborem devíti vlastních publikací zaměřených na vybrané diagnostické metody, konkrétně biochemické metody (PSA, PSA denzita, PHI),



zobrazovací metody (MRI, 3D-power Doppler transrektální sonografie) a systematickou a cílenou fúzní biopsii prostaty. Závěry vlastních publikací jsou zhodnoceny v souladu s vytyčeným cílem práce.

## 4 Metody diagnostiky karcinomu prostaty

### 4.1 Biochemické metody

#### 4.1.1 Prostatický specifický antigen (PSA) a odvozené metody

##### 4.1.1.1 Prostatický specifický antigen

Stanovení hladiny prostatického specifického antigenu v krvi je základem screeningu, včasné diagnostiky i monitorace výsledků terapie karcinomu prostaty.

Prostatický specifický antigen (PSA) je serinová proteáza vyskytující se ve velmi vysokých koncentracích ve spermatu. V krvi jsou její koncentrace výrazně nižší. PSA není nádorově specifický marker, proto jeho zvýšené hladiny prokazujeme nejen při výskytu karcinomu, ale také při benigní hyperplazii prostaty, zánětu prostaty a dalších nefyziologických i fyziologických stavech (např. močová retence, ejakulace).

Historický souhrn objevů týkající se stanovení PSA v jednotlivých tkáních a tělních tekutinách je přehledně uveden v tabulce 2.

Tabulka 2: Historický souhrn objevů týkajících se stanovení PSA v jednotlivých tkáních a tělních tekutinách. Upraveno podle Rao et al. (25).

Rok	Objevitel	Typ objevu
1960	Rubin H. Flocs	Druhově specifické prostatické antigeny
1964	Mitsuwo Hara	Unikátní antigen ze spermatu
1970	Richard J. Ablin	Prostatický specifický antigen
1979	Ming C. Wang	Prostatický specifický antigen izolovaný z tkáně prostaty
1980	Lawrence C. Papsidero	Prostatický specifický antigen izolovaný z krve

Do klinické praxe přivedl stanovení PSA v roce 1987 Stamey, který porovnal hladiny PSA a prostatické alkalické fosfatázy (PAP) v krvi u 699 pacientů, z nichž 378 mělo prokázaný karcinom prostaty. Ve své práci prokázal, že PSA klesá s poločasem 2,2 dny k neměřitelným

hodnotám po radikální prostatektomii, a ukázal, že PSA je v diagnostice karcinomu prostaty přínosnější než doposud používaný marker PAP (26).

V roce 1991 Catalona stanovil normy týkající se hraničních (cut-off) hodnot PSA v krvi na základě zjištění hladin PSA u 1653 dobrovolníků (27). Výsledky jsou zobrazené v tabulce 3.

Tabulka 3: Podíl pacientů a záchyt karcinomu podle hladin PSA. Upraveno podle Catalona et al. (27).

Hladina PSA (ng/ml)	Podíl v souboru	Frekvence záchytu karcinomu prostaty
<4	92 %	Biopsie neprovedena
4-10	6 %	22 %
>10	2 %	67 %

Práce Catalony et al. určila hraniční hodnotu PSA > 4 ng/ml, která byla indikací k provedení biopsie prostaty.

Thompson et al. však ve své práci z roku 2004 prokázal, že neexistuje bezpečná sérová hladina PSA, která by zaručila nepřítomnost karcinomu prostaty (tabulka 4) (28).

Tabulka 4: Riziko karcinomu prostaty podle hladin PSA. Upraveno podle Thompsona et al. (28).

PSA (ng/ml)	Riziko karcinomu prostaty (%)	Riziko signifikantního karcinomu ISUP Grade $\geq 2$ (%)
0,0 – 0,5	6,6	0,8
0,6 – 1,0	10,1	1,0
1,1 – 2,0	17,0	2,0
2,1 -3,0	23,9	4,6
3,1 -4,0	26,9	6,7

Již v roce 1993 upozornil Oesterling na fakt, že PSA se s věkem zvyšuje, a to nezávisle na velikosti prostaty. Na základě analýzy souboru 2119 zdravých mužů doporučil užití norem s cut-off hodnotami stanovenými na základě 95% percentilu ve věkových skupinách (tabulka 5) (29).

Tabulka 5: Věkově specifické PSA. Upraveno podle Oesterlinga et al. (29).

Věk (roky)	Normální sérová hladina PSA (ng/ml)
40-49	< 2,5
50-59	< 3,5
60-69	< 4,5
70-79	< 6,5

Věkově specifické normy vedou ke zvýšení senzitivity v nižších věkových kategoriích.

Catalona však již v roce 2000 porovnal použití věkově specifického PSA s dalšími parametry odvozenými od PSA (PSA denzita a poměr volného a celkového PSA) a poukázal na vyšší senzitivitu a specificitu vyšetření při použití těchto metod (30).

Stanovení prostatického specifického antigenu je také základem screeningu karcinomu prostaty. Pohled na přínos screeningu z hlediska snížení mortality se měnil v závislosti na délce sledování a také v závislosti na doprovodných analýzách dat.

Jak je patrné z evropské studie ERSPC (European Randomized Screening Study of Prostate Cancer), s délkou sledování je více a více zřejmý přínos screeningu v poměru k nutnému počtu screenovaných a léčených mužů (tabulka 6) (31).

Tabulka 6: Počet mužů ve screeningovém programu nutný ke snížení mortality o jednoho muže podle studie ERSPC. Upraveno podle Hugosson et al. (31).

Doba sledování v letech	Počet screenovaných pacientů nutný ke snížení mortality o 1	Počet léčených pacientů nutný ke snížení mortality o 1
9	1410	48
11	979	35
13	781	27
15	570	18

Meta-analýza randomizovaných screeningových studií z roku 2018 vyhodnotila data 721 718 zařazených mužů (studie CAP (32), ERSPC (33), PLCO (34), Quebec trial (35), Stockholm trial (36)) a neprokázala rozdíl v celkové mortalitě, velmi mírný rozdíl byl prokázán v nádorově specifické mortalitě. U 1000 mužů, kteří podstoupili screening, bylo po 10 letech sledování zaznamenáno o jedno úmrtí na karcinom prostaty méně. Vedlejšími efekty byly

jedna hospitalizace pro sepsi po biopsii, tři inkontinentní muži po terapii a dvacet pět mužů s erektilní dysfunkcí jako důsledek terapie (vztaženo na 1000 screenovaných mužů) (10). Meta-analýza provedená pro US Preventive Services Task Force vyhodnotila data 1 904 950 mužů a došla o obdobných výsledcích. Snížení mortality ve screeningové větvi bylo o 1,1 úmrtí na 1000 screenovaných mužů v období 10 let. Nadbytečná diagnóza (diagnostika takových případů, u kterých by během života tumor nevedl ke klinickým projevům choroby) je odhadována na 20,7 - 50,4 %. Podíl hospitalizací pro komplikace po biopsii prostaty byl 0,6-1,5 % (37).

Obě meta-analýzy vychází také z britské studie CAP (Cluster Randomised Trial of PSA Testing for Prostate Cancer) a americké PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial), které neprokázaly přínos ve smyslu snížení mortality u screenované větve. U obou studií je však namítáno, že ve nescreenované větvi ve skutečnosti velká část mužů podstoupila příležitostné PSA testování v rámci běžných vyšetření mimo protokol studie (38,39). V těchto studiích jsou tak v zásadě porovnávány výsledky větve s PSA screeningem a větve s PSA příležitostným testováním.

Doporučení odborných společností vycházející z těchto dat jsou ke screeningu karcinomu prostaty do značné míry rezervovaná.

Americká urologická společnost vycházející z dat US Preventive Services Task Force zařazení screeningu karcinomu prostaty nedoporučuje. Namísto toho doporučuje „shared-decision making“, tedy rozhodnutí pacienta o provedení PSA testu po vysvětlení přínosů, ale i všech negativ uvedených výše (40).

Evropská urologická společnost doporučuje provedení PSA testu dobře informovaným mužům v závislosti na věku a dalších rizikových faktorech: muži ve věku > 50 let, muži ve věku > 45 let s rodinnou anamnézou karcinomu prostaty, muži ve věku > 45 let afrického původu a muži ve věku > 40 let s mutací BRCA2 (4). Obdobné doporučení pak zaujímají NCCN Guidelines (21).

*Stanovení prostatického specifického antigenu je prvním a základním krokem v diagnostice karcinomu prostaty. PSA je při vhodně nastavených cut-off hodnotách markerem s vysokou senzitivitou, ale nízkou specificitou.*

#### 4.1.1.2 Free PSA

Specificita PSA testu je nízká zejména u hodnot PSA 2,5-10 ng/ml, kdy záchyt karcinomu prostaty při biopsii je cca 25 %.

Zvýšení specificity u těchto hodnot, nazývaných také „šedá zóna“, je možné zařazením dalšího testu. Takovým testem je stanovení volného (free) PSA. PSA se vyskytuje v krvi v několika formách, a to volné nebo vázané na sérové proteiny. Samostatné vyšetření free PSA není tolik přínosné jako poměr volného a celkového PSA (free/total - f/t PSA) udávaného v procentech. S klesající hodnotou f/t PSA narůstá riziko výskytu karcinomu. Catalona v letech 1997 a 1998 navrhl použití cut-off hodnot f/t PSA 27 % pro hodnoty PSA 2,5-4 ng/ml a 25 % pro PSA hodnoty 4-10 ng/ml. Při užití těchto cut-off hodnot by bylo možné se vyhnout biopsii u 18 %, respektive 20 % pacientů při zajištění záchytu 90 %, respektive 95 % karcinomů (41,42).

Při porovnání f/t PSA a PSA denzity v diagnostice karcinomu prostaty byly výsledky obdobné. Autoři namítají, že k použití free PSA není třeba znát přesný objem prostaty (30).

Tabulka 7: Pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty stratifikovaná podle hladin PSA a f/t PSA. Převzato z Lukeš, Záleský et al. (43).

Muži s negativním vyšetřením per rektum, bez ohledu na věk			
PSA	Pravděpodobnost karcinomu	% PSA	Pravděpodobnost karcinomu
2 ng/ml	1%	0–10%	56%
2–4 ng/ml	15%	10–45%	28%
4–10ng/ml	25%	15–20%	20%
>10 ng/ml	>50%	20–25%	16%
		>25%	8%

*Přestože jsou výsledky vyšetření free PSA překonány diagnostickými výsledky dalších markerů, zůstává stanovení f/t PSA při rozhodování o provedení biopsie, i s ohledem na dostupnost a přijatelnou cenu vyšetření, stále používanou metodou.*

#### 4.1.1.3 PSA denzita

PSA denzita je poměr hodnoty PSA vztažený k velikosti prostaty vyjádřený vzorcem:

PSA denzita (ng/ml/ml) = PSA (ng/ml) / objem prostaty (ml). PSA denzita se často uvádí bez jednotek.

V roce 1990 Babaian dal do souvislosti velikost prostaty a PSA ve vztahu k výskytu karcinomu prostaty (44). V roce 1992 Benson referoval o vztahu tzv. PSA denzity a rozlišení karcinomu prostaty a benigní hyperplázie prostaty. Výpočet PSA denzity založil nejprve na zjištění objemu prostaty z obrazu MRI, kdy použil vzorec pro měření prostaty:

$V \text{ (ml)} = A \text{ (cm)} \times B \text{ (cm)} \times C \text{ (cm)} \times 0,5$ , přičemž ABC jsou tři rozměry prostaty ve dvou řezech (45). Ve stejném roce pak použil ke změření prostaty i transrektální sonografii a k výpočtu použil vzorec  $V \text{ (ml)} = A \text{ (cm)} \times B \text{ (cm)} \times C \text{ (cm)} \times 0,52$  (46).

Na rozdíl od samostatné hodnoty PSA dokáže PSA denzita do jisté míry odlišit případy, kdy je elevace PSA způsobená zvětšením prostaty v důsledku benigní hyperplázie prostaty. Hlavním problémem zůstává fakt, že neexistují jasné všeobecně přijímané hraniční hodnoty, které by měly vést k rozhodnutí o provedení biopsie.

*PSA denzita je významným prediktorem výskytu karcinomu, kdy stejně jako u PSA platí, že s narůstající hodnotou narůstá pravděpodobnost výskytu karcinomu (47).*

*Se vstupem MRI do diagnostiky karcinomu prostaty byla PSA denzita opětovně restaurována a její užití je doporučeno zejména při negativním nálezu na MRI či při stanovení MRI léze PI-RADS skóre  $\leq 3$  (48,49).*

#### *4.1.1.4 PSA velocita a PSA doubling time*

PSA velocita, tedy nárůst PSA v čase, obvykle uváděný v jednotkách ng/ml/rok či ng/ml/měsíc je dalším navrhovaným parametrem zvyšujícím specificitu testu PSA.

K prvním literárně zaznamenaným údajům patří PSA velocita 0,75 ng/ml/rok jako vzestup patrný u mužů s diagnostikovaným karcinomem prostaty v období sledování 7-25 let (50). Později byla stanovena cut-off hodnota PSA velocity  $> 0,35$  ng/ml/rok jako signifikantní pro výskyt karcinomu prostaty (51). Tato hodnota byla v roce 2010 zahrnuta i do NCCN guidelines (52). Objevují se však i práce, podle kterých PSA velocita oproti stanovení PSA zlepšení v diagnostice karcinomu prostaty nepřináší (53).

Přes prokázaný a všeobecně přijímaný fakt, že nárůst hladiny PSA je v případě karcinomu strmější než při benigní hyperplázii prostaty, je klinické užití tohoto parametru ztíženo několika faktory:

1. Fyziologická fluktuace hladin PSA v čase
2. Obtížný výpočet
3. Absence doporučených hodnot, které by v diagnostickém algoritmu byly všeobecně přijímány.

*V dnešní době se v rozhodovacím algoritmu konkrétní hodnota PSA velocity příliš nepoužívá, ačkoliv dynamika hladin PSA v čase je obvykle klinicky hodnocena.*

PSA doubling-time (PSA-DT) je doba v měsících, za které dojde ke dvojnásobnému vzestupu hladiny PSA. Výpočet je možný ze vzorce  $PSADT = (\ln 2 \times \text{časový interval} / \ln [PSA2] - \ln [PSA1])$ , kdy PSA1 je první a PSA2 druhá hladina antigenu. Pro obtížnost výpočtu se většinou užívají webové kalkulatory. PSA-DT je hojně užíván při diagnostice recidivy či progresu karcinomu (54).

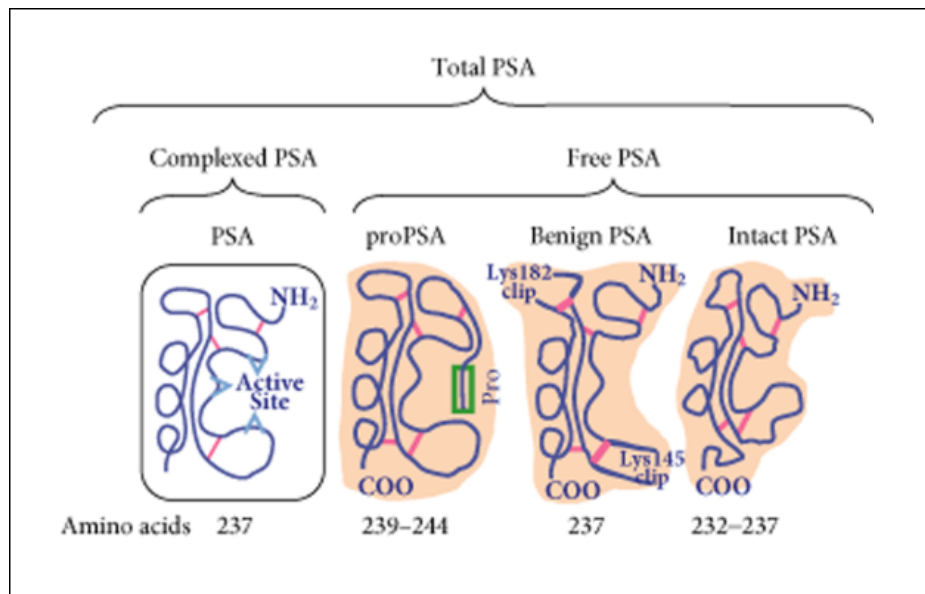
*V primární diagnostice karcinomu prostaty je užití PSA-DT v současné době opuštěno.*

#### 4.1.2 Postate Health Index (PHI)

PHI („Prostate Health Index“) nebo také „Index zdraví prostaty“ je parametr vycházející z kombinace tří proměnných ve výpočtovém vzorci:  $PHI = p2PSA / fPSA * \sqrt{tPSA}$ .

Zatímco celkové a volné PSA se stanovuje rutinně již od 90. let minulého století, je pro určení PHI nutné stanovení ještě další isoformy volného PSA, kterou je 2-proPSA.

Obrázek 2: Isoformy PSA. Převzato z Hori et al. (55).



Již na přelomu tisíciletí upozornili na roli proPSA v predikci výskytu karcinomu prostaty v biopsii Khan a Catalona (56,57). Od samého počátku byla stejně jako v případě volného

PSA úspěšněji použita percentuální frakce v poměru k celkovému PSA. Následně byl firmou Beckman-Coulter patentován vzorec k výpočtu PHI a tato metoda, komerčně dostupná v Evropské unii od roku 2009, obdržela v roce 2012 schválení FDA (Food and Drug Administration) ve Spojených státech amerických, a to na základě výsledků multicentrické studie prokazující přínos v diagnostice signifikantního karcinomu prostaty (GS>7) u pacientů starších 50 let s PSA v rozmezí 2-10 ng/ml (58). V této studii bylo prokázáno, že PHI ve srovnání s poměrem f/t PSA při stejné senzitivitě 95 % disponuje dvojnásobnou specificitou (16 % vs. 8,4 %). U mužů s PHI > 55 bylo riziko výskytu karcinomu prostaty 52 %, naopak u hodnot PHI < 25 bylo riziko výskytu karcinomu 11 %.

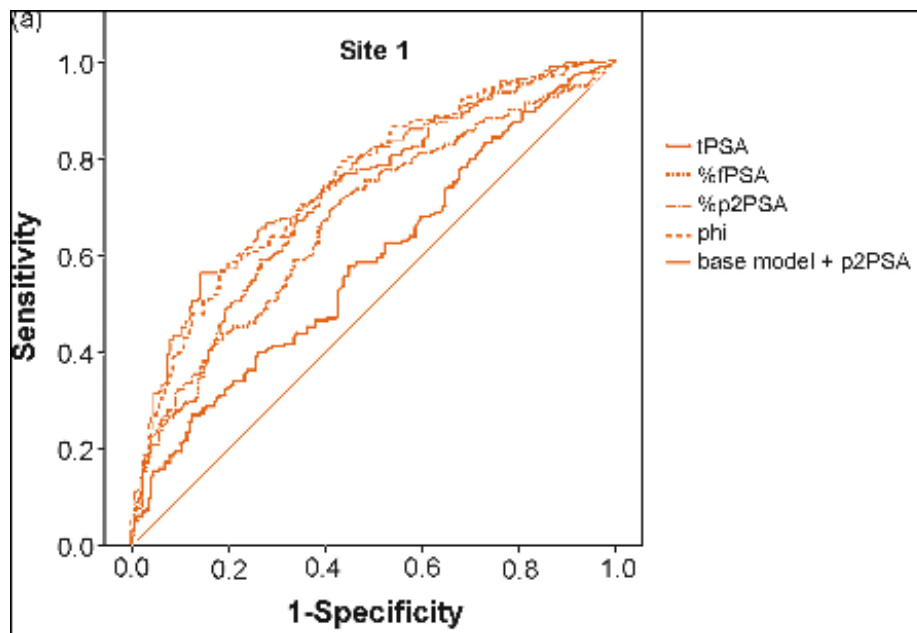
V další multicentrické studii Loeb et al. ukázali, že užití cut-off hodnoty PHI < 28 umožní neprovedení třetiny biopsií za cenu nezachycení 10 % karcinomů prostaty, zatímco při použití poměru f/t PSA bylo možné ušetřit pouze 20 % biopsií (59). Vyšší přínos PHI oproti poměru f/t PSA byl prokázán i v meta-analýze prospektivních studií (60). Prostate health index koreluje s agresivitou nádoru (61) a jeho role byla prokázána také při aktivním sledování nízké rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty (62). Ačkoliv většina iniciálních studií vychází ze souboru mužů bez předchozí biopsie, pozdější studie potvrdily výsledky i ve skupině pacientů s opakovanou biopsií (63,64).

Od roku 2017 je v České republice hrazeno stanovení 2-proPSA a PHI z veřejného zdravotního pojištění (65).

Na základě výše uvedených dat není pochyb o přínosu PHI v diagnostice karcinomu prostaty, předmětem diskuzí zůstávají hraniční (cut-off) hodnoty určené ke klinickému užití.



Obrázek 3: ROC křivka pro celkové PSA, f/tPSA, poměr 2-proPSA k celkovému PSA a PHI.  
Převzato z Jansen et al. (66).



Z ROC křivky je zřejmé, že s nárůstem specificity a počtem ušetřených biopsií logicky klesá senzitivita, a tím se zvyšuje počet nediodnostikovaných karcinomů. Pro určení optimální hraniční hodnoty bude třeba zodpovědět otázku, kolik nediodnostikovaných signifikantních karcinomů je možné akceptovat výměnou za zvýšení počtu ušetřených biopsií.

Sedláčková et al. ve svém diagnostickém algoritmu navrhuji užití cut-off hodnot  $\text{PHI} > 40$  pro diagnostiku signifikantního karcinomu a  $\text{PHI} > 100$  k indikaci diagnostiky metastatického karcinomu prostaty (67).

Tabulka 8: Různé doporučené hraniční (cut-off) hodnoty PHI v indikaci biopsie prostaty.

Autor (Citace)	Doporučená cut-off hodnota PHI	Hodnota PHI	Senzitivita (%)	Specificita (%)	Riziko nediag. karcinomů (%)	Podíl ušetřených biopsií (%)
Lazzeri et al. (68)	> 40	25,5	90	23	3	17
		40	65	71	16	35
		50	45	90		
Loeb et al. (59)	> 28	28	85	37	10	31
Catalona et al. (58)	> 25	25	89	29	11	25
		35	65	65	28	56
		55	25	91	51	88
Sedláčková et al. (67)	> 40		neuveďeno	neuveďeno	neuveďeno	neuveďeno

Kombinace PHI a MRI (negativní MRI a PHI < 35) je také navržena jako kritérium k bezpečnému sledování pacientů po první biopsii s perzistující elevací PSA (69).

PHI je velmi cenným nástrojem v diagnostice karcinomu prostaty, a to zejména pro jednoduché získání hodnocených parametrů (analýza vzorku krve získaného běžným odběrem), snadnou dostupnost a ochotu pacientů vyšetření podstoupit (vyšetření je hrazeno ze veřejného zdravotního pojištění) a ekonomickou dostupnost (relativně příznivá cena).

Při porovnání s ostatními metodami, jako je stanovení PCA3 v moči či MRI, PHI vykazuje v predikci pozitivitu biopsie obdobné výsledky (64,70).

Výhodou oproti PCA3 je snadnější odběr (PCA3 se stanovuje z moči po masáži prostaty) a nižší cena.

Výhodou oproti MRI je snadnější dostupnost vyšetření i nižší cena. Na rozdíl od MRI však PHI nezvyšuje senzitivitu záchytu signifikantního karcinomu a neumožňuje využít výsledky při následné cílené biopsii prostaty.

*PHI je v klinické praxi využíván k snížení počtu nadbytečných biopsií. Nastavení hraničních hodnot rozhoduje o počtu ušetřených biopsií oproti nedidiagnostikovaným signifikantním karcinomům.*

#### 4.1.3 Další markery

##### *4.1.3.1 4K test a Stockholm3 test*

K další markerům vycházejícím z kombinace stanovení různých isoform PSA a dalších kalikreinů patří 4K test kombinující 4 kalikreiny: celkové PSA, volné PSA, intaktní PSA a hK2. 4K test má srovnatelné výsledky jako stanovení PHI (71). Rovněž srovnatelné výsledky byly dosaženy při porovnání s „rotterdamským“ nomogramem vycházejícím z dat screeningové studie ERSPC (72).

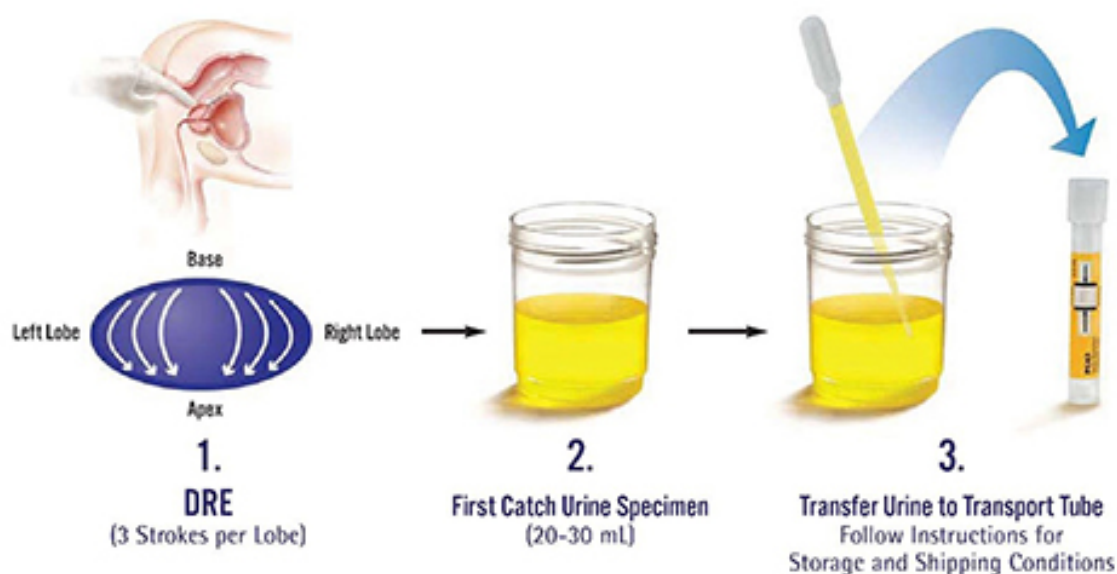
Dalším testem je tzv. Stockholm3 test kombinující stanovení kalikreinů s rizikovými faktory (73), který je používán ve stejné indikaci jako PHI či 4K test s obdobnými výsledky (74).

*4K test ani Stockholm3 test se v současné klinické praxi v České republice nepoužívá pro nedostupnost tohoto vyšetření.*

##### *4.1.3.2 PCa3 test*

PCA3 test (komerční název Progensis®) stanovuje pomocí metody RT-PCR (reverzní transkriptáza - polymerázová řetězová reakce) v moči mRNA gen PCA3 (také nazývaný DDR3), který je zvýšeně exprimován v tkáni karcinomu prostaty (75). Aby se tento gen (resp. buňky karcinomu prostaty) objevil v moči, je třeba provést odběr první porce moči po masáži prostaty (standardizována jako tři komprese prostaty vedené přes pravý lalok a tři přes levý lalok prostaty).

Obrázek 4: Standardizovaný odběr moči na stanovení PCA3. Převzato z (76).



Z důvodu subjektivního provedení (tři komprese prstem vedené přes každý lalok prostaty) bývá možnost standardizace odběru vzorku předmětem kritiky. Výsledky PCA3 testů jsou v diagnostice karcinomu prostaty statisticky signifikantní (77,78).

V České republice je PCA3 test komerčně dostupný od roku 2006, ale není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Od roku 2012 je schválen FDA k užití v USA u mužů starších 50 let spolu s dalšími klinickými faktory k rozhodnutí o provedení rebiopsie při přetrvávající suspekci na karcinom prostaty (79). PCA3 skóre je stanoveno jako poměr RNA kopií genu PCA3 ku poměru RNA kopií genu PSA násobené 1000. Jako pozitivní je považován test PCA3 se skórem  $> 25$ . Jiné studie však ukazují jako vhodnější užití cut-off hodnoty PCA3 testu  $> 35$  (80).

Přestože většina studií prokazuje přínos PCA3 testu při rozhodování o provedení rebiopsie, recentní meta-analýza ukazuje možnost užití PCA3 testu i u pacientů bez předchozí biopsie (77).

Meta-analýza 54 studií (17 575 pacientů) prokázala mírný přínos PCA3 testu v diagnostice karcinomu prostaty se senzitivitou 71 % a specificitou 68 % (78).

*PCA3 test je obdobně jako PSA a odvozené metody a další výše zmíněné markery určen k zařazení do diagnostického algoritmu karcinomu prostaty mezi vyšetření PSA a biopsii prostaty. Hlavním účelem je snížení počtu biopsií při zachování senzitivity zachytu signifikantního karcinomu.*

*Mezi hlavní nedostatky PCA3 testu patří již zmíněný obtížnější odběr a cena vyšetření oproti např. PHI testu.*

## 4.2 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody používáme při navigaci biopsie prostaty, a také mohou vést k zvýšení zachytu signifikantního karcinomu cílením na nádorová ložiska. Některé zobrazovací metody lze použít rovněž k rozhodnutí o provedení biopsie.

### 4.2.1 Sonografické metody

#### 4.2.1.1 *Transrektální sonografie*

Ultrazvukové vyšetření patří mezi historicky první zobrazovací metody užití v diagnostice karcinomu prostaty. Vzhledem k fyzikálním vlastnostem ultrazvuku je dominujícím ultrazvukovým vyšetřením v diagnostice karcinomu prostaty transrektální ultrasonografie (TRUS). Průkopníkem tohoto vyšetření byl Watanabe, který od začátku 70. let minulého století publikoval práce zabývající se využitím transrektální sonografie v zobrazení prostaty (81).

Tumorózní léze se typicky zobrazí jako hypoechogenní ložiska, ale pouze 17-57 % ze zobrazených lézí je skutečně nádorové etiologie (6), proto je před zahájením terapie vždy vyžadováno bioptické ověření tumoru. Senzitivita TRUS je jen o málo vyšší než senzitivita palpačního vyšetření (DRE) (82). Při normálním palpačním nálezů TRUS nezobrazí 25-56 % nádorů (83,84).

Z tohoto důvodu byla již od konce 80. let minulého století cílená biopsie ze suspektních ložisek nahrazena „random“ neboli systematickou biopsií pod TRUS kontrolou. Zpočátku bylo odebráno šest vzorků (tři z pravého a tři z levého laloku z oblasti apexu, střední části a baze prostaty) a při výskytu sonograficky jasně patrného ložiska byl doporučen zvlášť odběr z této léze (5). Později bylo prokázáno, že odběr šesti vzorků vedl často k přehlédnutí signifikantních nádorů, proto byl postupně počet vzorků při odběru navyšován, v některých případech až na více než 24 vzorků ( tzv. saturační biopsie prováděná obvykle v celkové anestezii). Dlouhodobým standardem necílené biopsie byl odběr 10 - 12 vzorků, který se provádí v lokální anestezii (7).

*Transrektální sonografie je pro nedostatečnou senzitivitu k detekci signifikantního karcinomu nevhodná. Je využívána při navigaci systematické biopsie a při fúzi s MRI při cílené MRI*

*biopsii. Vzhledem k nízké negativní prediktivní hodnotě TRUS nelze tuto metodu použít k vyloučení přítomnosti tumoru a k rozhodnutí o neprovedení biopsie.*

#### *4.2.1.2 Dopplerovské vyšetření*

S ohledem na nízkou senzitivitu TRUS je ke zvýšení záchytu karcinomu prostaty při transrektální sonografii navrhováno použití dopplerovského mapování, ať již zobrazení pomocí colour Doppler či power Doppler. Dopplerovské mapování vychází z předpokladu narušené či změněné vaskularizace při výskytu karcinomu prostaty. Biopsie z ložiska se změněnou vaskularizací (hyper či hypovaskulární tumory) může přinést zvýšení detekce karcinomu.

*Diagnostický přínos power Doppler při biopsii prostaty byl prokázán v nerandomizovaných studiích (85,86). V randomizované studii použití colour Doppler, ať již s aplikací sonografické kontrastní látky či bez ní, prokazatelné zvýšení záchytu karcinomu při biopsii prostaty nepřineslo (87).*

#### *4.2.1.3 CE-TRUS*

Contrast enhance (CE) transrektální ultrasonografie využívá změny v zobrazení po aplikaci kontrastní sonografické látky (obsahující mikrobublínky). Prospektivní randomizované studie zaměřené na užití kontrastního zobrazení mají nejednoznačné výsledky. Zatímco Mitterberger et al. prokázali superioritu CE-TRUS biopsie oproti systematické biopsii, Taverna et al. přínos CE-TRUS nepotvrdili (87,88).

Hlavním problémem při zobrazení prostaty s využitím kontrastní látky je rychlý přítok a odtok v oblasti tumoru (wash-in, wash-out). Tento časový faktor limituje provedení vyšetření v oblasti celé prostaty. K plnému využití CE-TRUS, obdobně jako dalších sonografických metod, je třeba rozsáhlých zkušeností, zřejmě proto jsou některé publikované výsledky jen obtížně reprodukovatelné.

*CE-TRUS je v diagnostice karcinomu prostaty vyšetření doplňkovým. Absence standardizace vyšetření ztěžuje jeho přenos a výraznější rozšíření v klinické praxi.*

#### 4.2.1.4 Elastografie

Elastografie vychází z měření elasticity tkáně. Vyšetření je založené na známém faktu, že nádorová ložiska jsou tužší nežli normální tkáň prostaty.

Rozlišujeme dva základní typy elastografie: strain elastografie (SE) a shear-waves elastografie (SW). Při strain elastografii je tlak na tkáň vyvinut vyšetřujícím prostřednictvím opakované manuální komprese prostaty transrektální sondou, odezva tkání je měřena rovněž sonografickou sondou. Při shear-waves elastografii je komprese tkáně způsobena vysláním kompresních ultrazvukových vln automaticky sonografickou sondou, kterou je také zaznamenána odezva tkáně na tyto komprese.

Meta-analýza vycházející z dat šesti studií ukázala, že použití strain elastografie při cílené biopsii je cennou suplementární metodou k systematické biopsii. Senzitivita a specificita SE elastografie zjištěná v této meta-analýze činila 62 %, resp. 79 % (89). K obdobným závěrům došla pozdější meta-analýza, ze které vyplynulo, že cílená biopsie ložisek zobrazených pomocí SE nemůže nahradit systematickou biopsii, ale kombinace cílené SE biopsie a systematické biopsie má lepší výsledky než samostatná systematická biopsie (90).

Meta-analýza osmi studií zabývajících se užitím shear-waves elastografie v detekci karcinomu prostaty zjistila poměrně vysokou senzitivitu (83 %) a specificitu vyšetření (85 %). Problémem vyšetření je podle této meta-analýzy absence cut-off hodnot, které se liší studie od studie při rozlišení potenciálně maligní léze od benigní tkáně (91).

*Elastografie a cílená biopsie pozitivních ložisek zobrazených tímto vyšetřením jsou slibné metody k zvýšení senzitivity zachytu signifikantního karcinomu. Širšímu využití brání absence standardizace vyšetření (při strain elastografii) a absence jasných cut-off hodnot (při shear-waves elastografii). Význam elastografie a cílené biopsie pod její kontrolou je v kombinaci se standardní biopsií, kterou toto vyšetření nemůže nahradit.*

#### 4.2.1.5 Multiparametrická transrektální sonografie

Multiparametrická transrektální sonografie (mpTRUS) je navržena obdobně jako multiparametrická MRI (mpMRI) ke zvýšení senzitivity a specificity jednotlivých izolovaných sonografických vyšetření uvedených výše. Vychází z kombinace několika metod, jako je B-mód TRUS, Doppler, kontrastní TRUS a elastografie. Díky kombinaci těchto metod je možné zvýšit senzitivitu vyšetření o 13–51 % (92).

Pohled na klinické využití mpTRUS může výrazně ovlivnit probíhající prospektivní studie CADMUS (Cancer Detection by Multiparametric Ultrasound of the prostate) porovnávající

výsledky mpTRUS a mpMRI (93). Případný příznivý výsledek hodnocení diagnostického přínosu mpTRUS v této studii by i s ohledem na menší finanční náročnost oproti mpMRI mohl vést k širšímu využití v diagnostické praxi.

*MpTRUS je metodou se slibným potenciálem. Hlavním nedostatkem mpTRUS oproti multiparametrické MRI je absence standardizace jednotlivých metod, a to jak při technickém nastavení přístrojů, tak při vyhodnocení jejich výsledků. To je současná překážka v klinickém rozšíření této metody.*

#### *4.2.1.6 Nové ultrasonografické metody - Histoscanning, Micro-Ultrasound (Micro-US)*

Histoscanning užívaný od roku 2008 byl považován za slibnou diagnostickou metodu v primární diagnostice karcinomu prostaty.

Podstata zpracování Histoscanningu sestává z počítačových algoritmů, které extrahují data ze zpětně odražených ultrazvukových vln ve formě aritmetických dat odpovídajících rakovinným transformacím zkoumané tkáně (tj. dezorganizace, invaze, abnormální jádra).

*Výsledky prospektivní studie PICTURE publikované v roce 2019 přínos Histoscanningu v diagnostice karcinomu prostaty neprokázaly (94).*

Micro-US využívá vysokofrekvenční ultrasonografii (29 MHz), která vede k detailnímu zobrazení prostatické tkáně na úrovni prostatického ductu o velikosti 0,07 mm. První meta-analýza 18 studií porovnávající Micro-US cílenou biopsii s mpMRI cílenou biopsií prokázala srovnatelné výsledky detekce signifikantního karcinomu (95).

*Micro-US by se díky svým výsledkům mohl stát v diagnostice karcinomu prostaty levnější alternativou mpMRI (96).*

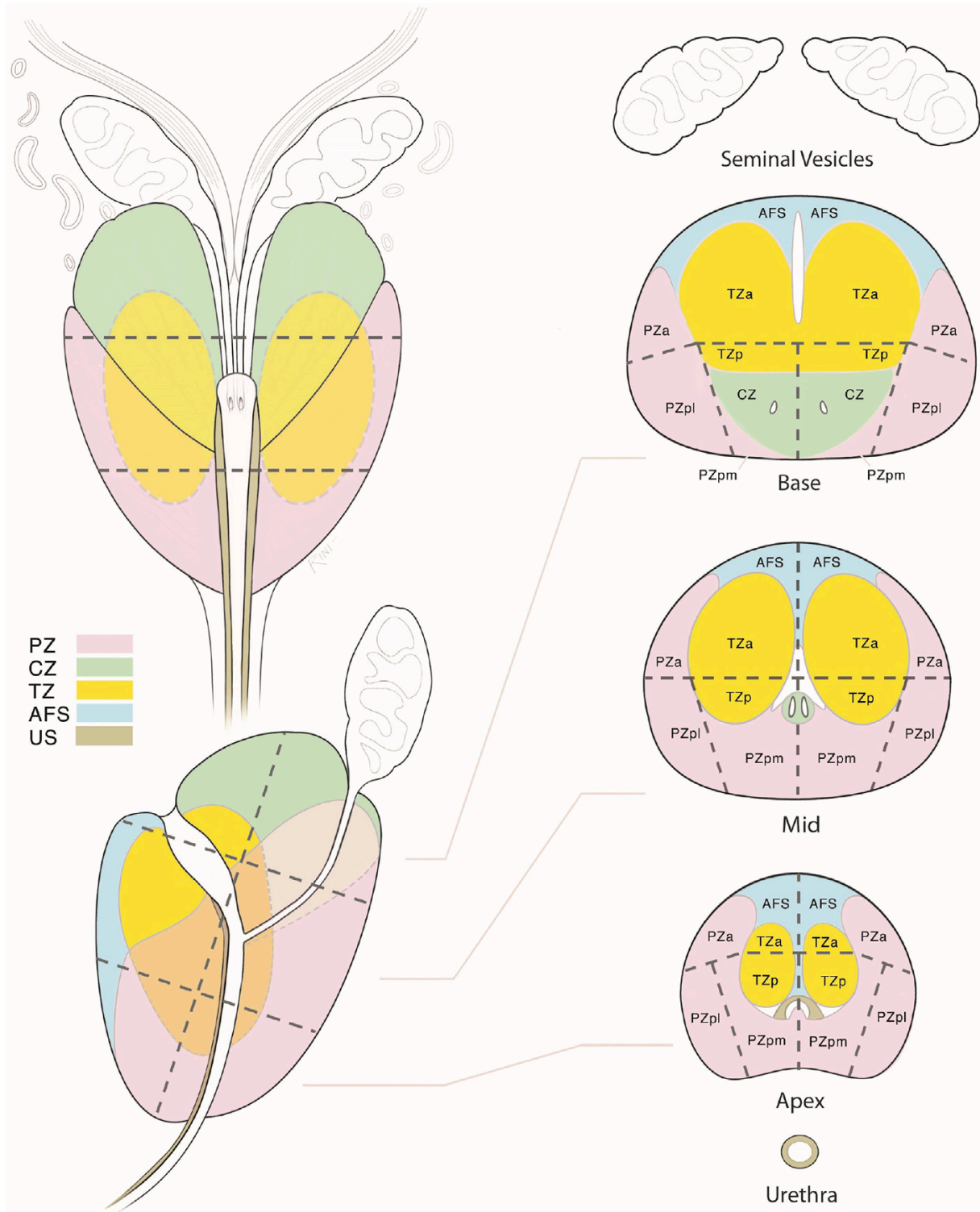
#### 4.2.2 Multiparametrická MRI prostaty

MRI (Magnetic Resonance Imaging) je známá v diagnostice karcinomu prostaty od 80. let minulého století. V roce 1982 byl poprvé použit přístroj o síle 0,08 T (97). Pozdější technický rozvoj způsobil, že nejčastěji používané přístroje obsahují generátory magnetického pole o síle 1,5 T a 3 T. Použití endorektální cívky při zobrazení prostaty bylo poprvé popsáno v roce 1989 (98).



V roce 2012 Evropská radiologická společnost vydala svá doporučení týkající se MRI v diagnostice karcinomu prostaty. Byl ustanoven protokol popisu a reportování vyšetření tzv. PI-RADS (Prostate Imaging - Reporting and Data System), který vychází z obdobného skórovacího radiologického systému úspěšně použitého v případě rakoviny prsu (99). Součástí doporučení je standardizované provedení multiparametrické MRI prostaty (mpMRI). Doporučený protokol multiparametrického zobrazení obsahuje T2 vážené sekvence, difuzně vážené sekvence (DWI) a sekvence s použitím kontrastní látky (DCE). Součástí vyšetření v první verzi PI-RADSV1 byla i MRI spektroskopie. Ta byla ve druhé verzi PI-RADSV2 pro svou obtížnou reprodukovatelnost vynechána (100). Poslední revize protokolu PIRADSV2.1 proběhla v roce 2019 s cílem snížit inter-individuální rozdíly v popisech a rovněž upravit a upřesnit některé technické faktory jednotlivých sekvencí vyšetření mpMRI (101). K popisu a přesnému označení lokalizace ložiska je doporučeno použití standardizované mapy prostaty.

Obrázek 5: Standardizovaná mapa prostaty k označení ložiska. Převzato z Turkbey et al. (101).



Součástí doporučení je rovněž skórovací systém, který umožňuje snadnou komunikaci s klinikem urologem (tabulka 9).

Tabulka 9: PI-RADSv2 skóre a pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty. Upraveno podle (100).

PI-RADSv2 skóre	Pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty
1	Velmi nízká (přítomnost klinicky signifikantního karcinomu je velmi nepravděpodobná)
2	Nízká (přítomnost klinicky signifikantního karcinomu je nepravděpodobná)
3	Střední (přítomnost klinicky signifikantního karcinomu je nejednoznačná)
4	Vysoká (přítomnost klinicky signifikantního karcinomu je pravděpodobná)
5	Velmi vysoká (přítomnost klinicky signifikantního karcinomu je velmi pravděpodobná)

Meta-analýza 14 studií z roku 2015 Hamoena et al. konstatovala, že systém PI-RADS má v těchto studiích dobrou přesnost (accuracy) v diagnostice karcinomu prostaty (102). Multiparametrická MRI má vyšší senzitivitu při zobrazení signifikantního karcinomu prostaty, nesignifikantní karcinom je zachycen pomocí mpMRI méně často. PI-RADS skóre koreluje s agresivitou tumoru (tabulka 10).

Tabulka 10: Detekce karcinomu dle ISUP gradingu stratifikovaná podle PI-RADS skóre ložiska patrného na mpMRI. Upraveno podle Barkovich et al. (103).

PI-RADS skóre	Celkový počet lézí	ISUP Grade 1	ISUP Grade 2	ISUP Grade 3	ISUP Grade $\geq$ 4
3	707	14 %	9,3 %	1,5 %	0,7 %
4	886	21 %	29,7 %	7,7 %	10,8 %
5	495	12 %	33,5 %	15,7 %	23%

V roce 2014 Evropská urologická společnost ve svých doporučených postupech (Guidelines EAU) doporučila užití MRI podle její dostupnosti k rozhodnutí o provedení biopsie a případně cílenému odběru u pacientů s přetrvávajícím podezřením na výskyt karcinomu po předchozí negativní biopsii (104). Doporučení vycházelo ze systematického souhrnu van Hoveho, který sice konstatoval, že MRI cílená biopsie nemůže nahradit současný standard, kterým je systematická TRUS biopsie, ale přínos MRI cílené biopsie spatřoval v kombinaci se systematickou TRUS biopsií (105).

Ve roce 2015 byla publikována meta-analýza 16 studií Schootse et al. porovnávající MRI cílenou biopsii se systematickou TRUS biopsií prostaty. MRI cílená biopsie zachytila více signifikantních karcinomů než systematická TRUS biopsie, a to zejména ve skupině pacientů s předchozí negativní systematickou biopsií (106).

Od roku 2015 Guidelines EAU doporučují provedení MRI s následnou cílenou biopsií v kombinaci se systematickou TRUS biopsií ve všech případech při opakované biopsii prostaty (107).

K další změně strategie diagnostiky karcinomu prostaty vedly níže uvedené studie publikované v letech 2018-2019.

Britská multicentrická randomizovaná studie (PRECISION study) publikovaná v roce 2018 porovnávala výsledky pacientů s provedenou MRI a následnou MRI cílenou biopsií při nálezů ložiska PI-RADS  $\geq 3$  (cílený odběr maximálně 4 vzorků z ložiska, bez dodatečné TRUS systematické biopsie) s dosavadním diagnostickým standardem systematickou TRUS biopsií (odběr 10-12 vzorků) bez provedení MRI, a to ve skupině pacientů bez předchozí biopsie. Studie prokázala signifikantně vyšší záchyt karcinomů ve větvi s provedenou MRI (záchyt karcinomu ve 38 %) oproti standardní systematické biopsii (záchyt karcinomu ve 26 %). Navíc ve větvi s provedenou MRI bylo diagnostikováno méně nesignifikantních tumorů (-13 %) a 28 % pacientů bylo ušetřeno biopsií prostaty při negativní MRI. Diagnostická větev s provedením MRI a případnou cílenou biopsií z ložisek při jejich nálezů byla superiorním přístupem oproti doposud standardnímu přístupu systematické TRUS biopsii. Autoři v závěru deklarují, že případná změna protokolu diagnostiky karcinomu prostaty ve prospěch užití MRI povede k nárůstu požadavků na kapacitu MRI vyšetření a kvalitu vyšetření včetně popisu radiologem a kvalitu provedení MRI cílené biopsie urologem. V této prospektivní studii byla MRI popisována radiology s praxí více než 300 vyšetření za rok (108).

Nizozemská multicentrická studie (4M study) publikovaná v roce 2019 porovnávala výsledky MRI cílené a systematické biopsie, a to ve skupině pacientů bez předchozí biopsie. Před systematickou biopsií byla provedena MRI s odběrem cílené biopsie pod přímou kontrolou MRI během vyšetření (MRI in-bore biopsie). MRI biopsie detekovala 25 % signifikantních karcinomů (ISUP Grade group  $\geq 2$ ) a 14 % nesignifikantních karcinomů, systematická TRUS biopsie detekovala 23 % signifikantních a 25 % nesignifikantních karcinomů. Při aplikaci MRI k rozhodnutí o provedení biopsie lze při negativní MRI ušetřit 49 % biopsií. Provedení systematické biopsie u pacientů s negativní MRI vedlo k záchytu pouhých 3 % signifikantních nádorů prostaty. Takto příznivé výsledky MRI autoři vysvětlují vysokou kvalitou vyšetření MRI (v „high-quality“ centrech), která může být v reálné praxi v centrech s menšími zkušenostmi obtížně reprodukovatelná (109).

*Na základě výše zmíněných studií od roku 2019 EAU Guidelines doporučují užití MRI před biopsií jak ve skupině pacientů bez předchozí biopsie, tak ve skupině rebiopsií. Při pozitivním nálezů je doporučen cílený odběr z popsaných ložisek (4).*

#### 4.2.3 PET metody

PET (Positron Emission Tomography) je radionuklidová metoda, která fúzním zobrazením s CT (PET-CT) či s MRI (PET-MRI) zvyšuje zobrazením vychytávaného radionuklidového nosiče senzitivitu a specifitu zobrazovací metody.

V diagnostice karcinomu prostaty se jako nosiče uplatňují značený cholin, flucyklovin a zejména PSMA (Prostatický Membránový Specifický Antigen).

Nejvyšší senzitivitu a specifitu vykazuje Gallium-68 značený PSMA, jehož role je jednoznačně prokázána v diagnostice recidiv karcinomu při biochemické recidivě (110).

V primární diagnostice karcinomu prostaty je jeho role méně zřejmá. Meta-analýza 13 studií (707 pacientů) ukázala, že senzitivita a specifita PSMA PET/MRI v detekci primárního karcinomu je 83 % a 81 % (111).

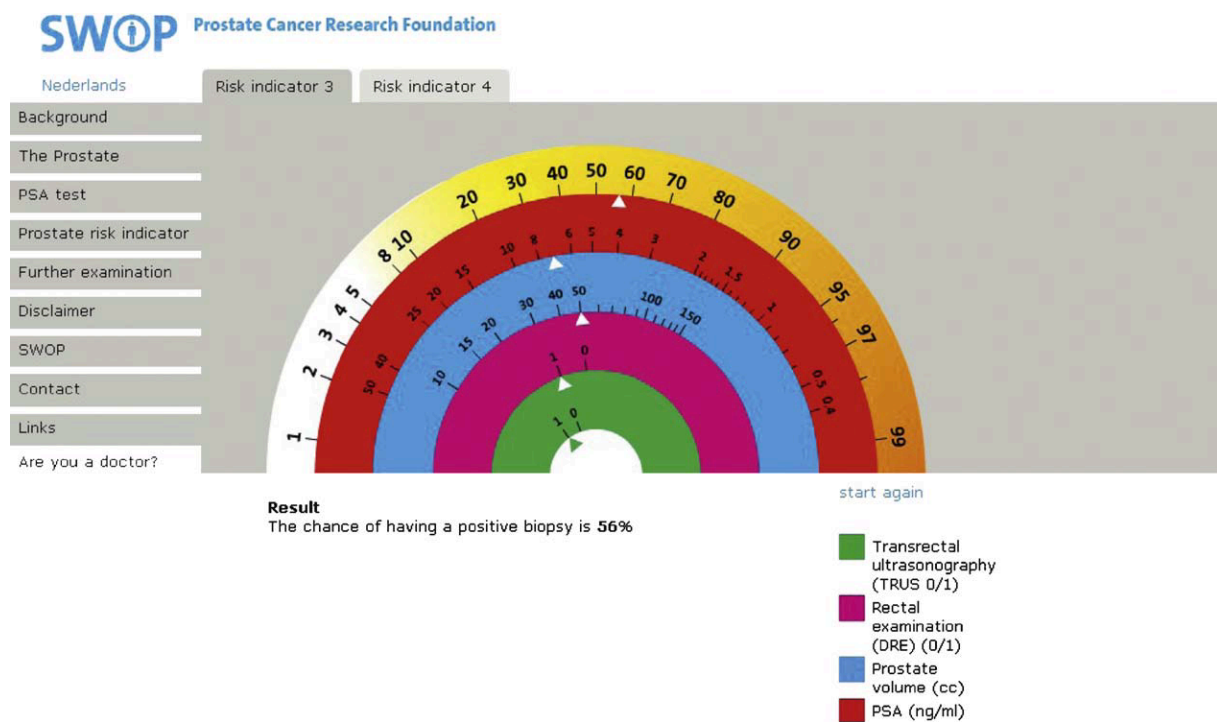
*Širšímu využití PSMA PET/MRI v primární diagnostice karcinomu prostaty zatím brání nízká dostupnost a velmi vysoká cena tohoto vyšetření.*

### 4.3 Nomogramy- kombinace více parametrů

Nomogramy či kalkulatory rizika mohou na základě kombinace několika parametrů vyčíslit pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty při biopsii prostaty a navýšit tak specificitu diagnostického algoritmu založeného na stanovení PSA. Nomogramy jsou určeny k rozhodnutí o provedení biopsie.

ERSPC nomogramy vycházejí z dat rotterdamské větve rozsáhlé screeningové studie ERSPC. Existuje několik verzí, které kombinují PSA, DRE, velikost prostaty a některé verze rovněž hodnotu PHI a výsledek MRI vyšetření (PI-RADS skóre). První verze byla publikována v roce 2010 a obsahovala kalkulator rizika vypočteného z PSA, objemu prostaty, vyšetření DRE a TRUS (112).

Obrázek 6: Kalkulátor rizika ERSPC k stanovení pravděpodobnosti výskytu karcinomu při biopsii. Převzato z (112).



Všech sedm verzí kalkulatorů je dostupných on-line na adrese: <https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>.

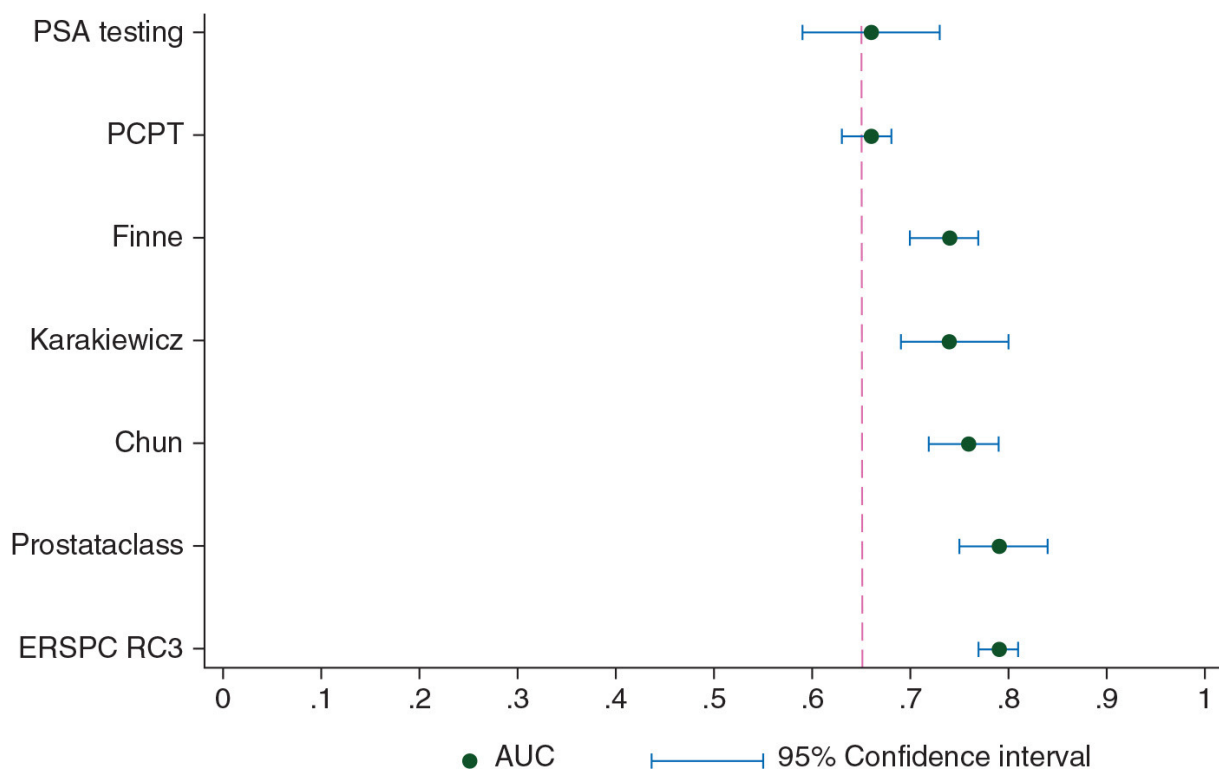
Doporučení k biopsii je dáno při kalkulovaném riziku  $> 20\%$ , naopak doporučení k neprovedení biopsie je dáno při kalkulovaném riziku  $< 12,5\%$ . V rozmezí  $12,5-20\%$  je doporučeno provést rozhodnutí na základě rizika výskytu high-grade karcinomu  $> 4\%$ . Kalkulatory byly validovány interně i externě na jiných souborech (113).

Meta-analýza mapující výsledky 6 různých nomogramů (ERSPC-RC3, Karakiewicz, PCPT, Prostataclass, Finne, Chun) prokázala, že nomogramy zlepšují predikční vlastnosti PSA (114).

Tabulka 11: Charakteristiky šesti kalkulátorů výskytu karcinomu prostaty v biopsii. Převzato z (114).

Author, year	Model	n	Total PSA (ng/ml)	PSA range (ng/ml)	No. of biopsy cores	% with PCa	Population	Type of model	Predictor variables included in the development model	Method of predictor variable selection	Discrimination measure PSA range: AUC (95% CI)
Stephan, 2002	Prostataclass	1118	7.3	2–10	6–8	60.7	Germany and Canada	Artificial neural network	PSA, DRE, age, %fPSA, TRUS-PV	Feed-forward network	2–10 ng/ml: 0.84 (0.01)
Finne, 2004	Finne	1175	Not reported	4–10	≥6	22.7	ERSPC (Finland, The Netherlands and Sweden)	Logistic regression	PSA, DRE, %fPSA, TRUS-PV	Multivariable analysis including all predictors	4–10 ng/ml: 0.76 (0.72–0.80)
Karakiewicz, 2005	Karakiewicz nomogram 2	1762	7.1	≤50	6	41.9	Germany	Logistic regression	PSA, DRE, age, %fPSA	Multivariable analysis including all predictors	≤50 ng/ml: 0.78 (0.75–0.80)
Thompson, 2006	PCPT	5519	1.5	0.3–287	≥6	21.9	USA	Logistic regression	PSA, DRE, age, ethnicity, family history, no. of previous negative biopsies	Multivariable analysis including statistical significant predictors using Bayesian information criterion	0.3–287 ng/ml: 0.70 ± 0.57
Chun, 2007	Chun	1162	5.4	≤50	≥10	41.7	Germany	Logistic regression	PSA, Age, %fPSA, sampling density (TRUS-derived gland volume by the number of cores taken at initial biopsy)	Multivariable analysis including statistical significant predictors using a cut-off of P-value ≤ 0.05	0.1–47.91 ng/ml: 0.77
Roobol, 2010	ERSPC Risk Calculator 3	1850	Not reported	≥3	6	29.2	The Netherlands	Logistic regression	PSA, DRE, TRUS, TRUS-PV	Multivariable analysis including all predictors	0.1–316 ng/ml: 0.77 (0.75–0.80)

Obrázek 7: Porovnání jednotlivých nomogramů s PSA při predikci výskytu karcinomu prostaty v biopsii. Převzato z (114).



*EAU Guidelines doporučují použití nomogramů k rozhodnutí o provedení biopsie (4). Nomogramy a kalkulatory rizika vedou k lepšímu vyhodnocení rizika karcinomu prostaty a mohou pomoci v indikaci biopsie prostaty. Nahradit biopsii při zvýšeném riziku však nemohou.*

#### 4.4 Biopsie prostaty

Biopsie prostaty s histologickým vyšetřením odebraných vzorků je jediným vyšetřením, které umožňuje zahájit terapii karcinomu prostaty. Žádné z používaných vyšetření (DRE, TRUS, MRI) nedisponuje takovou specificitou a pozitivní prediktivní hodnotou, aby bylo možné zahájit terapii bez bioptického potvrzení nálezu.

##### 4.4.1 Systematická biopsie prostaty

Systematická biopsie s odběrem vzorků z předem definovaných oblastí prostaty prokázala superioritu oproti cílenému odběru z hmatných ložisek či ložisek patrných při transrektální sonografii a od konce 90. let minulého století se stala standardem diagnostiky karcinomu prostaty (5).

Jak již bylo zmíněno, odběr šesti vzorků z periferní zóny prostaty byl kvůli nedostatečnému zachytu karcinomu prostaty nahrazen odběrem 10-12 vzorků (6,7).

Ještě v roce 2013 byl považován odběr 12 vzorků cílených do periferní části prostaty za zlatý standard provedení biopsie (115). Navrhováno bylo další rozšíření počtu vzorků, a to zejména při rebiopsiích z důvodu přetrvávající suspekce na karcinom a rostoucího PSA.

V publikované meta-analýze tento koncept tzv. saturační biopsie prokázal vyšší zachyt karcinomu než standardní 12ti vzorková biopsie (116). Saturační biopsie nicméně může vést k vyšší morbiditě vyšetření a výskytu nežádoucích účinků. Mezi hlavní nevýhody extenzifikace počtu odebíraných vzorků patří zejména vysoký zachyt nesignifikantního karcinomu, který se s počtem necílených vzorků zvyšuje. Již dříve zmíněná meta-analýza Schootse et al. (106) ukázala, že necílená systematická TRUS biopsie diagnostikuje statisticky signifikantně více nesignifikantních karcinomů v porovnání s MRI cílenou biopsií, což potvrdila i další meta-analýza (117).

*Od roku 2014 je patrný postupný odklon od zvyšování počtu vzorků při systematické biopsii a tento přístup je nahrazen cílenou biopsií z MRI zachycených ložisek. Kombinace cílené a systematické biopsie dnes nahrazuje saturační biopsii prostaty.*



*Systematická necílená biopsie je nahrazována cílenou MRI biopsií, a pokud dojde ke zlepšení výsledků MRI cílené biopsie i mimo „high-volume“ či „high-quality“ diagnostická centra, pak se necílená systematická biopsie patrně stane okrajovým vyšetřením v diagnostice karcinomu prostaty.*

#### 4.4.2 Cílená (fúzní) biopsie prostaty

Cílená MRI biopsie prokázala superioritu v diagnostice signifikantního karcinomu oproti necílené systematické biopsii v několika randomizovaných studiích a meta-analýzách (108,118,119). Její diagnostický přínos je nezpochybnitelný a je součástí doporučeného postupu EAU, AUA i NCCN (4,11,21).

Doporučení se týká biopsického odběru vzorků ze všech ložisek s popsáním PI-RADS skóre  $\geq 3$ . Vzhledem k možným nepřesnostem při cílení je odběr většího počtu vzorků z ložiska žádoucí ke zvýšení pravděpodobnosti záchytu karcinomu. Podle publikované meta-analýzy druhý, třetí, čtvrtý a pátý vzorek z ložiska přinese navíc 20 %, 12 %, 6 % a 4 % diagnostikovaných karcinomů prostaty (120).

Odběr z MRI ložiska je možné provést přímo pod kontrolou MRI přístroje tzv. MRI in-bore biopsie. Její výhodou je přesnost zaměření, protože nedochází k přenosu snímků a fúzi s jinou diagnostickou metodou, jako je tomu u transrektální ultrasonografie. Nevýhodou je naopak technicky obtížné provedení, časová náročnost a tím i cenová nákladnost odběru. Relativní nevýhodou je nemožnost provedení systematické biopsie v jedné době s cíleným odběrem. Efektivita MRI in-bore biopsie byla prokázána například ve zmiňované nizozemské multicentrické studii 4M (109).

Další možností je MRI/TRUS fúzní cílená biopsie prostaty. Principem je přenos uložení ložiska z obrazu MRI do obrazu transrektální sonografie, která je použita k zacílení tohoto ložiska. K přenosu uložení ložiska je možné použít prostorovou orientaci vyšetřujícího, tento typ je nazýván kognitivní fúze. Další možností je přenos pomocí softwarových metod do obrazu transrektální sonografie. Tento typ se nazývá softwarová fúze.

K přenosu obrazu a zaznamenání pozice transrektální ultrasonografické sondy je využíváno několik systémů. Systém magnetického pole s trasováním polohy sondy využívá např. systém SmartFusion Cannon, Aloka, BK Medical a další. Systém fixního stepperu k uchycení ultrasonografické sondy s monitorací pohybu pomocí gyroskopického přenosu polohy využívá například systém Biopsee, ale rovněž BK Medical a Phillips. Tyto systémy, nazývané někdy také jako rigidní softwarová fúze, ve většině případů nekorigují deformaci prostaty transrektální ultrasonografickou sondou a mohou být spojeny s větší nepřesností při cílení

v důsledku deviace ložiska. Systémy, které kalkulují s deformací prostaty při vyšetření, nazýváme elastická softwarová fúze. Tento systém využívá například systém Koelis a je založen na aproximaci kontur prostaty z MRI vyšetření na kontury prostaty získané při real-time 3D skenování prostaty transrektální ultrasonografickou sondou s otáčejícími se sonografickými krystaly.

Z popisu technických metod je zřejmé množství různých principů fúze a zacílení a tedy možného ovlivnění výsledků dle použitého typu.

Multicentrická randomizovaná studie (FUTURE trial) publikovaná v roce 2019 randomizovala pacienty po vyšetření MRI v poměru 1:1:1 k provedení softwarové MRI/TRUS fúzní biopsie (FUS-TB), kognitivní MRI/TRUS fúzní biopsie (COG-TB) a MRI in-bore biopsie (MRI-TB). Mezi jednotlivými metodami nebyl statisticky signifikantní rozdíl v zachytu karcinomu prostaty (FUS-TB 49 %, COG-TB 44 %, MRI-TB 55 %,  $p=0.4$ ) (121). Ačkoliv kognitivní MRI cílená biopsie v některých randomizovaných studiích nepředčila ani výsledky systematické TRUS necílené biopsie (122), obecně je přijímán fakt, že v současnosti neexistuje superiorní systém či metoda MRI cílené biopsie (4).

*Cílená MRI biopsie prokázala superioritu v diagnostice signifikantního karcinomu oproti necílené systematické biopsii v několika randomizovaných studiích a meta-analýzách (108,118,119). Její diagnostický přínos je nezpochybnitelný a je součástí doporučeného postupu EAU, AUA i NCCN (4,11,21).*

#### 4.4.3 Kombinace cílené a systematické biopsie

Jak je patrné z některých studií i meta-analýz, kombinace MRI cílené biopsie se systematickou biopsií prostaty vede k vyššímu zachytu signifikantního i nesignifikantního karcinomu (17,123).

Je tak otázkou, zda je možné provést pouze MRI cílenou biopsii ve všech případech a nesnížit počet diagnostikovaných signifikantních karcinomů. Zejména ve skupině primobiopsií může být neprovedení systematické biopsie spojeno s nediodagnostikováním až 10,9 % signifikantních karcinomů (123).

V případě menší efektivity MRI a MRI cílené biopsie může být řešením zachovávajícím zachyt signifikantního karcinomu kombinace obou metod (cílené a systematické biopsie). Negativem kombinace obou metod je vyšší morbidita spojená s odběrem většího počtu vzorků a vyšší zachyt nesignifikantního karcinomu prostaty.

#### 4.4.4 Transrektální versus transperineální přístup

Transrektální biopsie je spojena s výskytem infekčních komplikací v cca 2,5 %. Urosepsy s nutností hospitalizace se v meta-analýze screeningových studií vyskytovala v četnosti 1 na 1000 screenovaných mužů (10). V rozsáhlé britské populační studii monitorující komplikace 73 630 pacientů po biopsii byl výskyt septických komplikací po transrektální biopsii 1,4 % oproti 1,0 % po transperineální biopsii. Naopak výskyt močové retence byl vyšší po transperineální biopsii (1,9 % versus 1,0 %) (124).

Systematický souhrn 165 studií s celkem 162 577 pacienty ukázal, že výskyt infekčních komplikací vyžadujících hospitalizaci byl po transrektální biopsii vyšší než po transperineální biopsii prostaty (1,1 % versus 0,9 %) a rovněž výskyt sepse byl vyšší po transrektální biopsii (0,8 % versus 0,1 %). Naopak výskyt močové retence byl vyšší po transperineálním přístupu (4,2 % versus 0,9 %). Autoři konstatují, že rozdíly kvůli velké heterogenitě souborů nebyly statisticky signifikantní (125).

Evropská urologická společnost uvádí ve svých doporučených postupech souhrn 7 studií obsahujících data 1 330 pacientů, u kterých byl výskyt infekčních komplikací po transrektální biopsii 5,6 % a po transperineální biopsii 3,3 % (4).

Porovnání výsledků detekce karcinomu prostaty při transrektálním a transperineálním přístupu bylo provedeno ve dvou meta-analýzách a mezi oběma přístupy nebyl rozdíl v detekci karcinomu signifikantní. Transperineální přístup byl spojen s vyšší frekvencí použití celkové anestezie s ohledem na vyšší bolestivost výkonu (126,127).

*Na základě těchto dat EAU od roku 2021 důrazně doporučuje provádět biopsii prostaty transperineálním přístupem (4).*

#### 4.5 Stanovení lokálního rozsahu tumoru

Stanovení lokálního rozsahu je podstatné k určení prognózy, optimálního typu terapie a k bezpečné indikaci nervy šetřícího postupu při radikální prostatektomii.

Historicky první metodou stanovení lokálního rozsahu tumoru je digitální rektální vyšetření (DRE) následované transrektální sonografií (TRUS). Pro jejich nedostatečnou výpovědní hodnotu, zejména při stanovení extraprostatické extenze tumoru, jsou tyto metody kombinovány s dalšími parametry jako je PSA či Gleasonovo skóre ve formě výpočetních tabulek a nomogramů. CT vyšetření je z hlediska predikce lokálního rozsahu tumoru

vyšetřením zcela insuficientním, proto jej v této indikaci dále nezmiňuji. Posledním vyšetřením, které při stanovení lokálního rozsahu nahrazuje ostatní metody, je MRI.

#### 4.5.1 Digitální rektální vyšetření (DRE)

Historicky hlavním vyšetřením k posouzení extraprostatického růstu bylo vyšetření per rectum (DRE). Současné 8. vydání TNM klasifikace stanovuje kategorii T na základě DRE. Zobrazovací metody nejsou při stanovení předoperační T kategorie brány v úvahu (23,24).

Tabulka 12: Historie TNM 3.-7. vydání. Převzato z (128).

	TNM III. vydání (v NOR 1982- 1994)	TNM IV. vydání (v NOR 1995- 2000)	TNM V. vydání (v NOR 2001- 2004)	TNM VI. vydání (v NOR 2005- 2010)	TNM VII. vydání (v NOR od 2011)
T0	náhodně nalezený karcinom	bez známek nádoru	bez známek nádoru	bez známek nádoru	bez známek nádoru
T1	intrakapsulární/ normální žláza	„náhodný“	nepalpovatelný, nezobrazitelný	nepalpovatelný, nezobrazitelný	nepalpovatelný, nezobrazitelný
T1a	-	≤ 5 %	≤ 5 %	≤ 5 %	≤ 5 %
T1b	-	> 5 %	> 5 %	> 5 %	> 5 %
T1c	-	punkční biopsie	punkční biopsie	punkční biopsie	punkční biopsie
T2	-	ohraničený na žlázu	omezen na prostatu	omezen na prostatu	omezen na prostatu
T2a	-	≤ ½ laloku	jeden lalok	≤ polovina jednoho laloku	≤ polovina jednoho laloku
T2b	-	> ½ laloku	oba laloky	> polovina jednoho laloku	> polovina jednoho laloku
T2c	-	oba laloky	-	oba laloky	oba laloky
T3	šíření mimo pouzdro	mimo pouzdro	šíření přes pouzdro prostaty	šíření přes pouzdro prostaty	šíření přes pouzdro prostaty
T3a	-	jednostranné šíření	extrakapsulárně	extrakapsulárně	extrakapsulárně
T3b	-	oboustranné šíření	semenný váček (váčky)	semenný váček (váčky)	semenný váček (váčky)
T3c	-	semenné váčky	-	-	-
T4	šíření s fixací k sousedním orgánům	fixace a šíření do okolí	fixace nebo postižení okolních struktur: hrdlo měchýře, zevní sfinkter, rektum, levátory, pánevní stěna	fixace nebo postižení okolních struktur: hrdlo měchýře, zevní sfinkter, rektum, levátory, pánevní stěna	fixace nebo postižení okolních struktur: hrdlo měchýře, zevní sfinkter, rektum, levátory, pánevní stěna
T4a	-	hrdlo měchýře, zevní sfinkter, rektum	-	-	-
T4b	-	m. levator, fixace ke stěně pánevní			

Jak je patrné z údajů uvedených v tabulce 12, historicky byl karcinom prostaty klinické kategorie T1c definován jako tumor zachycený systematickou biopsií, který nebyl hmatný ani patrný při zobrazovacích metodách.

Nejednoznačnost indikace zobrazovacích metod vedla často k nejasnostem při přiřazení klinické T kategorie. Použití zobrazovacích metod je ve shodě s doporučením Evropské

urologické společnosti, ale k určení kategorie T je podle 8. vydání TNM klasifikace rozhodující palpační vyšetření per rectum (4,24,129).

*DRE je výrazně zatížené subjektivním vyhodnocením. Již od 90. let minulého století je zřejmé, že ve srovnání se zobrazovacími metodami je DRE inferiorní (130,131). Zejména tumory uložené ventrálně není možné s ohledem na princip DRE tímto vyšetřením diagnostikovat vůbec. Přesto je DRE rozhodující metodou při stanovení klinické T kategorie.*

#### 4.5.2 Transrektální ultrasonografie (TRUS)

Transrektální ultrasonografie je důležitou součástí diagnostiky karcinomu prostaty.

V primární diagnostice je využívána při navigaci biopsie prostaty.

Senzitivita TRUS v diagnostice lokálního rozsahu je nevalná a podle rané studie z 90. let minulého století příliš nepřevyšuje senzitivitu DRE (132). Meta-analýza z roku 2005 tento závěr potvrdila (82). Komparativní studie z roku 2000 naopak prokázala superioritu TRUS a autoři v závěru doporučují, aby nehmatné tumory, které jsou patrné na TRUS, byly kategorizovány v TNM klasifikaci jako cT2 (133).

Ke zvýšení senzitivity a specifity Sauvain et al. navrhuje užití power-dopplerovského vyšetření vaskulárních změn v kombinaci s 3D zobrazením. Autoři popisují tři stupně změn vaskularizace, které se zvýšenou specificitou vypovídají o přítomnosti tumoru a jeho extrakapsulární propagaci (85).

Micro-ultrasonografie (micro-US) s použitím vysokofrekvenčního ultrazvuku (29 MHz) je nadějnou recentní metodou, která by mohla konkurovat mpMRI v předoperačním stanovení lokálního rozsahu tumoru (134). Zatím limitující je absence rozsáhlejších studií porovnávajících výsledky micro-US s mpMRI.

*Hlavním problémem ultrasonografie je její nedostatečná senzitivita. Pokus o její zlepšení dalšími metodami jako jsou 3D powerDoppler, micro-ultrasonografie apod. zatím selhává pro absenci standardizace provedení i absenci jasně definovaných a všeobecně přijímaných kritérií definujících extrakapsulární extenzi tumoru, invazi semenných váčků či invazi hrdla močového měchýře.*

#### 4.5.3 Nomogramy

Právě nedostatečná senzitivita DRE a TRUS vedla k vypracování nomogramů kombinujících více faktorů v předoperační predikci lokálního rozsahu tumoru prostaty. Stanovení

pravděpodobnosti extraprostatické extenze tumoru (ECE), invaze semenných váčků (SVI) a kategorie T na základě nomogramů vychází obvykle z regresní analýzy dat souboru pacientů, kteří následně podstoupili histologické vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií. Pravděpodobně nejvíce užívaným typem nomogramů v předoperační predikci lokálního rozsahu tumoru prostaty byly Partinovy tabulky vycházející z dat 4133 pacientů ze tří amerických pracovišť z období 1982-1996 (135). Upgrade dat vycházející z novějších souborů z období 1995-2000 a 2000-2005 byl publikován následně (136,137).

Tabulka 13: Souhrn nomogramů k predikci lokálního rozsahu tumoru. Upraveno podle Karakiewiczze a Hutterera (138).

Autor (Citace) (Období sběru dat)	Typ analýzy (počet pacientů)	Prediktivní faktory	Výstup
Graefen et al. (139) (1992– 1996)	Regresní analýza (278) a (353)	cT, TRUS, PSA, PSA denzita, počet pozitivních válečků, nejhorší Gleason grade, počet vzorků Gleason grade 4/5 , počet biopsií s dominantním Gleason grade 4/5, délka tumoru (mm)	Stranově specifický ECE
Ohuri et al. (140) (1989–2000)	Vývoj nomogramu (763)	cT, nejvyšší GS, % pozitivních válečků , % karcinomu ve válečcích z každé strany, PSA	Stranově specifický ECE
Steuber et al. (141) (1999–2003)	Vývoj nomogramu, interní validace a externí validace dat (1118)	PSA, klinický staging, GS z biopsie , % + pozitivních válečků a % karcinomu v odebraném válečku	Stranově specifický ECE
Koh et al. (142) (1989–2000)	Vývoj nomogramu, interní validace dat (763)	PSA, cT, Gleason grade, % karcinomu v oblasti baze	SVI
Gallina et al. (143) (N/A)	Vývoj nomogramu (666) a split-	PSA, cT, GS z biopsie, % pozitivních válečků	SVI

	sample validace (230)		
Partin et al. (135) (1982–1996)	Vývoj nomogram, interní validace dat (4133)	PSA (stratifikováno. $\leq 4.0$ , 4.1–10.0, 10.1–20.0, $>20\text{ng/ml}$ ), cT (AJCC- TNM 1992), GS z biopsie (stratifikováno 2–4, 5, 6, 7, 8–10)	Patologický staging: OC, ECE, SVI, LNI
Partin et al. (136) (1994–2000)	Vývoj nomogramu (5079)	PSA (stratifikováno 0–2.5, 2.6–4.0, 4.1–6.0, 6.1–10.0, $>10\text{ng/ml}$ ), cT (AJCC- TNM 1992; T1c, T2a, T2b, or T2c), GS z biopsie (stratifikováno 2–4, 5–6, 3+4, 4+3, 8–10)	Patologický staging: OC, ECE, SVI, LNI
Makarov et al. (137) (2000–2005)	Vývoj nomogram, interní validace dat (5730)	PSA (stratifikováno 0–2.5, 2.6–4.0, 4.1–6.0, 6.1–8.0, 8.1–10.0, $>10\text{ng/ml}$ ), cT (AJCC-TNM 1992/2002; T1c, T2a, T2b, or T2c), GS z biopsie (stratifikováno 5–6, 3+4, 4+3, 8–10)	Patologický staging: OC, ECE, SVI, LNI

OC- nádor ohraničený na prostatu, ECE- extraprostatický růst tumoru, SVI- invaze semenných váčků, LNI- infiltrace lymfatických uzlin, GS- Gleasonovo skóre

*Zejména před nástupem systematického použití MRI v předoperačním stagingu se zdálo, že nomogramy jsou ideálním řešením stanovení lokálního rozsahu tumoru před operací. V dnešní době je jejich užití nahrazeno multiparametrickou MRI.*

#### 4.5.4 MRI

MRI prokazovala od 90. let minulého století superiorní výsledky oproti DRE a TRUS ve stanovení lokálního rozsahu tumoru (144).

Stejně jako v primární diagnostice karcinomu prostaty i v případě stanovení lokálního rozsahu tumoru změnila diagnostiku zejména standardizace provedení MRI a jejího popisu Evropskou společností pro uro-radiologii (ESUR) vydaná v roce 2012. V případě detekce a popisu extrakapsulárního prorůstání tumoru (ECE) a invaze semenných váčků (SVI) jsou v protokolu PI-RADS definovaná kritéria včetně skóringu (99,145).



Tabulka 14: Skórovací tabulka s kritérii pro ECE, SVI, infiltraci sfinkteru a hrdla měchýře.  
Převzato z MRI Guidelines ESUR (99).

CRITERIA FINDINGS SCORE		
EXTRA-CAPSULAR EXTENSION	Abutment	1
	Irregularity	3
	Neurovascular bundle thickening	4
	Bulge, loss of capsule	4
	Measurable extra-capsular disease	5
SEMINAL VESICLES	Expansion	1
	Low T2 signal	2
	Filling in of angle	3
	Enhancement and impeded diffusion	4
DISTAL SPHINCTER	Adjacent tumour	3
	Effacement of low signal sphincter muscle	3
	Abnormal enhancement extending into sphincter	4
BLADDER NECK	Adjacent tumour	2
	Loss of low T2 signal in bladder muscle	3
	Abnormal enhancement extending into bladder neck	4

Meta-analýza de Roiije et al. 75 studií (9 796 pacientů) prokázala senzitivitu MRI v stanovení ECE, SVI a cT3 57 %, 58 % a 61 % a specificitu 91 %, 96 % a 88 %. Vyšší senzitivita vyšetření byla prokázána při vyšetření na 3T přístroji a dále při použití dalších sekvencí k T2-vážené sekvenci vyšetření. Naopak použití transrektální cívky senzitivitu vyšetření nezvyšovalo (146).

Jiná meta-analýza Liho et al. 10 studií (1690 pacientů) se zaměřila na užití ESUR kritérií (viz tabulka 14). Senzitivita a specificita ECE byla 71 % a 76 %. Regresní analýza stanovila jako predikční faktor pro ECE hranici ESUR skóre  $\geq 3$  (ESUR skóre  $\geq 3$  vs. ESUR skóre  $\geq 4$ ;  $P = 0,02$ ) (147).

Meta-analýza Kima et al. 13 studií (2 336 pacientů) se zaměřila na délku kontaktu tumoru s kapsulou prostaty v predikci extrakapsulární extenze (ECE). Délka kontaktu tumoru s kapsulou korelovala s ECE, nebylo však možné stanovit jasnou cut-off hodnotu.

V jednotlivých studiích byly použity různé cut-off hodnoty (6-20 mm, nejčastěji 10-12 mm) (148).

Studie porovnávající MRI s PSMA-PET CT prokázala obdobné výsledky obou metod v diagnostice přítomnosti tumoru prostaty, při stanovení lokálního rozsahu (cT) byly výsledky MRI oproti PSMA-PET CT superiorní. Autoři uzavírají studii konstatováním, že pokud má PSMA-PET význam při stanovení lokálního rozsahu onemocnění, pak jen v kombinaci PSMA-PET MRI (149).

*MRI má vysokou specifitu (cca 90 %) a i přes nižší senzitivitu (cca 60 %) je v současnosti zlatým standardem při stanovení lokálního rozsahu tumoru.*

## 5 Komentář k vlastním publikovaným výsledkům

### 5.1 Biochemické metody

#### 5.1.1 PSA a odvozené metody v diagnostice karcinomu prostaty

***Příloha 1: Lukeš M., Urban M., Záleský M., Zachoval R., Heráček J., Žďárský E.:***

***Prostate-Specific Antigen: Current Status. Folia Biologica, 2001, 47(2): 41-49. (IF 0,519)***  
(150)

#### **Obsah publikace:**

Přehledový článek popisuje molekulární formy PSA, faktory ovlivňující sérové hladiny PSA, problematiku screeningu karcinomu prostaty a zejména využití PSA v diagnostice karcinomu prostaty. Jako jeden z hlavních problémů diagnostiky karcinomu prostaty je identifikována nízká specifita PSA testu při predikci výskytu karcinomu prostaty, zejména v rozmezí hodnot PSA 4-10 ng/ml. V této tzv. „šedé zóně“ je karcinom prostaty zachycen jen ve 25 % biopsií. Dále jsou evaluovány metody, které mohou zvýšit specifitu PSA testu, jako jsou věkově specifické PSA, PSA velocita, PSA doubling-time, PSA denzita, či poměr volného a celkového prostatického specifického antigenu (f/t PSA) (150).

#### **Komentář:**

V článku popisujeme stav využití prostatického specifického antigenu (PSA) a odvozených metod v diagnostice karcinomu prostaty. Přestože byla práce publikována v roce 2001, naprostá většina závěrů platí i v dnešní době. Použité cut-off hodnoty PSA rozhodují o senzitivě a specifitě testu, nižší hraniční hodnota vede k vyššímu zachytu karcinomu za cenu vysokého počtu nadbytečných biopsií. Popsáno je množství aditivních testů k zvýšení

specificity PSA, z nichž dosud rutinně používanými jsou věkově specifické PSA, PSA denzita a poměr volného a celkového prostatického specifického antigenu (f/t PSA). Vývoj dalších biochemických metod a zobrazovacích vyšetření později výrazně doplnil a změnil základní diagnostický algoritmus karcinomu prostaty založený na PSA a biopsii.

### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

Stanovení hladiny PSA v krvi je i v dnešní době vstupním vyšetřením v diagnostice karcinomu prostaty. Všechny doposud provedené screeningové studie vycházejí ze stanovení PSA jako prvního kroku. PSA hraje významnou roli jak v primární diagnostice a predikci rozsahu onemocnění, tak i v monitoraci výsledků léčby.

5.1.2 PSA denzita: Vliv použité metody měření velikosti prostaty na indikaci biopsie

***Příloha 2: Stejskal J., Adamcová A., Pavličko A., Záleský M., Rýznarová Z., Votrubová J., Zachoval R.: Porovnání měření velikosti prostaty pomocí transrektálního ultrazvuku a magnetické rezonance a jejich vlivu na PSA denzitu. Česká urologie, 2019, 23(4): 325-332. (151)***

### **Obsah publikace:**

Cílem práce bylo porovnat rozdíly ve výsledcích měření velikosti prostaty metodou MRI a TRUS a podle nich vypočtené PSA denzity. Dalším cílem bylo zjistit vliv variability tohoto měření a vyplývající PSA denzity na indikaci biopsie prostaty.

Soubor obsahuje data 582 pacientů, kteří byli indikováni pro elevaci PSA či podezření na přítomnost karcinomu prostaty při vyšetření per rectum (DRE) k multiparametrické MRI prostaty na 1,5 T přístroji s endorektální cívkou a k následné biopsii prostaty.

Sonografické měření bylo provedeno na přístroji Toshiba Applio 500 pomocí end-fire transrektální sondy. TRUS měření prostaty prováděli tři urologové s dvaceti, sedmi a dvěma lety zkušeností v oboru. Velikost prostaty byla u TRUS i MRI vypočtena z největších rozměrů ve dvou na sebe kolmých rovinách pomocí vzorce „šířka x výška x délka x 0,523“. PSA denzita byla následně vypočtena jako podíl celkového PSA a velikosti prostaty v mililitrech. Vypočtené velikosti prostat a PSA denzity dle TRUS a MRI zobrazení byly následně vzájemně porovnány a byl kalkulován počet potenciálně neprovedených biopsií v závislosti na zvolené cut-off hodnotě PSA denzity 0,15 ng/ml/ml nebo 0,20 ng/ml/ml.

Objem prostaty vypočítaný pomocí rozměrů získaných při TRUS byl v průměru o 8,41 ml větší než objem vypočtený dle MRI. Průměrná PSA denzita byla u TRUS o 0,025 ng/ml/ml nižší než u MRI. Při TRUS stanovení objemu prostaty a PSA denzity by bylo bioptováno o 8 %, respektive o 6 % pacientů méně než při použití MRI měření (cut-off hodnota PSA denzity v indikaci biopsie byla 0,15 ng/ml/ml resp. 0,20 ng/ml/ml) (151).

#### **Komentář:**

PSA denzita je signifikantním prediktorem výsledku biopsie. V dnešní době je její stanovení používáno zejména v kombinaci s MRI ke snížení počtu biopsií při zachování záchyty signifikantního karcinomu.

V této práci jsme se zaměřili na vliv způsobu měření objemu prostaty, ze kterého vychází následný výpočet PSA denzity. Metoda měření objemu prostaty, užívaného k stanovení PSA denzity, není jednoznačně specifikována. Dříve byla nejčastější metodou použitou k měření objemu prostaty transrektální sonografie. V dnešní době stále častěji určujeme objem prostaty z MRI vyšetření, jehož provedení je součástí doporučeného postupu jak před první biopsií, tak před rebiopsií.

#### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

Studie prokázala, že použitá metoda měření objemu prostaty ovlivňuje hladinu PSA denzity a tím také rozhodnutí o provedení biopsie, pokud je PSA denzita zařazena diagnostického algoritmu karcinomu prostaty.

## **5.2 Zobrazovací metody**

### **5.2.1 MRI v kombinaci s PSA denzitou v rozhodnutí o provedení biopsie**

***Příloha 3: Záleský M., Stejskal J. Adamcová V., Hrbáček J., Minarik I., Pavličko A., Votrubová J., Babjuk M., Zachoval R.: Use of Prostate Specific Antigen Density Combined with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Improves Triage for Prostate Biopsy. Urologia Internationalis, 2019, 103(1): 33-40. (IF 1,698) (152)***

#### **Obsah publikace:**

Multiparametrická MRI (mpMRI) je vyšetření s vysokou negativní prediktivní hodnotou, proto lze toto vyšetření použít k rozhodnutí o nutnosti provedení biopsie indikované na

základě elevace PSA. Neprovedení biopsie však v některých případech může vést k nediodnostikování signifikantního karcinomu.

Cílem studie bylo zjistit optimální hladinu PSA denzity a PI-RADS skóre, která by zaručila maximální počet ušetřených biopsií prostaty při minimálním počtu nediodnostikovaných signifikantních karcinomů.

Do studie bylo zařazeno 397 pacientů ze dvou center, kteří byli indikováni k TRUS biopsii prostaty. U každého pacienta byla před biopsií provedena multiparametrická MRI. Celkem 223 pacientů bylo bez předchozí biopsie, 174 pacientů bylo indikováno k rebiopsii.

MpMRI byla provedena na přístroji 1,5T (Signa HDxT GE; General Electric, Milwaukee, WI, USA) s endorektální cívkou (Medrad, Pittsburgh, PA, USA) a 8-kanálovou cívkou (General Electric, Milwaukee, WI, USA). Všichni pacienti byli vyšetřeni podle stejného protokolu ve shodě s doporučením PI-RADS. Následně byla u všech pacientů provedena systematická TRUS biopsie s odběrem 12 vzorků a cílená fúzní MRI/TRUS biopsie s odběrem 1-3 vzorků ze všech ložisek PIRADS  $\geq 3$ . Systematická a cílená fúzní biopsie byla provedena na ultrazvukovém systému (Aplio 500, Toshiba Medical Systems, Japan) se softwarovou registrací.

Ve studii byla zjištěna frekvence detekce karcinomu prostaty a signifikantního karcinomu prostaty, a to ve skupině primobiopsií a rebiopsií, a výsledky byly stratifikovány podle PI-RADS skóre. Jako klinicky nesignifikantní karcinom byl definován nález Gleason skóre 6, < 3 pozitivní vzorky a < 50 % karcinomu v bioptickém válečku.

Dále byla stanovena hladina PSA denzity a PI-RADS skóre, která by zaručila maximální počet ušetřených biopsií prostaty při minimálním počtu nediodnostikovaných signifikantních karcinomů. Kalkulace byla provedena pro hodnoty PIRADS skóre 1-5 a PSA denzity v rozmezí 0,1 až 0,5 ng/ml/ml (152).

Studie prokázala jako nejbezpečnější kritéria k neprovedení biopsie PIRADS < 3 a PSA denzita < 0,2 ng/ml/ml.

V případě primobiopsií by použití těchto kritérií v našem souboru vedlo k ušetření 21,52 % (48/223) biopsií prostaty indikovaných pro elevaci PSA a nediodnostikování 16,67 % (5/30) klinicky nesignifikantních karcinomů výměnou za nediodnostikování 3,66 % (3/82) klinicky signifikantních karcinomů. V případě indikace rebiopsie by použití těchto kritérií vedlo k ušetření 12,64 % (22/174) biopsií, nediodnostikování 4,35 % (1/23) klinicky

nesignifikantních karcinomů výměnou za nedagnostikování 6,9 % (4/58) klinicky signifikantních karcinomů (152).

### **Komentář:**

Diagnostika karcinomu prostaty založená na vyšetření PSA a systematické TRUS biopsii trpí některými nedostatky zmíněnými v úvodu této práce, zejména vysokým počtem nadbytečných biopsií a vysokým záchytem nesignifikantního karcinomu. Zařazení multiparametrické MRI do diagnostiky karcinomu prostaty je průlomové z hlediska snížení počtu biopsií, zvýšení záchytu signifikantního karcinomu a snížení záchytu nesignifikantního karcinomu.

Multiparametrická MRI má vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu. To umožňuje výsledky mpMRI využít při rozhodnutí o provedení biopsie prostaty a při negativním nálezu je možné pacienty sledovat bez další biopsie.

V roce 2017 byla publikována studie PROMIS, která porovnávala výsledky mpMRI s výsledky standardní TRUS systematické biopsie. Jako referenční vyšetření byla použita saturační perineální biopsie. Multiparametrická MRI měla vyšší senzitivitu než systematická TRUS biopsie. Podle závěrů této studie provedení mpMRI u mužů s elevací PSA bez předchozí biopsie vede u 27 % pacientů k rozhodnutí o neprovedení biopsie prostaty a dále vede ke snížení záchytu nesignifikantního karcinomu prostaty o 5 % . Neprovedení biopsie při negativním MRI znamenalo nedagnostikování 7 % signifikantních karcinomů (16).

Velmi příznivé výsledky přinesla také studie 4M, podle které by po provedení mpMRI 49 % pacientů nemuselo podstoupit biopsii při nezachycení pouhých 3 % signifikantních karcinomů (109).

Naopak ve studii MRI first byla negativní MRI u 20 % pacientů a neprovedení biopsie u těchto pacientů by vedlo k nezachycení 11 % signifikantních karcinomů (17).

Renomovaná Cochrane Database of Systematic Reviews vydala souhrn studií, který mimo jiné ukazuje, že použití MRI k rozhodnutí o neprovedení biopsie vede k nedagnostikování 8,4 % pacientů se signifikantním karcinomem, zatímco současný standard systematická TRUS biopsie bez použití MRI nezachytí 11,1 % pacientů se signifikantním karcinomem (118).

Právě nejistota stran nedagnostikovaných signifikantních karcinomů při negativním MRI, kterých může až 10 %, vede k použití dalších aditivních metod, které sníží počet nedagnostikovaných signifikantních karcinomů výměnou za snížení počtu neprovedených biopsií.

Jednou z navržených metod je kalkulace PSA denzity, kdy je při překročení stanovené cut-off hodnoty PSA denzity indikována biopsie i přes negativní MRI.

Distler et al. ve své studii ukázali, že při negativní MRI by neprovedení biopsie vedlo k nezachycení 7 % signifikantních karcinomů, zatímco pokud byla současně použita cut-off hodnota  $PSAD < 0,15$ , pak by v jejich souboru nebylo zachyceno 2,2 % signifikantních karcinomů (48).

Washino et al. snížili zařazením  $PSA\ density < 0,15$  počet nediodagnostikovaných signifikantních karcinomů při neprovedení biopsie při negativní MRI z 16 % na 0 % (49).

Rozsáhlá meta-analýza 16 studií Pagnieze et al. zkoumající predikční faktory výskytu signifikantního karcinomu prostaty při negativní MRI zahrnující stanovení PSA, isoform PSA, PCA3, velikost prostaty, věk pacientů, rodinnou anamnézu a etnický původ ukázala, že nejužitečnějším predikčním faktorem byla PSA denzita s cut-off hodnotou 0,15 (153).

Většina prezentovaných výsledků studií i meta-analýz doporučila hraniční hodnotu PSA denzity  $< 0,15$  k neprovedení biopsie (153). V naší studii vyšla jako nejvhodnější cut-off hodnota PSA denzity 0,2.

Přes standardizaci provedení a vyhodnocení mpMRI systémem PI-RADS jsou patrné rozdíly ve výsledcích „high-volume“ či „high-quality“ center a komunitních radiologických pracovišť. S klesající zkušeností či kvalitou vyšetření je potřeba zvýšit obezřetnost při využití MRI jako testu vedoucího k neprovedení biopsie prostaty. Opatrnosti je třeba i při stanovení cut-off hodnot PSA denzity.

### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

V naší studii jsme prokázali, že kombinace PSA denzity a MRI lze použít k rozhodnutí o provedení biopsie indikované na základě elevace PSA. Nastavení cut-off hodnoty PSA denzity závisí na výsledcích MRI. Ideálním přístupem je její stanovení na základě vyhodnocení vlastních výsledků vycházejícího z kvality a výpovědní hodnoty použitého MRI vyšetření.

#### **5.2.2 MRI: Porovnání verzí PI-RADS a přínos parametru ADC v predikci výsledku biopsie**

***Příloha 4: 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 as a predictor of biopsy outcome. Neuroendocrinology Letters, 2019, 40(1): 41-50. (IF 0,750) (154)***

### **Obsah publikace:**

Cílem naší studie bylo porovnat senzitivitu a specificitu mpMRI v diagnostice signifikantního karcinomu prostaty při použití systému PI-RADSV1 a PI-RADSV2. Hypotézou studie bylo, že PI-RADSV2 je superiorní v predikci signifikantního karcinomu prostaty než starší verze PI-RADSV1. Dalším cílem bylo zjistit přínos parametrů ADC (Apparent Diffusion Coefficient) a PSA denzity jako přidané hodnoty k standardnímu vyšetření MRI.

Celkem 167 pacientů s elevací PSA bez předchozí biopsie podstoupilo mpMRI a následně fúzní MRI/TRUS biopsii následovanou systematickou TRUS biopsií s odběrem 12 vzorků. Multiparametrická MRI byla prospektivně evaluována podle protokolu PI-RADS verze 1 a verze 2 a její výsledky byly porovnány s výsledkem biopsie prostaty. Pro oba systémy PI-RADSV1 a PI-RADSV2 byly vytvořeny ROC křivky. Dále byla kalkulována plocha pod křivkou (AUC) pro parametr ADC a PSA denzitu u všech lézí a dále ještě zvlášť u lézí PI-RADS 3 a 4 (154).

PI-RADSV2 prokázala vysokou úspěšnost v detekci (predikci) výskytu karcinomu v biopsii prostaty a byla superiorní oproti PI-RADSV1 (AUC 0,824 versus AUC 0,724;  $p = 0,033$ ), podobné výsledky byly dosaženy i v detekci (predikci) signifikantního karcinomu. Zatímco velmi dobré specificity v predikci výskytu karcinomu bylo dosaženo při záchytu ložisek s PI-RADS skóre 1,2 a 5, méně spolehlivých výsledků bylo dosaženo při výskytu ložisek PI-RADS skóre 3 a 4. Ke zvýšení specificity v této skupině jsme testovali využití PSA denzity a koeficientu ADC. ADC byl lepším prediktorem výskytu signifikantního karcinomu oproti PSA denzitě (AUC 0,702 versus AUC 0,567), ale rozdíl nebyl statisticky signifikantní ( $p = 0,241$ ). Přítomnost ložisek s hodnotou  $ADC < 828 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  zvyšuje pravděpodobnost výskytu karcinomu v biopsii. Použití této hodnoty ADC jako dalšího parametru zvyšuje úspěšnost predikce výskytu karcinomu prostaty a to zejména při nálezů ložiska PI-RADS skóre 4 (154).

### **Komentář:**

Multiparametrická MRI se stala doporučeným vyšetřením v diagnostice karcinomu prostaty. Jak bylo zmíněno v úvodním přehledu, první standardizovaný protokol PI-RADSV1 (Prostate Imaging - Reporting and Data System) byl vydán Evropskou radiologickou společností v roce 2012 (99). V roce 2015 byla vydána druhá verze protokolu PI-RADSV2, jejímž cílem bylo



zjednodušení vyšetření a jeho popisu (100). Protokol PI-RADS se neustále vyvíjí. Poslední revize PI-RADSV2.1 je z roku 2019 (101).

Ve všech protokolech k základním sekvencím patří: T2 vážená sekvence, difuzně vážená sekvence (diffusion-weighted imaging- DWI) a sekvence s použitím kontrastní látky (DCE). DWI odráží nahodilý pohyb molekul vody v tkáni prostaty a omezení tohoto pohybu v tkáni karcinomu (restrikce difuze). Pohyb molekul vody lze kvantifikovat pomocí koeficientu ADC (Apparent Diffusion Coefficient), který je získán rozdílem poklesu signálů ze dvou vyšetření DWI s narůstající hodnotou b-value. Hodnoty ADC jsou nepřímo úměrné histologické agresivitě tumoru a dokáží rozlišit benigní a maligní tkáň v prostatě (155,156).

Studie prokázala superioritu protokolu PI-RADSV2 při použití mMRI v diagnostice signifikantního karcinomu. Podle naší studie výskyt lézí PI-RADS skóre 3 a 4 má nízkou specifitu v předpovědi výskytu signifikantního karcinomu. Specifitu mpMRI lze zvýšit zařazením dalšího parametru jako je PSA denzita. Rovněž použití radiologického parametru ADC s cut-off hodnotou < 828 vede ke zvýšení specifity mpMRI v diagnostice signifikantního karcinomu. S klesající hodnotou ADC stoupá pravděpodobnost výskytu karcinomu zejména v ložiscích s PI-RADS skóre 4.

#### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

Naše studie prokázala, že použití rozdílných protokolů provedení a popisu mpMRI má vliv na záchyt signifikantního karcinomu. Dále studie prokázala, že ADC je signifikantním prediktorem výskytu signifikantního karcinomu a stanovila jeho cut-off hodnotu. Lze předpokládat, že význam ADC v diagnostice karcinomu prostaty bude stoupat, zejména v případě budoucího automatického strojového vyhodnocování obrazů mpMRI tzv. „radiomiky“ (157).

#### 5.2.3 Porovnání PHI a MRI v predikci výsledku biopsie

***Příloha 5: Stejskal J., Adamcová V., Záleský M., Novák V., Čapoun O., Fiala V., Dolejšová O., Sedláčková H., Veselý Š., Zachoval R.: The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy. World Journal of Urology, 2021, 39(6): 1889-1895. (IF 4,226) (64)***

#### **Obsah publikace:**

Cílem studie bylo porovnání PHI s PSA, PSA denzitou a výsledkem mpMRI v predikci výskytu signifikantního karcinomu prostaty.

Multicentrická studie analyzovala 395 pacientů s provedenou biopsií prostaty pro elevaci PSA a normálním nálezem per rectum. Biopsie byla provedena na čtyřech pracovištích, 294 pacientů bylo bez předchozí biopsie, u 144 pacientů se jednalo o rebiopsii.

U všech pacientů byly zaznamenány klinické a patologické údaje jako PSA, PSAD, PI-RADS skóre, PHI, počet předchozích biopsií a výsledky z provedené biopsie. Všichni pacienti podstoupili mpMRI podle protokolu PI-RADS. Kalkulace PHI byla provedena podle vzorce  $PHI = ([-2]proPSA/free PSA) \times \sqrt{PSA}$ . PSA denzita byla kalkulována jako podíl PSA a objemu prostaty zjištěného při vyšetření transrektální sonografií. U pacientů s nálezem ložiska PI-RADS 3-5 na mpMRI byla provedena cílená fúzní MRI/TRUS biopsie, u všech pacientů byla provedena systematická TRUS biopsie s odběrem 12 vzorků. Jako klinicky signifikantní byl definován karcinom ISUP (International Society of Urological Pathologists) Grade Group > 1. Cílem studie bylo porovnání PHI s PSA, PSA denzitou a výsledkem mpMRI v predikci výskytu signifikantního karcinomu v biopsii prostaty.

PHI byl nejlepším predikčním faktorem výskytu klinicky signifikantního karcinomu v biopsii (plocha pod křivkou - AUC 69,720), naopak PSA denzita byla nejlepším predikčním faktorem celkového výskytu karcinomu (AUC 83,207).

Ve skupině primobiopsií byla nejlepší predikční metodou celkového výskytu karcinomu v biopsii PSA denzita, která předčila i PHI a PI-RADS skóre získané mpMRI. V predikci výskytu signifikantního karcinomu však byl nejlepší PHI. Stejně výsledky byly dosaženy i ve skupině rebiopsií.

Při kombinaci metod bylo nejlepších výsledků v predikci celkového výskytu karcinomu v biopsii dosaženo kombinací PHI, PI-RADS a PSA denzity (AUC 85,914). Při predikci signifikantního karcinomu byla nejlepší kombinace PHI a PI-RADS (64).

### **Komentář:**

MRI a PHI jsou signifikantními prediktory výskytu karcinomu prostaty. Přímé porovnání jejich výsledků je v dostupné literatuře velmi málo časté. V naší studii PHI předčil MRI v predikci výskytu signifikantního karcinomu.

Při použití dalších biochemických parametrů v diagnostickém algoritmu karcinomu prostaty je důležité nastavení jejich cut-off hodnot. Podle nastavených hodnot lze v algoritmu upřednostnit počet ušetřených biopsií nebo naopak bezpečnost zaručující minimalizaci nediodagnostikovaných signifikantních karcinomů.

PHI je z tohoto pohledu jeden z nejvýznamnějších parametrů, který má podle naší studie dokonce vyšší přesnost (accuracy) než vyšetření MRI. Nevýhodou PHI oproti MRI je, že jej nelze již dále využít při následné biopsii k cílení na ložiska signifikantního karcinomu. Naopak výhodou je jednoduchost provedení, dostupnost a rychlost vyšetření a v neposlední řadě i příznivější cena.

### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

PHI je významným prediktorem výskytu karcinomu v biopsii. Nahradit vyšetření MRI nemůže, optimální cestou je kombinace obou metod (PHI a MRI) v diagnostickém algoritmu. Primárním cílem použití PHI je snížení počtu nadbytečných biopsií. Při přetrvávající suspekci na přítomnost signifikantního karcinomu je nutné provést MRI a cílenou či systematickou biopsii prostaty.

## **5.3 Biopsie prostaty**

### **5.3.1 Vyhodnocení výsledků systematické a fúzní biopsie a jejich inter-individuální variability**

***Příloha 6: Záleský M., Stejskal J., Minarik I., Adamcová V., Babjuk M., Zachoval R.: Cancer detection rates and inter-examiner variability of MRI/TRUS fusion targeted biopsy and systematic transrectal biopsy. Biomedical Papers, 2020, 164(3): 314-319. (IF 1,245) (158)***

### **Obsah publikace:**

Cílem studie bylo vyhodnocení výsledků cílené fúzní biopsie (CB) porovnáním se standardní systematickou biopsií (SB) a dále vyhodnocení rozdílů mezi výsledky jednotlivých vyšetřujících.

V prospektivní studii ze dvou pracovišť byla u 419 pacientů provedena mpMRI pro elevaci PSA. U všech pacientů byla následně provedena systematická TRUS biopsie, u 385 pacientů s pozitivním MRI nálezem (PI-RADS 3-5) byla provedena cílená fúzní MRI/TRUS biopsie. U 221 pacientů se jednalo o první biopsii, u 174 pacientů se jednalo o rebiopsii. Systematická TRUS biopsie a cílená fúzní MRI/TRUS biopsie byla provedena na přístroji Toshiba Aplio 500 s fúzní softwarovou jednotkou SmartFusion s trasováním sondy pomocí magnetického pole. Poté byla vypočtena celková frekvence detekce karcinomu prostaty a frekvence detekce

klinicky signifikantního karcinomu prostaty. Jako klinicky nesignifikantní karcinom byl definován nález Gleason skóre 6, < 3 pozitivní vzorky a < 50 % karcinomu v bioptickém válečku.

Primárním cílem studie bylo potvrdit superioritu cílené fúzní biopsie nebo kombinace cílené fúzní biopsie a systematické biopsie nad standardní systematickou biopsií. Dalším cílem bylo nalezení rozdílů mezi výsledky jednotlivých vyšetřujících. Ve studii byly hodnoceni 4 vyšetřující ze dvou pracovišť. Vyšetřující měli rozdílné zkušenosti s TRUS biopsií (vyšetřující č. 1 měl 18 let zkušeností s TRUS biopsií (> 1000 provedených výkonů), vyšetřující č. 2 měl 15 let zkušeností (> 800 výkonů), vyšetřující č. 3 měl 2 roky zkušeností, ale biopsie prováděl pod přímým dohledem vyšetřujícího č. 1 nebo č. 2, vyšetřující č. 4 měl 5 let zkušeností (> 250 výkonů). Pacienti byli přiděleni k jednotlivým vyšetřujícím náhodně na základě běžného plánování operačního programu. Frekvence detekce karcinomu byla vypočtena zvlášť u každého vyšetřujícího a navíc stratifikována podle PI-RADS skóre (158). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 15.

Tabulka 15: Frekvence detekce signifikantního a nesignifikantního karcinomu prostaty ve skupině primobiopsií a rebiopsií (158).

	Všechny karcinomy	Klinicky signifikantní karcinom	Nesignifikantní karcinom
	Primobiopsie		
MRI/TRUS cílená biopsie (CB)	74 (35,07%)	64 (30,33%)	10 (4,74%)
Systematická biopsie (SB)	109 (51,66%)	84 (39,81%)	25 (11,85%)
MRI/TRUS cílená biopsie + Systematická biopsie (CB+SB)	113 (53,55%)	85 (40,28%)	28 (13,27%)
	Rebiopsie		
MRI/TRUS cílená biopsie (CB)	59 (33,91%)	47 (27,01%)	12 (6,90%)
Systematická biopsie (SB)	68 (39,08%)	44 (25,29%)	24 (13,79%)
MRI/TRUS cílená biopsie + Systematická biopsie (CB+SB)	83 (47,70%)	61 (35,06%)	23 (13,22%)

Statisticky signifikantní rozdíl CB+SB oproti SB byl zaznamenán ve skupině rebiopsií. Ve skupině primobiopsií nebyl rozdíl statisticky signifikantní. Systematická biopsie měla statisticky signifikantně vyšší záchyt nesignifikantního karcinomu, a to jak ve skupině primobiopsií, tak ve skupině rebiopsií.

Dále jsme prokázali signifikantní rozdíly ve výsledcích cílené biopsie mezi jednotlivými vyšetřujícími. Frekvence detekce karcinomu při cílené fúzní MRI/TRUS biopsii korelovala s mírou předchozích zkušeností s prováděním transrektální sonografie a biopsie prostaty, kdy nejzkušenější vyšetřující dosáhl nejlepších výsledků (158).

#### **Komentář:**

Přínos cílené fúzní MRI/TRUS biopsie vycházející ze zobrazení mpMRI byl potvrzen nejprve při provedení rebiopsie, později i při první biopsii. Výsledky některých studií jsou však méně

optimistické, důvodem mohou být nedostatky v přístrojovém nastavení, provedení a popisu MRI radiologem a dále v přístrojovém vybavení a provedení fúzní biopsie urologem.

V naší studii jsme prokázali, že cílená fúzní MRI/TRUS biopsie přináší v kombinaci se systematickou biopsií nejlepší výsledky detekce signifikantního karcinomu. Při neprovedení systematické biopsie bychom sice zachytili méně nesignifikantních karcinomů, ale současně i 8-10 % signifikantních tumorů. V případě primobiopsií byly výsledky kombinace obou biopsií nejlepší, ale nepřesáhly práh statistické signifikance.

Ve francouzské multicentrické studii z 16 center publikované v roce 2019 (MRI First) byly analyzovány výsledky pacientů s provedenou MRI a následnou systematickou TRUS biopsií doprovázenou MRI fúzní cílenou biopsií. Studie porovnávala výsledky zachytu signifikantního karcinomu prostaty (karcinom ISUP grade 1 v rozsahu  $\geq 6$  mm nebo karcinom ISUP grade  $\geq 2$ ). Pacientů s MRI negativním nálezem bylo 21 %, ti podstoupili pouze systematickou TRUS biopsii se zachytem signifikantního karcinomu v 11 %. V celé skupině pacientů byl signifikantní karcinom zachycen u 37,5 % pacientů, z nichž 13,8 % bylo zachyceno jen systematickou biopsií, 20,2 % jen MRI cílenou biopsií a 66 % oběma technikami. Pokud by nebyla provedena systematická biopsie, pak by nebylo diagnostikováno 5,2 % signifikantních nádorů, naopak pokud by nebyla provedena cílená MRI biopsie, pak by nebylo diagnostikováno 7,6 % signifikantních karcinomů. Studie neprokázala, že MRI cílená biopsie zachytí statisticky signifikantně více signifikantních karcinomů než systematická TRUS biopsie, ale kombinace obou metod vede k vyššímu zachytu signifikantního karcinomu (17). Naše výsledky odpovídají závěrům studie MRI First (17). Superiorita samostatné cílené fúzní biopsie nebyla prokázána, na rozdíl od recentně publikované studie PRECISION (108). Důvodem může být skutečnost, že naše studie byla zahájena současně se začátkem celého projektu zařazení mpMRI spolu s cílenou fúzní biopsií do diagnostického algoritmu karcinomu prostaty. Obě pracoviště patřila mezi první v republice, která zahájila takovou změnu strategie v diagnostice karcinomu prostaty. Jedná se tedy o studii zatíženou chybami z nedostatku zkušeností, a to jak na straně radiologického provedení a popisu MRI, tak na straně provedení cílené fúzní biopsie. Jak jsme v této studii prokázali, ve výsledcích zachytu karcinomu byly mezi vyšetřujícími signifikantní rozdíly, které byly přímo úměrné zkušenostem vyšetřujícího s prováděním biopsie prostaty a transrektální sonografie.

Tato uvedená fakta je třeba zohlednit při zavádění nových metod do klinické praxe. Slepá akceptace doporučení vycházejících z výsledků „high-volume“ či „high-quality“ center bez

dalších opatření zajišťujících kvalitu realizace doporučených postupů může ve skutečnosti vést k nezanedbatelnému snížení zachytu signifikantního karcinomu.

Ze shromážděných dat a z našich zkušeností vyplývá, že je nutné dbát na výcvik a kontrolu kvality jak radiologů, tak urologů. Bez ověření vlastních výsledků je možné přistoupit ke změnám, jako je např. neprovedení systematické biopsie, jen velmi obezřetně. Zejména v počátcích „learning curve“ doporučuji cílenou fúzní biopsii kombinovat s doposud používaným standardem, kterým je systematická biopsie, a to i přes negativa, který tento postup přináší (zvýšený počet vzorků při biopsii, vyšší zachyt nesignifikantního karcinomu). Přistoupit k tzv. „MRI pathway“ („MRI přístup“- viz níže), tedy k provedení MRI s následným odběrem cílených vzorků jen z popsanych ložisek, je možné ve chvíli, kdy obě vyšetření (MRI i cílená biopsie) dosáhnou požadovaných standardů, a s vědomím, že může být zachyceno méně signifikantních karcinomů.

Podle názoru autora je tento přístup do budoucna nevyhnutelný, ale před jeho kompletním a všeobecným přijetím je třeba standardizovat nejen provedení samotného vyšetření, ale také výcvik radiologů a urologů a nastavit mechanismy kontroly kvality obou vyšetření.

#### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

Podle naší studie, kombinace MRI cílené biopsie a systematické biopsie vede k nejvyššímu zachytu signifikantního karcinomu prostaty, stejně jako nesignifikantního karcinomu.

Neprovedení systematické biopsie je možné jen v případech zlepšení výsledků MRI a cílené MRI biopsie.

#### **5.3.2 Role fúzní biopsie v diagnostice karcinomu prostaty**

***Příloha 7: Záleský M.: Diagnostika karcinomu prostaty a role nových technologií - MRI, fúze. In: Matoušková M., Svoboda T. a kol.: Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty. Olomouc: Solen, 2017, s. 131-140. Edice: Meduca. ISBN 978-80-7471-216-6. (159)***

#### **Obsah publikace:**

Kapitola v monografii popisuje efektivitu a nedostatky diagnostického algoritmu založeného na PSA a systematické biopsii prostaty. Zdůrazňuje výhody MRI v detekci karcinomu prostaty, využití multiparametrické MRI prostaty před biopsií jako triage testu a využití MRI při cílené MRI/TRUS fúzní biopsii. Dále diskutuje možnost nahrazení systematické biopsie

cílenou fúzní MRI/TRUS biopsií a věnuje se indikacím MRI a fúzní biopsie v diagnostice karcinomu prostaty.

### **Komentář:**

Kapitola v monografii je narativním souhrnem popisujícím užití MRI a cílené biopsie v primární diagnostice karcinomu prostaty. Závěry vycházejí z dat a zkušeností autora, které jsou ve shodě s vlastními výsledky (viz výše) a se závěry studií dostupných v roce 2017. I přes posun, který přinesla zejména studie PRECISION (108) a závěry některých meta-analýz (117), lze stejně jako v komentáři k publikaci v Příloze 6 (viz výše) konstatovat, že bez zvýšeného zájmu o zlepšení kvality na všech úrovních lze další radikální změnu pohledu na diagnostický algoritmus aplikovat jen velmi obezřetně.

### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

Novým bezpečným standardem v diagnostice karcinomu prostaty doporučeným v této publikaci je provedení MRI a následné kombinace cílené fúzní a systematické biopsie prostaty.

## **5.4 Předoperační stanovení rozsahu tumoru**

### **5.4.1 Přínos 3D power Doppler sonografie v předoperačním stanovení rozsahu tumoru**

***Příloha 8: Záleský M., Urban M., Šmerhovský Z., Zachoval R., Lukeš M., Heráček J.: Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. International Journal of Urology, 2008, 15(1): 68-75. (IF 0,982) (160)***

### **Obsah publikace:**

Tato prospektivní studie byla založená na porovnání různých metod předoperačního stanovení rozsahu karcinomu prostaty včetně 3D power Doppler ultrasonografie (3D-PDS).

Výsledky jednotlivých metod (PSA, PSA denzita, TRUS, 3D-PDS, riziko stanovené dle Partinových tabulek) byly porovnány s histologickým vyšetřením preparátu získaného následnou radikální prostatektomií. V letech 2003–2005 podstoupilo na Urologické klinice 3.LF UK a FNKV 173 pacientů radikální prostatektomii, do studie bylo zařazeno 146 pacientů s hodnotou PSA < 20 ng/ml. Před radikální prostatektomií všichni podstoupili



vyšetření per rectum, transrektální sonografií včetně 3D power Doppler vyšetření. Vyšetření bylo provedeno na přístroji B-K Hawk biplanární transrektální sondou 7.5 MHz BK 8808. Jako extraprostatický rozsah tumoru byl hodnocen nález hypoechogenního nebo anisoechogenního ložiska zasahujícího mimo kapsulu prostaty nebo do oblasti semenných váčků. Nález hypervaskulárního ložiska přesahujícího prostatickou kapsulu byl definován jako extraprostatický rozsah tumoru. Riziko extrakapsulární extenze (ECE) tumoru bylo také vypočteno pomocí Partinových tabulek verze z roku 1997 a 2001.

Multivariátní logistickou regresní analýzou byly stanoveny nejlepší predikční parametry ECE, které byly následně použity k výpočetnímu modelu rizika ECE podle vzorce:

Riziko ECE =  $1/(1 + e^{-(b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3)})$ , kde b jsou regresní koeficienty rizikových faktorů a X hodnoty rizikového faktoru (160).

Cílem prospektivní studie bylo vyhodnotit spolehlivost 3D power Doppler transrektální ultrasonografie (3D-PDS) v předoperační diagnostice lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Vyhodnocení bylo založeno na porovnání 3D-PDS a běžně užívaných diagnostických metod lokálního rozsahu karcinomu prostaty s pooperačním histologickým vyšetřením preparátu získaného radikální prostatektomií (160).

Tabulka 16 zobrazuje výsledky jednotlivých metod.

Tabulka 16: Výsledky jednotlivých předoperačních parametrů v predikci extrakapsulární extenze tumoru. Převzato z (160).

	Area	Sig. (P)	95% Confidence Interval	
			Lower bound	Upper bound
Prostate volume	0.424	0.116	0.327	0.520
Partin 2001†	0.574	0.126	0.480	0.668
Partin 1997‡	0.588	0.068	0.495	0.682
Biopsy Gleason score	0.590	0.063	0.494	0.686
DRE	0.611	0.022	0.519	0.704
PSA	0.618	0.015	0.525	0.711
PSA density	0.639	0.004	0.548	0.731
TRUS	0.670	0.000	0.583	0.757
3D-PDS	0.776	0.000	0.699	0.852

†Risk of locally advanced tumor according to Partin 2001 tables.<sup>10</sup> ‡Risk of locally advanced tumor according to Partin 1997 tables.<sup>9</sup> 3D-PDS, power Doppler sonography with 3D reconstruction; DRE, digital rectal examination; PSA, prostatic specific antigen; TRUS, transrectal ultrasound.

V provedené studii byla 3D-PDS vyhodnocena jako metoda s nejlepšími predikčními schopnostmi při stanovení extrakapsulárního prorůstání tumoru prostaty (cT3).

Následná multivariátní analýza predikčních faktorů určila jako statisticky signifikantní prediktory 3D-PDS, PSA denzitu a Gleasonovo skóre získané z biopsie. V rámci této studie

jsme zkonstruovali predikční nomogramy (grafy), které při kombinaci hodnot těchto tří parametrů vedou ke stanovení rizika extrakapsulárního rozsahu karcinomu prostaty (160).

### **Komentář:**

V rámci komentovaného souboru publikací na téma diagnostiky karcinomu prostaty tato studie demonstruje předchozí stav klinicky užívaných metod stanovení lokálního rozsahu tumoru. Studie publikovaná v roce 2008 je z dnešního pohledu překonána zařazením nových (moderních) metod predikce lokálního rozsahu karcinomu prostaty jako je PHI či MRI, které rozebíráme v následujícím komentáři k recentní publikaci v Příloze 9 – viz níže.

### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

Podle závěrů studie, 3D power Doppler ultrasonografie je statisticky signifikantním prediktorem extrakapsulárního prorůstání karcinomu prostaty. Tato sonografická metoda stanovení lokálního rozsahu tumoru je v současné klinické praxi nahrazena vyšetřením MRI.

#### 5.4.2 PHI v předoperačním stanovení agresivity a rozsahu tumoru

***Příloha 9: Novák V., Veselý S., Lukšanová H., Průša R., Čapoun O., Fiala V., Dolejšova O., Sedláčková H., Kučera R., Stejskal J., Záleský M., Babjuk M.: Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer. BMC Urology, 2020, 20(Sep): 14. (IF 2,264) (161)***

### **Obsah publikace:**

Studie se zaměřila na roli PHI v diagnostice (predikci) výskytu tumoru s agresivitou Gleason skóre  $\geq 7$  a lokálně pokročilého karcinomu (pT3).

V multicentrické studii byla analyzována data 472 pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii v letech 2014 - 2018. Analyzována byla následující data: PSA, free PSA (fPSA), p2PSA, %p2PSA (p2PSA/fPSA), PHI  $[(p2PSA/fPSA) \cdot \sqrt{PSA}]$ , vyšetření per rectum (DRE), Gleasonovo skóre z biopsie, počet bioptických vzorků a počet pozitivních vzorků z biopsie. Dále byly zaznamenány parametry z histologického vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií. Jako klinicky signifikantní karcinom byl definován tumor s Gleasonovým skórem 7-10.

Ve statistické analýze byl aplikován Mann-Whitney test, chi-kvadrát test, univariátní a multivariátní regresní analýza. Cílem studie bylo zjistit přesnost p2PSA a jeho derivátů v predikci výsledku patologického vyšetření preparátu z radikální prostatektomie (161). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 17.

Tabulka 17: Výsledky predikce lokálně pokročilého karcinomu (pT3) na základě předoperačních parametrů. Převzato z (161).

**Table 4** Univariable and multivariable logistic regression model of preoperative variables predicting pathological T3 disease

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis			
	OR (95% CI)	p value	Base model OR (95% CI)	p value	Base model + PHI OR (95% CI)	p value
Age	0.99 (0.96–1.02)	0.6902	0.99 (0.96–1.03)	0.8237	0.99 (0.94–1.03)	0.8436
DRE	1.64 (1.06–2.54)	0.0233	1.68 (1.07–2.61)	0.0202	1.59 (1.01–2.49)	0.0404
Biopsy GS	1.79 (1.07–2.98)	0.0043	1.78 (1.08–2.85)	0.0135	1.65 (1.02–2.38)	0.0324
PSA	1.04 (1.01–1.07)	0.0124	1.04 (1.00–1.07)	0.0323	1.02 (0.98–1.05)	0.3022
fPSA	1.01 (0.97–1.05)	0.5891	0.99 (0.93–1.05)	0.7388	1.00 (0.95–1.06)	0.8705
p2PSA	1.02 (1.01–1.03)	0.0001				
%p2PSA	1.02 (1.01–1.05)	0.0243				
PHI	1.01 (1.00–1.02)	0.0007			1.01 (1.00–1.02)	0.0112

DRE digital rectal examination, Biopsy GS Biopsy Gleason score, PSA prostate specific antigen, fPSA free prostate specific antigen, p2PSA [–2]proPSA, %p2PSA [–2]proPSA/fPSA ratio, PHI Prostate health index, OR Odds ratio, CI confidence interval

Nejsilnějším prediktorem lokálního rozsahu karcinomu prostaty ze všech zkoumaných parametrů byl PHI. Obdobných výsledků bylo dosaženo v predikci výskytu karcinomu  $GS \geq 7$  a v predikci „upgradingu“ GS v definitivním preparátu oproti GS získaného z biopsie (161).

### Komentář:

PHI (Prostate Health Index), podrobněji popsany v předchozích částech této práce, je výpočtem vycházejícím ze tří isoforem PSA. PHI je indikován k použití v primární diagnostice prostaty při rozhodnutí o provedení následné biopsie. PHI je rovněž cenným markerem, který koreluje s agresivitou tumoru a podle některých studií i s rozsahem tumoru. Studie potvrdila, že PHI je významným predikčním faktorem při stanovení rizika lokálně pokročilého karcinomu.

Přestože v klinické praxi při stanovení lokálního rozsahu tumoru dominuje vyšetření multiparametrickou MRI, podle výsledků naší studie PHI může předpovědět výskyt lokálně pokročilého tumoru.

Některá pracoviště provádí MRI před operací u všech pacientů, většina pracovišť však postupuje podle současného doporučení EAU, podle kterého je indikováno provedení lokální stagingu na základě stanovení rizika (intermediate-risk a high risk tumor) podle hladiny PSA

a Gleasonova skóre z biopsie a vyšetření per rectum (4). PHI je dalším prediktorem, který může vést k indikaci podrobnějšího stagingového vyšetření pomocí zobrazovacích metod (MRI, PSMA-PET MRI) již před operací, aniž bychom tato vyšetření prováděli nadbytečně u všech pacientů (67).

### **Zhodnocení metod diagnostiky:**

PHI je signifikantním prediktorem agresivity a lokálního rozsahu karcinomu prostaty. Toto vyšetření lze použít při indikaci nákladnějších zobrazovacích metod předoperačního stagingu tohoto onemocnění.

## **6 Diskuze**

Diagnostický algoritmus založený na vyšetření PSA a následné biopsii byl zlatým standardem od 90. let minulého století. Výskyt karcinomu v následně provedené biopsii se odvíjí od nastavených cut-off hodnot PSA. Nastavením nízkých cut-off hodnot získáme vysokou senzitivitu, ale nízkou specifitu, tedy minimalizujeme počet nediodagnostikovaných signifikantních karcinomů za cenu nadbytečného počtu biopsií. Ke zvýšení specifity algoritmu PSA-biopsie je doporučeno užití nomogramů, dalších biochemických testů (PHI, PCA3) nebo MRI (4).

Právě zařazení multiparametrické MRI do diagnostiky karcinomu prostaty je zlomovým momentem. Multiparametrickou MRI lze použít jednak jako triážovací test k posouzení nutnosti provedení biopsie, ale také k cílené biopsii z ložisek zobrazených na MRI.

V diagnostice karcinomu prostaty existují tři přístupy k biopsii:

- 1. Systematický přístup:** Systematická TRUS biopsie indikovaná na základě elevace PSA a případně dalších parametrů.
- 2. MRI přístup:** Provedení mpMRI pro elevaci PSA. Pokud je MRI negativní, pak se biopsie neprovádí. Při nálezů MRI ložiska se provede jen cílený odběr z tohoto ložiska.
- 3. Kombinovaný přístup:** Provedení mpMRI pro elevaci PSA. Pokud je MRI negativní, pak se provede systematická TRUS biopsie. Při nálezů MRI ložiska se provede cílený odběr z tohoto ložiska a dále systematická TRUS biopsie.

Porovnání těchto tří přístupů diskutujeme níže.

## 6.1 Porovnání „systematického přístupu“ a „MRI přístupu“ v detekci karcinomu prostaty

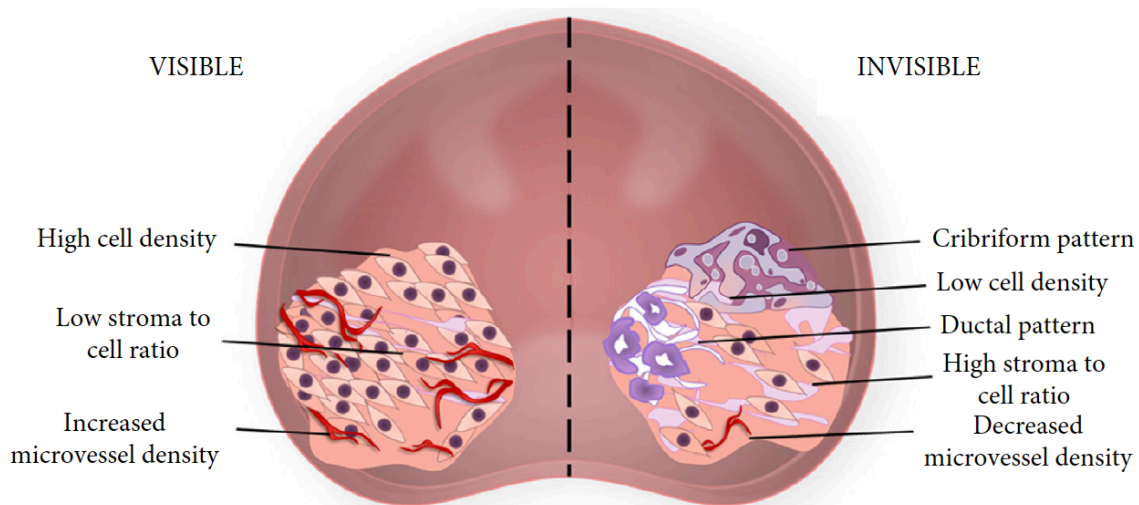
Systematický přístup založený na stanovení PSA a následné systematické TRUS biopsii zajišťuje solidní bezpečnost z pohledu diagnostiky signifikantního karcinomu prostaty, zejména při vhodně nastavených cut-off hodnotách PSA. Cenou za bezpečnost je provedení nadbytečného množství biopsií (cca 70-80 %). Dalším výrazným nedostatkem je záchyt nesignifikantního karcinomu, který je při necílené systematické biopsii častým jevem. MRI přístup snižuje počet nadbytečných biopsií neprovedením biopsie při negativním MRI a snižuje záchyt nesignifikantního karcinomu neprovedením systematické biopsie. Jak bylo zmíněno výše, MRI disponuje výborným zobrazením signifikantních nádorů, zatímco nesignifikantní tumory nejsou většinou na MRI patrné. Proto cílená biopsie z MRI pozitivních ložisek vede ve zvýšené míře k diagnostice signifikantního karcinomu.

Tabulka 18: MRI zobrazení karcinomu podle velikosti a agresivity tumoru, upraveno podle Bratan et al. (162).

Gleasnovo skóre	Objem tumoru (ml)		
	< 0,5	0,5 – 2,0	> 2,0
GS 6	21 – 29 %	43 – 54 %	67 – 75 %
GS 7	63 %	82 – 88 %	97 %
GS ≥ 7	80 %	93 %	100 %

Nevýhodou MRI přístupu je nediodnostikování signifikantních karcinomů, které nejsou na MRI patrné. Takových typů nádorů zřejmě není mnoho, zmiňován je duktální a kribriřormní typ karcinomu (163). Dále se jedná o tumory s malou velikostí ale vysokou agresivitou.

Obrázek 8: Charakteristika tumorů viditelných a neviditelných při mpMRI. Převzato z Norris et al. (163).



Přímé porovnání obou přístupů (systematický versus MRI přístup) bylo provedeno v prospektivní randomizované multicentrické studii PRECISION, která jednoznačně prokázala superioritu MRI přístupu ve skupině pacientů bez předchozí biopsie (108). Superiorita MRI přístupu byla potvrzena i v meta-analýze Kasivisvanathana et al., a to ve skupině pacientů bez i s předchozí negativní systematickou biopsií (117). Podle další meta-analýzy cílená MRI biopsie zvyšuje záchyt signifikantního karcinomu a snižuje počet odebraných vzorků a komplikací po biopsii (164).

Neprovedení systematické biopsie v MRI přístupu vede ke snížení morbiditativy a snížení záchytu nesignifikantního tumoru a k potenciálnímu riziku nedidiagnostikování signifikantních karcinomů.

Výsledky vlastních publikovaných prací ukázaly, že riziko nedidiagnostikovaného signifikantního karcinomu při negativním MRI je 7,3-10,3 % a lze jej snížit přidáním dalšího parametru PSA denzity na 3,7-6,9 % (152). Při neprovedení systematické biopsie v případě pozitivní MRI (přítomnost ložiska PI-RADS 3-5) je riziko nedidiagnostikovaného signifikantního karcinomu 8 % ve skupině rebiopsií a 9,5 % ve skupině pacientů bez předchozí biopsie (158).

Vedle rizika nedidiagnostikování signifikantních karcinomů neviditelných na MRI je třeba u MRI přístupu zmínit i riziko nedidiagnostikování karcinomu v důsledku sub-optimalního provedení a popisu MRI nebo následné cílené biopsie provedených mimo „high-volume“ či „high-quality“ centra (4).

Přes standardizaci PI-RADS inter-individuální rozdíly v provedení a popisu MRI do jisté míry přetrvávají a mohou vysvětlovat rozdíly mezi výsledky jednotlivých studií (101). Inter-individuální rozdíly ve výsledcích cílené biopsie jsme prokázali ve vlastním souboru (158).

## 6.2 Porovnání „kombinovaného přístupu“ a „MRI přístupu“ v detekci karcinomu prostaty

Kombinovaný přístup spočívá v provedení systematické biopsie při negativní MRI. Při pozitivním nálezu na MRI pak v provedení cílené biopsie v kombinaci se systematickou biopsií.

Studie porovnávající oba přístupy, respektive všechny tři přístupy (systematický, MRI a kombinovaný přístup) vycházejí z kalkulací výsledků jednotlivých metod separátně a v kombinaci u stejného pacienta. Výhodou je tedy možná kvantifikace důsledků při neprovedení systematické či cílené MRI biopsie.

Rozsáhlá multicentrická studie MRI First (referovaná výše) neprokázala superioritu cílené MRI biopsie oproti systematické biopsii. Nejlepší výsledky v diagnostice signifikantního karcinomu byly dosaženy při kombinaci obou typů biopsií (17).

K obdobnému závěru jsme dospěli analýzou vlastních dat, kdy bylo publikováno, že kombinace obou metod je v diagnostice signifikantního karcinomu superiorní se statistickou signifikancí ve skupině pacientů indikovaných k rebiopsii (158).

Kombinovaný přístup je z hlediska záchytu signifikantního karcinomu bezpečnější, jeho záchyt tak nemusí klesat ani při sub-optimálním provedení MRI a fúzní biopsie.

MRI přístup je bezpečnější ve skupině pacientů indikovaných k rebiopsii, tedy u pacientů, kteří v minulosti již podstoupili systematickou biopsii. To snižuje zejména riziko nezachycení signifikantního tumoru neviditelného na MRI.

V případě primobiopsie je kombinovaný přístup bezpečnější, neprovedení systematické biopsie podle meta-analýzy Tua et al. může vést k nedagnostikování 10 % signifikantních karcinomů (123).

Tomu odpovídají i recentní doporučené postupy Evropské urologické společnosti akcentující MRI přístup u pacientů indikovaných k rebiopsii, v případě pacientů indikovaných k první biopsii je doporučován bezpečnější kombinovaný přístup (4).

NCCN guidelines jsou ve svých doporučeních opatrnější. Doporučují provedení MRI před biopsií vždy, když je dostupná. Provedení systematické biopsie a cílené MRI biopsie, tedy kombinovaný přístup, doporučují ve skupině primobiopsií i rebiopsií (21).

MRI přístup je takřka ideálním řešením pro snížení počtu biopsií, počtu odebraných vzorků a počtu diagnostikovaných nesignifikantních nádorů. Aby cena za toto řešení (nediagnostikované signifikantní karcinomy) byla co nejnižší, je třeba zajistit maximální kvalitu provedení MRI a cílené biopsie (108,117). Pokud výsledky nezaručují bezpečnost MRI přístupu, pak je vhodné volit kombinovaný přístup, nebo zařadit do diagnostického algoritmu další vyšetření (např. PSA denzitu, PHI, nové nomogramy).

Jak bylo konstatováno v komentáři k vlastním publikovaným výsledkům, pokud zvažujeme neprovedení biopsie při negativní MRI, je vhodné zařadit další test (v naší studii PSA denzitu), abychom riziko nezachycení signifikantního karcinomu nadále snížili. Cut-off hodnoty těchto testů je třeba nastavit individuálně podle kvality MRI měřené počtem zachycených signifikantních karcinomů při negativní MRI (152).

### 6.3 Předoperační stanovení lokálního rozsahu tumoru

V předoperačním stanovení lokálního rozsahu tumoru dominuje MRI, která svými výsledky výrazně převyšuje DRE i transrektální sonografii. Senzitivita a specificita MRI se pohybuje kolem 60 %, respektive 90 % (146). Standardizace provedení a popisu vyšetření popsána v systému PI-RADS a v doporučeních Evropské radiologické společnosti vedla ke zlepšení výsledků (147).

Přesto je i zde prostor pro zlepšení výsledků stanovení lokálního rozsahu tumoru, zejména na straně senzitivity.

Nadějnou ultrazvukovou metodou se jeví micro-ultrasonografie (micro-US) s použitím vysokofrekvenčního ultrazvuku (29 MHz) prováděného transrektálně. S ohledem na fyzikální podstatu a vlastnosti šíření ultrazvuku lze očekávat velmi dobré výsledky v mapování tumorů v periferní zóně. Naopak výsledky stanovení přítomnosti a rozsahu tumoru v oblasti baze a ventrální části prostaty budou horší, zejména při přítomnosti intraprostatických nenádorových změn (prostatolity apod.).

Použití nomogramů (i v případě nových nomogramů se zařazením MRI) může zlepšovat výsledky v predikci extaprostatického rozsahu onemocnění, ale nedokáže přesněji určit jeho



místo a rozsah. Proto z praktického hlediska lze očekávat, že využití nomogramů v predikci lokálního rozsahu bude spíše klesat.

#### 6.4 Předpokládaný vývoj v primární diagnostice karcinomu prostaty a stanovení lokálního rozsahu tumoru

Vývoj diagnostiky karcinomu prostaty výrazně zrychlil po vytvoření protokolu multiparametrické MRI (PI-RADS) po roce 2012 a následně s rozšířením fúzní MRI/TRUS biopsie po roce 2015. Po více než třiceti letech stacionárního protokolu diagnostiky karcinomu prostaty došlo k velmi rychlému vývoji se zapojením MRI a cílené biopsie s možnými přístupy popsány výše. Ani krátkodobý vývoj zcela jistě není uzavřen. V literatuře je dostupné velké množství dat s vysokým stupněm evidence, včetně prospektivních randomizovaných studií a četných meta-analýz. Lze očekávat, že s rozšířením vyšetření a zvýšení jeho kvality převládne MRI přístup a necílená systematická biopsie bude postupně opuštěna či prováděna jen v minimálním množství případů.

Ke zvýšení dostupnosti multiparametrické MRI by vedlo další zjednodušení protokolu jejího provedení. Již nyní se diskutuje možnost provedení tzv. biparametrické MRI, jejíž součástí by byly dvě sekvence: T2-vážené obrazy a difuzně-vážené obrazy (T2 a DWI). Neprovádělo by se tak kontrastní vyšetření (DCE sekvence), což by vedlo ke zkrácení vyšetření, jeho zlevnění a tím i k faktickému zvýšení jeho dostupnosti. Výsledky biparametrické MRI porovnané s výsledky multiparametrické MRI v meta-analýze Cuocola et al. byly srovnatelné (165). Ve švédské screeningové studii byla biparametrická MRI kombinována se Stockholm3 testem s velmi dobrými výsledky (74).

Změna protokolu multiparametrické MRI na biparametrickou MRI lze v budoucnu očekávat, pokud bude zachována kvalita vyšetření ve smyslu srovnatelné detekce signifikantního karcinomu.

Dalším logickým krokem je nahrazení aplikace kontrastní látky, jejíž specificita není vysoká, aplikací specifické látky vychytávané predominantně karcinomem prostaty jako je např. Gadolinium-68 značené PSMA (prostatický specifický membránový antigen) ve formě PSMA-PET MRI. Výsledky meta-analýzy PSMA-PET MRI vyšetření prokázali excelentní senzitivitu vyšetření 94,7 % v detekci primárního karcinomu (166). Podle závěrů této meta-analýzy lze očekávat využití tohoto hybridního vyšetření zejména v primární diagnostice

karcinomu prostaty, usnadnění cílené biopsie, predikci agresivity tumoru (v průběhu aktivního sledování karcinomu prostaty) a dále v diagnostice recidiv tumoru prostaty a při dohledu na cílenou terapii využívající PSMA jako nosič terapeutické toxické/radioaktivní látky (tzv. teranostika) (166).

Rutinní využití PSMA-PET metod v primární diagnostice lze vzhledem k ceně a dostupnosti související i s cenou Ga-68 PSMA očekávat spíše ve vzdálenější budoucnosti. Naopak v diagnostice recidiv a přítomnosti loko-regionálních uzlinových a vzdálených metastáz lze předpokládat rutinní použití velmi brzy.

Očekávanou změnou při biopsii prostaty je přechod z transrektálního přístupu na přístup transperineální. S ohledem na udávaný stoupající výskyt rezistentních bakteriálních kmenů v populaci je z hlediska indukce urosepsy transrektální biopsií tento přístup dlouhodobě obtížně obhajitelný. Hlavní nevýhodou transperineálního přístupu je vyšší bolestivost výkonu a vyšší výskyt močových retencí po výkonu. Spolu s předpokládaným přechodem na MRI přístup dojde ke snížení počtu odběru vzorků a tím zřejmě dojde i ke snížení výskytu těchto nežádoucích jevů. Současné doporučení EAU již počítá s přechodem na transperineální přístup (4).

Ve stanovení lokálního rozsahu karcinomu dominuje MRI vyšetření. V blízké budoucnosti lze očekávat větší uplatnění PSMA-PET MRI. Další zlepšení v plánování operační terapie s ohledem na rozsah a polohu tumoru může přinést větší rozšíření 3D rekonstrukcí s lokalizací tumorózní léze s případným využitím 3D tisku (167).

Možným zlepšením diagnostiky je i koncept tzv. „radiomiky“, který vychází z možnosti automatického strojového měření a vyhodnocení kvantitativních parametrů z radiologických obrazů, které není možné lidským okem zachytit. Radiomika využívá automatických procesů „machine-learning“ a „deep-learning“, které mohou v budoucnu nahradit či doplnit subjektivní popis radiologa (157).

Dalším přístupem ke zlepšení diagnostiky karcinomu prostaty je genetické testování pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hereditárního karcinomu prostaty. Hereditární karcinom prostaty je definován jako přítomnost tří členů rodiny, kteří onemocněli karcinomem prostaty, nebo dvou členů s tímto onemocněním, pokud onemocnění vzniklo před 55. rokem života (4,168). Riziko vzniku karcinomu prostaty stoupá s počtem příbuzných, kteří tímto nádorem

onemocněli. Pokud se vyskytuje v rodině jeden přímý příbuzný s karcinomem prostaty, je riziko výskytu 1,8 krát vyšší, v případě výskytu onemocnění u bratra či otce je riziko 5,5 krát vyšší, pokud se karcinom vyskytuje u dvou bratrů, je riziko 7,7 krát vyšší a v případě postižení tří bratrů je riziko 17,7 krát vyšší (4,168). Hereditární (dědičný) karcinom vzniká u postižených jedinců o 6 až 7 let dříve než nádor sporadický (u jedinců s náhodným vznikem bez genetické zátěže).

Na obrázku 9 jsou popsány varianty dědičného přenosu některých mutací podle jejich četnosti výskytu a závažnosti pro svého nositele a jeho příbuzné a některý geny s prokázaným vztahem k výskytu karcinomu prostaty.

Obrázek 9: Varianty dědičného přenosu mutací podle četnosti výskytu a závažnosti pro svého nositele. Upraveno podle Diase et al. (169).



Genetické vyšetření je podle EAU guidelines v současnosti doporučeno:

1. u mužů s metastatickým karcinomem prostaty,
2. u mužů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, kteří mají v rodině příbuzného s výskytem karcinomu prostaty před 60. rokem života,
3. u mužů s výskytem více členů rodiny, u kterých byl diagnostikován karcinom prostaty před 60. rokem života,
4. u mužů s rodinnou anamnézou přítomnosti některé z vrozených mutací nebo s rodinou anamnézou mnohočetného výskytu různých karcinomů na stejné straně rodiny (4).

Zajímavým diagnostickým konceptem je tzv. „tekutá“ biopsie (Liquid biopsy). Ta vychází z detekce a kvantifikace nádorových buněk a DNA fragmentů v periferní krvi. Toto vyšetření může mít patrně v budoucnosti hodnotu v posouzení rizika se vztahem k primární diagnostice i přítomnosti metastatického rozsevu a také ke zhodnocení terapeutické odpovědi (170).

## 7 Závěr

Diagnostika karcinomu prostaty založená na stanovení PSA a následné systematické biopsii prostaty vede k vysokému záchytu nesignifikantních karcinomů, nadbytečnému počtu biopsií a nedostatečnému záchytu signifikantních karcinomů.

Zařazení aditivních vyšetření jako jsou PSA denzita či PHI do diagnostického algoritmu vede ke snížení počtu biopsií při zachování senzitivity diagnostiky signifikantního karcinomu prostaty. Nastavení hraniční hodnoty těchto vyšetření je rozhodující pro poměr ušetřených biopsií oproti nediodagnostikovaným signifikantním nádorům.

Zařazení mpMRI do diagnostiky karcinomu prostaty je nezbytné. MRI zvyšuje záchyt signifikantního karcinomu, má vysokou senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu, ale její nízká specificita a pozitivní prediktivní hodnota neumožňuje, aby nahradila histologický průkaz karcinomu z biopsických vzorků.

Systematická biopsie, která při vysokém počtu necílených vzorků diagnostikuje velké množství nesignifikantních karcinomů, je nahrazována cíleným odběrem vzorků pomocí fúzní TRUS/MRI biopsie. Odpověď na otázku, zda a kdy dojde zcela k nahrazení systematické biopsie cílenou MRI biopsií, se odvíjí od kvality vyšetření MRI a kvality cíleného odběru vzorků z MRI pozitivních ložisek.

Jak jsem ukázal na literárních datech i na vlastních publikovaných datech, předčasný přechod na cílenou biopsii při sub-optimálních výsledcích MRI a cílené biopsie může vést k nezachycení až 10 % signifikantních karcinomů. Řešením, které minimalizuje riziko nezachycení signifikantních karcinomů, je kombinovaný přístup s provedením jak systematické, tak cílené MRI biopsie.

## 8 Literatura

1. Krejčí D, Pehálová D, Talábová A, Pokorová K, Katinová I, Mužík J, et al. Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice [Internet]. 2018 p. 345. Dostupné z: [uzis.cz](http://uzis.cz)
2. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Mar;16(2):149–54.
3. Gosselaar C, Roobol MJ, van den Bergh RCN, Wolters T, Schröder FH. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):139–46.
4. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2021V4.pdf [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Dostupné z: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2021V4.pdf>
5. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989 Jul;142(1):71–4; discussion 74-75.
6. Sedelaar JP, Vijverberg PL, De Reijke TM, de la Rosette JJ, Kil PJ, Braeckman JG, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. *Eur Urol*. 2001 Sep;40(3):275–84.
7. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175(5):1605–12.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981–90.
9. Walz J, Graefen M, Chun FK-H, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*. 2006 Sep;50(3):498–505.
10. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3519.

11. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):419–26.
12. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–62.
13. Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, Qian J, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *JAMA*. 1996 Jan 24;275(4):288–94.
14. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer*. 1992 Nov 1;70(9):2313–8.
15. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368–74.
16. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815–22.
17. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):100–9.
18. Briganti A, Fossati N, Catto JWF, Cornford P, Montorsi F, Mottet N, et al. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*. 2018 Sep;74(3):357–68.
19. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005 May 4;293(17):2095–101.
20. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415–24.
21. NCCN Guidelines. Prostate cancer early detection. [Internet]. Dostupné z: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf)
22. Acher P, Dooldeniya M. Prostate biopsy: will transperineal replace transrectal? *BJU Int*.

- 2013 Sep;112(5):533–4.
23. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 May 6;67(3):245–53.
  24. van der Poel H, van der Kwast T, Aben K, Mottet N, Mason M. Imaging and T Category for Prostate Cancer in the 8th Edition of the Union for International Cancer Control TNM Classification. *Eur Urol Oncol.* 2020 Oct;3(5):563–4.
  25. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int.* 2008 Jan;101(1):5–10.
  26. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8;317(15):909–16.
  27. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991 Apr 25;324(17):1156–61.
  28. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239–46.
  29. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993 Aug 18;270(7):860–4.
  30. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology.* 2000 Aug 1;56(2):255–60.
  31. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology.* 2019 Jul 1;76(1):43–51.
  32. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):883–95.
  33. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027–35.



34. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jan 18;104(2):125–32.
35. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 2004 May 15;59(3):311–8.
36. Lundgren P-O, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Long-Term Outcome of a Single Intervention Population Based Prostate Cancer Screening Study. *J Urol.* 2018 Jul;200(1):82–8.
37. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1914–31.
38. Clift AK, Coupland CA, Hippisley-Cox J. Prostate-specific antigen testing and opportunistic prostate cancer screening: a cohort study in England, 1998-2017. *Br J Gen Pract.* 2021;71(703):e157–65.
39. Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clin Trials.* 2010 Aug;7(4):303–11.
40. Prostate Cancer: Early Detection Guideline - American Urological Association [Internet]. [cited 2021 Nov 28]. Dostupné z: <https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline>
41. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998 May 20;279(19):1542–7.
42. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA.* 1997 May 14;277(18):1452–5.
43. Lukes M, Záleský M. Molekulární genetika karcinomu prostaty. Vol. 2002. Praha: Galén; 191 p.
44. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal.* 1990;4(2):135–7.
45. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate

- specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):815–6.
46. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):817–21.
  47. Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, Venkatramani V, Sinha VR, Pavan N, et al. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) Density: Defining the Optimal PSA Range and Patients for Using PSA Density to Predict Prostate Cancer Using Extended Template Biopsy. *Urology*. 2017 Jul;105:123–8.
  48. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer H-P, Wieczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS™ for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):575–82.
  49. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int*. 2017 Feb;119(2):225–33.
  50. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992 Apr 22;267(16):2215–20.
  51. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 1;98(21):1521–7.
  52. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carroll PR, Carter HB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Feb;8(2):240–62.
  53. Ulmert D, Serio AM, O'Brien MF, Becker C, Eastham JA, Scardino PT, et al. Long-term prediction of prostate cancer: prostate-specific antigen (PSA) velocity is predictive but does not improve the predictive accuracy of a single PSA measurement 15 years or more before cancer diagnosis in a large, representative, unscreened population. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20;26(6):835–41.
  54. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1404–16.

55. Hori S, Blanchet J-S, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int.* 2013 Oct;112(6):717–28.
56. Khan MA, Partin AW. Evolving Role of Pro-PSA as a New Serum Marker for the Early Detection of Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2002;4(4):198–200.
57. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2181–5.
58. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011 May;185(5):1650–5.
59. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol.* 2015 Apr;193(4):1163–9.
60. Bruzzese D, Mazzeola C, Ferro M, Perdonà S, Chiodini P, Perruolo G, et al. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with “gray” prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review and meta-analysis. *Transl Res.* 2014 Dec;164(6):444–51.
61. de la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol.* 2015 Jul;194(1):65–72.
62. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol.* 2015 Apr;67(4):619–26.
63. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤65 years. *BJU Int.* 2016 Jan;117(1):72–9.
64. Stejskal J, Adamcová V, Záleský M, Novák V, Čapoun O, Fiala V, et al. The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy. *World J Urol.* 2021 Jun;39(6):1889–95.

65. Sbíрка zákonů a Sbíрка mezinárodních smluv - Ministerstvo vnitra České republiky [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Dostupné z: [https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/SearchResult.aspx?q=421/2016&typeLaw=zakon&what=Cislo\\_zakona\\_smlouvy](https://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/SearchResult.aspx?q=421/2016&typeLaw=zakon&what=Cislo_zakona_smlouvy)
66. Jansen FH, van Schaik RHN, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol.* 2010 Jun;57(6):921–7.
67. Sedláčková H, Dolejšová O, Hora M, Ferda J, Hes O, Topolčan O, et al. Prostate Cancer Diagnostic Algorithm as a “Road Map” from the First Stratification of the Patient to the Final Treatment Decision. *Life (Basel).* 2021 Apr 7;11(4):324.
68. Lazzeri M, Haese A, Abrate A, de la Taille A, Redorta JP, McNicholas T, et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheuS project. *BJU Int.* 2013 Aug;112(3):313–21.
69. Gnanapragasam VJ, Burling K, George A, Stearn S, Warren A, Barrett T, et al. The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep.* 2016 Oct 17;6:35364.
70. Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, Marino A, Mazzarella C, Perruolo G, et al. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml. *PLoS One.* 2013;8(7):e67687.
71. Russo GI, Regis F, Castelli T, Favilla V, Privitera S, Giardina R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 Aug;15(4):429-439.e1.
72. Verbeek JFM, Bangma CH, Kweldam CF, van der Kwast TH, Kümmerlin IP, van Leenders GJLH, et al. Reducing unnecessary biopsies while detecting clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. *Urol Oncol.* 2019 Feb;37(2):138–44.
73. Sthlm3 | Några minuter i dag. Många liv i morgon. [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Dostupné z: <https://sthlm3.se/>
74. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted

- prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021 Sep;22(9):1240–9.
75. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res.* 2002 May 1;62(9):2695–8.
  76. Learn about PCA3 [Internet]. PCA3. [cited 2021 Dec 4]. Dostupné z: <http://www.pca3.org/learn-about-pca3>
  77. Rodríguez SVM, García-Perdomo HA. Diagnostic accuracy of prostate cancer antigen 3 (PCA3) prior to first prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J.* 2020 May;14(5):E214–9.
  78. Lee D, Shim SR, Ahn ST, Oh MM, Moon DG, Park HS, et al. Diagnostic Performance of the Prostate Cancer Antigen 3 Test in Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Oct;18(5):402-408.e5.
  79. PROGENSA PCA3 Assay [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Dostupné z: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/p100033b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100033b.pdf)
  80. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):1081–8.
  81. Watanabe H, Kaiho H, Tanaka M, Terasawa Y. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Invest Urol.* 1971 Mar;8(5):548–59.
  82. Song JM, Kim CB, Chung HC, Kane RL. Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic korean men. *Yonsei Med J.* 2005 Jun 30;46(3):414–24.
  83. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol.* 1989 Oct;142(4):1008–10.
  84. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol.* 1994 Dec;152(6 Pt 2):2304–7.
  85. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003 Jul;44(1):21–30; discussion 30-31.
  86. Kimura G, Nishimura T, Kimata R, Saito Y, Yoshida K. Random systematic sextant biopsy versus power doppler ultrasound-guided target biopsy in the diagnosis of prostate cancer: positive rate and clinicopathological features. *J Nippon Med Sch.* 2005

- Oct;72(5):262–9.
87. Taverna G, Morandi G, Seveso M, Giusti G, Benetti A, Colombo P, et al. Colour Doppler and microbubble contrast agent ultrasonography do not improve cancer detection rate in transrectal systematic prostate biopsy sampling. *BJU Int.* 2011 Dec;108(11):1723–7.
  88. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate.* 2007 Oct 1;67(14):1537–42.
  89. Teng J, Chen M, Gao Y, Yao Y, Chen L, Xu D. Transrectal sonoelastography in the detection of prostate cancers: a meta-analysis. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E614–620.
  90. Tu X, Qiu S, Chang T, Jin K, Bao Y, Yang L, et al. The role of real-time elastography-targeted biopsy in the detection and diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(12):e0220.
  91. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Shear-Wave Elastography for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Oct;209(4):806–14.
  92. Postema A, Mischi M, de la Rosette J, Wijkstra H. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* 2015;33(11):1651–9.
  93. Grey A, Scott R, Charman S, van der Meulen J, Frinking P, Acher P, et al. The CADMUS trial - Multi-parametric ultrasound targeted biopsies compared to multi-parametric MRI targeted biopsies in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Contemp Clin Trials.* 2018 Mar;66:86–92.
  94. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, Briggs T, Charman SC, Freeman A, et al. Prostate Imaging Compared to Transperineal Ultrasound-guided biopsy for significant prostate cancer Risk Evaluation (PICTURE): a prospective cohort validating study assessing Prostate HistoScanning. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 May;22(2):261–7.
  95. Sountoulides P, Pyrgidis N, Polyzos SA, Mykoniatis I, Asouhidou E, Papatsoris A, et al. Micro-Ultrasound-Guided vs Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021 May;205(5):1254–62.
  96. Laurence Klotz CM. Can high resolution micro-ultrasound replace MRI in the diagnosis of prostate cancer? *Eur Urol Focus.* 2020 Mar 15;6(2):419–23.
  97. Steyn JH, Smith FW. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. *Br J Urol.*

- 1982 Dec;54(6):726–8.
98. Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology*. 1989 Aug;172(2):570–4.
  99. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012 Apr;22(4):746–57.
  100. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):41–9.
  101. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–51.
  102. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1112–21.
  103. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSV2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSV2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Apr;212(4):847–54.
  104. EAU Guidelines for prostate cancer 2014 [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Dostupné z: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer\\_LRV3.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer_LRV3.pdf)
  105. van Hove A, Savoie P-H, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, 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 J Urol*. 2014 Aug;32(4):847–58.
  106. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Sep;68(3):438–50.
  107. EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Dostupné z: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>
  108. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767–77.

109. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):570–8.
110. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Apr;77(4):403–17.
111. Wang R, Shen G, Yang R, Ma X, Tian R. 68Ga-PSMA PET/MRI for the diagnosis of primary and biochemically recurrent prostate cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2020 Sep;130:109131.
112. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010 Jan;57(1):79–85.
113. Radtke JP, Giganti F, Wiesenfarth M, Stabile A, Marenco J, Orczyk C, et al. Prediction of significant prostate cancer in biopsy-naïve men: Validation of a novel risk model combining MRI and clinical parameters and comparison to an ERSPC risk calculator and PI-RADS. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221350.
114. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 May;26(5):848–64.
115. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):214–30.
116. Jiang X, Zhu S, Feng G, Zhang Z, Li C, Li H, et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013 Jun;63(6):1031–9.
117. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Sep;76(3):284–303.
118. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al.



- Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4:CD012663.
119. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naïve Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020 Jun;203(6):1085–93.
120. Tu X, Lin T, Cai D, Liu Z, Yang L, Wei Q. The optimal core number and site for MRI-targeted biopsy of prostate? A systematic review and pooled analysis. *Minerva Urol Nefrol.* 2020 Apr;72(2):144–51.
121. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):582–90.
122. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):419–25.
123. Tu X, Liu Z, Zhang C, Chang T, Xu H, Bao Y, et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis. *Urol Int.* 2020;104(3–4):187–98.
124. Berry B, Parry MG, Sujenthiran A, Nossiter J, Cowling TE, Aggarwal A, et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int.* 2020 Jul;126(1):97–103.
125. Bennett HY, Roberts MJ, Doi S a. R, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect.* 2016 Jun;144(8):1784–91.
126. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2017 Apr 4;8(14):23322–36.
127. Shen P-F, Zhu Y-C, Wei W-R, Li Y-Z, Yang J, Li Y-T, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2012 Mar;14(2):310–5.
128. UROWEB: Diagnostika a včasný záchyt [Internet]. [cited 2021 Dec 18]. Dostupné z:

<https://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-prostaty--diagnostika>

129. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol.* 2018 Apr;73(4):560–9.
130. Perrapato SD, Carothers GG, Maatman TJ, Soechtig CE. Comparing clinical staging plus transrectal ultrasound with surgical-pathologic staging of prostate cancer. *Urology.* 1989 Feb;33(2):103–5.
131. Huch Böni RA, Boner JA, Debatin JF, Trinkler F, Knönagel H, Von Hochstetter A, et al. Optimization of prostate carcinoma staging: comparison of imaging and clinical methods. *Clin Radiol.* 1995 Sep;50(9):593–600.
132. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):902–6.
133. Tiguert R, Gheiler EL, Grignon DJ, Littrup PJ, Sakr W, Pontes JE, et al. Patients with abnormal ultrasound of the prostate but normal digital rectal examination should be classified as having clinical stage T2 tumors. *J Urol.* 2000 May;163(5):1486–90.
134. Regis F, Casale P, Persico F, Colombo P, Cieri M, Guazzoni G, et al. Use of 29-MHz Micro-ultrasound for Local Staging of Prostate Cancer in Patients Scheduled for Radical Prostatectomy: A Feasibility Study. *Eur Urol Open Sci.* 2020 Jun 17;19:20–3.
135. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997 May 14;277(18):1445–51.
136. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001 Dec;58(6):843–8.
137. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1095–101.
138. Karakiewicz PI, Hutterer GC. Predictive models and prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2008 Feb;5(2):82–92.
139. Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for

- nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*. 2001 Mar;165(3):857–63.
140. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol*. 2004 May;171(5):1844–9; discussion 1849.
141. Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun FK-H, Schlom T, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):939–44; discussion 944.
142. Koh H, Kattan MW, Scardino PT, Suyama K, Maru N, Slawin K, et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1203–8.
143. Gallina A, Chun FK-H, Briganti A, Shariat SF, Montorsi F, Salonia A, et al. Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Jul;52(1):98–105.
144. Sanchez-Chapado M, Angulo JC, Ibarburen C, Aguado F, Ruiz A, Viaño J, et al. Comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, and multicoil magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of prostate cancer. *Eur Urol*. 1997;32(2):140–9.
145. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16–40.
146. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):233–45.
147. Li W, Dong A, Hong G, Shang W, Shen X. Diagnostic performance of ESUR scoring system for extraprostatic prostate cancer extension: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2021 Oct;143:109896.
148. Kim T-H, Woo S, Han S, Suh CH, Ghafoor S, Hricak H, et al. The Diagnostic Performance of the Length of Tumor Capsular Contact on MRI for Detecting Prostate Cancer Extraprostatic Extension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol*. 2020 Jun;21(6):684–94.
149. Sonni I, Felker ER, Lenis AT, Sisk AE, Bahri S, Allen-Auerbach MS, et al. Head-to-head comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT and mpMRI with histopathology gold-standard in the detection, intra-prostatic localization and local extension of primary prostate cancer: results from a prospective single-center imaging trial. *J Nucl Med*. 2021

- Oct 14;jnumed.121.262398.
150. Lukes M, Urban M, Zalesky M, Zachoval R, Heracek J, Zdarsky E. Prostate-specific antigen: current status. *Folia biologica*. 2001;47(2):41–9.
  151. Stejskal J, Adamcová V, Pavličko A, Záleský M, Rýznarová Z, Votrubová J, et al. Porovnání měření velikosti prostaty pomocí transrektálního ultrazvuku a magnetické rezonance a jejich vlivu na PSA denzitu. *Česká urologie*. 2019 Dec 10;23(4):325–32.
  152. Záleský M, Stejskal J, Adamcova V, Hrbáček J, Minarik I, Pavlicko A, et al. Use of Prostate Specific Antigen Density Combined with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Improves Triage for Prostate Biopsy. *Urol Int*. 2019;103(1):33–40.
  153. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020 Jul;204(1):24–32.
  154. Ryznarová Z, Keller J, Záleský M, Zachoval R, Čapek V, Malikova H. 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. *Neuro Endocrinol Lett*. 2019 Mar;40(1):41–50.
  155. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology*. 2011 May;259(2):453–61.
  156. Verma S, Rajesh A, Morales H, Lemen L, Bills G, Delworth M, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Feb;196(2):374–81.
  157. Cutaia G, La Tona G, Comelli A, Vernuccio F, Agnello F, Gagliardo C, et al. Radiomics and Prostate MRI: Current Role and Future Applications. *J Imaging*. 2021 Feb 11;7(2):34.
  158. Zalesky M, Stejskal J, Minarik I, Adamcova V, Babjuk M, Zachoval R. Cancer detection rates and inter-examiner variability of MRI/TRUS fusion targeted biopsy and systematic transrectal biopsy. *Biomedical Papers*. 2020 Sep 17;164(3):314–9.
  159. Záleský M. Diagnostika karcinomu prostaty a role nových technologií - MRI, fúze. In: *Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty*. Praha: Solen; p. 131–40.
  160. Zalesky M, Urban M, Smerhovský Z, Zachoval R, Lukes M, Heracek J. Value of power

- Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2008;15(1):68–75.
161. Novak V, Vesely S, Luksanová H, Prusa R, Capoun O, Fiala V, et al. Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer. *BMC Urology*. 2020 Sep 7;20(1):144.
162. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019–29.
163. Norris JM, Carmona Echeverria LM, Simpson BS, Allen C, Ball R, Freeman A, et al. Prostate cancer visibility on multiparametric magnetic resonance imaging: high Gleason grade and increased tumour volume are not the only important histopathological features. *BJU Int*. 2020 Aug;126(2):237–9.
164. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, Merriel SWD, Rowe EWJ, Bryant RJ, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e198427.
165. Cuocolo R, Verde F, Ponsiglione A, Romeo V, Petretta M, Imbriaco M, et al. Clinically Significant Prostate Cancer Detection With Biparametric MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Mar;216(3):608–21.
166. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, Artioli P, Cecchin D, Dal Moro F, et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Mar;48(3):859–73.
167. Porpiglia F, Amparore D, Checcucci E, Autorino R, Manfredi M, Iannizzi G, et al. Current Use of Three-dimensional Model Technology in Urology: A Road Map for Personalised Surgical Planning. *Eur Urol Focus*. 2018 Sep;4(5):652–6.
168. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143–8.
169. Dias A, Kote-Jarai Z, Mikropoulos C, Eeles R. Prostate Cancer Germline Variations and Implications for Screening and Treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep;8(9):a030379.
170. Riaz IB, Wang L, Kohli M. Liquid Biopsy Approach In The Management of Prostate Cancer. *Transl Res*. 2018 Nov;201:60–70.

## 9 Seznam zkratek

ADC	Apparent diffusion coefficient = apparentní difuzní koeficient
CE-TRUS	Contrast enhance transrectal ultrasonography = kontrastní transrektální ultrasonografie
DCE	Dynamic contrast enhance = kontrastní sekvence multiparametrické MRI
DRE	Digital rectal examination = digitální rektální vyšetření – per rectum
DWI	Diffusion-weighted imaging = difuzně vážený obraz (sekvence mutiparametrické MRI)
EAU	European Association of Urology = Evropská urologická společnost
ESUR	European Association of Uro-Radiology = Evropská společnost pro uro-radiologii
fPSA	Free = volný prostatický specifický antigen
Guidelines EAU	Doporučené postupy Evropské urologické společnosti
GS	Gleasonovo skóre
ISUP	International Society of Urological Pathologists = Mezinárodní společnost uro-patologů
mpMRI	Multiparametrická MRI
MRI	Vyšetření magnetickou rezonancí
NCCN Guidelines	Doporučení National Comprahansive Cancer Network
PCA3	Prostate cancer antigen 3
PET	Pozitronová emisní tomografie
PHI	Prostate health index = Index zdraví prostaty
PSA	Prostatický specifický antigen
2-proPSA	Isoforma proPSA prostatického specifického antigenu
PSAD	PSA denzita
PSMA	Prostatický specifický membránový antigen
PSMA-PET MRI	Hybridní vyšetření využívající PSMA pozitronovou emisní tomografii a vyšetření MRI
TRUS	Transrektální ultrasonografie

## 10 Seznam publikací, které jsou součástí habilitační práce

1. Lukeš M., Urban M., Záleský M., Zachoval R., Heráček J., Žďárský E.: Prostate-Specific Antigen: Current Status. *Folia Biologica*, 2001, 47(2): 41-49. (IF 0,519)
2. Stejskal J., Adamcová A., Pavličko A., Záleský M., Rýznarová Z., Votrubová J., Zachoval R.: Porovnání měření velikosti prostaty pomocí transrektálního ultrazvuku a magnetické rezonance a jejich vlivu na PSA denzitu. *Česká urologie*, 2019, 23(4): 325-332.
3. Záleský M., Stejskal J., Adamcová V., Hrbáček J., Minarik I., Pavličko A., Votrubová J., Babjuk M., Zachoval R.: Use of Prostate Specific Antigen Density Combined with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Improves Triage for Prostate Biopsy. *Urologia Internationalis*, 2019, 103(1): 33-40. (IF 1,698)
4. 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 as a predictor of biopsy outcome. *Neuroendocrinology Letters*, 2019, 40(1): 41-50. (IF 0,750)
5. Stejskal J., Adamcová V., Záleský M., Novák V., Čapoun O., Fiala V., Dolejšová O., Sedláčková H., Veselý Š., Zachoval R.: The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy. *World Journal of Urology*, 2021, 39(6): 1889-1895. (IF 4,226)
6. Záleský M., Stejskal J., Minarik I., Adamcová V., Babjuk M., Zachoval R.: Cancer detection rates and inter-examiner variability of MRI/TRUS fusion targeted biopsy and systematic transrectal biopsy. *Biomedical Papers*, 2020, 164(3): 314-319. (IF 1,245)
7. Záleský M.: Diagnostika karcinomu prostaty a role nových technologií - MRI, fúze. In: Matoušková M., Svoboda T. a kol.: Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty. Olomouc: Solen, 2017, s. 131-140. Edice: Meduca. ISBN 978-80-7471-216-6.
8. Záleský M., Urban M., Šmerhovský Z., Zachoval R., Lukeš M., Heráček J.: Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic

tumor extension in clinically localized prostate cancer. *International Journal of Urology*, 2008, 15(1): 68-75. (IF 0,982)

9. Novák V., Veselý S., Lukšanová H., Průša R., Čapoun O., Fiala V., Dolejšova O., Sedláčková H., Kučera R., Stejskal J., Záleský M., Babjuk M.: Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer. *BMC Urology*, 2020, 20(Sep): 14. (IF 2,264)