

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni



Předoperační diagnostika karcinomu prostaty
Preoperative diagnostic methods in prostate cancer

MUDr. Olga Dolejšová, FEBU

Plzeň 2018

1 Abstrakt v českém jazyce

Úvod: V současné době je největší pozornost v diagnostice karcinomu prostaty zaměřena na nádorové markery a zobrazovací metody, především magnetickou rezonanci a fúzní vyšetření pozitronové emisní tomografie a počítačové tomografie nebo magnetické rezonance. Cílem je přesná identifikace ložiska karcinomu a předpověď biologického chování nádoru. Přesná diagnostika umožňuje volbu optimálního terapeutického postupu.

Cíl: Cílem práce je zhodnocení předoperačních diagnostických metod při volbě optimálního léčebného postupu u nemocného s karcinomem prostaty. Hlavním cílem je zhodnocení využití indexu zdraví prostaty (PHI) v odlišení karcinomu nízkého rizika od karcinomu agresivního. Dalším cílem práce je využití zobrazovacích metod. Zaměřili jsme se na využití 3T mpMRI v posouzení invaze mimo prostatu a u rizikových nemocných i na novou metodu fúzního vyšetření PET/MRI pro predikci uzlinového postižení.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 320 nemocných s karcinomem prostaty, kteří podstoupili na našem pracovišti předoperační diagnostiku pomocí zkoumaných metod (PHI, MRI, cholin PET/MRI) a následně radikální prostatektomii, což nám umožnilo zmíněná diagnostická vyšetření zpětně zhodnotit. Statistickými metodami byly zhodnoceny výsledky PSA, %fPSA, -2proPSA a PHI. A to jak celkově, tak i ve vztahu k odlišení GS6 a GS>6 v biopsii a definitivní histologii. Dále byly zhodnoceny výsledky mpMRI a u malé části souboru i výsledky fúzního vyšetření PET/MRI v predikci uzlinového postižení.

Výsledky: Z hlediska TNM klasifikace byla nejčastěji zastoupena kategorie pT2 (73,75 %). Shodné GS bioptické a definitivní bylo nalezeno u 145 pacientů (45,3 %). Nejčastěji se jednalo o upgrade z bioptického GS6 na

GS7 (46 %). Distribuce v souboru dle bioptického GS byla GS6/GS>6 (grade group 1/grade group>1) v poměru 198/122, podle definitivní histologie (GS6/GS>6 grade group 1/grade group >1) 95/225. Ve skupině dělené dle definitivní histologie byly statisticky signifikantní v odlišení karcinomu nízkého rizika s GS6 markery PHI, -2proPSA, %fPSA a PSA ($p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,0003$ a $p=0,0043$). MRI vyšetření podstoupilo 266 (83,1 %), u 34 (12,8 %) případů MRI karcinom neidentifikovala. Při hodnocení schopnosti MRI správně posoudit lokalizaci karcinomu v pravém a levém laloku byla senzitivita 57,6 %, specificita 80,8 %, PPV 96,5 a NPV 17,1 %. V odlišení kategorie T3 od kategorie T2 byla senzitivita 21 %, specificita 91,2%, PPV 42 % a NPV 79,3 %. V detekci infiltrace semenných váčků karcinomem byla senzitivita 31 %, specificita 97 %, PPV 56,2 % a NPV 62 %. 14 nemocných bylo vyšetřeno pomocí cholin PET/MRI, histologicky byly metastázy verifikovány u 3, jednalo se o mikrometastázy do velikosti 5mm. Vyšetření cholin PET/MRI tyto mikrometastázy neidentifikovalo.

Závěr: V souboru jsme poukázali na velkou nepřesnost biopsie při stanovení GS. Prokázali jsme statisticky významnou schopnost -2proPSA a PHI v rozlišení karcinomů nízkého rizika od karcinomů agresivních. Zaznamenali jsme vysokou specificitu, ale nízkou senzitivitu mpMRI v rozlišení stadia pT3 a invaze do semenných váčků. V podskupině s PET/MRI s 18F fluorcholinem, jsme nezaznamenali přínos tohoto vyšetření pro detekci mikrometastáz. Výsledky jsme využili k upřesnění diagnostického a terapeutického algoritmu karcinomu prostaty, který v současné době na naší klinice používáme a dále jej budeme modifikovat, zejména ve vztahu k probíhající klinické studii s fúzním vyšetřením PET/MRI (PET/CT) s Ga PSMA.

2 Abstract

Preoperative diagnostic methods in prostate cancer

Introduction: At present, the most attention in prostate cancer is focused on tumor markers and imaging methods, especially magnetic resonance and fusion methods in order to accurately identify carcinoma deposits and predict the biological behavior of the tumor. Accurate diagnosis allows choosing optimal therapeutic procedure.

Aim: The aim of the study is to evaluate how preoperative diagnostic methods can help in designing an optimal treatment in a patient with prostate cancer. The main objective is to evaluate the use of the Prostate Health Index (PHI) in differentiating low-risk carcinoma from aggressive cancer. Another goal of the thesis is the use of imaging methods. We focused on the 3T magnetic resonance imaging in assessing invasion beyond the prostate and in high risk patients on a new method of fusion magnetic resonance imaging and positron emission tomography for prediction of nodal involvement.

Methodology: A total of 320 patients who underwent preoperative diagnosis using our investigated methods (PHI, MRI, choline PET / MRI) and subsequently radical prostatectomy were enrolled in the study. It allowed us to retrospectively assess these diagnostic tests. The PSA, % fPSA, -2proPSA, and PHI results overall were evaluated by statistical methods and in relation to the differentiation of GS6 and GS> 6 in biopsy and definite histology. The mpMRI results were evaluated and, in a small part of the set, the results of PET / MRI fusion examination were evaluated in the prediction of nodal involvement.

Results: Category T2 (73.75 %) according to TNM classification, was the most frequently presented. Exactly the same bioptic and definitive GS was found in 145 patients (45.3 %). The distribution in the bioptic GS subgroup GS6 / GS > 6 was 198/122 and 95/225 in final histology. In the group divided by definitive histology, the statistically significant markers were PHI, -2proPSA, %fPSA and PSA ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p = 0.0003$ and $p = 0.0043$) were statistically significant. MRI examination was performed in 266 (83.1 %), and in 34 (12.8 %) cases MRI did not identify carcinoma. In differentiation between T3 and T2 category sensitivity was 21%, specificity 91.2 %, PPV 42 % and NPV 79.3 %. In the detection of seminal vesicle infiltration by carcinoma, sensitivity was 31%, specificity 97%, PPV 56.2 % and NPV 62 %. 14 patients were examined by PET / MRI, histologically metastases were verified at 3 (micrometastases smaller than 5mm). PET / MRI did not identify these micrometastases.

Conclusion: In the study we pointed out a large biopsy inaccuracy in determining GS. We demonstrated a statistically significant ability of new tumor markers -2proPSA and PHI in distinguish the low-risk and aggressive carcinoma. The mpMRI is beneficial for local staging but we noted a high specificity but low sensitivity of mpMRI in the detection pT3 staging and seminal vesicle invasion. In a subset of high-risk patients who underwent fusion PET / MRI with ^{18}F fluorocholine, we did not recognize the benefit of this examination for the detection of lymph node micrometastases. We used the results to specify the diagnostic and therapeutic prostate cancer algorithm currently used in our department and we will further modify it, especially in relation to an ongoing clinical study with PET / MRI (PET / CT) fusion with Ga PSMA.

3 Prohlášení o samostatném zpracování a citaci

Tato dizertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorandského studia na LF UK v Plzni. Tímto čestně prohlašuji, že práce byla zpracována zcela samostatně a byly citovány všechny použité prameny.

4 Poděkování

Touto cestou bych chtěla poděkovat oběma školitelům – prof. MUDr. Milanu Horovi, Ph.D., MBA a MUDr. Viktoru Eretovi, Ph.D. Dále pak za spolupráci při řešení mnoha projektů a výbornou spolupráci týmu Oddělení imunochemické diagnostiky FN Plzeň pod vedením prof. MUDr. Ondřeje Topolčana, CSc, zvláště pak doc. PharmDr. Radku Kučerovi, Ph.D. a MUDr. Radce Fuchsové. Poděkování patří kolegům ze Šiklova patologického ústavu pod vedením prof. MUDr. Ondřeje Hese, Ph.D. a týmu radiologů z Kliniky zobrazovacích metod.

Zvláštní poděkování patří mým nejbližším za podporu a trpělivost v průběhu celého postgraduálního studia.

5 Obsah

1. Abstrakt v českém jazyce.....	2
2. Abstrakt v anglickém jazyce.....	4
3. Prohlášení o samostatném zpracování a citaci.....	6
4. Poděkování.....	7
5. Obsah.....	8
6. Seznam použitých zkratk.....	10
7. Úvod.....	12
8. Cíl práce.....	13
9. Popis současného stavu.....	14
9.1 Epidemiologie karcinomu prostaty.....	14
9.2 TNM klasifikace karcinomu prostaty.....	16
9.3 Histopatologie karcinomu prostaty.....	19
9.4 Nádorové markery u karcinomu prostaty.....	23
9.4.1 Prostatický specifický antigen.....	23
9.4.2 Index zdraví prostaty.....	25
9.4.3 Ostatní nádorové markery.....	27
9.5 Zobrazovací metody u karcinomu prostaty.....	29
9.5.1 Ultrasonografie.....	29
9.5.2 Počítačová tomografie	31
9.5.3 Magnetická rezonance.....	32
9.5.4 Metody nukleární medicíny a fúzní metody.....	39

9.6	Biopsie.....	44
9.7	Léčebné modality u lokalizovaného karcinomu prostaty.....	45
10.	Soubor nemocných, materiál a metodika.....	48
10.1	Soubor nemocných.....	48
10.2	Biopsie a histologické vyšetření.....	49
10.3	Zobrazovací metody.....	52
10.4	Vyšetření nádorových markerů.....	54
10.5	Statistické metody.....	54
11.	Výsledky.....	55
11.1	Výsledky markerů dle rozdělení do podskupin podle výsledků biopsie a definitivní histologie.....	55
11.2	Výsledky grafického vyšetření.....	62
11.2.1	Výsledky magnetické rezonance.....	62
11.2.2	Výsledky fúzního vyšetření PET/MR.....	62
12.	Diskuze.....	64
12.1	Diagnostický algoritmus karcinomu prostaty ve FN Plzeň.....	69
13.	Závěr.....	71
14.	Použitá literatura.....	73
15.	Publikační činnost autora.....	85

6 Seznam použitých zkratk

ADC – apparent diffusion coefficient

AJCC - American Joint Committee on Cancer

AS – active surveillance, aktivní sledování

CEUS – contrast enhanced ultrasound – kontrastní ultrasonografie

CT – computed tomography, počítačová tomografie

DCE – dynamic contrast enhancement, dynamické kontrastní zobrazení

DWI – diffusion weighted imaging, difúzně vážené zobrazení

EAU - European Association of Urology, Evropská urologická asociace

ESUR – European Society for Uroradiology, Evropská společnost pro uroradiologii

FDHT – fluorodihydrotestosteron

GPS - Genomic prostate score

GS – Gleason score

hK2 – human kallikrein 2, lidský žlázoý kalikrein 2

ISUP - International Society for Urothology, Mezinárodní společnost pro uropatologii

ISUR - International Society for Uroradiology, Mezinárodní společnost pro uroradiologii

KP – karcinom prostaty

M – metastáza

MDP – metylendifosfonát

MiPS – Michigan prostate score

MRI – magnetic resonance imaging, magnetická rezonance

MRS – magnetic resonance spectroscopy, spektroskopie

N – node, uzlina

NPV - negative predictive value, negativní prediktivní hodnota

PCA3 – prostate cancer antigen 3, prostatický antigen 3

PET – pozitronová emisní tomografie

PHI - prostate health index, index zdraví prostaty

PI-RADS – prostate imagining reporting and data system

PPV – positive predictive value, pozitivní prediktivní hodnota

PRIAS - Prostate Cancer Research International Active Surveillance

PSA – prostatický specifický antigen

PSAD – PSA denzita

PSAV – PSA velocita

PSMA – prostatický specifický membránový antigen

RP – radikální prostatektomie

T – tumor

TMPRSS2:ERG - transmembrane protease serine 2:v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog

TRUS – transrektální ultrasonografie

UICC - Union for International Cancer Control

USG – ultrasonografie

WHO – World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

WMS - whole mount section, celoplošné obří řezy

3D-PDS - powerDopplersonografie s 3D rekonstrukcí

%fPSA – procento volného prostatického specifického antigenu

7 Úvod

Karcinom prostaty je velmi častým nádorovým onemocněním mužské populace. Celosvětově představuje asi 15 % všech diagnostikovaných nádorů. Nejvyšší výskyt je zaznamenáván v Austrálii a Severní Americe. Po kožních nádorech je druhým nejčastějším nádorem u mužů v České republice. Jedná se o onemocnění, které se vyznačuje vysokou variabilitou a rozdílnou agresivitou. Riziko karcinomu prostaty narůstá s věkem, mikroskopicky jej lze nalézt asi u 42 % padesátiletých mužů a prakticky u všech osmdesátiletých.

Diagnostika karcinomu prostaty je v současné době založena na třech základních parametrech – stanovení hladiny PSA, vyšetření per rektum a histologickém potvrzení tumoru pomocí biopsie. Nově se do diagnostického algoritmu zapojují další vyšetřovací metody především nové nádorové markery a zobrazovací metody.

Léčebné modalitty u karcinomu prostaty jsou pestré a zahrnují přístupy od aktivního sledování až po radikální chirurgickou či onkologickou terapii. Při výběru optimálního terapeutického postupu je třeba zohlednit celou řadu parametrů jako biologický věk nemocného, předpokládanou délku života, biologickou agresivitu tumoru a rozsah onemocnění v době stanovení diagnózy.

V současnosti je největší pozornost zaměřena na zobrazovací metody, především magnetickou rezonanci a dále nádorové markery s cílem přesně identifikovat ložiska karcinomu a předpovědět biologické chování nádoru tak, aby bylo možno diagnostikovat nádorové onemocnění při minimálním počtu provedených biopsií a agresivním způsobem léčit jen nemocné s klinicky signifikantním tumorem.

8 Cíl práce

Diagnostika a léčba karcinomu prostaty je velmi dynamicky se rozvíjející část onkourologie. Cílem této práce není hodnotit nádorové markery, zejména PHI, a zobrazovací metody MRI a cholin PET/MRI z pohledu identifikace nádorového ložiska a cílení biopsie, ale z pohledu, zda předoperační diagnostické metody mohou lépe stratifikovat nemocné k optimálnímu terapeutickému postupu.

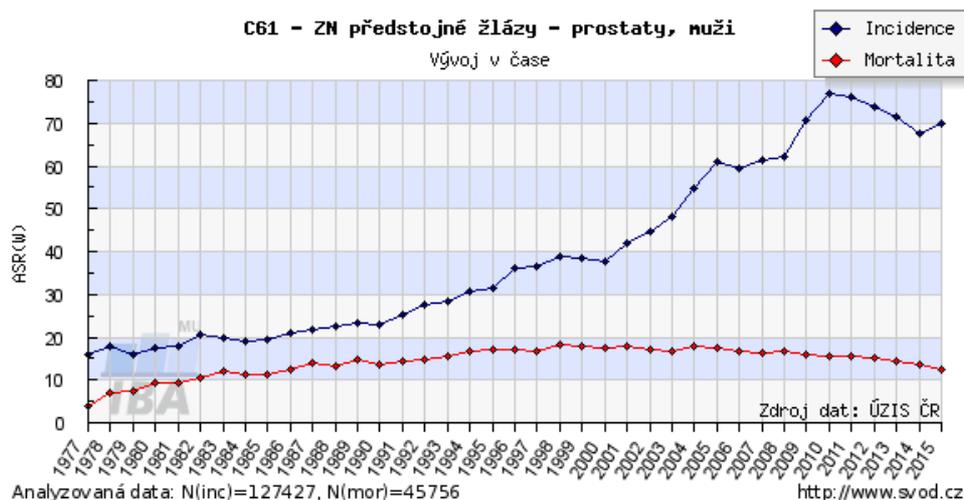
Hlavním cílem práce je zhodnocení možnosti využití indexu zdraví prostaty (PHI) v odpovědi na otázku, zda na základě předoperační diagnostiky budeme moci lépe predikovat nemocné k chirurgické léčbě, zvolit případně nervy šetřící zákrok při radikální prostatektomii. Rozhodnout, zda na základě biopsie a znalosti PHI bude nemocný vhodným kandidátem pro aktivní sledování.

Dalším cílem práce je využití zobrazovacích metod. Zaměřili jsme se na využití multiparametrické 3T magnetické rezonance a u rizikových nemocných i na novou metodu fúzního zobrazení pozitronové emisní tomografie a CT nebo MRI s použitím cholinu pro predikci uzlinového postižení. V současné době je dle dostupných literárních údajů nejpřesnější v zobrazení uzlinového postižení fúzní vyšetření s Ga PSMA, v naší nemocnici od ledna 2018 probíhá klinická studie s tímto tracerem, jedním z cílů této studie je rovněž detekce uzlinového postižení.

9 Popis současného stavu

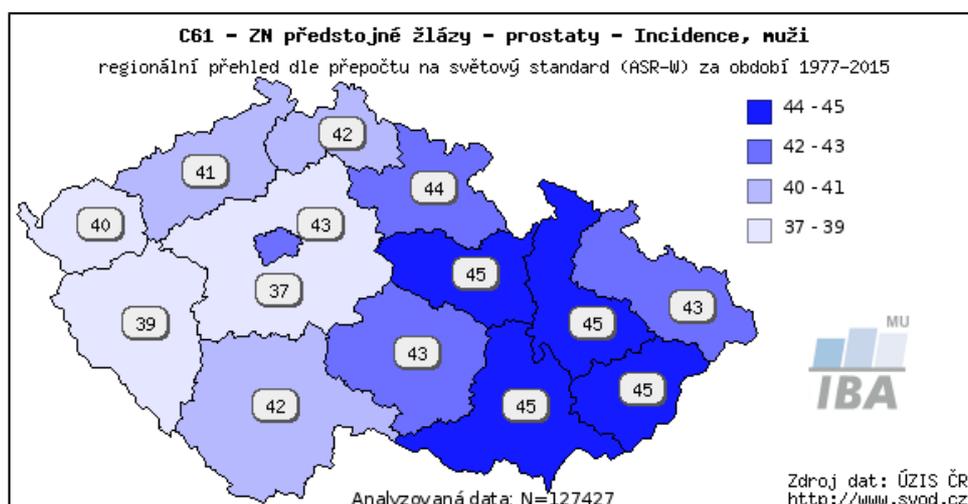
9.1 Epidemiologie karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je druhým nejčastějším maligním tumorem u mužů a představuje asi 15 % všech tumorů. Česká republika zaujímá 34. místo v incidenci KP celosvětově, v rámci Evropy je pak ČR na 18. místě. Nejvyšší incidence je dosahována v Austrálii a dále pak v Severní Americe, nejmenší je naopak v Číně a Japonsku (1,2). Ročně je v ČR diagnostikováno nově přes 6500 případů, v přepočtu na 100 tisíc mužů to činí asi 127 případů. Česká republika je v rámci Evropy na 23. místě v mortalitě. Mortalita zůstává již dlouhodobě stabilní, zatímco incidence je vzestupu (obrázek 1). Narůstající incidenci je možno vysvětlit jednak všeobecným stárnutím populace a jednak i zavedením PSA na konci 80. let 20. století do běžné klinické praxe. Regionální incidenci v krajích České republiky shrnuje obrázek 2. KP je charakteristickým onemocněním vyššího věku, v ČR je medián věku při primodiagnóze 68 let (63-74let). V autopsiích u mužů mladších třiceti let byl zaznamenán v méně jak 5 %, u osmdesátiletých jej pak nalezneme už u většiny mužů.



Obrázek 1 - Vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v České republice

Převzato z Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. Dostupné z <http://www.svod.cz>



Obrázek 2 - Incidence karcinomu prostaty v jednotlivých krajích České republiky

Převzato z Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. Dostupné z <http://www.svod.cz>

9.2 TNM klasifikace karcinomu prostaty

Pro stratifikaci pokročilosti nádorového onemocnění (tzv. staging) je v ČR aktuálně používáno 7. vydání TNM klasifikace, které v českém překladu vyšlo v roce 2011, klasifikace vychází z klasifikace z roku 2009 (tabulka 1).

V roce 2017 pak byl stagingový systém aktualizován, podkladem těchto inovací se stalo 8. vydání AJCC klasifikace. V následujících letech tak lze předpokládat, že změny v 8. vydání AJCC budou přijaty i v rámci UICC, což podmíní vznik 8. vydání UICC klasifikace. Až překlad do českého jazyka pak následně umožní uplatnění této klasifikace i v České republice. Je tak evidentní, že se jedná o dlouhodobý proces. Na mnohých pracovištích (včetně toho našeho) jsme tak ve snaze urychlit přechod na novou klasifikaci přistoupili k duálnímu referování TNM klasifikace jednak pomocí 7. vydání UICC z roku 2009 za současného uvedení stagingu onemocnění i v klasifikaci dle 8. vydání AICC z roku 2017 (v konečné diagnóze jsou tak uváděny dva stage onemocnění, které se mohou lišit).

Tabulka 1 - TNM klasifikace karcinomu prostaty (UICC 2009)

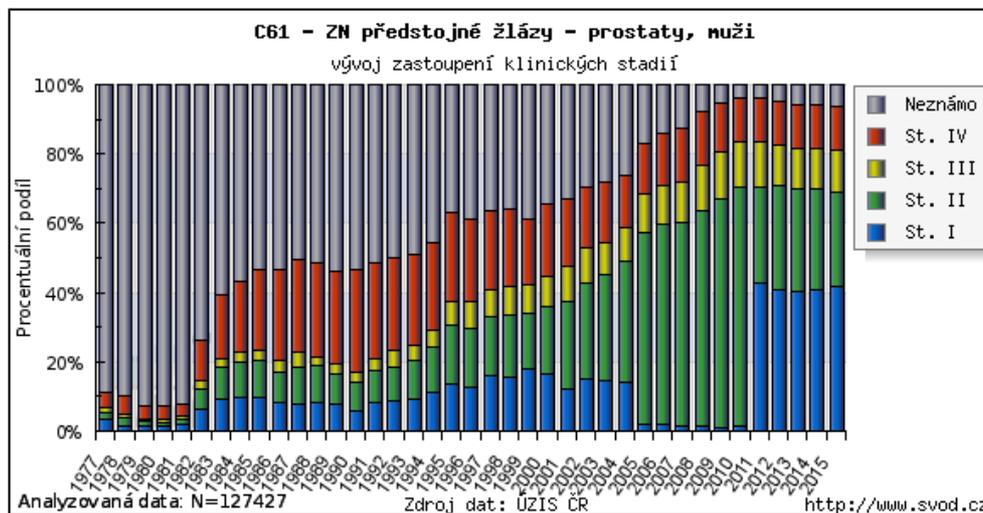
T- Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1 T1a T1b T1c	nádor nezjistitelný klinicky, palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami nádor zjištěn náhodně histologicky v 5 % nebo méně resekované tkáně nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně nádor zjištěn při punkční biopsii (např.: při zvýšeném PSA)
T2 T2a T2b T2c	nádor omezen na prostatu nádor infiltruje méně než 1/2 laloku nádor infiltruje více než 1/2 laloku nádor infiltruje oba laloky
T3 T3a T3b	nádor se šíří přes pouzdro prostaty extrakapsulární šíření jednostranné nebo oboustranné nádor infiltruje semenný váček (y)
T4	nádor je fixován nebo se šíří do okolních struktur (mimo semenné váčky): hrdla měchýře, zevního sfinkteru, rekta, levátorů a/nebo stěny pánevní

N- Regionální mízní uzliny	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

M - Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1 M1a M1b M1c	vzdálené metastázy mízní uzliny mimo regionální kosti jiné lokalizace

Vývoj zastoupení klinických stádií I-IV shrnuje obrázek 3. Dobře je v posledních letech patrný nárůst zastoupení klinického stádia I bez

metastatického a uzlinového postižení, tedy onemocnění potenciálně kurabilního.



Obrázek 3 – Vývoj zastoupení klinických stadií karcinomu prostaty v čase

Převzato z Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. Dostupné z <http://www.svod.cz>

9.3 Histopatologie karcinomu prostaty

Makroskopickým vyšetřením resekátu je prostatický karcinom jen velmi těžko rozpoznatelný, odlišení od benigní prostatické hyperplazie je v převážné většině případů zcela nemožné. Diagnostika maligního tumoru se tak opírá o kompletní zpracování a histologické vyšetření odebraného materiálu. Dobře známý je fakt, že většina karcinomů (až 70 %) vyrůstá z periferní zóny prostaty, 15 % nádorů je původem ze zóny přechodné. Z centrální zóny pak vychází asi 15 % prostatických neoplázií. Většina prostatických tumorů (85-90 %) jsou léze multifokální (3).

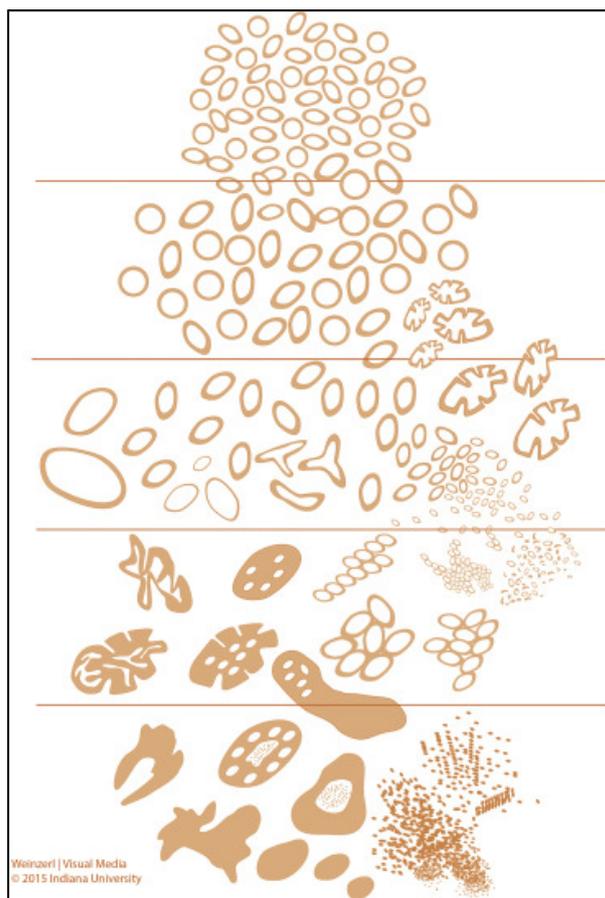
Nejčastěji zastoupeným histologickým typem prostatického karcinomu je binární prostatický adenokarcinom. Jedná se o epiteliální malignitu, která kromě své klasické morfologie může vykazovat i širokou škálu různých histologických variant - diferenciací. Příkladem je např. atrofická varianta, pseudohyperplastická varianta, mikrocystická varianta, tzv. „foamy“ varianta, mucinózní varianta, varianta napodobující nádor z prstenčitých buněk, pleomorfní obrovskobuněčná varianta a sarkomatoidní varianta acinárního adenokarcinomu. Rozlišování těchto variant má význam jednak z hlediska prognostického, jednak dobrá znalost morfologického spektra acinárního adenokarcinomu patologem by měla být i zárukou správné diagnózy.

Dalšími epiteliálními malignitami vyskytujícími se v prostatě (s výrazně nižší frekvencí než acinární prostatický adenokarcinom) jsou: intraduktální adenokarcinom, duktální karcinom, uroteliální karcinom, skvamózní neoplázie (adenoskvamózní karcinom, či dlaždicobuněčný karcinom) a bazocelulární karcinom. Mezi ostatní primární nádory prostaty jsou dále řazeny neuroendokrinní neoplázie, mesenchymální nádory,

hematolymfoidní nádory a smíšené tumory. Tyto neoplázie jsou však ve svém výskytu zcela raritní.

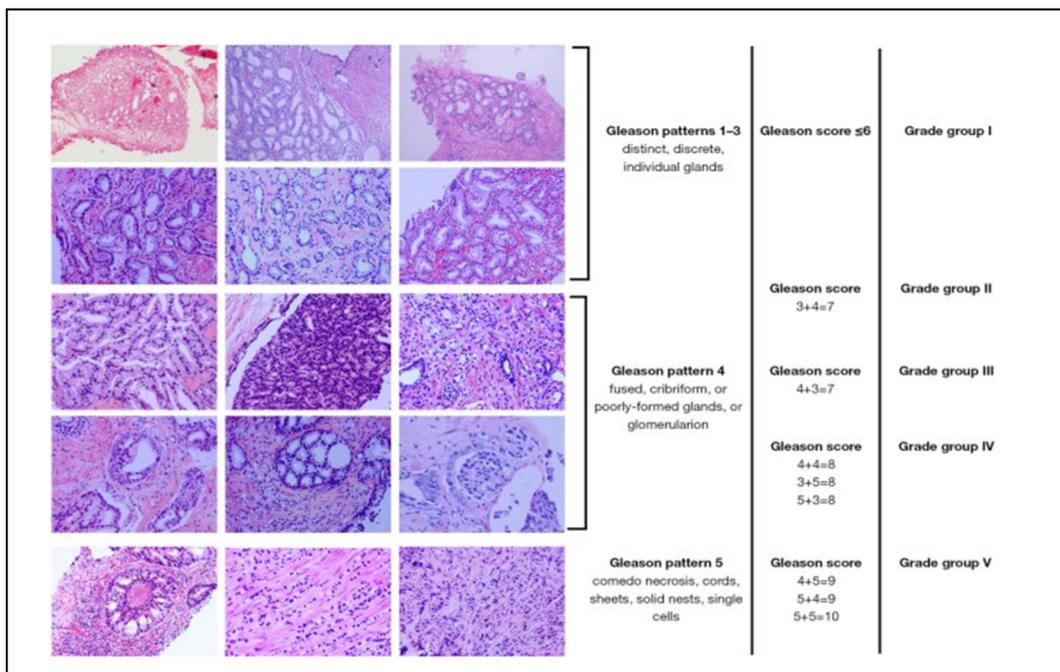
Pro hodnocení stupně diferenciacie prostatického adenokarcinomu (určení gradu onemocnění) je využívána tzv. Gleasonova klasifikace (GS). Gradovací systém do klinické praxe zavedl dr. Donald Gleason před více jak 40 lety a tento klasifikační systém je jen s lehkými modifikacemi užíván až do současnosti. Gleasonova klasifikace je založena na histologickém zhodnocení architektiky nádorových žlázek, je rozeznáváno celkem pět stupňů diferenciacie (tzv. Gleason grade 1-5), (obrázek 4). Unikátním aspektem klasifikace je, že je založena pouze na hodnocení architektiky nádorových žlázek a že vlastní grade/skóre je udáváno jako součet dvou nejčastěji se vyskytujících morfologických patternů. Pravidlo dvou nejčastěji se vyskytujících gradů však v současnosti neplatí absolutně - v posledních letech se velmi mění náhled urologické obce na tuto problematiku, ruší se koncept terciálního gradu a zavádí se jasně definované výjimky.

Novinkou posledních let též je reportování tzv. ISUP grade group. Stratifikuje pacienty do celkem 5 skupin (grade group 1-5), vychází z předchozího zhodnocení neoplázie pomocí Gleasonovy klasifikace (obrázek 5, tabulka 2) (4). Výhody tohoto konceptu pro odbornou veřejnost nejsou tak významné, pro pacienta samotného snad grade group poskytuje lepší přehlednost a srozumitelnost při orientaci v prognóze onemocnění.



Obrázek 4 - Gleasonův gradingový systém karcinomu prostaty

Adaptováno podle The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours, Humphrey, Peter A. et al., European Urology, Volume 70, Issue 1, 106 - 119



Obrázek 5 - Gleason group systém

Upraveno podle The evolving grading systém, Ni Chen and QiaoZhou, Chin J Cancer Res. 2016 Feb; 28(1): 58–64. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.04

Tabulka 2 – Gleason score a jemu odpovídající hodnoty ISUP grade group

Gleason score	ISUP grade group
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4), (5+3), (3+5)	4
9-10	5

Upraveno podle Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. Thompson I. M., et al., N Engl J Med, 2004. 350

9.4 Nádorové markery u karcinomu prostaty

9.4.1 Prostatický specifický antigen

Prostatický specifický antigen je produkován epiteliálními buňkami acinů a ductů. Jedná se o glykoprotein složený z 237 aminokyselin, gen pro PSA je lokalizován na 19. chromozomu. PSA je proteáza se skupiny kalikreinů, funkcí PSA je zkapalnění spermatu. Byl poprvé popsán Harou roku 1969, v běžné klinické praxi je používán od 80. let minulého století. V séru se PSA vyskytuje ve volné a vázané podobě, vázaný je na sérové proteiny alfa-1-antichymotrypsin a alfa-2-makroglobulin. Komerčními testy lze detekovat volný PSA, celkový PSA a PSA vázaný na alfa-1-antichymotrypsin (5,6).

PSA je specifický pro prostatickou tkáň ale ne pro karcinom prostaty. Zvýšené hladiny PSA je možno nalézt u benigní hyperplazie prostaty, akutní i chronické prostatitidy, po ejakulaci. Zavedením PSA do běžné klinické praxe došlo k posunu diagnostiky směrem k méně pokročilým formám KP.

Obecně lze konstatovat, že neexistuje hladina PSA, která by zcela vylučovala přítomnost karcinomu. Za šedou zónu je považována hladina mezi 4- 10ng/ml. Ve snaze zlepšit senzitivitu a specificitu PSA se postupně objevily další možnosti hodnocení PSA v různých souvislostech jako je poměr volného a celkového PSA, PSA denzita, PSA velocita a věkově specifické PSA.

Poměr volného a celkového PSA je využíván zejména v šedé zóně PSA, je ovlivněn velikostí prostaty. Při hladině celkového PSA mezi 4-10

$\mu\text{g/l}$ je za fyziologické považováno více jak 25 % volného PSA při senzitivitě 95 % (7–9).

PSA denzita (PSAD) je vyjádřením poměru celkového PSA a objemu prostaty, ve snaze dále zlepšit specifitu a senzitivitu testu je v některých studiích zmiňována i denzita tranzitorní zóny, tedy poměr celkového PSA a objemu tranzitorní zóny (10).

PSA velocita udává celkovou změnu PSA za časovou jednotku, vychází z předpokladu, že nádorová tkáň produkuje vyšší hladiny PSA a celková hladina PSA za daný čas bude tedy vyšší než u normální prostatické tkáně. K výpočtu velocity jsou pak nutné minimálně 3 hodnoty PSA. Při PSAV s hodnotami nad $0,75 \mu\text{g/l/rok}$ je detekován karcinom prostaty s 90% specifitou a 72% senzitivitou (8).

Byly stanoveny jednotlivé referenční meze ve vztahu PSA a věku jako věkově specifické PSA, většina laboratoří zpravidla již tyto hodnoty přepočítává a uvádí.

Vztah hodnoty PSA a procento výskytu karcinomu prostaty s GS 7 a vyšším shrnuje tabulka 3.

Tabulka 3 - Procento výskytu karcinomu prostaty celkově a karcinomu s GS \geq 7 při různých hladinách PSA

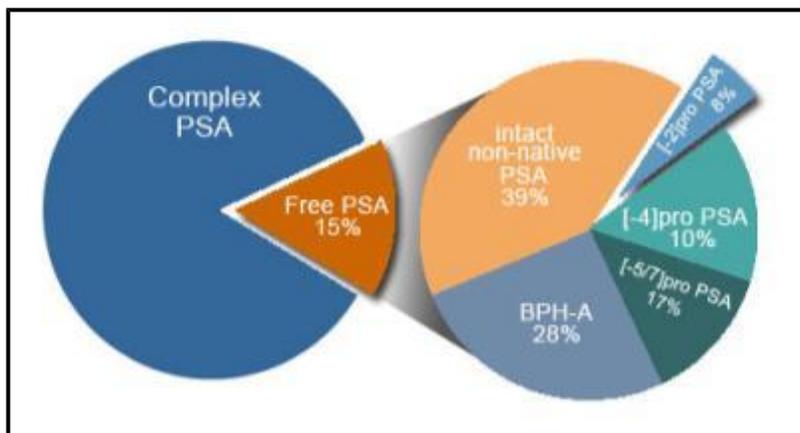
PSA (ng/ml)	Riziko KP (%)	Riziko KP GS \geq 7(%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Upraveno podle Mottet N., Bellmunt J., Briers E., Bolla M., Bourke L., Cornford P., De Santis M., Henry A., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Van den Poel H., Van den Kwast T.H., Rouvière O., Wiegel T.; members of the EAU – ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2017. 978-90-79754-91-5. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.

9.4.2 Index zdraví prostaty

PSA se v počátku vyskytuje v prostatě jako inaktivní forma v podobě proPSA, která obsahuje sedm vedoucích aminopeptidových sekvencí, které jsou postupně pomocí lidského žlázoového kalikreinu 2 (hK2) odštěpeny. U karcinomu prostaty byl zjištěn vyšší výskyt právě těchto produktů zejména -4proPSA a -2proPSA, první zmínky o inaktivních prekursorech PSA jsou popsány již roku 1997 Mikolajczykem, molekulární formy PSA ukazuje obrázek 6 (11). PHI je vypočtená hodnota z v séru stanovených hodnot celkového a volného PSA a -2proPSA. Vztah pro výpočet PHI je $PHI = (-2proPSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}$, komerčně je test pro stanovení PHI dostupný od firmy Beckman Coulter, kde byl také skupinou vědců kolem Klevina Slawina objeven. V České republice je test dostupný od roku 2010 a nově je od počátku roku 2017 stanovení PHI v České republice hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. Pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty při různých hodnotách PHI shrnuje tabulka 4. V současné době je za mezní

hodnotu PHI považována hodnota 30, mezi 30-40 jde o tzv. šedou zónu a hodnoty nad 40 jsou považovány za hodnoty rizikové pro přítomnost karcinomu prostaty (12–16).



Obrázek 6 - Molekulární formy PSA v séru

Upraveno podle Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. Keio J Med. 2003;52(2):86–91.

Tabulka 4 - Pravděpodobnost výskytu karcinomu při různých hladinách PHI

PHI	Pravděpodobnost KP (%)	95%interval spolehlivosti (confidence interval)
0-26,9	9,8	5,2-15,4
27,0-35,9	16,8	11,3-22,2
36,0-54,9	33,3	26,8-39,9
>55	50,1	39,8-61,0

Upraveno podle Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. Therapeutic Advances in Urology. 2014;6(2):74-77.

doi:10.1177/1756287213513488

9.4.3 Ostatní nádorové markery

Evropskou urologickou asociací jsou v současné době doporučovány u asymptomatických mužů s hodnotami PSA mezi 2-10 µg/l před indikací k biopsii prostaty kromě PHI ještě testy 4K skóre a PCA3 nebo provedení grafického vyšetření prostaty resp. multiparametrické magnetické rezonance (mpMRI).

4K skóre (OPKO Health) kombinuje stanovení 4 kalikreinů v krevní plazmě. Stanovovány jsou volné PSA, intaktní PSA, celkové PSA a kallikrein – related peptide 2(hK2). Umožňuje lepší rozlišení mezi insignifikantním a agresivním nádorem prostaty a jeho využití vede k redukci počtu biopsií (17–21).

PCA3 je pro prostatu specifický nekódující mRNA biomarker. Je stanovován v moči po masáži prostaty. Komerčně je znám jako ProgenSA. Je využíván k odlišení indikace k opakování biopsie po předchozí negativní biopsii, jeho význam pro aktivní sledování u nemocných s nízkým rizikovým karcinomem prostaty dosud nebyl jednoznačně potvrzen (17,18,21–24).

Dalšími testy jsou například MiPS, GPS, Prolaris, Decipher. MiPS (MLabs) kombinuje stanovení PSA v plazmě a TMPRSS2:ERG a PCA3 a slouží pro výběr pacientů k biopsii, má umožnit predikci karcinomu s $GS \geq 7$. GPS (Genomic Prostate Score, Genomic Health) a slouží k predikci agresivity tumoru na základě testování 17 ti genů ve vzorcích tkáně z biopsie či radikální prostatektomie. Prolaris (Myriad genetics) je založen na testování tkáně prostaty a testuje 46 genů. Umožňuje predkci biochemické recurrence 10 let po RP. Decipher (GenomeDx) stanovuje tzv. GC skóre (genomic score) na základě testování 22 genů v prostatické tkáni predikuje metastatické postižení po provedené RP (18,24,25).|

9.5 Zobrazovací metody u karcinomu prostaty

Stále větší pozornost je zaměřena na využití zobrazovacích metod v diagnostice karcinomu prostaty. Transrektální sonografie je nejhojněji využívanou zobrazovací metodou, ale za nejlepší je v současné době považována magnetická rezonance. Je snaha využít i ostatní zobrazovací metody především ke stanovení stagingu onemocnění.

9.5.1 Ultrasonografie

Hrubé zhodnocení objemu prostaty a posouzení případné prominence středního laloku prostaty umožňuje již transabdominální sonografické vyšetření. Pro zhodnocení případných ložiskových změn s výjimkou kalcifikací v prostatické tkáni je toto vyšetření málo citlivé stejně i pro posouzení ohraničení žlázy vůči okolí (26).

Podrobnější vyšetření prostaty, stěny močového měchýře a semenných váčků a především odběr bioptických vzorků prostatické tkáně nabízí transrektální sonografie (obrázek 7). Při vyšetření se používají sondy o vysoké frekvenci (7,5-10MHz) mono a biplanární, které umožňují lineární i konvexní zobrazení, novější přístroje pak nabízí i 3D obraz.

Většina nádorů vychází z periferní zóny prostaty (kolem 70 %) a je lokalizována asi 3-4 mm od hranice kapsuly, tyto nádory jsou lépe sonograficky zobrazitelné nežli nádory v tranzitorní nebo centrální zóně. Nejobtížněji sonograficky detekovatelné jsou karcinomy v oblasti apexu, k jejich zobrazení je doporučován lineární řez (4).



Obrázek 7 - Transrektální ultrasonografie prostaty, patrna mírná prominence středního laloku

Nádorová léze se oproti normální prostatické tkáni jeví jako hypoechogenní ložisko. Hypoechogenita KP je vyvolána vysokou hustotou buněk nádoru s malými mezibuněčnými prostory. Hypoechogenita není specifická pouze pro KP, ale může být způsobena hyperplastickou tkání prostaty, prostatitidou, jizvou, atrofií nebo krevní sraženinou po předchozí biopsii. Při biopsii hypoechogenních ložisek je karcinom detekován v 60-97 % (26).

Nádorové postižení je spojeno s neovaskularizací, vyšší prokrvení lze detekovat pomocí dopplerovského zobrazení. Dopplerovské vyšetření a powerDopplersonografií s 3D rekonstrukcí (3D-PDS) je možno využít k posouzení extraprostatického šíření tumoru. Samotná TRUS dosahuje při

posouzení extrakapsulární propagace senzitivity 20-60 % a specificity 46-88 %, pomocí 3D-PDS 59 % a 94 % (27,28).

Jak již bylo výše zmíněno, růst KP je spojen se zvýšenou vaskularizací nádorových ložisek, k detekci vaskularizace lze použít ultrazvukové kontrastní látky (metoda CEUS). Do krevního oběhu jsou aplikovány plynové mikrobubliny o velikosti, která umožňuje jejich volný průchod plicním cévním řečištěm. Mikrobubliny zvyšují echogenitu krve a amplitudu dopplerovského signálu (29,30).

Novotvořená nádorová tkáň se vyznačuje vyšší tuhostí. Elastografie je sonografickou metodou, která se podobá palpaci. Dostupné jsou dvě metody, kvazistatická a metoda s příčnou vlnou (shear-wave). Kvazistatická metoda využívá transrektální kompresi prostaty, zatímco druhá metoda kompresi nevyžaduje a hodnotí rychlost příčné vlny a přesněji vyhodnocuje elasticitu a odpor na základě zobrazení vypočtených tlaků. Senzitivita pro detekci karcinomu je uváděna kolem 75.9 %, specificita 75-92 % (31–33).

Ani jedna z uvedených sonografických metod zatím nedosahuje kvality zobrazení jako magnetická rezonance a není ani jednoznačně doporučována EAU k stagingovému vyšetření karcinomu prostaty, hlavní význam sonografie tak nadále zůstává především v navigaci biopsie prostaty (34).

9.5.2 Počítačová tomografie

Počítačová tomografie neumožňuje zobrazení zonální anatomie prostaty a není schopna karcinom v prostatické tkáni detekovat. Na CT snímcích je detekovatelné poškození pánevních uzlin a vzdálených uzlinových metastáz, senzitivita je variabilní, ale pohybuje se kolem 36 %, kritériem je velikost uzliny nad 1 cm. V detekci kostního poškození je

počítačová tomografie méně přesná než scintigrafie skeletu a magnetická rezonance (35–37).

9.5.3 Magnetická rezonance

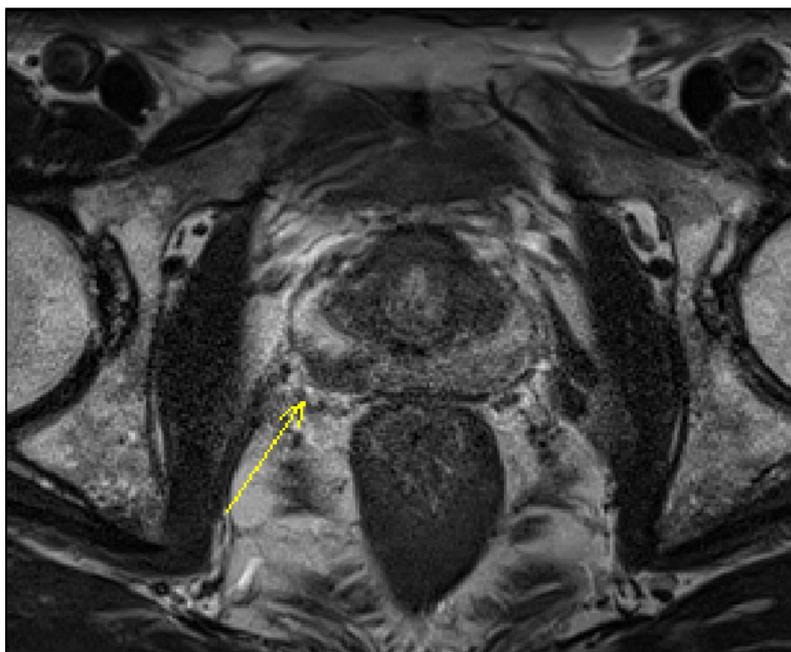
Roku 1984 bylo popsáno využití magnetické rezonance k zobrazení prostaty v klinické praxi. Dnes je MRI uváděna jako nejlepší metoda ke zhodnocení lokálního stagingu KP. Její nespornou výhodou oproti jiným zobrazovacím metodám je zobrazení zonální anatomie prostaty.

V běžné klinické praxi jsou nyní přístroje se silou pole 1,5T a 3T. K vyšetření je možno použít jak endorektální tak povrchovou cívku. Zobrazení pomocí endorektální cívky vyžaduje přípravu střeva a je méně komfortní pro pacienta. Vyšetření MRI je kontraindikováno u nemocných s kochleárním implantátem, kardiostimulátorem a s kovovými svorkami intrakraniálně. Klaustrofobie je relativní kontraindikací.

V T1 váženém zobrazení se s vysokou intenzitou zobrazuje tuková tkáň obklopující prostatu, svaly, cévy a nervy. Prostata a semenné váčky mají nízký signál a zobrazují se jednoduše. V T1 zobrazení není patrné vnitřní uspořádání prostaty, ale posterolaterální nervově cévní svazky jsou dobře viditelné stejně jako jednotlivé fascie kolem prostaty (31,32).

V T2 váženém zobrazení je dobře patrné zonální rozdělení prostaty a semenné váčky. Vysokou intenzitu signálu mají semenné váčky a periferní zóna, naopak nízkou intenzitu centrální a přechodná zóna. V homogenní hypersignální periferní zóně se karcinom prostaty zobrazuje jako ložisko o nízké intenzitě signálu (obrázek 8) (26,29). Hyposignální léze mohou však být způsobeny i zánětem, postbiopickým krvácením, fibrózní přestavbou či stavem o radioterapii (26,31). Odstup mezi biopsií a MRI by měl být

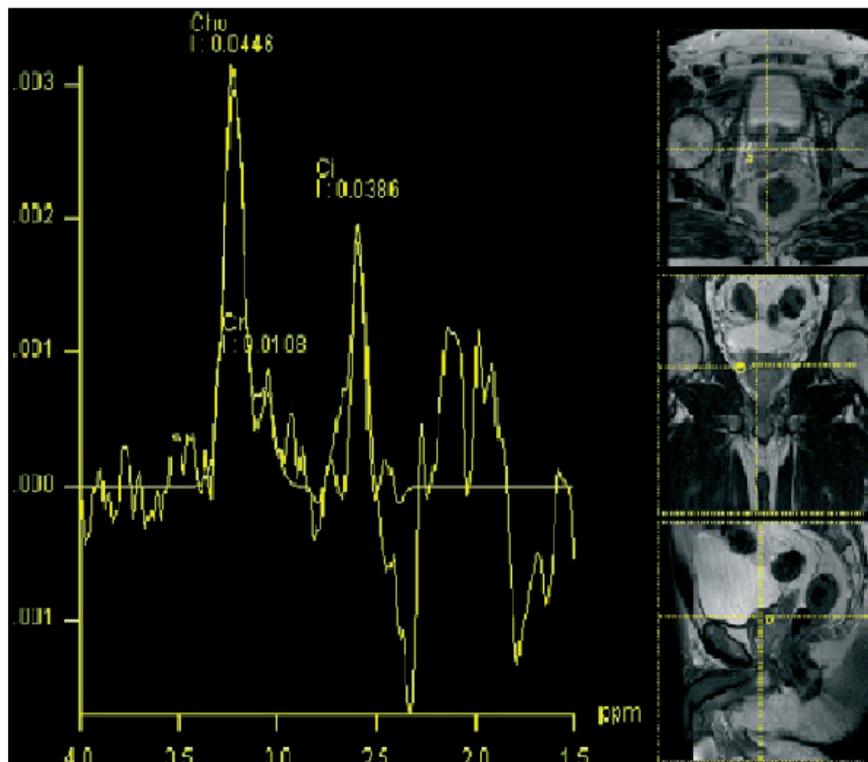
alespoň 4 týdny. Senzitivita MRI pro detekci karcinomu prostaty je uváděna kolem 75 %, specificita až 80 %. MRI umožňuje i posouzení extrakapsulárního šíření na základě asymetrie posterolaterálních neurovaskulárních svazků, obliterace rektoprostatického úhlu či nepravidelného okraje prostaty, senzitivita je uváděna v širokém rozmezí 13-95 % a specificita 49-97 % (38,39).



Obrázek 8 - T2 vážené zobrazení - hypointenzivní ložisko tumoru dorzolaterálně vpravo

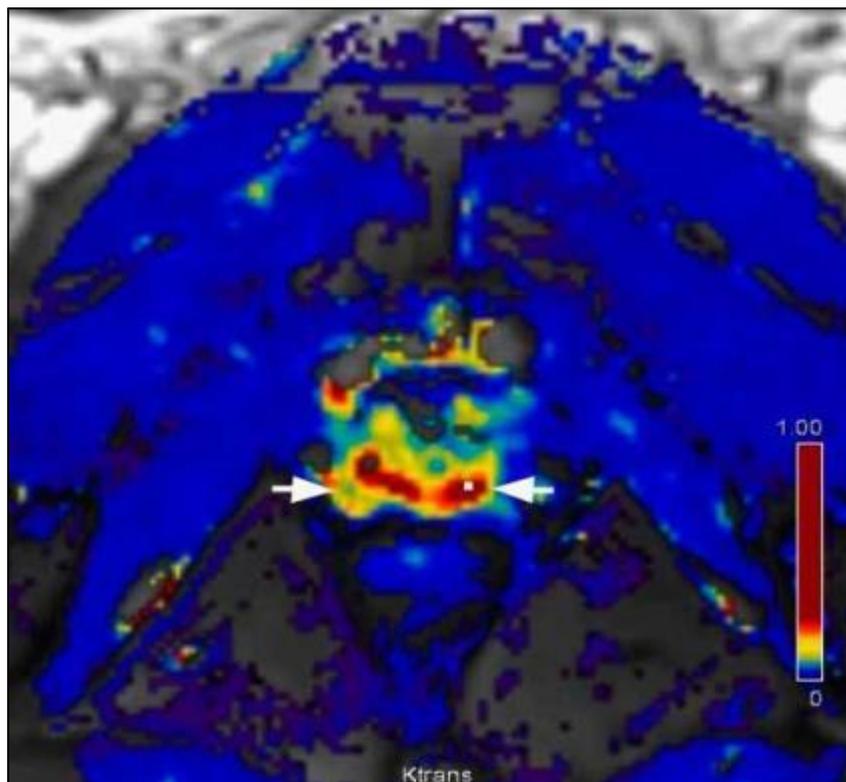
MR spektroskopie potlačuje signály vody a lipidů a naopak v silném magnetickém poli získává informace o relativní koncentraci metabolitů v mezibuněčném prostoru a buňce. Ve tkáni KP dochází ke snížení množství citrátu, který téměř chybí u špatně diferencovaných tumorů (obrázek 9). V normální tkáni prostaty se naopak citrát syntetizuje a hromadí. V nádorové tkáni narůstá hladina cholinu, který je obsažen ve fosfolipidech buněčných membrán. U KP se poměr cholin/citrát zvyšuje.

MRS zlepšuje záchyt KP mimo periferní zónu, u nemocných s opakovanou negativní biopsií a přetrvávající elevací PSA, zpřesňuje staging onemocnění (26,40,41).



Obrázek 9 - MR spektroskopie, vysoký kmit cholinu a snížení citrátu v ložisku karcinomu

Dynamické kontrastní zobrazení využívá kontrastní látky gadolinium k zobrazení neovaskularizace v tumorózní tkáni (obrázek 10). KP je patrný jako nodulární zesílení zobrazující se dříve než normální tkáň a časným cash out intenzity signálu. Senzitivita DCE je kolem 73 % a specifita kolem 81 % (26,31,41,42).



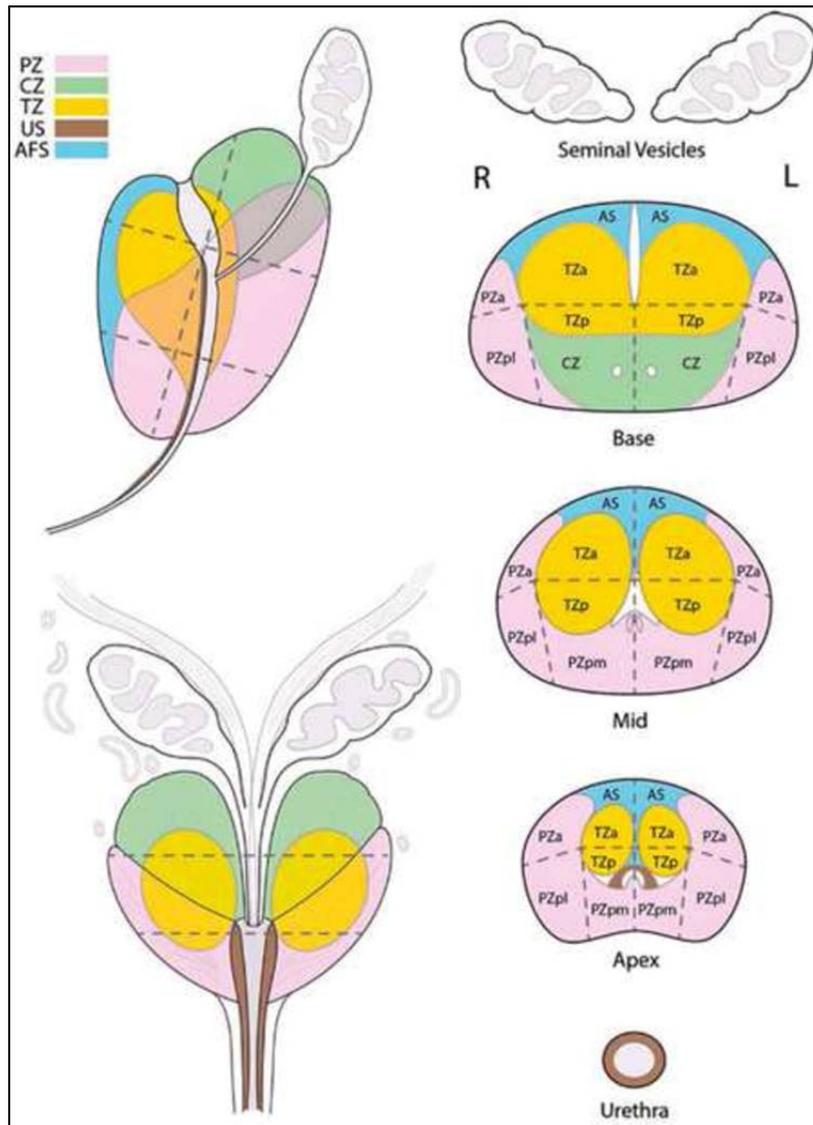
Obrázek 10 - Dynamické kontrastní zobrazení, barevné mapy průtok/objem, hypervaskularizace v tumorozních ložiscích

Difúzně vážené zobrazení zobrazuje difúzi vody ve tkáni, u tumorů nacházíme restrikci difúze extracelulární vody ve srovnání se zdravou tkání, výhodou DWI je vysoký kontrast mezi karcinomem a normální tkání. V ADC (apparent diffusion coefficient) mapách je u tumoru snížen vysoký signál normální tkáně v důsledku hypercelularity nádoru (29,43).

V současné době je pro zobrazení karcinomu prostaty doporučována multiparametrická magnetická rezonance (mpMRI), která zahrnuje T2 vážené zobrazení, DCE, DWI a volitelně i MRS (44–46).

V rámci sjednocení popisu MRI byl Evropskou společností pro urologii (ESUR) zaveden klasifikační systém PI-RADS (Prostate

imagining reporting and data system). U PI-RADS verze 1 byly všechny parametry mpMRI považovány za rovnocenné, prostata byla hodnocena v 27 regionech a konečné skóre mohlo dosahovat hodnot 3-15 (při zahrnutí i MRS byla max. hodnota 20). U PI-RADS verze 2 je používána pro hodnocení 39 sektorová mapa (obrázek 11), pro periferní zónu je mandatorní DWI a pro tranzitorní zónu je mandatorní T2 vážené zobrazení. Srovnání obou verzí je patrné na obrázku 12. PI-RADS verze 2 používá 5 bodovou škálu rizika přítomnosti karcinomu. 1 je vysoce nepravděpodobné riziko klinicky signifikantního karcinomu, 2 nepravděpodobné riziko klinicky signifikantního karcinomu, 3 znamená nejasnou přítomnost karcinomu, 4 klinicky signifikantní karcinom je pravděpodobně přítomen, 5 vysoce pravděpodobný karcinom prostaty (obrázek 13) (47). Vztah mezi objemem tumoru a GS a pravděpodobnosti jeho detekce na mpMRI znázorňuje tabulka 5.



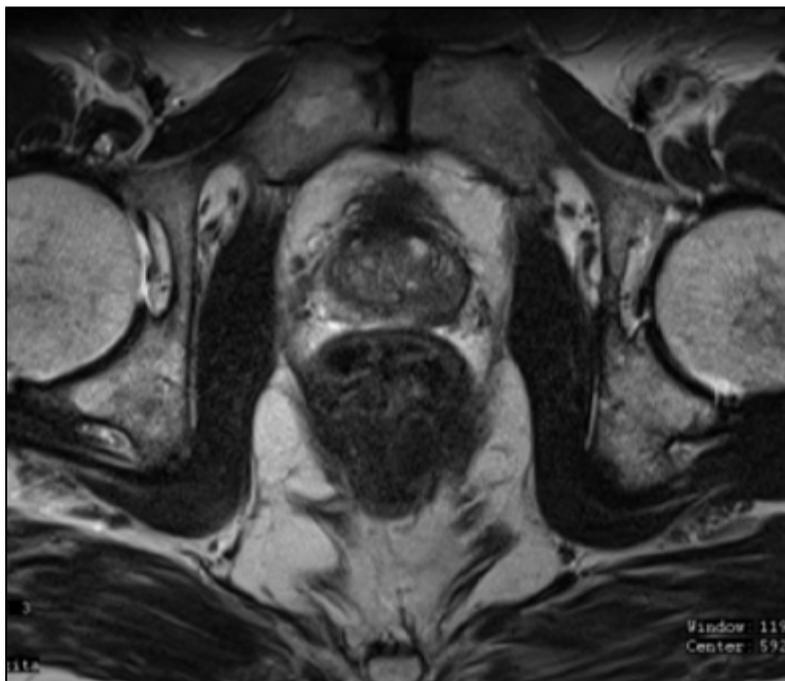
Obrázek 11 - Sektorová mapa PI-RADS v. 2

Upraveno podle Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS v2): A pictorial review E. Hassanzadeh, D. I. Glazer, R M Dunne, F M Fennessy, M G Harisinghani, C M Tempany, *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jan; 42(1): 278–289.doi: 10.1007/s00261-016-0871-z

PI-RADS v1	PI-RADS v2
A sum score of 3–15 (20 with MRSI) for T2W + DWI + DCE (+ MRSI) is suggested	1–5 point dominant score: <ul style="list-style-type: none"> • For peripheral zone, DWI is dominant • For transition zone, T2W is dominant
Equal role for DCE (5-point scale)	Secondary role for DCE (positive or negative)
For DWI: ADC images are mandatory	For DWI: ADC and high b-value images (b value >1400) are mandatory
27-Sector map	39-Sector map
MRSI can be included	MRSI is not included
Size is not used for T2W + DWI	Size (>15 mm) is used for T2W + DWI to separate PI-RADS scores 4 and 5
ADC = apparent diffusion coefficient; DCE = dynamic contrast-enhanced imaging; DWI = diffusion weighted imaging; MRSI = magnetic resonance spectroscopic imaging; PI-RADS = Prostate Imaging and Reporting and Data System; T2W = T2-weighted imaging; v = version.	

Obrázek 12 - Srovnání PI-RADS verze 1 a 2

Převzato z Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use Barentsz, Jelle O. et al. European Urology, Volume 69, Issue 1, 41 – 49



Obrázek 13 - Ložisko v periferní zóně prostaty vlevo s vysokou pravděpodobností maligní (PI RADS 5), GS 7 (4+3), pT3a

Tabulka 5 – Detekce KP na mpMRI v závislosti na GS a objemu tumoru

	Objem tumoru (ml)		
	<0,5	0,5-2	>2
GS6	21-29 %	43-54 %	67-75 %
GS7	63 %	82-88 %	97 %
GS>7	80 %	93 %	100 %

Upraveno podle Mottet N., Bellmunt J., Briers E., Bolla M., Bourke L., Cornford P., De Santis M., Henry A., Joniau S., Lam T., Mason M. D., Van den Poel H., Van den Kwast T. H., Rouvière O., Wiegel T.; members of the EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2017. 978-90-79754-91-5. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.

9.5.4 Metody nukleární medicíny a fúzní metody

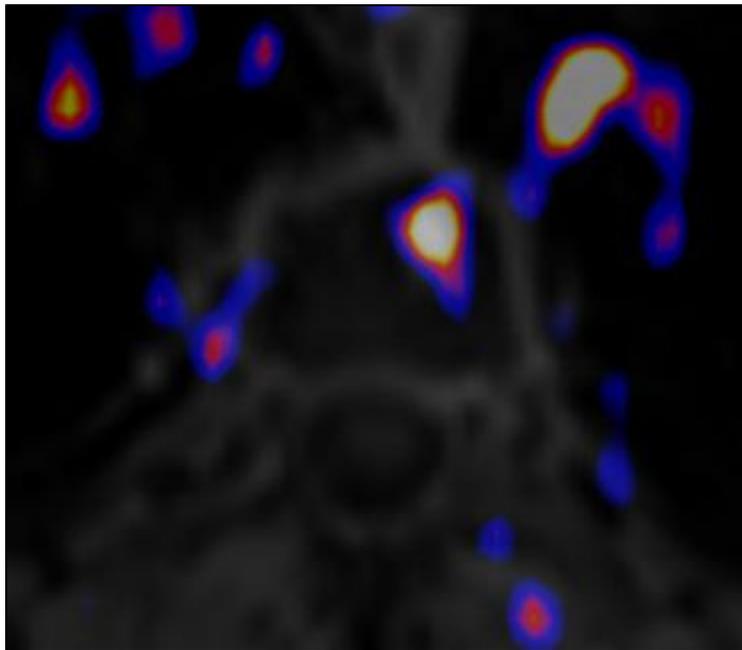
Scintigrafie skeletu s ^{99m}Tc MDP je základním vyšetřením s širokou dostupností a je využívána k detekci kostních metastáz. Scintigrafie není indikována u asymptomatických mužů s hladinou PSA pod $20\mu\text{g/l}$. Při hladině PSA menší než $10\mu\text{g/l}$ má jen 1% nemocných pozitivní scintigrafický nále, při hladině mezi $10\text{-}50\mu\text{g/l}$ pak asi 10% a při hladině nad $50\mu\text{g/l}$ už polovina nemocných. V záchytu kostních metastáz je scintigrafie v porovnání s klasickými rentgenovými snímky o 28% citlivější. V místě osteoblastické odpovědi kosti na invazi tumorózními buňkami dochází ke zvýšenému vychytávání traceru, v případě extenzivní destrukce kosti metastázou je pak vychytávání traceru naopak výrazně sniženo. Alternativou ke scintigrafii je vyšetření pozitronovou emisní tomografií, resp. PET/CT, PET/MRI (obrázek 14a,b). Z tracerů je možno využít $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ a $^{18}\text{F}\text{-FDG}$. Zatímco natrium fluorid zobrazuje

metabolismus mineralizace skeletu, fluorodeoxyglukóza oproti tomu zobrazuje oxidativní glykolýzu. Kostní metastázy se rovněž zobrazují i při využití cholinu (48–51).

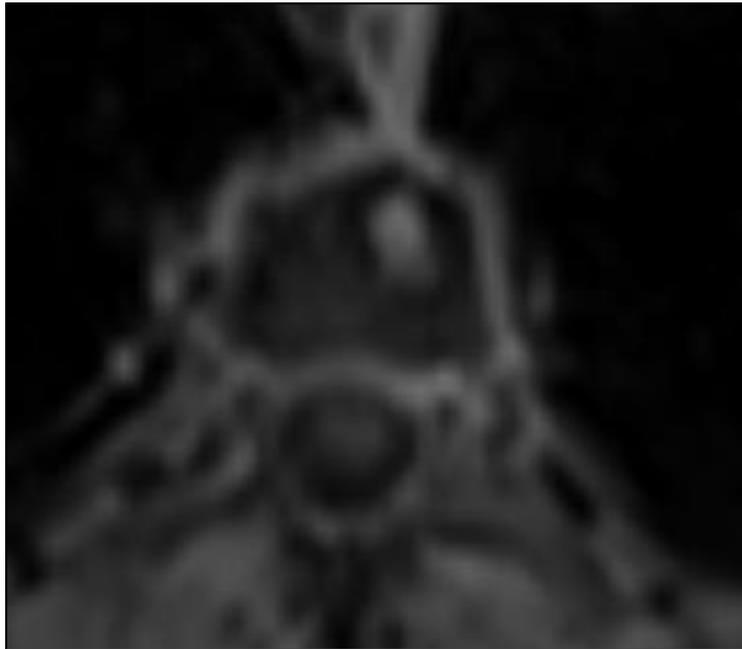
Principem PET je detekce dvou anihilačních fotonů gama, které vznikají ve tkáni při interakci pozitronu s elektronem. Fotony mají stejnou energii a rozletí se v opačných směrech v úhlu 180 stupňů a dopadnou na dva protilehlé detektory současně, tedy právě v tom případě, kdy došlo k anihilaci. Počítač pak použije data k vytvoření obrazu.

Fúzní metody využívají kombinaci PET a počítačové tomografie (PET/CT) nebo magnetické rezonance (PET/MR), (obrázek 15). Obecně je nejčastěji využívaným tracerem ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglukóza). Pro vyšetření prostaty však není vhodná pro nízký uptake v tumoru. Použitelná jsou radiofarmaka spojená s lipidovým metabolismem. Je možné použít ^{11}C a ^{18}F cholin. Cholin je prekursorem pro stavbu buněčných membrán a u karcinomu prostaty je jeho utilizace zvýšená. Podobně je tomu i u ^{11}C acetátu, který je nepřímým biomarkerem syntézy mastných kyselin. Nevýhodou použití ^{11}C je krátký poločas rozpadu (20min) a nutnost blízkosti cyklotronu poblíž vyšetřovacího pracoviště. U karcinomu prostaty dochází rovněž k upregulaci v transportu aminokyselin, a tedy dalšími možnými tracersy jsou tracersy na bázi aminokyselin jako FACBC (anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) a fluciclovin. Další skupinou tracerů jsou tracersy z bombesinové skupiny – gastrin releasing peptide receptor (GRPR), $^{16}\beta$ - ^{18}F -fluoro- 5α -dihydrotestosterone (FDHT), který se váže na androgenní receptor. V současné době je stále více využíván ^{68}Ga -PSMA (prostatický specifický membránový antigen) ve formě Glu-NH-CO-NH-Lys-[Ga- 68 -(HBED-CC)]. PSMA je zvýšeně exprimován, jak v tkáni karcinomu prostaty, tak v metastázách včetně uzlinových metastáz. Nespornou výhodou fúzních vyšetření je celotělové

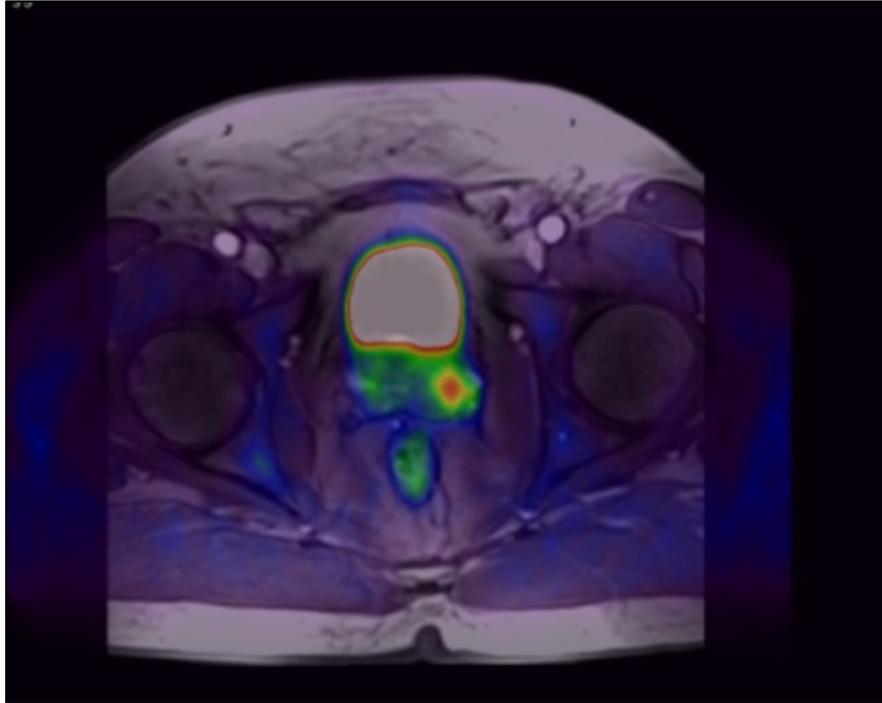
snímání (52). Užití fúzního vyšetření s cholinem je doporučováno k vyloučení lokální recidivy při vzestupu PSA po primární léčbě. Diskutabilní je použití PET/CT a PET/MRI u iniciálního N stagingu, zatím nejlepších výsledků dosahuje vyšetření s 68Ga-PSMA a nově je zkoumán 18F-PSMA (53–60).



Obrázek 14a – Metastáza karcinomu prostaty v obratli Th 2, fúze PET/MRI



**Obrázek 14b – Metastáza karcinomu prostaty v obratli Th 2,
postkontrastní T1 zobrazení**



Obrázek 15 – Karcinom prostaty v levém laloku, PET/MRI (18F cholin), finální histologie po nervy nešetřící radikální prostatektomii s pánevní lymfadenektomií - adenokarcinom prostaty pT2a, pN1 cM0 R0, GS9(4+5), pozitivní 1 uzlina z 16, jednalo se o mikrometastázu, která nebyla PET/MRI identifikována

9.6 Biopsie

Nezbytnou podmínkou pro zahájení terapie karcinomu prostaty je jeho histologická verifikace. V současné době je za standardní způsob považována transrektální sonografie s biopsií prostaty, méně často je biopsie prováděna z perineálního přístupu, obě techniky jsou v detekci karcinomu srovnatelné (61).

Vývojem prošel i počet doporučených odebraných vzorků. Sextantová biopsie již není považována za dostačující, při objemu prostaty kolem 30-40ml je doporučeno minimálně 8 bioptických vzorků, nejčastěji je odebíráno vzorků 12 (62).

U biopsie prostaty jsou rozlišovány 2 varianty odběru systematická a cílená (navigovaná). Systematická biopsie je nejčastěji používanou metodou, kdy vzorky jsou odebírány systematicky z periferní části žlázy, zvláště z pravého a levého laloku a měly by zahrnovat prostatu od baze až k apexu. Pro možnost volby následného terapeutického postupu je nezbytné vzorky z biopsie odesílat k histologickému vyšetření separovaně s přesnou lokalizací.

Druhou variantou je cílená biopsie, kdy biopsie je směřována cíleně do ložisek suspektních z nádorové léze. Metody navigace biopsie prostaty v poslední době zaznamenaly s vývojem zobrazovacích a počítačových technik prudký rozvoj. Standardním, již výše uvedeným postupem, je navigace pomocí transrektální sonografie bez znalosti dalších grafických vyšetření. Druhou variantou je kognitivní biopsie, kdy je znám výsledek zobrazovacího vyšetření, nejčastěji mpMRI, a lékař si vytvoří představu o lokalizaci ložisek a následně z těchto míst odebírá cíleně biopsii. Další možností, ale finančně i časově nákladnou a v praxi málo používanou je technika in bore, tedy provedení biopsie přímo pod kontrolou MRI. Nyní je

nejvíce diskutovanou otázkou technika softwarové fúze, kdy jsou obrazy z mpMRI pomocí softwarového vybavení spojeny s obrazem transrektální sonografie a biopsie je pak cílena do ložisek popsaných na mpMRI. Zatím žádná z fúzních technik biopsie není jednoznačně považována za prioritní. V současné době EAU nedoporučuje jednoznačně provedení fúzní biopsie v rámci primobiopsie, je však doporučeno provedení magnetické rezonance před provedením rebiopsie a provedení systematické rebiopsie spolu s cílenou biopsií ložisek popsaných na magnetické rezonanci. Udávanou výhodou fúzní biopsie prostaty je vyšší záchyt signifikantního karcinomu při nižším počtu odebraných vzorků (30, 63–83).

9.7 Léčebné modality u lokalizovaného karcinomu prostaty

Definitivní rozhodnutí o léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty je výsledkem zhodnocení mnoha faktorů. Je nutno posoudit celkový stav nemocného, jeho komorbiditu, biologický věk a očekávanou délku života. Dále je nutno vzít úvahu rizikovost daného karcinomu. Možnými způsoby léčby jsou aktivní sledování, radikální chirurgický výkon a radioterapie.

Evropská urologická společnost vychází z d'Amico kriterií a rozděluje na základě PSA, GS a klinického stadia nemocné do třech rizikových skupin (84). Skupina nízkého rizika je charakterizována $PSA < 10 \mu\text{g/l}$, $GS < 7$ (ISUP grade 1) a klinickým stádiem cT1-2a. Skupina středního rizika je dána hodnotami $PSA 10-20 \mu\text{g/l}$, $GS 7$ (ISUP grade 2/3) a klinickým stádiem cT2b. Vysoce riziková skupina je určena hodnotami $PSA > 20 \mu\text{g/l}$, $GS > 7$ (ISUP grade 4/5) a klinickým stádiem cT2c.

Režim aktivního sledování je způsobem aktivní monitorace nemocného s odložením kurativní léčby s cílem oddálit negativní důsledky

chirurgické léčby a radioterapie při zachování, ale nepromeškání doby, kde je onemocnění ještě potencionálně kurabilní z důvodu prodloužení přežití bez negativních dopadů aktivní léčby. AS je určeno pro pacienty s nízkým rizikovým karcinomem, i když přesná selekční kritéria výběru ani přesmyku k aktivní léčbě nejsou doposud podložena dostatečným množstvím randomizovaných studií. Většinou jsou k AS indikováni nemocní s biopticky verifikovaným karcinomem prostaty s GS6, se dvěma, maximálně třemi pozitivními bioptickými vzorky, přičemž infiltrace vzorku by neměla přesáhnout 50% objemu vzorku, s PSA pod 10 µg/l. Ke kurativní léčbě jsou pak indikováni nemocní, kde dojde ke zvýšení počtu pozitivních vzorků z biopsie či nálezu vyššího GS, k elevaci PSA či upgradu v hodnocení klinického stadia nebo progresi nálezu na mpMRI (85–88).

Chirurgickou léčbou karcinomu prostaty je radikální prostatektomie. Způsoby provedení zahrnují otevřenou operaci, laparoskopickou radikální prostatektomii a robotický výkon. Zatím žádný z uvedených způsobů není považován za prioritní a všechny přístupy jsou z dlouhodobého onkologického hlediska srovnatelné (52,89,90).

V rámci chirurgické léčby je diskutovanou otázkou provedení lymfadenektomie. Lymfadenektomie v dlouhodobém sledování nevede ke zlepšení onkologických výsledků, ani nezlepšuje přežití nemocných, je však i přes pokroky v zobrazovacích technikách stále nejpřesnější v rámci stagingu choroby a tím i možnosti přesnějšího stanovení prognózy onemocnění. U karcinomu nízkého rizika není lymfadenektomie indikována, riziko uzlinového postižení je zde menší než 5 %, naopak jednoznačně je lymfadenektomie indikována u karcinomu vysokého rizika. Riziko postižení uzlin u karcinomu středního rizika kolísá mezi 3-21 %, lymfadenektomie by měla být indikována u rizika většího jak 5 %.

K predikci uzlinového postižení jsou využívány nomogramy jako Brigantiho nomogram, Partinovy tabulky, Roachova formule (91–95).

Další otázkou v chirurgické léčbě karcinomu prostaty je otázka šetření posterolaterálních nervově cévních svazků. RP je do jisté míry mutilujícím zákrokem, který má dopad především na kontinenci moče a erektilní funkce. Zejména pooperační inkontinence do značné míry omezuje kvalitu života. Řada prací se tématikou dopadu nervy šetřícího zákroku na pooperační kontinenci a erektilní funkci zabývá a dokládá přínos tohoto postupu (96–98). Nervy šetřící postup by měl být indikován tam, kde je to z onkologického hlediska bezpečné. Nervy šetřící zákrok by neměl být prováděn u nemocných s klinickým stádiem cT2c a vyšším a rovněž u nemocných s bioptickým GS>7. V rozhodnutí k indikaci nervy šetřícího postupu, resp. riziku extrakapsulární propagace, jsou nápomocné výše uvedené nomogramy a magnetická rezonance, zejména v T1 zobrazení jsou nervově cévní svazky a fascie kolem prostaty dobře patrné (44,91,92,99,100).

10 Soubor nemocných, materiál a metodika

10.1 Soubor nemocných

Do studie bylo zařazeno celkem 320 pacientů, u kterých byla indikována radikální prostatektomie pro biopticky verifikovaný karcinom prostaty. Medián věku nemocných byl 68 let (45-75). Histologicky se jednalo o adenokarcinom prostaty. Z hlediska TNM klasifikace bylo nejčastěji zastoupena kategorie pT2 (73,75 %). Zastoupení ostatních kategorií shrnuje tabulka 6.

Tabulka 6 - Celkové zastoupení pT kategorií v souboru

pT kategorie	Počet	Podíl v procentech (%)
2	236	73,75
3a	47	14,69
3b	33	10,31
4	4	1,25

Charakteristiky markerů jsou shrnuty v tabulce 7.

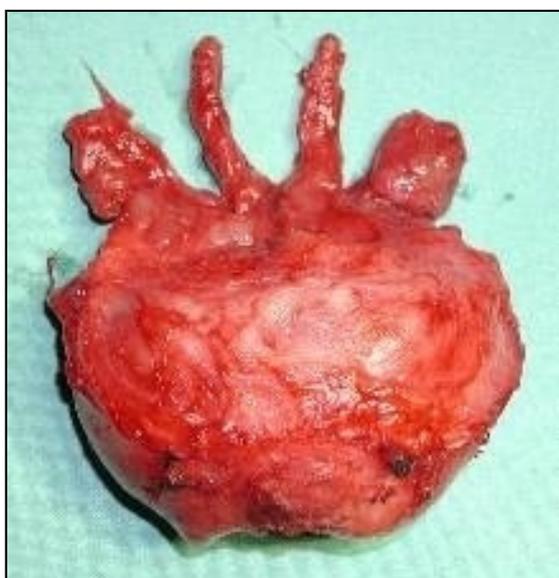
Tabulka 7 - Základní charakteristiky markerů v souboru

Marker	Medián	Minimum	Maximum	Dolní kvartil	Horní kvartil
PSA	8,07	1,01	55,42	5,96	12,61
%fPSA	10,75	3,04	32,96	8,03	14,61
-2proPSA	18,00	4,00	304,00	12,00	25,00
PHI	57,32	17,04	292,74	42,6	76,69

10.2 Biopsie a histologické vyšetření

Všichni nemocní podstoupili transrektální sonografii s biopsií prostaty. Patologem bylo zhodnoceno GS v bioptických vzorcích. Na základě bioptického vyšetření byli nemocní indikováni k radikální prostatektomii, která byla ve většině případů provedena laparoskopickým přístupem.

Preparáty po radikální prostatektomii byly hodnoceny zkušeným uropatologem technikou celoplošných obřích řezů a bylo stanoveno definitivní GS (101,102). Preparáty po RP byly urologem obarveny inkoustem následně fixovány roztokem formaldehydu. Technika celoplošných obřích řezů (whole-mount section,WMS) je metodou, při které se po stranové orientaci prostata zalévá celá do megabloků, následně je sáňovým mikrotomem krájena a barvena hematoxylinem a eosinem (102). Prostata je zpracována v koronárních řezech v několika etážích po 3-4 milimetrech. Apex prostaty je zpracováván zvlášť v 9-12 řezech kolmých k lalokům prostaty (obrázek 16-20).



Obrázek 16 - Preparát prostaty po laparoskopické radikální prostatektomii



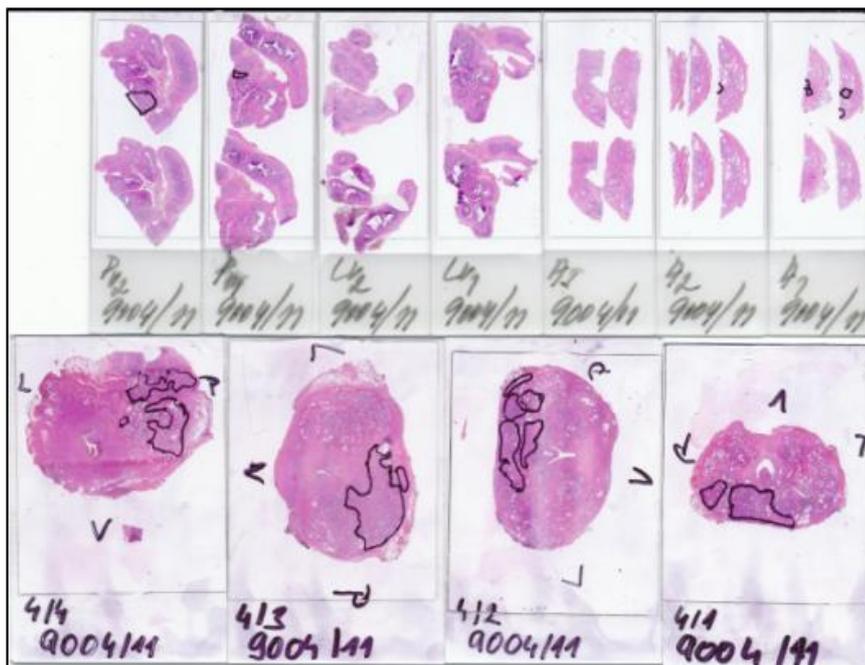
Obrázek 17 - Preparát prostaty po laparoskopické radikální prostatektomii obarvený inkoustem, žlutě arteficiální zářez do prostaty



Obrázek 18 - Materiál po radikální prostatektomii po přikrojení patologem. Nahoře jsou rozkrájené semenné včky a chámovody - pravý, levý. Na středu prokrájený apex. Dole prostata.



Obrázek 19 - Celoplošný řez prostatou (whole-mount section) z radikální prostatektomie nervy šetřící vlevo, vpravo dobře patrný nervově cévní svazek, P-pravý lalok, L - levý lalok, V – ventrálně



Obrázek 20 - Zpracování celé prostaty s černě vyznačenými okraji karcinomu

10.3 Zobrazovací metody

Grafická vyšetření před operačním výkonem byla prováděna na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň a hodnocena radiology. K vyšetření magnetickou rezonancí u nemocných, u kterých nebyla shledána kontraindikace, byl využit přístroj Magnetom Skyra 3T (Siemens Healthcare). Byly porovnány nálezy na magnetické rezonanci s celoplošnými obřími řezy histologického vyšetření. Patologem byla popsána separovaně ložiska v pravém a levé laloku, slovně byl hodnocen objem ložisek (objemná, malá a drobná), dále byla popisována invaze přes kapsulu a infiltrace semenných váčků. Hodnocena byla senzitivita a specificita vyšetření v detekci přítomnosti tumoru v pravém a levém laloku, schopnost MRI odlišit kategorii pT2 a pT3, schopnost odlišit invazi karcinomu do semenných váčků. Vzhledem k poměrně širokému časovému pásmu, kdy byly výsledky hodnoceny (leden 2013 až říjen 2016) nebylo do hodnocení zahrnuto posouzení PI-RADS kategorií.

U nemocných s vysoce rizikovým karcinomem prostaty bylo využito fúzní vyšetření pozitronové emisní tomografie a magnetické rezonance silou pole 3T s využitím přístroje Biograph mMRI (Siemens Healthcare) a aplikace ^{18}F – fluorocholinu (obrázek 21). Toto vyšetření bylo možno provést u malého počtu nemocných vzhledem k zavedení této nové metodiky v průběhu postgraduálního studia. Přístroj byl uveden do provozu v dubnu roku 2015. Indikováni byli nemocní, buď s hladinou PSA nad $20\mu\text{g/l}$, nebo biopticky verifikovaným karcinomem $\text{GS} \geq 8$, dalším kritériem byla hodnota PHI nad 80.



Obrázek 21 - Přístroj Biograph mMRI umožňující provedení fúzního vyšetření 3T multiparametrické magnetické rezonance a pozitronové emisní tomografie, Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

10.4 Vyšetření nádorových markerů

Zajímalo nás, jakých výsledků bude dosaženo při hodnocení jen výsledků biopsie a jakých při hodnocení dle definitivní histologie. Celý soubor nemocných byl tedy rozdělen na 2 podskupiny podle GS, dále byla hodnocena skupina GS6 a GS>6, opět nejprve dle GS stanoveného biopsií a následně dle GS stanoveného z definitivních vzorků po RP.

Krevní vzorky byly získány před jakoukoliv manipulací s prostatou. Žilní krev byla odebírána do zkumavek VACUETTE® Z Serum Sep tubes (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Rakousko). Centrifugací (1700 x g po dobu 10min) bylo separováno sérum. Pokud nebylo možné vzorky okamžitě zpracovat, byly uchovávány při teplotě -20°C. Ke stanovení markerů byl použit přístroj DxI 800 (Beckman Coulter, Brea, USA).

Chemiluminiscenční metodou s kalibrací hybritech byly stanoveny hodnoty PSA (tPSA), freePSA (fPSA) a -2proPSA. Hodnota %fPSA byla vypočtena podle vztahu $(fPSA/tPSA) \times 100$ a index PHI = $(-2proPSA/freePSA) \times \sqrt{tPSA}$.

10.5 Statistické metody

Výsledky byly zpracovány statistickou analýzou SAS 9.2 (Statistical Analysis Software release 9.2; SAS Institute Inc., Carry, NC, USA). Stanoveny byly základní parametry jako medián, dolní a horní kvartil, minimum a maximum, dále ROC křivky (receiver operating characteristic) a plochy pod křivkou (area under curve, AUC). K porovnání hodnot mezi skupinami pacientů byl použit Wilcoxonův test. Statistická významnost byla stanovena na hranici $p < 0,05$.

11 Výsledky

11.1 Výsledky markerů dle rozdělení do podskupin podle výsledků biopsie a definitivní histologie

Soubor 320 pacientů byl nejprve rozdělen dle výsledků bioptického GS. Hodnoty markerů pro jednotlivé bioptická GS jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8 - Hodnoty markerů pro jednotlivé GS dle biopsie

GS biopsie	Počet	Marker	Medián	Minimum	Maximum
GS 6	198	PSA	7.74	1.01	55.42
		%fPSA	10.56	3.04	25.45
		-2proPSA	16.00	4.00	304.00
		PHI	54.34	17.04	292.74
GS 7(3+4)	75	PSA	7.93	2.07	46.97
		%fPSA	11.13	3.78	32.96
		-2proPSA	19.00	5.00	129.00
		PHI	60.25	30.99	215.08
GS 7(4+3)	18	PSA	8.96	4.91	22.06
		%fPSA	12.97	6.66	20.62
		-2proPSA	22.00	6.00	101.00
		PHI	53.19	27.95	239.82
GS 8(4+4)	22	PSA	8.77	5.02	35.21
		%fPSA	11.48	4.03	25.96
		-2proPSA	28.50	7.00	75.00
		PHI	70.23	23.85	142.30
GS 9	6	PSA	6.50	5.22	15.43
		%fPSA	10.41	6.59	18.54
		-2proPSA	20.50	12.00	90.00
		PHI	96.42	50.09	206.45
GS 10	1	PSA	16.84	16.84	16.84
		%fPSA	15.38	15.38	15.38
		-2proPSA	70.00	70.00	70.00
		PHI	110.18	110.18	110.18

Rozdělení souboru podle GS v definitivní histologii po RP a odpovídající hodnoty krevních markerů shrnuje tabulka 9.

Tabulka 9 - Hodnoty markerů pro jednotlivé GS dle definitivní histologie

Definitivní GS	Počet	Marker	Medián	Minimum	Maximum
GS 6	95	PSA	7.16	1.01	26.46
		%fPSA	12.26	5.26	32.96
		-2proPSA	14.00	4.00	44.00
		PHI	43.24	17.04	103.79
GS 7(3+4)	113	PSA	8.11	2.72	27.69
		%fPSA	10.00	3.78	25.38
		-2proPSA	16.00	6.00	56.00
		PHI	56.88	22.04	186.22
GS 7(4+3)	58	PSA	8.48	4.32	46.97
		%fPSA	10.73	4.03	20.62
		-2proPSA	19.50	7.00	129.00
		PHI	65.18	27.95	239.82
GS 8	37	PSA	9.59	5.02	55.42
		%fPSA	9.90	3.04	26.98
		-2proPSA	24.00	5.00	304.00
		PHI	85.02	23.85	292.74
GS 9	15	PSA	9.22	5.76	35.21
		%fPSA	11.84	4.16	18.23
		-2proPSA	25.00	9.00	90.00
		PHI	70.44	45.03	206.45
GS 10	2	PSA	5.88	5.22	6.53
		%fPSA	8.16	7.28	9.04
		-2proPSA	13.50	13.00	14.00
		PHI	71.28	57.30	85.26

Přesně stejné GS biotické a definitivní bylo nalezeno jen u 145 pacientů, tj. 45,3 % z 320 v souboru a tedy u více jak poloviny nemocných

je bioptické GS odlišné od nálezů v definitivní histologii. Ze 198 nemocných s bioptickým GS6 mělo 112 pooperační GS >6, 19 pacientů dokonce GS8 a navíc dva pacienti GS9. U GS6 při biopsii je stále ještě 56,6% pravděpodobnost, že skutečné GS >6 a dokonce 10,6% pravděpodobnost, že definitivní GS bude ≥ 8 . Na druhou stranu je třeba zmínit i fakt, že z 95 pacientů s pooperačním GS6 bylo 9 s bioptickým $GS \geq 7$.

V další subanalýze souboru jsme se zaměřili na porovnání GS6 a GS>6. GS6 dle ISUP grade group 1 je obecně považován za tumor nízkého rizika, tedy nález u kterého lze u nemocného zvažovat režim aktivního sledování či v případě radikálního chirurgického zákroku možnost volby nervy šetřícího postupu radikální prostatektomie. Porovnány byly opět obě skupiny, jak skupina dle bioptického GS, tak skupina rozdělená dle definitivní histologie.

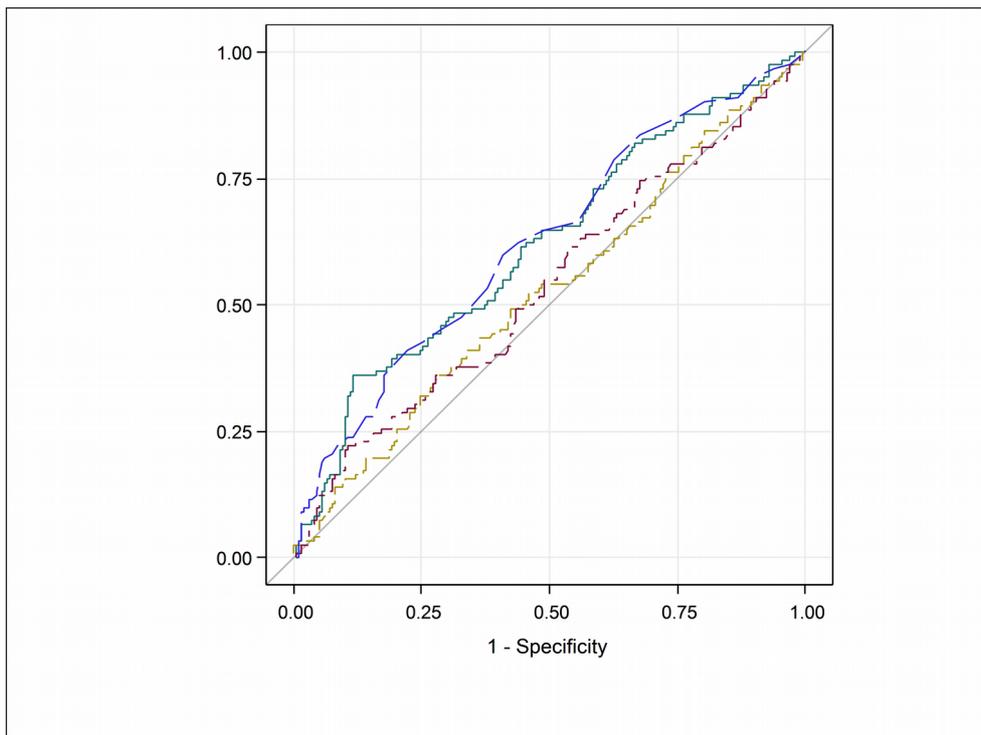
Distribuce v souboru dle bioptického GS byla GS6/GS>6 v poměru 198/122. V souboru rozděleného dle bioptického GS byly nalezeny statisticky významné rozdíly pro -2proPSA a PHI ($p=0,0003$ a $p=0,0005$), (tabulka 10, 11, obrázek 22).

Tabulka 10 - Hodnoty markerů v souboru dle bioptického GS (GS6 vs GS>6)

	N	Marker	Median	Minimum	Maximum	Dolní	Horní kvartil	p-Value
GS6	198	PSA	7.74	1.01	55.42	5.89	11.98	0.2696
		%fPSA	10.56	3.04	25.45	7.97	14.11	0.4360
		-2proPSA	16.00	4.00	304.00	11.00	23.00	0.0003
		PHI	54.34	17.04	292.74	40.71	71.49	0.0005
GS>6	122	PSA	8.33	2.07	46.97	6.26	13.58	0.2696
		%fPSA	11.25	3.78	32.96	8.31	15.04	0.4360
		-2proPSA	20.00	5.00	129.00	14.00	31.00	0.0003
		PHI	63.05	23.85	239.82	48.87	88.03	0.0005

Tabulka 11 - Plochy pod křivkou (AUC) pro jednotlivé markery v podsouboru dle biopsie (GS6 vs GS>6)

Marker	AUC
-2proPSA	0.6230
PHI	0.6178
PSA	0.5368
%fPSA	0.5260



Obrázek 22 - ROC křivky vztahu sensitivity a specificity pro jednotlivé markery dle bioptického GS (GS6 vs GS>6)

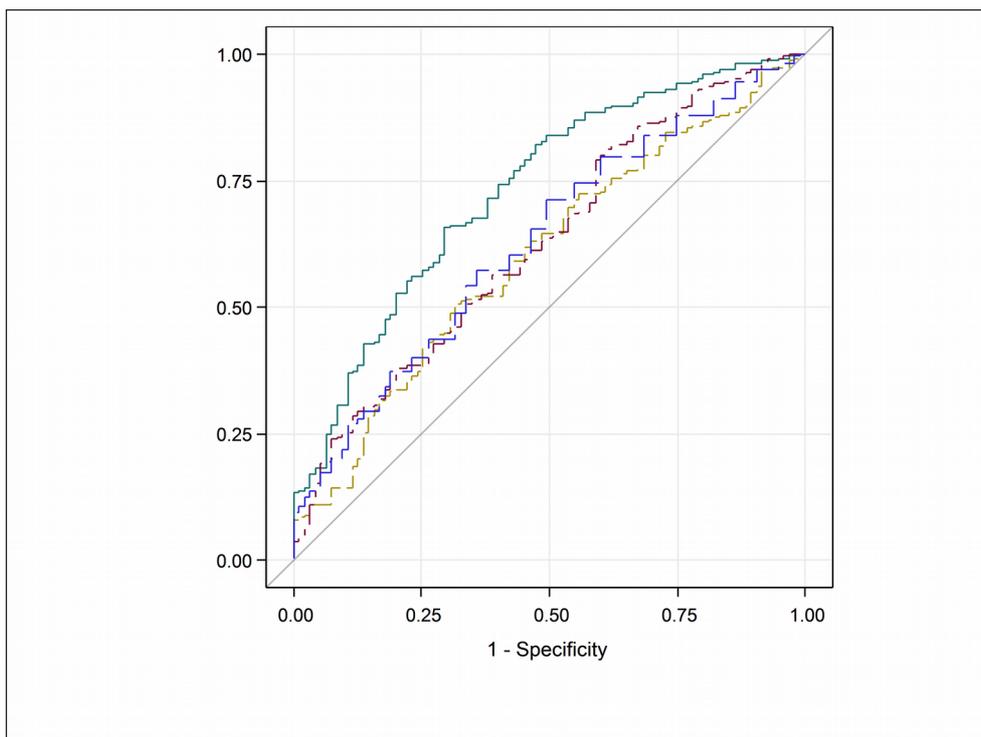
V souboru podle definitivní histologie byla distribuce GS6/GS \geq 6 95/225. Statisticky signifikantní byly markery PHI, -2proPSA, %fPSA a PSA ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0003$ a $p = 0,0043$), (tabulka 12), nejlepší plochy pod křivkou bylo dosaženo u PHI (tabulka 13, obrázek 23). Vybrané hodnoty cut-off, senzitivitu, specificitu NPV a PPV vyjadřuje tabulka 14.

Tabulka 12 - Hodnoty markerů v souboru dle definitivního GS (GS6 vs GS>6)

	N	Marker	Median	Minimum	Maximum	Dolní	Horní kvartil	p-Value
GS6	95	PSA	7.16	1.01	26.46	5.28	9.70	0.0003
		%fPSA	12.26	5.26	32.96	8.99	15.71	0.0043
		-2proPSA	14.00	4.00	44.00	10.00	21.00	<0.0001
		PHI	43.24	17.04	103.79	35.61	59.45	<0.0001
GS>6	225	PSA	8.51	2.72	55.42	6.30	13.42	0.0003
		%fPSA	10.06	3.04	26.98	7.58	13.86	0.0043
		-2proPSA	19.00	5.00	304.00	13.00	28.00	<0.0001
		PHI	64.28	22.04	292.74	49.45	82.76	<0.0001

Tabulka 13 - Plochy pod křivkou (AUC) pro jednotlivé markery dle definitivního GS (GSvs GS6 vs GS>6)

Marker	AUC
PHI	0.7314
-2proPSA	0.6456
PSA	0.6291
%fPSA	0.6018



Obrázek 23 - ROC křivky vztahu sensitivity a specificity pro jednotlivé markery dle definitivního GS (GS6 vs GS>6)

Tabulka 14 - Vybrané hodnoty cut-off PHI pro odlišení karcinomu GS6 vs GS>6

cut-off	Specificita	Senzitivita	PPV	NPV
34.36	21.05	95.11	39.85	88.67
38.46	32.63	90.67	47.69	83.87
40.00	38.95	88.89	49.59	83.84
50.00	60.00	74.22	65.38	69.58
62.43	80.00	52.89	78.67	54.90
68.79	85.26	42.67	82.18	48.29
77.52	90.53	30.67	85.45	41.85
80.12	91.58	28.44	86.20	40.88
91.45	95.79	18.22	89.74	36.68

11.2 Výsledky grafického vyšetření

11.2.1 Výsledky magnetické rezonance

Z celkového počtu 320 absolvovalo předoperační vyšetření MRI 266 (83,1 %). V 34 (12,8 %) případech MRI neidentifikovala žádné ložisko karcinomu, popisován byl suspektní zánět prostaty či hypermetabolické uzly benigní hyperplazie. Ve 3 případech se dokonce jednalo o karcinom kategorie pT3, zbylých 31 případů byly karcinomy kategorie pT2. Nejčastěji nebyly identifikovány karcinomy s GS6 (19 případů), dále s GS7(3+4) (10 případů), ve 3 případech nebylo identifikován karcinom s GS 7(4+3), ve dvou případech pak karcinom s GS8(4+4). Kategorie pT4 byla patologem popsána ve 4 případech. Zbylých 228 případů tvořily kategorie pT2 a pT3.

Kategorie T2 a T3 byla správně zhodnocena pomocí MRI ve 172 případech (75,4 %), kategorie T3 byla MRI mylně podhodnocena na T2 ve 41 případech (18 %), naopak k nadhodnocení kategorie T2 na T3 došlo u 15 (6,6 %).

Při hodnocení schopnosti MRI správně posoudit lokalizaci karcinomu v pravém a levém laloku byla senzitivita 57,6 %, specificita 80,8 %, PPV 96,5 a NPV jen 17,1 %. V odlišení kategorie T3 od kategorie T2 byla senzitivita 21 %, specificita 91,2 %, PPV 42 % a NPV 79,3 %. V detekci infiltrace semenných váčků karcinomem byla senzitivita 31 %, specificita 97 %, PPV 56,2 % a NPV 62 %.

11.2.2 Výsledky fúzního vyšetření PET/MR

K fúznímu vyšetření PET/MRI bylo indikováno celkem 14 nemocných. Nejčastější byla indikace na základě bioptického GS (8

případů, 57,1 %). Medián PSA celé podskupiny činil 15,35ng/ml, medián PHI 69,7. Histologicky bylo verifikováno uzlinové postižení u 3 nemocných (21,4 %), jednalo se o mikrometastázy do velikosti 5mm. Vyšetření PET MRI ani v jednom případě uzlinový proces neprokázalo. Medián PHI v této malé podskupině činil 107,58. Ostatní výsledky jsou shrnuty do tabulky 15.

Tabulka 15 - Charakteristiky podsouboru nemocných vyšetřených fúzí PET/MRI

číslo	PSA	PHI	pT	pN	Počet uzlin	PET/MRI N	GS biopt	GS Def	ISUP
1	8,40	34,56	2	0	12	negativní	8 (4+4)	6 (3+3)	1
2	46,97	215,08	3a	0	13	negativní	7 (3+4)	7 (3+4)	2
3	15,43	107,58	3b	1	14	negativní	9 (4+5)	7 (4+3)	3
4	16,84	110,18	3a	1	32	negativní	10 (5+5)	8 (3+5)	4
5	6,02	59,82	2	0	7	negativní	9 (4+5)	9 (4+5)	5
6	5,34	63,62	3a	0	9	negativní	8 (4+4)	7 (4+3)	3
7	22,06	239,82	2	0	16	negativní	7 (4+3)	7 (3+4)	2
8	21,94	73,80	2	0	14	negativní	6 (3+3)	7 (3+4)	2
9	15,16	33,18	3b	1	10	negativní	8 (4+4)	7 (4+3)	3
10	29,40	70,01	2	0	15	negativní	8 (4+4)	7 (4+3)	3
11	15,26	142,30	2	0	17	negativní	8 (4+4)	7 (3+4)	2
12	12,66	58,03	2	0	15	negativní	7 (4+3)	8 (4+4)	3
13	5,02	23,85	3a	0	19	negativní	8 (4+4)	8 (4+4)	3
14	20,78	69,39	2	0	22	negativní	7 (3+4)	7 (3+4)	2

12 Diskuze

Zavedením PSA do klinické praxe došlo k posunu diagnostiky karcinomu prostaty do časných stádií onemocnění. Zároveň však narůstá i počet nemocných, u kterých je diagnostikován insignifikantní karcinom. Rozhodnutí o dalším způsobu léčby biopticky verifikovaného karcinomu prostaty je rozhodnutím komplexním. Je nutno vzít v úvahu biologický věk nemocného, očekávanou délku života, rozsah nádorové léze a případné metastatické postižení. Nedílnou součástí rozhodování je i odhad agresivity onemocnění, která je u karcinomu prostaty velmi variabilní. Je snahou předoperačními diagnostickými metodami, jak zobrazovacími technikami, tak s použitím nádorových markerů, lépe stratifikovat nemocné k případné léčbě či aktivnímu sledování.

Bioptická verifikace karcinomu prostaty je v současné době nezbytnou součástí diagnostického algoritmu, bez které není možno zahájit léčbu nemocného. Stanovení bioptického GS je jednou ze součástí určení rizikivosti KP a tedy i volby následné léčby.

Obecně je známo, že biopsie, respektive bioptické GS do určité míry podhodnocuje nálezy v definitivní histologii. Všeobecně je uváděn upgrading mezi bioptickým GS a definitivním GS kolem 30 % (66,103). V našem souboru bylo bioptické a definitivní GS přesně shodné jen ve 145 (45 %) případech. Ze 198 pacientů s bioptickým GS6 (ISUP grade 1) mělo 112 (57 %) v definitivní histologii GS>6. V našem souboru jsme tedy zaznamenali vysoké riziko, že by nemocný jen na základě výsledků biopsie mohl být mylně zařazen do jiné rizikové skupiny a jeho onemocnění by mohlo být považováno za méně agresivní formu. Z našich výsledků je dále patrné, že hodnocení nádorových markerů jen podle biopsie je zatíženo nepřesností.

V naší práci jsme se pokusili zhodnotit možnosti nádorového markeru -2proPSA a z něj vypočtené hodnoty PHI ke zpřesnění určení agresivity nádorového onemocnění. V současné době není zatím znám žádný biomarker, který by izolovaně sám o sobě přesně rozlišil nemocné s karcinomem prostaty a určil agresivitu nádorového onemocnění.

PHI je primárně určeno k lepší indikaci k biopsii prostaty u nemocných s hladinou PSA v šedé zóně k biopsii prostaty, ale jeho využití se zdá být širší, je schopno odlišit nemocné s chronickou prostatitidou, pomáhá v predikci insignifikantního karcinomu a dokonce je zkoumán i jeho význam v predikci rekurence onemocnění po RP (104–106).

Lamy a kol. v recentně publikovaném systematickém review zhodnotil 6 biomarkerů (PHI, 4K score, MiPS, Prolaris, Decipher) a uzavírá, že krevní biomarkery PHI a 4K score mají nejvyšší úroveň důkazů (level of evidence) v predikci agresivity KP a mohou napomoci v klinickém rozhodování u pacientů s lokalizovaným KP (25).

Lazzeri a kol. v multicentrické evropské studii PROMETHEUS prokázali, že v rizikové skupině nemocných s pozitivní rodinnou anamnézou karcinomu prostaty jsou -2proPSA a PHI nezávislými prediktory přítomnosti karcinomu prostaty. V této studii pak dále prokázali, že PHI a -2pro PSA koreluje s výsledky bioptického GS (107,108). I v naší práci jsme prokázali statistickou významnost těchto markerů v odlišení GS6 a GS>6 (-2pro PSA, $p=0,0003$ a PHI, $p=0,0005$).

Wang a kol. ve své metaanalýze uvedli, že PHI je schopno velmi přesně odlišit karcinomy s $GS \geq 7$, dosáhli AUC 0,90 (109). My jsme v naší studii prokázali schopnost PHI odlišit karcinomy s GS6 a GS>6. Nejlepší hodnoty AUC a ROC křivky bylo dosaženo při hodnocení souboru rozděleného dle pooperačního GS (AUC=0,73).

Metoda aktivního sledování (AS, active surveillance) je stále častěji diskutovanou otázkou. Přesná kritéria pro zařazení nemocných do režimu AS nejsou EAU doposud přesně stanovena. Obecně dle původních kritérií jsou k AS vhodní nemocní s $PSA \leq 10 \mu\text{g/l}$, s maximálně dvěma pozitivními vzorky z biopsie prostaty a GS6. V protokolu PRIAS, který je i některými pracovišti v České republice používán jsou tato kritéria upravena a přípustné je zde i GS 7(3+4), (ISUP grade 2) a do protokolu je po modifikaci kritérií zahrnuta i MR (85,110,111). Nicméně v recentním sdělení Kudláčková a kol. uvádí, že při přítomnosti GS3+4 v konfirmatorní biopsii již u nemocného protokol AS ukončili (112). V naší práci jsme poukázali na vysokou nepřesnost biopsie v detekci skutečného GS, PHI pak dosáhlo statisticky významných hodnot v rozlišení GS6 oproti $GS > 6$ a dokonce nejlepší AUC (0,73). Stanovení cut-off je vždy otázkou problematickou, nicméně na základě našich výsledků při cut-off PHI 34,36 je senzitivita v odlišení GS6 vs $GS > 6$ 95,1 % a NPV 88,7 %, při cut – off 38,46 senzitivita 90,7 % a NPV 83,9 %. Při těchto hodnotách tedy nemocnému můžeme relativně bezpečně nabídnout režim aktivního sledování.

Při indikaci nemocného k radikální prostatektomii je zvažována otázka nervy šetřícího postupu. Nervy šetřící postup znamená pro operátora modifikaci operační techniky a precizní preparaci v oblasti nervově cévních svazků. Pro nemocného má pak dopad nejen v pooperačním zachování erektilních funkcí ale i v míře pooperační kontinence (52,113). Dle doporučených postupů EAU je nervy šetřící postup kontraindikován u nemocných s vysokým rizikem extrakapsulární propagace tumoru, tedy kategorie cT3 a u nemocných s $GS \geq 7$. Při zvažování nervy šetřícího postupu není přihlíženo jen k výsledkům biopsie a stanovenému GS, ale také k výsledkům grafického zobrazení, tedy především MRI. Domníváme

se, že na základě našich výsledků bude možno lépe stratifikovat nemocné s bioptickým GS6 a v této podskupině pak na základě PHI určit tu podskupinu, u které lze předpokládat níže rizikový karcinom i v definitivní histologii.

Podíváme-li se blíže na hodnoty mediánů PHI u hodnocení souborů s GS6 vs GS>6 a medián hodnoty GS6 v souboru, pak z našich výsledků lze usuzovat, že při biopticky zjištěném GS6 a hodnotách PHI mezi 40-50 se bude s vyšší pravděpodobností jednat o karcinom s definitivním GS6.

Limitujícím faktorem naší práce je fakt, že biopsie prostaty nebyla vždy provedena na našem pracovišti a tudíž biopsie byla hodnocena jinými patology, než kteří odečítali definitivní histologii. Tím lze pravděpodobně vysvětlit i vysoký upgrading mezi bioptickým a definitivním GS.

Ke zhodnocení lokálního stagingu choroby je doporučováno provedení MRI, za nejpřínosnější je považováno T2 vážené zobrazení. MRI není schopna detekovat mikroskopické extraprostatické šíření tumoru. Ke zlepšení detekce tumoru i k posouzení extraprostatického šíření a invaze do semenných váčků je doporučováno provedení mpMRI. De Rooij a kol. ve své metaanalýze uvádí senzitivitu mpMRI pro detekci T3 kategorie 61 % a specificitu 88 % (114). Cornud a kol. uvádí senzitivitu 40 % a specificitu 95 %. My jsme v našem souboru zaznamenali senzitivitu 21 %, specificitu 91,2 % (115). V detekci infiltrace semenných váčků karcinomem pomocí mpMRI byla v našem souboru senzitivita 31 %, specificita 97 %, de Rooij a kol. ve své práci uvádí obdobnou specificitu 96 %, ale téměř dvojnásobnou senzitivitu (58 %) (114).

U 34 nemocných z 266 nebyl karcinom pomocí mpMRI identifikován. V 31 případech se jednalo o tumor kategorie pT2, u 3 nemocných dokonce o tumor kategorie pT3, ve všech třech případech bylo

bioptické GS 6 a definitivní GS7(3+4). Futterer a kol. v systematickém review uvádí značnou variabilitu ve schopnosti mpMRI detekovat klinicky signifikantní KP, NPV v rozmezí 63-98 % a PPV 34-68 % (116).

Již výše byla zmíněna indikační kritéria pro nervy šetřící postup radikální prostatektomie. Zajímala nás tedy i schopnost mpMRI identifikovat ložiska v pravém a levém laloku prostaty a tedy i možnost využití výsledků mpMRI k indikaci šetření nervověcévního svazku na jedné straně. Zaznamenali jsme senzitivitu 57,6 %, specificitu 80,8 %, PPV 96,5 a NPV jen 17,1 %. Je tedy možné usuzovat, že při pozitivním popisu ložisek karcinomu na mpMRI budou tato ložiska skutečně přítomna i v definitivní histologii a tedy šetření svazku na této straně bude pro pacienta rizikové. Nízkou NPV v detekci lze jistě objasnit i na základě dříve publikovaných údajů, kdy mpMRI není schopna detekovat ložiska karcinomu malého objemu a nízkého GS (45).

Lymfadenektomie přináší pro nemocné vyšší riziko pooperačních komplikací, především tromboembolické choroby a tvorby lymfokél. Lymfadenektomie není dle EAU indikována u karcinomů nízkého rizika, u karcinomu středního rizika pak u nemocných s rizikem postižení uzlin pod 5%. K odhadu předpokládaného postižení uzlin jsou využívány nomogramy. Zatím žádná ze zobrazovacích metod nedosahuje ve stagingu choroby lepších výsledků nežli lymfadenektomie. Budihartt a kol. v prospektivní studii s 11C cholin PET/CT a DWI MRI neprokázali přínos této metodiky v předoperační detekci uzlinového postižení (11). Zatím nejslibnějším se jeví ⁶⁸Ga-PSMA, Budäus a kol. ve své práci uzavírají, že i s využitím tohoto traceru je detekce metastatických uzlin závislá na jejich velikosti, medián nedetekovatelných uzlin byl 4,3 mm (53). V našem malém souboru rovněž nebyly detekovány uzliny s velikostí pod 5 mm. Medián PHI u histologicky verifikovaného uzlinového postižení byl 107,58,

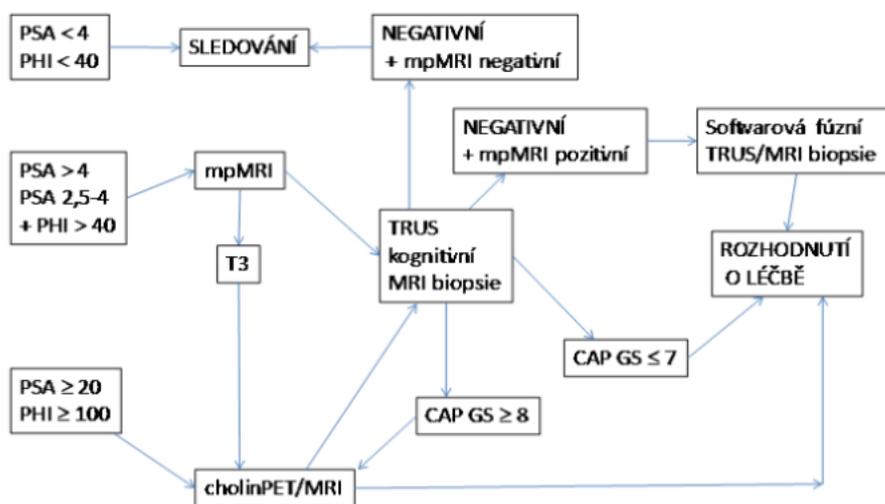
podobných výsledků jsme dosáhli i ve větším souboru (117). Na druhou stranu je třeba zmínit, že Fossati a kol. publikovali review, ve kterém uzavírají, že ačkoliv je lymfadenektomie dosud nejpřesnější stagingovou metodou, nebyl dosud jednoznačně potvrzen její vliv na celkové přežití nemocných (118).

12.1 Diagnostický algoritmus karcinomu prostaty ve FN Plzeň

Spojením literárních údajů, doporučení Evropské urologické společnosti a našich současných i dříve publikovaných výsledků jsme vytvořili diagnostický algoritmus KP, který v současné době využíváme v běžné klinické praxi (obr. 24). Oproti původnímu návrhu byla upravena indikace k provedení fúzního vyšetření PET/MRI, které jsme původně navrhovali u PHI nad 80, nyní považujeme za indikaci PHI ≥ 100 , kde jsme zaznamenali histologický záchyt metastatického postižení uzlin.

Při cut-off PHI 80,12 je specifická pro rozlišení definitivního GS6 vs GS>6 91,58 a PPV 86,20. Při PHI ≥ 80 neindikujeme u nemocného nervy šetřící postup radikální prostatektomie pro vysoké riziko agresivního karcinomu. Nervy šetřící postup rovněž neindikujeme při popisu T3 kategorie nebo invaze do semenných váčků na mpMRI (specifická 91,2 % pro T3 kategorii, specifická 97 % pro semenné váčky).

DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS FN PLZEŇ



Obrázek 24 - Diagnostický algoritmus karcinomu prostaty ve FN Plzeň

13 Závěr

V souboru jsme zaznamenali velkou nepřesnost biopsie při stanovení GS. Prokázali jsme statisticky významnou schopnost nových nádorových markerů -2proPSA a PHI v rozlišení karcinomů nízkého rizika od karcinomů agresivních. S přihlédnutím k hodnotě PHI, můžeme lépe určit u karcinomu s bioptickým GS6, zda se skutečně i dle definitivní histologie bude jednat o karcinom GS6. Naše výsledky jsou nápomocné ke správné indikaci nemocného k režimu aktivního sledování, který je dosud na naší klinice indikován zřídka.

Provedení mpMRI je přínosné k upřesnění lokálního stagingu KP, nicméně negativní nález na mpMRI ještě karcinom prostaty zcela nevylučuje. Zaznamenali jsme vysokou specificitu ale nízkou senzitivitu mpMRI v rozlišení kategorie pT3 a invaze do semenných váčků.

V podskupině vysoce rizikových nemocných, u kterých bylo provedeno fúzní vyšetření PET/MRI s 18F fluorocholinem, jsme nezaznamenali přínos tohoto vyšetření pro detekci mikrometastáz. Histologickou verifikaci metastatického postižení u rizikových nemocných lze dle našich výsledků očekávat při hodnotě PHI nad 100, bude však ještě třeba zhodnocení většího souboru nemocných a změny lze očekávat i se zavedením 68Ga-PSMA. Výsledky naší práce přispěli ke zpřesnění diagnostického algoritmu karcinomu prostaty na naší klinice.

Volba optimálního diagnostického a terapeutického postupu i přes výrazné pokroky ve výzkumu nádorových markerů a technickém pokroku zobrazovacích vyšetření i nadále zůstává otázkou komplikovanou a je nutno pohlížet na výsledky předoperačních výsledků komplexně. Nádorovým markerům a zobrazovacím metodám se i nadále věnujeme a to, jak v rámci

fúzní biopsie prostaty, tak v rámci detekce uzlinového postižení fúzním vyšetřením PET/MRI.

14 Použitá literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
2. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866–71.
3. Andreoiu M, Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Hum Pathol*. 2010;41(6):781–93.
4. 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;157(3):902–6.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317(15):909–16.
6. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*. 1996;7:3–16.
7. Pesl M, Zamecnik L, Soukup V, Dvoracek DrSc J. Prostaticky specificky antigen a odvozene parametry. *Urol Praxi*. 2004;5(2):59–63.
8. 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 J Am Med Assoc*. 1992;267(16):2215–20.
9. Chen Y-T, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TE. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology*. 1996; 47(4):518–24.
10. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2017; Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0024-7>
11. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, Hill TM, Kumar A, Rittenhouse HG, et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology*. 1997;50(5):710–4.

12. Fuchsova R, Topolcan O, Windrichova J, Hora M, Dolejsova O, Pecen L, et al. PHI in the Early Detection of Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(9):4855–7.
13. Semjonow A, Köpke T, Eltze E, Pepping-Schefers B, Bürgel H, Darte C. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum. *Clin Biochem.* 2010;43(10):926–8.
14. Fuchsova R, Topolcan O, Vrzalova J, Hora M, Dolejsova O, Klecka J, et al. Prinos stanoveni [-2]proPSA v diferencialni diagnostice karcinomu prostaty. *Czech Urol.* 2014;18(1):21–5.
15. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003;52(2):86–91.
16. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2014;6(2):74–7.
17. Hendriks RJ, van Oort IM, Schalken JA. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(1):12–9.
18. Loeb S. Biomarkers for Prostate Biopsy and Risk Stratification of Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients. *Urol Pract.* 2017;4(4):315–21.
19. McDonald ML, Parsons JK. 4-Kallikrein Test and Kallikrein Markers in Prostate Cancer Screening. *Urol Clin North Am.* 2016;43(1):39–46.
20. 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;15(4):429–439.e1.
21. Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, Vickers AJ, van Leenders GJLH, Steyerberg EW, et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol.* 2014;66(6):1109–15.
22. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. DD3PCA3-based Molecular Urine Analysis for the Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2003;44(1):8–16.
23. Hessels D, van Gils MPMQ, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining

- clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *The Prostate*. 2010;70(1):10–6.
24. Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:180–93.
 25. Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2017 doi: 10.1016/j.euf.2017.02.017. [Epub ahead of print];
 26. Dolejsova O, Eret V, Sobrova A, Ferda J, Hes O, Hora M, et al. Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v předoperační diagnostice karcinomu prostaty. *Czech Urol*. 2014;18(4):300–9.
 27. Mitterberger M, Pinggera G-M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*. 2007;100(1):47–50.
 28. Zatura F, Kudlackova S, Fiala R, Rosenberg J, Kren J. Prospektivní studie validity 3D ultrasonografie při rozlisování stadia karcinomu prostaty. *Czech Urol*. 2003;7(1):33–6.
 29. Verma S, Rajesh A. A clinically relevant approach to imaging prostate cancer: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3 Suppl):S1-10 Quiz S11-14.
 30. Postema AW, Scheltema MJV, Mannaerts CK, Van Sloun RJG, Idzenga T, Mischì M, et al. The prostate cancer detection rates of CEUS-targeted versus MRI-targeted versus systematic TRUS-guided biopsies in biopsy-naïve men: a prospective, comparative clinical trial using the same patients. *BMC Urol*. 2017;17:27.
 31. Hou AH, Swanson D, Barqawi AB. Modalities for imaging of prostate cancer. *Adv Urol*. 2009;818065.
 32. Hersh MR, Knapp EL, Choi J. Newer imaging modalities to assess tumor in the prostate. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2004;11(6):353–7.
 33. Yuting L, Li C, Zhou K, Guan G, Appleton PL, Lang S, et al. Microscale characterization of prostate biopsies tissues using optical coherence elastography and second harmonic generation imaging. *Lab Invest* [Internet]. 2017; Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2017.132>
 34. 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;44(1):21-30; discussion 30-31.
35. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology.*2016; 96:1–7.
 36. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline Staging Of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A summary of the literature. *J Urol.*2004; 171(6):2122–7.
 37. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.*2008;63(4):387–95.
 38. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007;243(1):28–53.
 39. Sobrova A, Eret V, Dolejšova O, Ferda J, Kastner J, Hes O, et al. Komparace multiparametricke magnetické rezonance se silou magnetického pole 3 Tesla s transrektální sonografií navadenou biopsií prostaty. *Czech Urol.* 2014;18(3):225–33.
 40. Ferda J, Kastner J, Ferdová E, Mírka H, Hora M, Hes O, Fínek J, Kreuzberg B. Zobrazení karcinomu prostaty na molekulární úrovni – naše zkušenosti. *Ces Radiol* 2012; 66(3): 289–295.
 41. Ferda J, Hora M, Hes O, Kastner J, Ferdova E, Mírka H, Baxa J, Heidenreich F, Fínek J, Kreuzberg B. Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA. *Ces Radiol* 2012; 66(1): 9–17.
 42. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in Prostate Cancer Diagnosis: Present Role and Future Perspectives. *Urol Int.* 2011;86(4):373–82.
 43. Barta J, Ryznarova Z, Klezl P, Zatura F, Adamova M, Miroslav K, et al. Postavení magnetické rezonance a magnetické rezonanční spektroskopie při detekci karcinomu prostaty. *Czech Urol.* 2010;14(3):186–96.
 44. Bratan F, Melodelima C, Souchon R, Hoang Dinh A, Mège-Lechevallier F, Crouzet S, et al. How accurate is multiparametric MR imaging in evaluation of prostate cancer volume? *Radiology.* 2015;275(1):144–54.
 45. 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;23(7):2019–29.

46. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and Prostate Cancer Detection by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Whole-mount Histopathology. *Eur Urol*. 2015;67(3):569–76.
47. 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;69(1):16–40.
48. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med*. 2010;24(7):523–31.
49. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):13–26.
50. Rathke H, Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Kremer C, Flechsig P, Haufe S, et al. Intra-individual comparison of Tc-99m-MDP bone scan and the PSMA-ligand Tc-99m-MIP-1427 in patients with osseous metastasized prostate cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018;
51. Ferdová E, Ferda J, Matějka V M, Finek J. Zobrazení kostních metastáz pomocí 18F-NAF-PET/CT. *Ces Radiol* 2011; 65(1): 51–60.
52. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015;68(2):216–25.
53. Budäus L, Leyh-Bannurah S-R, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016;69(3):393–6.
54. Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, Bauder-Wüst U, Leotta K, Eder M, et al. Preclinical Evaluation of 18F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2017;58(3):425–31.
55. Al-Bayati M, Grueneisen J, Lütje S, Sawicki LM, Suntharalingam S, Tschirdewahn S, et al. Integrated 68Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen-11 Positron Emission Tomography/Magnetic

- Resonance Imaging Enhances Discriminatory Power of Multi-Parametric Prostate Magnetic Resonance Imaging. *Urol Int*. 2018;100(2):164-171.
56. Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol*. 2018;20170969. doi: 10.1259/bjr.20170969. [Epub ahead of print]
 57. Bouchelouche K, Choyke PL. Advances in prostate-specific membrane antigen PET of prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018; 30(3):189-196.
 58. Denes B, Gardiner P. Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-Fluciclovone PET/CT in a Case Series of 10 Patients with Prostate Cancer Recurrence: Interesting, but Far from Definitive. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018; 59(5):789-794.
 59. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagn Basel Switz*. 2018;8(1).
 60. Lopci E, Saita A, Lazzeri M, Lughezzani G, Colombo P, Buffi NM, et al. 68 Ga-PSMA PET/CT for primary diagnosis of prostate cancer in men with contraindications to or negative mpMRI: a prospective observational study. *J Urol*. 2018; 200(1):95-103.
 61. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008;71(2):191–5.
 62. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2003;7(14):1–88.
 63. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017;71(4):517–31.
 64. Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, Toma M, Torsev G, Renner T, et al. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naïve patients. *BJU Int*. 2018;121(1):53–60.
 65. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Renner T, Herout R, Baunacke M, et al. Evaluation of Prostate Imaging Reporting and Data System Classification

in the Prediction of Tumor Aggressiveness in Targeted Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound-Fusion Biopsy. *Urol Int.* 2017;99(2):177–85.

66. Calio BP, Sidana A, Sugano D, Gaur S, Maruf M, Jain AL, et al. Risk of upgrading from prostate biopsy to radical prostatectomy pathology: Does Saturation Biopsy of Index Lesion during mpMRI-TRUS fusion biopsy help? *J Urol.* 2018;199(4):976-982
67. Calio B, Sidana A, Sugano D, Gaur S, Jain A, Maruf M, et al. Changes in prostate cancer detection rate of MRI-TRUS fusion vs systematic biopsy over time: evidence of a learning curve. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(4):436–41.
68. Friedl A, Stangl K, Bauer W, Kivaranovic D, Schneeweiss J, Susani M, et al. Prostate-specific Antigen Parameters and Prostate Health Index Enhance Prostate Cancer Prediction With the In-bore 3-T Magnetic Resonance Imaging-guided Transrectal Targeted Prostate Biopsy After Negative 12-Core Biopsy. *Urology.* 2017;110:148–53.
69. Kesch C, Schütz V, Dieffenbacher S, Bonekamp D, Hadaschik BA, Hohenfellner M, et al. Multiparametric MRI fusion-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2018;28(2):172-177
70. Tan TW, Png KS, Lee CH, Yuwono A, Yeow Y, Chong KT, et al. MRI Fusion-Targeted Transrectal Prostate Biopsy and the Role of Prostate-Specific Antigen Density and Prostate Health Index for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in Southeast Asian Men. *J Endourol.* 2017;31(11):1111–6.
71. Tewes S, Peters I, Tiemeyer A, Peperhove M, Hartung D, Pertschy S, et al. Evaluation of MRI/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy Using Transrectal and Transperineal Approaches. *BioMed Res Int.* 2017;2017:2176471.
72. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, et al. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology.* 2017;285(2):343–56.
73. Barnett CL, Davenport MS, Montgomery JS, Wei JT, Montie JE, Denton BT. Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance Imaging and Targeted Fusion Biopsy for Early Detection of Prostate Cancer. *BJU Int.* 2018; 122(1):50-58.
74. Del Monte M, Leonardo C, Salvo V, Grompone MD, Pecoraro M, Stanzione A, et al. MRI/US fusion-guided biopsy: performing exclusively targeted biopsies for the early detection of prostate cancer. *Radiol Med (Torino).* 2018;123(3):227–34.

75. Faiella E, Santucci D, Greco F, Frauenfelder G, Giacobbe V, Muto G, et al. Analysis of histological findings obtained combining US/mp-MRI fusion-guided biopsies with systematic US biopsies: mp-MRI role in prostate cancer detection and false negative. *Radiol Med (Torino)*.2018;123(2):143–52.
76. Fourcade A, Payrard C, Tissot V, Perrouin-Verbe M-A, Demany N, Serey-Effeil S, et al. The combination of targeted and systematic prostate biopsies is the best protocol for the detection of clinically significant prostate cancer. *Scand J Urol*. 2018;1–6.
77. Hansen NL, Kesch C, Barrett T, Koo B, Radtke JP, Bonekamp D, et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int*. 2017;120(5):631–8.
78. Hoffmann MA, Taymoorian K, Ruf C, Gerhards A, Leyendecker K, Stein T, et al. Diagnostic Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Fusion Targeted Biopsy to Detect Significant Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(12):6871–7.
79. Kaufmann S, Russo GI, Bamberg F, Löwe L, Morgia G, Nikolaou K, et al. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. *World J Urol*. 2018; 36(5):761-768.
80. Thurtle D, Barrett T, Thankappan-Nair V, Koo B, Warren A, Kastner C, et al. Progression and treatment rates using an active surveillance protocol incorporating image guided baseline biopsies and multi-parametric MRI monitoring for men with favourable risk prostate cancer. *BJU Int*.2018; 122(1):59-65.
81. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2015;68(1):8–19.
82. von Below C, Wassberg C, Norberg M, Tolf A, Kullberg J, Ladjevardi S, et al. Additional value of magnetic resonance-targeted biopsies to standard transrectal ultrasound-guided biopsies for detection of clinically significant prostate cancer. *Scand J Urol*. 2017;51(2):107–13.
83. Wegelin O, van Melick HHE, Hoof L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus

- Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017;71(4):517–31.
84. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*.1998;280(11):969–74.
 85. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Eur Urol*.2013; 63(4):597–603.
 86. Glaser ZA, Gordetsky JB, Porter KK, Varambally S, Rais-Bahrami S. Prostate Cancer Imaging and Biomarkers Guiding Safe Selection of Active Surveillance. *Front Oncol*. 2017;7:256.
 87. Habibian DJ, Liu CC, Dao A, Kosinski KE, Katz AE. Imaging Characteristics of Prostate Cancer Patients Who Discontinued Active Surveillance on 3-T Multiparametric Prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(3):564–9.
 88. Holtz JN, Tay KJ, Polascik TJ, Gupta RT. Integration of multiparametric MRI into active surveillance of prostate cancer. *Future Oncol Lond Engl*. 2016;12(21):2513–29.
 89. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*. 2016;96(4):373–8.
 90. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2012;16(41):1–313.
 91. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*.2012;61(3):480–7.
 92. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*. 2014;92(3):300–5.

93. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2012;83(2):624–9.
94. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell’Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;72(4):632–40.
95. Roach M, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1994;28(1):33–7.
96. Nandipati KC, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Nerve-sparing surgery significantly affects long-term continence after radical prostatectomy. *Urology.* 2007;70(6):1127–30.
97. Suardi N, Moschini M, Gallina A, Gandaglia G, Abdollah F, Capitanio U, et al. Nerve-sparing approach during radical prostatectomy is strongly associated with the rate of postoperative urinary continence recovery. *BJU Int.* 2013;111(5):717–22.
98. Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68(4):692–704.
99. 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;23(7):2019–29.
100. Pinto F, Totaro A, Palermo G, Calarco A, Sacco E, D’Addessi A, et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. *Urol Int.* 2012;88(2):125–36.
101. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2001;32(5):494–9.
102. Pivovarcikova K, Branzovsky J, Bauleth K, Travnicek I, Dolejsova O, Sobrova A, et al. Radikalni prostatektomie - analiza 191 pripadu vysetrovanych metodikou celoplosnych rezu (whole-Mount Section). *Czech Urol.* 2014;18(1):26–32.

103. D'elia C, Cerruto Ma, Cioffi A, Novella G, Cavalleri S, Artibani W. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(6):1145–9.
104. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Maccagnano C, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA Significantly Improves the Prediction of Prostate Cancer at Initial Extended Prostate Biopsies in Patients with Total PSA Between 2.0 and 10 ng/ml: Results of a Prospective Study in a Clinical Setting. *Eur Urol.*2011;60(2):214–22.
105. Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, Freschi M, Mistretta F, et al. Relationship of Chronic Histologic Prostatic Inflammation in Biopsy Specimens With Serum Isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA, and Prostate Health Index in Men With a Total Prostate-specific Antigen of 4-10 ng/mL and Normal Digital Rectal Examination. *Urology.* 2014;83(3):606–12.
106. Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, Friedersdorff F, Miller K, Jung K, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy - analysis in 437 patients. *Oncotarget.* 2017;8(45):79279–88.
107. 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;112(3):313–21.
108. Abrate A, Lazzeri M, Lughezzani G, Buffi N, Bini V, Haese A, et al. Clinical performance of the Prostate Health Index (PHI) for the prediction of prostate cancer in obese men: data from the PROMetheuS project, a multicentre European prospective study. *BJU Int.* 2015;115(4):537–45.
109. Wang W, Wang M, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:5012.
110. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol.*2016; 70(6):954–60.
111. 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;375(15):1415–24.

112. Kudlackova S, Kral M, Kurfurstova D, Zatura F, Hruska F, Hartmann I, et al. Role multiparametricke magneticke rezonance v rezimu active surveillance karcinomu prostaty. *Czech Urol.* 2017;21(3):225–30.
113. Bartoletti R, Mogorovich A, Francesca F, Pomara G, Selli C. Combined bladder neck preservation and posterior musculofascial reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: effects on early and long term urinary continence recovery. *BMC Urol.* 2017;17(1):119.
114. 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; 70(2):233–45.
115. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic Spread of Clinically Localized Prostate Cancer: Factors Predictive of pT3 Tumor and of Positive Endorectal MR Imaging Examination Results. *Radiology.* 2002;224(1):203–10.
116. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2015;68(6):1045–53.
117. Svobodova H, Dolejšová O, Ferda J, Baxa J, Hes O, Topolčan O, et al. 18F-cholin PET MRI (fusion of positron emission tomography and magnetic resonance imaging (PET/MRI) and extensive pelvic lymph node dissection (LND) in high-risk prostate cancer. Role of prostate health index in indication of PET MRI and LND. *Eur Urol Suppl.* 16(11):e2886.
118. Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72(1):84–109.

15 Publikační činnost autora

Knižní publikace:

1. Slouka D, Rusňák Š, Fikrle T, Poleník P, Vodička J, Šmíd D, Novák P, Moláček J, Eret V, Stránský P, Dolejšová O, Hora M, Navrátil L. Lasery při výkonech v ambulantní a klinické praxi. Plzeň: Euroverlag, s.r.o., Plzeň, 2015, 141 s. ISBN 978-80-7177-968-1.
2. Beran J, Buňatová P, Čeledová L, Černý R, Červený R, Čevela R, Dolejšová O, Eberlová L, Fajfrlík K, Fiala P, Filipovský J, Fínek J, Haschová M, Kasal E. Člověk ve zdraví i v nemoci: Podpora zdraví a prevence nemocí ve stáří. Praha: Karolinum, 2017, 512 s. ISBN 978-80-246-3828-7.

Publikace v časopisech:

1. Hora M, Stránský P, Trávníček I, Dolejšová O, Eret V, Úrge T, et al. Záchovný výkon u nádorů ledvin, indikace, způsob provedení. Vybr Otáz Onkol. 2012;16:50–3.
2. **Dolejšová O**, Kovářová D, Šobrová A, Hora M. Myoglobinurie jako projev rabdomyolýzy po extrémní fyzické zátěži. Čes Urol. 2012;16(4):251–4.
3. Eret V, Schmidt M, Stránský P, Trávníček I, Dolejšová O, Hora M. Jednoportová laparoskopie v urologii (laparoendoscopic single-site surgery, LESS) - nová hranice miniinvazivity? Čes Urol. 2012;16(3):146–56.
4. Kovářová D, Hlaváčová J, Dolejšová O, Stránský P, Bulka J, Hora M. Management poranění ledvin na Urologické klinice FN Plzeň. Čes Urol. 2013;17(3):166–74.
5. Fuchsova R, Topolčan O, Klečka J, Vrzalova J, Hora M, Kučera R, Dolejšova O, Hes O. Stanovení sérových hladin markerů v diagnostice časného karcinomu prostaty (pilotní studie). Klin Biochem Metab Časopis Čes Spol Klin Biochem. 2013;21(1):21–4.

6. Fuchsova R, Topolčan O, Vrzalova J, Hora M, Dolejšová O, Klečka J, et al. Přínos stanovení [-2]proPSA v diferenciální diagnostice karcinomu prostaty. Čes Urol. 2014;18(1):21–5.
7. Hes O, Pivovarcikova K, Stehlik J, Martinek P, Vanecek T, Bauleth K, Dolejšova O, Petersson F et al. Choriogonadotropin positive seminoma-a clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases. Ann Diagn Pathol. 2014;18(2):89–94. IF 1,117
8. Hora M, Üрге T, Stránský P, Trávníček I, Pitra T, Kalusová K, Dolejšova O, Petersson F et al. Laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy - own experience and matched case-control study with standard laparoscopic adrenalectomy. Wideochirurgia Inne Tech Maloinwazyjne Videosurgery Miniinvasive Tech. 2014;9(4):596–602.
9. **Dolejšová O**, Kouba J. Vezikoureterální reflux. Plzeňský Lékařský Sborník. 2014;80(80):147–9.
10. Pivovarčíková K, Branžovský J, Bauleth K, Trávníček I, Dolejšová O, Šobrová A, et al. Radikální prostatektomie - analýza 191 případů vyšetřovaných metodikou celoplošných řezů (whole-mount section). Čes Urol. 2014;18(1):26–32.
11. **Dolejšová O**, Eret V, Šobrová A, Ferda J, Hes O, Hora M, et al. Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v předoperační diagnostice karcinomu prostaty. Čes Urol. 2014;18(4):300–9.
12. Šobrová A, Eret V, Dolejšová O, Ferda J, Kastner J, Hes O, et al. Komparace multiparametrické magnetické rezonance se silou magnetického pole 3 Tesla s transrektální sonografií naváděnou biopsií prostaty. Čes Urol. 2014;18(3):225–33.
13. **Dolejšová O**. Nové možnosti diagnostiky karcinomu prostaty. Postgraduální Medicína Odb Časopis Lékaře. 2014;16(8):802–5.
14. Hora M, Eret V, Stránský P, Trávníček I, Dolejšová O, Kalusová K, et al. Fotosektivní vaporizace prostaty (PVP) s laparoskopickou divertikulektomií (LD) močového měchýře. Čes Urol. 2015;19(3):185–7.

15. Fuchsova R, Topolčan O, Windrichova J, Hora M, Dolejšova O, Pecen L, et al. PHI in the Early Detection of Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(9):4855–7. IF 1,872
16. Hora M, Eret V, Stránský P, Trávníček I, Dolejšová O, Chudáček Z, et al. Laparoscopic urinary bladder diverticulectomy combined with photoselective vaporisation of the prostate. *Wideochirurgia Inne Tech Maloinwazyjne Videosurgery Miniinvasive Tech.* 2015;10(1):62-7 IF 1,092
17. Kovářová D, Vokurka S, Dolejšová O, Hora M, Kuntscherová J, Kreuzberg B, et al. Lymfomy urogenitálního traktu. *Čes Urol.* 2015;19(3):201–9.
18. Hora M, Eret V, Trávníček I, Procházková K, Pitra T, Dolejšová O, et al. Surgical treatment of kidney tumors - contemporary trends in clinical practice. *Cent Eur J Urol.* 2016;69(4):341–6.
19. Hora M, Procházková K, Šobrová A, Eret V, Dolejšová O, Stránský P. Laparoskopická nefropexie. *Čes Urol.* 2016;20(3):189–91.
20. Eret V, Stránský P, Üрге T, Trávníček I, Pitra T, Kalusová K, Dolejšova O, Hes O et al. Současný standard chirurgické léčby karcinomu ledviny. *Onkol Rev.* 2016;2016(1 Spec.):6–12.
21. Hora M, Stránský P, Üрге T, Dolejšová O, Sedláčková H, Pitra T, et al. Laparoskopická resekce stenózy ureteru - video. *Čes Urol.* 2017;21(3):207–9.
22. Hora M, Stransky P, Urge T, Dolejšova O, Svobodova H, Ferda J, et al. Laparoskopická extraperitoneální radikální prostatektomie nervy setricí - video. *Czech Urol.* 2017;21(4):268–71.
23. Topolčan O, Fuchsová R, Hora M, Kučera R, Dolejšová O, Svobodová H, et al. PHI a agresivita nádorů prostaty. *Nukleární Medicína Mol Výzk Diagn Ter.* 2017;6(3-S1):17–17.
24. Sládková E, Fikrlová Š, Dolejšová O. Opakované septické stavy batolete - stačilo se zeptat. In: *Kasuistiky : (nejen) z primární pediatrické praxe II* [Internet]. 2018. s. 61–3. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/link/bmc18019680>
25. Fikrlová Š, Sládková E, Dolejšová O. Pyelonefritida s negativním cytochemickým i kulturačním nálezem v moči. In: *Kasuistiky :*

(nejen) z primární pediatrické praxe II [Internet]. 2018. s. 55–9. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/link/bmc18019673>

- 26. Dolejšova O**, Kucera R, Fuchsova R, Topolcan O, Svobodova H, Hes O, Eret V, Pecen L, Hora M. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and discriminate Patients Between Gleasonscore 6 and Gleason Score Higher Than 6-A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technol CancerResTreat*.2018;17:1533033818787377 doi:10.1177/1533033818787377 IF 1,646
- 27. Simanek V**, Topolcan O, Karlikova M, Dolejšova O, Fuchsova R, Kinkorova J, Slouka D, Kucera R. Stability of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen after 10years´storage. *Int J BiolMarkers*.2018:1724600818789414.doi:10.1177/1724600818789414. [Epub ahead of print], IF 1,457