

**Univerzita Karlova v Praze**

3. lékařská fakulta

Disertační práce

**Možnosti předoperačního stanovení  
lokálního rozsahu karcinomu prostaty**

MUDr. Miroslav Záleský

2008

## **Obsah:**

1. Úvod .....	strana 5
1.1. Význam TNM klasifikace	
1.2. Diagnostické metody předoperačního stanovení lokální rozsahu karcinomu prostaty	
1.2.1. Palpační vyšetření prostaty (DRE)	
1.2.2. PSA a další markery	
1.2.3. Biopsie prostaty za pomoci konvenční transrektální sonografie a její využití při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty	
1.2.3.1. Agresivita tumoru stanovená pomocí Gleasonova skóre	
1.2.3.2. Role kvantitativního stanovení karcinomu v biopsii prostaty	
1.2.4. Statistické predikční modely a jejich využití při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty	
1.2.4.1. Partinovy tabulky	
1.2.4.2. Další predikční nomogramy užívané ke stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty	
1.2.5. Zobrazovací metody a jejich využití při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty	
1.2.5.1. CT	
1.2.5.2. MRI	
1.2.5.3. Ultrazvukové metody	
1.2.3.3.1. Konvenční ultrazvukové vyšetření	
1.2.3.3.2. Trojrozměrné rekonstrukce	
1.2.3.3.3. Harmonické zobrazení	
1.2.3.3.4. Dopplerovské mapování	
2. Hypotézy a cíle práce .....	strana 40
3. Materiál a metodika .....	strana 41
3.1. Statistické vyhodnocení	
4. Výsledky .....	strana 47
4.1. Výsledky sonografických metod	
4.2. Porovnání výsledků předoperačních vyšetření u pacientů s lokalizovaným a lokálně pokročilým tumorem a ROC analýza předoperačních diagnostických metod	
4.3. Multivariátní analýza a predikční grafy stanovující riziko extraprostatického rozsahu onemocnění	
5. Diskuze .....	strana 58
6. Závěr .....	strana 61
7. Literatura .....	strana 62
8. Přílohy .....	strana 74

## SOUHRN

**Úvod:** Autor obšírně rozebírá výsledky jednotlivých metod předoperačního stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty jako je palpační vyšetření prostaty, vyšetření PSA, parametry získané z bioptického vyšetření prostaty, statistické predikční nomogramy, grafy a tabulky. Dále se věnuje rozboru výsledků zobrazovacích metod CT, MRI a především transrektální sonografie a všech jejích modifikací.

**Hypotézy:** 1. Pro diagnostiku lokálně pokročilého karcinomu prostaty power dopplerovskou sonografií s 3D rekonstrukcí (3D-PDS) lze nalézt jednoduchá, snadno reprodukovatelná kritéria. 2. Užití těchto kritérií v souboru vyšetřených pacientů umožňuje jejich vyhodnocení z hlediska možnosti predikce lokálně pokročilého karcinomu prostaty. 3. Identifikace statisticky signifikantních prediktorů lokálně pokročilého karcinomu prostaty umožňuje za předpokladu jejich vhodné kombinace ve formě nomogramu zlepšení diagnostiky lokálního rozsahu nádoru prostaty.

**Materiál a metodika:** Byla stanovena kritéria pro diagnostiku lokálně pokročilého karcinomu prostaty v obrazu 3D-PDS. Následně byla tato kritéria ověřena v prospektivní studii. Do studie bylo zařazeno 146 pacientů s klinicky lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří podstoupili radikální prostatektomii. U každého pacienta byla před operací provedena transrektální sonografie (TRUS), power doppler sonografie s 3D rekonstrukcí (3D-PDS) a bylo stanoveno riziko lokálně pokročilého tumoru pomocí Partinových tabulek. V podskupinách lokalizovaného a lokálně pokročilého tumoru byly porovnány jednotlivé předoperační parametry. Pro jednotlivé předoperační parametry byly zkonstruovány ROC křivky a byla vypočtena plocha pod křivkou (AUC). K určení nezávislých prediktorů extraprostatického rozsahu tumoru byla provedena multivariátní logistická regresní analýza a na jejím základě vytvořeny predikční grafy k určení rizika lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

**Výsledky:** Statisticky signifikantní rozdíl mezi pacienty s lokalizovaným a lokálně pokročilým tumorem byl zaznamenán u hodnot PSA ( $p < 0,014$ ), PSA denzity ( $p < 0,004$ ), u vyšetření DRE ( $p < 0,037$ ), TRUS ( $p < 0,003$ ) a 3D-PDS ( $p < 0,000$ ). Hodnota AUC byla nejvyšší pro 3D-PDS 0,776, TRUS 0,670 a PSA denzitu 0,639. Podle multivariátní analýzy patřila mezi nezávislé předoperační prediktory extraprostatického rozsahu nádorového onemocnění PSA denzita, předoperační Gleason skóre  $\geq 7$  a výsledek 3D-PDS.

**Závěr:** Stanovená kritéria 3D-PDS k určení lokálně pokročilého karcinomu prostaty byla v předloženém souboru nejspolehlivějším předoperačním diagnostickým nástrojem predikujícím přítomnost lokálně pokročilého tumoru. Spolu s PSA denzitou a přítomností agresivního tumoru (Gleason skóre  $\geq 7$ ) v biopsii prostaty patří mezi nezávislé prediktory lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** karcinom prostaty, staging, ultrazvuk, Doppler, 3D, multivariátní analýza, prospektivní studie, rizikové faktory

## SUMMARY

**Úvod:** Author analyses results of methods of preoperative local staging of prostate cancer (digital rectal examination -DRE, prostate biopsy, statistical predictive nomograms etc.) Further he analyses results of imaging methods (CT, MRI, ultrasound and all of his modification- Doppler imaging, harmonic imaging, 3D reconstruction contrast enhancement).

**Hypothesis:** 1. Clear and easy to follow criteria which define the image of locally advanced prostate cancer in power Doppler sonography with 3D reconstruction (3D-PDS) could be found 2. Application of these criteria could be analysed in prospective study. 3. Identification of statistically significant predictors of locally advanced prostate cancer could lead to creation of new form of statistical predictive nomogram, which improves local staging of prostate cancer.

**Patients and Methods:** One hundred forty-six patients with clinically localized cancer were enrolled into the study and subjected to radical prostatectomy. Each patient underwent transrectal sonography (TRUS), Power Doppler sonography with 3D reconstruction (3D-PDS), and the risk of the occurrence of locally advanced tumor was assessed using Partin tables. In subgroups of localized and locally advanced tumor, individual preoperative parameters were compared. ROC curves were generated for individual preoperative parameters and the area under the curve (AUC) was calculated. Multivariate logistic regression analysis was performed to determine independent predictors of extraprostatic tumor extension.

**Results:** A statistically significant difference between patients with localized and locally advanced tumor was observed in PSA levels ( $p < 0.014$ ), PSA density ( $p < 0.004$ ), DRE ( $p < 0.037$ ), TRUS ( $p < 0.003$ ), and 3D-PDS ( $p < 0.000$ ). The highest AUC value was found for 3D-PDS 0.776, TRUS 0.670, and PSA density 0.639. According to multivariate analysis, independent preoperative predictors of extraprostatic tumor extension were PSA density, preoperative Gleason score  $\geq 7$ , and 3D-PDS finding.

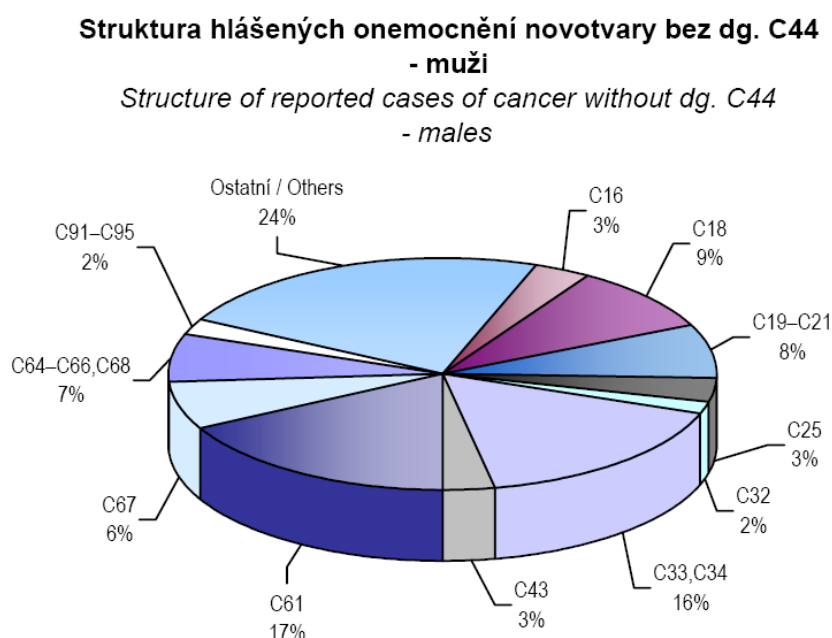
**Conclusion:** Created 3D-PDS criteria of locally advanced prostate cancer represents the most reliable preoperative diagnostic tool in determining locally advanced tumor. Together with PSA density and the presence of aggressive tumor (Gleason score  $\geq 7$ ) in prostate biopsy, it is one of independent predictors of locally advanced prostate cancer.

**KEY WORDS:** Prostate cancer, Ultrasound, Staging, Doppler, Three-dimensional, Multivariate Analysis, Prospective Studies, Risk Factors

## 1. Úvod

Karcinom prostaty se stále rostoucí incidencí je nejčastěji diagnostikovaným nádorem u mužů v České republice a v Evropské unii [1]. V ČR se tak v roce 2005 poprvé zařadil před zhoubný novotvar plic. Příčinou pokračujícího dlouhodobého nárůstu incidence je podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) a Národního onkologického registru (NOR) celkové stárnutí populace spolu se současným zlepšením a zvýšením dostupnosti diagnostických metod [1].

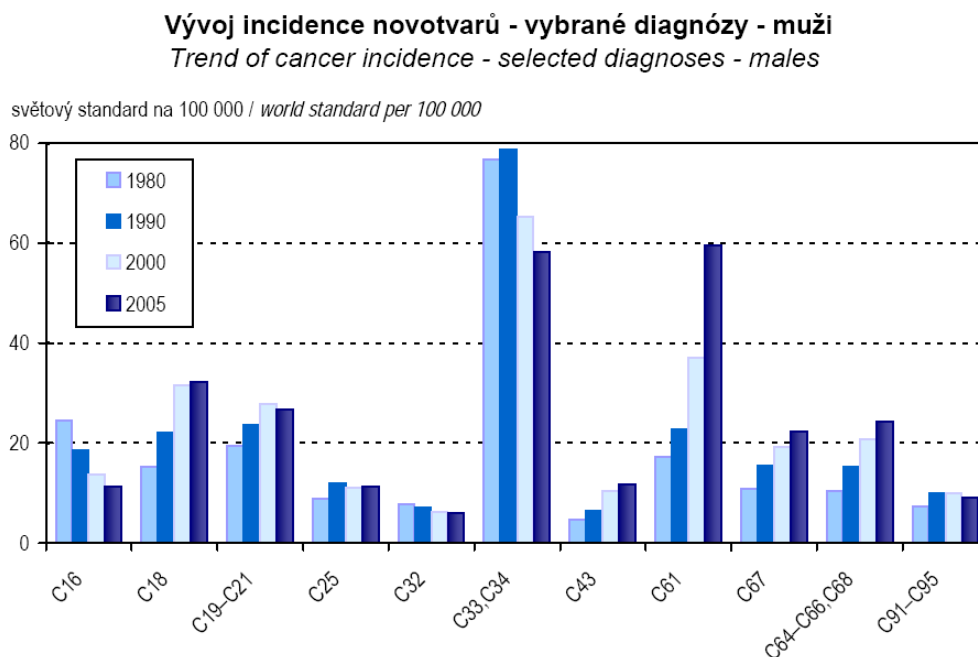
Obrázek 1: Struktura hlášených nádorových onemocnění v roce 2005 dle údajů ÚZIS [1]



C61 karcinom prostaty, C16 karcinom žaludku, C18-21 karcinom tračnicku sigmatu a konečníku, C25 karcinom pankreatu, C32 karcinom hrtanu, C33-34 karcinom průdušnice, průdušek a plic, C43 melanom, C67 karcinom měchýře, C64-66 karcinom ledviny, pánvičky a močovodu, C91-95 krevní neopláče.

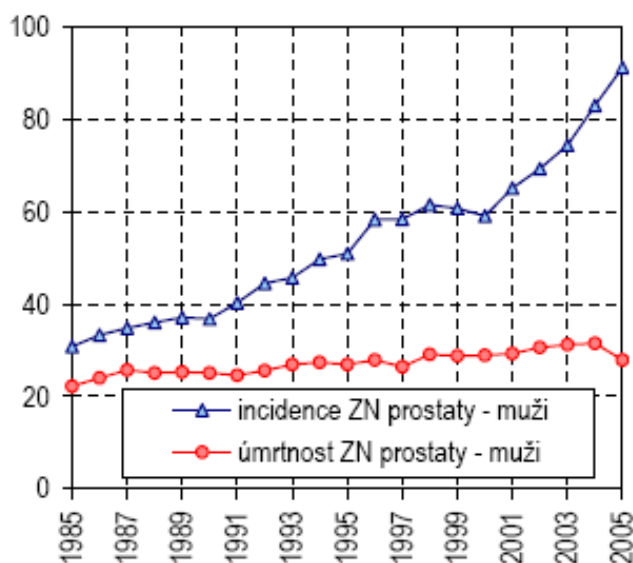
V roce 2005 bylo v ČR diagnostikováno 97,1 případů na 100 000 mužů, což znamená, že bylo zaznamenáno celkem 4 846 nových případů karcinomu prostaty. To představuje téměř šestinásobný nárůst incidence od roku 1970 [1].

Obrázek 2: Vývoj incidence novotvarů v ČR dle údajů ÚZIS [1], je patrný dramatický nárůst incidence karcinomu prostaty – C61



Úmrtnost na karcinom prostaty od roku 1970 vzrostla téměř dvojnásobně. V roce 2005 poprvé došlo k meziročnímu poklesu úmrtnosti na karcinom prostaty z 31,1 na 27,7/100 000 mužů.

Obrázek 3: Vývoj věkově standardizované incidence a úmrtnosti karcinomu prostaty podle evropského standardu na 100 000 obyvatel [1]



Rostoucí počet vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) sebou přináší záchyt nádorů s příznivější charakteristikou (časnější stadium, nižší nádorový grade) a u mladších pacientů [2-4]. Stejně tak v indikaci léčby karcinomu prostaty lze v poslední době zaznamenat určitý posun, když i pacienti s karcinomem prostaty hodnoceným jako minimální cT3, u kterých byla v minulosti operace kontraindikována, mohou podle posledních dat profitovat z provedení radikální prostatektomie [5].

V souvislosti s výše uvedeným vyvstává otázka, zda má přesné předoperační stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty v dnešní době stále význam. Důvodů pro kladnou odpověď je celá řada, mezi základní z nich lze bezesporu zařadit následující skutečnosti:

1. Přesné stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty má jistě význam pro bezpečnou indikaci a provedení nervy šetřící radikální prostatektomie (nsRP).

K současným trendům v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty patří snížení agresivity léčby vedoucí k nižší četnosti pozdních komplikací, které ovlivňují kvalitu života pacienta po operaci. Zachování neuro-vaskulárních svazků snižuje výskyt erektilní dysfunkce po operaci [6] a podle některých autorů je tzv. nervy šetřící technika i protektivním faktorem kontinence po radikální prostatektomii [7, 8]. Indikací k provedení nervy šetřící radikální prostatektomie je karcinom prostaty bez známek extraprostatického rozsahu onemocnění. Při provedení nsRP u lokálně pokročilého karcinomu prostaty stoupá riziko positivity chirurgických okrajů a tím i riziko ponechání reziduální choroby [9].

2. Další příležitostí, kterou nabízí přesné stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty, je možnost využití méně invazivních technik léčby, jakmile bude jasně prokázána jejich bezpečnost a léčebný přínos. V poslední době je nejvíce diskutována léčebná metoda HIFU (high intensity focused ultrasound).

3. Přesné stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty povede k možnosti zmenšení radiačního pole u pacientů léčených radioterapií, což s sebou přinese zmenšení nežádoucích účinků léčby a zlepšení kvality života pacientů. Indikací intersticiální low dose brachyterapie je lokalizovaný karcinom prostaty. Nepřesné stanovení lokálního rozsahu nádoru prostaty může vést v tomto případě k selhání léčby.

Jak vyplývá z výše uvedeného, přesné stanovení rozsahu tumoru je klíčové pro stanovení terapie i prognózy pacientů. Bohužel ve 22-63% případů klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty je následným histologickým vyšetřením preparátu získaného radikální prostatektomií zjištěn lokálně pokročilý karcinom [10]. Z tohoto pohledu je předoperační stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty stále nedostatečné.

### **1.1. Význam TNM klasifikace**

Pokud se máme věnovat problematice stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty, je nutné hned v počátku zmínit, že „univerzálním jazykem stagingu“ je TNM klasifikace publikovaná společností Mezinárodní unie proti rakovině (l'Union Internationale Contre le Cancer - UICC) a americkou společností The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Zásady TNM klasifikace jsou shrnuty v Předmluvě této klasifikace [1].

Dělení případů zhoubných nádorů do skupin podle tzv. stádií vyšlo ze skutečnosti, že hodnoty přežívání byly u případů lokalizovaného onemocnění vyšší nežli u těch, kde došlo k rozšíření onemocnění mimo původní orgán. Tyto skupiny byly často označovány jako případy časně a pozdní, čímž byla vyjádřena určitá progresa v čase. Stádium onemocnění v době stanovení diagnózy může však ve skutečnosti být odrazem nejen míry růstu a rozsahu nádoru, ale i typu nádoru a vztahu mezi nádorem a hostitelem. Hlavním cílem mezinárodní dohody o klasifikaci zhoubných nádorů podle rozsahu onemocnění je poskytnout metodu, jak sdělovat klinické zkušenosti jednoznačným způsobem. Prvořadým kritériem TNM systému je klasifikace anatomického rozsahu nemoci, jež je určena klinicky a (dle možnosti) histopatologicky. Bezprostředním úkolem klinika je zhodnotit prognózu a rozhodnout o



nejúčinnějším průběhu léčby. Obojí vyžaduje, kromě jiného, objektivní zhodnocení anatomického rozsahu nemoci. Vývoj směřuje od „stagingu“ ke smysluplnému popisu nálezu s následnou možností určité formy sumarizace [1].

Ve snaze celosvětově vytvořit a sjednotit kritéria zařazení do jednotlivých kategorií tak, aby byla co nejjednodušší a zároveň definovala skupinu co nejlépe stran typu doporučené léčby a prognózy, jsme svědky již 6. revize TNM klasifikace UICC/AJCC. Přestože se poslední revize liší spíše jen v drobnostech, v kategoriích T2 a T3 jsou změny z hlediska vyhodnocení publikovaných studií poměrně závažné.

Tabulka 1: Porovnání TNM klasifikace karcinomu prostaty z roku 1992, 1997 a 2002. Rozdíly mezi jednotlivými klasifikacemi jsou zvýrazněny.

<b>TNM Klasifikace 2002</b> <b>6. revize</b>	<b>TNM Klasifikace 1997</b> <b>5. revize</b>	<b>TNM Klasifikace 1992</b> <b>4. revize</b>
<b>PROSTATA (MKN-O: C61)</b>	<b>PROSTATA (MKN-O: C61)</b>	<b>PROSTATA (MKN-O: C61)</b>
<b>Postupy ke stanovení kategorií T, N a M:</b>	<b>Postupy ke stanovení kategorií T, N a M:</b>	<b>Postupy ke stanovení kategorií T, N a M:</b>
<b>Kategorie T:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, endoskopie, biopsie a biochemická vyšetření	<b>Kategorie T:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, endoskopie, biopsie a biochemické testy	<b>Kategorie T:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, endoskopie, biopsie a biochemická vyšetření
<b>Kategorie N:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody	<b>Kategorie N:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody	<b>Kategorie N:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody
<b>Kategorie M:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, vyšetření skeletu a biochemická vyšetření	<b>Kategorie M:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, vyšetření skeletu a biochemické testy	<b>Kategorie M:</b> Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, vyšetření skeletu a biochemická vyšetření
<b>TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE</b>	<b>TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE</b>	<b>TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE</b>

<b>T - Primární nádor</b>	<b>T - Primární nádor</b>	<b>T - Primární nádor</b>
TX primární nádor nelze hodnotit	TX primární nádor nelze hodnotit	TX primární nádor nelze hodnotit
T0 bez známek primárního nádoru	T0 bez známek primárního nádoru	T0 bez známek primárního nádoru
T1 nádor nezjistitelný klinicky, palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami	T1 nádor nezjistitelný klinicky, palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami	T1 nádor nezjistitelný klinicky, palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami
T1a nádor zjištěn náhodně histologicky v 5 nebo méně procentech resekované tkáně	T1a nádor zjištěn náhodně histologicky v 5 % nebo méně resekované tkáně	T1a nádor zjištěn náhodně histologicky v 5 nebo méně procentech resekované tkáně
T1b nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně	T1b nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně	T1b nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně
T1c nádor zjištěn při punkční biopsii (např.: při zvýšeném PSA)	T1c nádor zjištěn při punkční biopsii (např.: při zvýšeném PSA)	T1c nádor zjištěn při punkční biopsii (např.: při zvýšeném PSA)
T2 nádor omezen na prostatu	T2 nádor omezen na prostatu	T2 nádor omezen na prostatu
T2a nádor infiltruje polovinu jednoho laloku nebo méně	T2a nádor infiltruje jeden lalok	T2a nádor infiltruje polovinu jednoho laloku nebo méně
T2b nádor infiltruje více než jednu polovinu jednoho laloku, ne však oba laloky	T2b nádor infiltruje oba laloky	T2b nádor infiltruje více než jednu polovinu jednoho laloku, ne však oba laloky
T2c nádor infiltruje oba laloky		T2c nádor infiltruje oba laloky
T3 nádor se šíří přes pouzdro prostaty	T3 nádor se šíří přes pouzdro prostaty	T3 nádor se šíří přes pouzdro prostaty
T3a extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné)	T3a extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné)	T3a jednostranné extrakapsulární šíření
T3b nádor infiltruje semenný váček (váčky)	T3b nádor infiltruje semenný váček(y)	T3b oboustranné extrakapsulární šíření
		T3c nádor infiltruje semenný váček(y)

T4 nádor je fixován nebo postihuje okolní struktury, mimo semenné vajíčky: hrdlo močového měchýře, zevní sfinkter, rektum, levátory nebo stěnu pánevní	T4 nádor je fixován nebo se šíří do okolních struktur (mimo semenné vajíčky): hrdla měchýře, zevního sfinkteru, rekta, levátorů a/nebo stěny pánevní	T4 nádor je fixován nebo postihuje okolní struktury, mimo semenné vajíčky: hrdlo močového měchýře, zevní sfinkter, rektum, levátory nebo stěnu pánevní
Poznámka: 1) Nádor nalezený při punkční biopsii v jednom či obou lalocích, avšak nezjistitelný palpačně ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami, je klasifikován jako T1c.	Poznámka: 1) Nádor nalezený při punkční biopsii v jednom či obou lalocích, avšak nezjistitelný palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami, je klasifikován T1c.	Poznámka: 1) Nádor nalezený při punkční biopsii v jednom či obou lalocích, avšak nezjistitelný palpačně ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami, je klasifikován jako T1c.
2) Invaze do apexu prostaty nebo do pouzdra prostaty (ale ne přes pouzdro) se neklasifikuje jako T3, ale jako T2.	2) Invaze do apexu prostaty nebo do pouzdra (ale ne skrz) se neklasifikuje jako T3, ale jako T2.	2) Invaze do apexu prostaty nebo do pouzdra (ale ne skrz) se neklasifikuje jako T3, ale jako T2.
<b>N - Regionální mízní uzliny</b>	<b>N - Regionální mízní uzliny</b>	<b>N - Regionální mízní uzliny</b>
NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit	NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit	NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy	N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy	N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách	N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách	N1 metastázy v regionálních mízních uzlinách
<b>M - Vzdálené metastázy</b>	<b>M - Vzdálené metastázy</b>	<b>M - Vzdálené metastázy</b>
MX vzdálené metastázy nelze hodnotit	MX vzdálené metastázy nelze hodnotit	MX vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0 nejsou vzdálené metastázy	M0 nejsou vzdálené metastázy	M0 nejsou vzdálené metastázy
M1 vzdálené metastázy	M1 vzdálené metastázy	M1 vzdálené metastázy
M1a ne-regionální mízní uzlina (uzliny)	M1a mízní uzliny mimo regionální	M1a ne-regionální mízní uzlina (uzliny)
M1b kost(i)	M1b kosti	M1b kost(i)

M1c jiná (jiné) lokalizace	M1c jiné lokalizace	M1c jiná (jiné) lokalizace
<b>pTNM PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE</b>	<b>pTNM PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE</b>	<b>pTNM PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE</b>
Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M.	Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M.	Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M.
Kategorie pT1 se neuvádí, protože není dostatek tkáně ke stanovení nejvyšší pT kategorie.	Kategorie pT1 se neuvádí, protože není dostatek tkáně ke stanovení nejvyšší pT kategorie.	Kategorie pT1 se neuvádí, protože není dostatek tkáně ke stanovení nejvyšší pT kategorie.
<b>G - HISTOPATOLOGICKÝ GRADING</b>	<b>G - HISTOPATOLOGICKÝ GRADING</b>	<b>G - HISTOPATOLOGICKÝ GRADING</b>
GX stupeň diferenciacie nelze hodnotit	GX stupeň diferenciacie nelze hodnotit	GX stupeň diferenciacie nelze hodnotit
G1 dobře diferencovaný (lehká anaplázie) (Gleason 2-4)	G1 dobře diferencovaný (lehká anaplázie)	G1 dobře diferencovaný (lehká anaplázie) (Gleason 2-4)
G2 středně diferencovaný (střední anaplázie) (Gleason 5-6)	G2 středně diferencovaný (střední anaplázie)	G2 středně diferencovaný (střední anaplázie) (Gleason 5-6)
G3-4 špatně diferencovaný/nediferencovaný (výrazná anaplázie) (Gleason 7-10)	G3-4 špatně diferencovaný/nediferencovaný (výrazná anaplázie)	G3-4 špatně diferencovaný/nediferencovaný (výrazná anaplázie)

Pátá revize TNM klasifikace zhoubných novotvarů z roku 1997 se liší od 4. revize zjednodušením podkategorie T3, 6. revize se vrací k rozšířenému pojetí podkategorií T2. Zatímco sloučení podkategorií T3a a T3b z původní 4. revize splnilo svůj účel, neboť došlo k zjednodušení systému, aniž by byl zaznamenán prognostický rozdíl mezi podkategorií T3a a T3b podle revize 1992 [11], rozšíření podkategorií pT2 v 6. revizi z roku 2002 systém poněkud zkomplikovalo, aniž by byl prokázán jeho přínos. Podle práce Chuna et al. [12] rozdělení podkategorie pT2a (nádor infiltruje jeden lalok) na dvě podskupiny (nádor infiltruje

polovinu jednoho laloku nebo méně; nádor infiltruje více než jednu polovinu jednoho laloku, ne však oba laloky) nepřináší podstatnou informaci o prognóze pacienta a v budoucích revizích je možné zvažovat jejich sloučení.

Změny TNM klasifikace je nutné pečlivě sledovat zejména při hodnocení jednotlivých studií a při používání různých typů nomogramů, které vznikly v období třech revizí TNM klasifikace. Dalším problémem při porovnávání a vyhodnocování jednotlivých studií je typ metody užití ke stanovení klinické kategorie cT. Přestože v definici stanovení kategorie cT je uvedeno užití klinického vyšetření, zobrazovacích vyšetřovacích metod, endoskopie, biopsie a biochemických vyšetření, je obvyklé, že v jednotlivých studiích je kategorie cT často stanovena jen na základě vyšetření per rectum (DRE). Někteří autoři se pak odkazují na studie, v nichž nebyl prokázán rozdíl v prognóze pacientů s negativním vyšetřením DRE a TRUS a pacientů s negativním DRE a pozitivním TRUS nálezem [13, 14]. Také nejrozšířenější predikční nástroj Partinovy tabulky vychází jen z vyšetření DRE.

## **1.2. Diagnostické metody předoperačního stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty**

Palpační vyšetření prostaty (DRE) je historicky první metodou stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty. Vyšetření PSA (prostatický specifický antigen) dramaticky změnilo diagnostiku a léčbu karcinomu prostaty a záhy vedlo k zavedení kategorie T1c pro nádory zjištěné při punkční biopsii, které nelze diagnostikovat pomocí DRE či zobrazovací metody jako TRUS či MRI. Poněkud rozpačité výsledky zobrazovacích metod vedly zároveň k rozvoji statistických predikčních metod určených k předpovědi patologického stádia karcinomu prostaty.

### **1.2.1. Palpační vyšetření prostaty (DRE)**

Palpační vyšetření je historicky prvním metodou používanou k diagnostice a stagingu karcinomu prostaty. Doposud je DRE rutinním vyšetřením a hraje významnou úlohu při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty. Přesto však na základě DRE dochází k podhodnocení lokálního rozsahu tumoru u 40-60% pacientů [15]. Podle studie Spigelmana et al. [16] odpovídá výsledek DRE patologickému stagingu získanému z vyšetření prostatického preparátu získaného radikální prostatektomií jen v 50% případech. Palpační

vyšetření je také značně subjektivní a jeho výsledky se významně liší nejen v závislosti na jednotlivých vyšetřujících lékařích, ale také u stejných lékařů v časových odstupech (interpersonální a intrapersonální variabilita) [17]. S nástupem vyšetření PSA došlo k posunu v diagnostice pacientů s karcinomem prostaty, takže výrazně narůstá podíl pacientů v kategorii T1c (pacienti s tumorem prostaty, který nelze zjistit palpačním vyšetřením prostaty). Ve skupině pacientů z Johns Hopkins University byl v letech 1982-1996 podíl pacientů v kategorii T1c 33%, v letech 1996-2000 63% a v letech 2000-2005 již 77% [4]. Také z tohoto důvodu u většiny pacientů význam DRE jako vyšetření k předoperačnímu stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty v posledních letech klesá.

### 1.2.2. PSA

Nástup vyšetření PSA znamená v diagnostice a stagingu karcinomu prostaty skutečný průlom. Od doby, kdy začal být PSA široce používán v diagnostice karcinomu prostaty, výrazně vzrostl počet provedených biopsií prostaty. Důsledkem je vyšší záchyt karcinomu prostaty a detekce časnějších stádií.

Objev PSA bývá připisován Wangovi (1979), avšak poprvé byl PSA identifikován v prostatické tkáni Ablinem et al. již v roce 1970 [18, 19]. V roce 1971 Hara et al. popsali gama seminoprotein ve spermatu, když se snažili objevit marker využitelný v soudním lékařství k identifikaci pachatelů znásilnění [20]. Později se ukázalo, že se jedná o identickou látku s PSA. Purifikován a charakterizován byl na gelové elektroforéze Wangem et al. v roce 1979 [21].

Prostatický specifický antigen je lidský kalikrein, glykoprotein o molekulové hmotnosti 33 kD s aktivitou neutrální serinové proteázy. Jeho molekulu tvoří 237 aminokyselin a jeden uhlovodíkový řetězec navázaný na aminoskupinu kyseliny asparagové. PSA obsahuje několik izoform, izoelektrický bod leží mezi 6,8-7,2.

PSA je secernován epiteliálními buňkami prostaty lemujícími aciny a dukty prostatické tkáně. Vyskytuje se především ve spermatu, kde je jeho koncentrace velmi vysoká (0,2-0,5 mg/ml). Lumen acinů obsahuje nejvyšší koncentraci PSA v těle. Aby se PSA dostal do krevního oběhu, musí překonat významnou bariéru mezi prostatickým lumen a kapilární krví, zahrnující prostatickou bazální membránu, stroma, kapilární bazální membránu a kapilární endoteliální buňku.

V séru existuje PSA ve 2 formách - volný a vázaný s alfa1 antichymotrypsinem nebo s alfa2 makroglobulinem. Laboratorně stanovitelný je PSA vázaný na alfa1 antichymotrypsin (cca 50-90% stanovitelného PSA) a volný PSA (fPSA-cca 5-50% stanovitelného PSA). Komplex PSA s alfa2 makroglobulinem tvoří nedetekovatelnou složku [22, 23]. Sérový poločas celkového PSA je 1,9 – 3,2 dny, poločas volného PSA necelé 2 hodiny [24, 25].

PSA (hK3) je kódován genem uloženým na 19. chromozomu. Tento lokus však obsahuje též geny pro lidský kalikrein (hK1) a lidský prostatický glandulární kalikrein (hK2). hK1 a hK2 vykazují 62%, resp. 80% homologii s primární strukturou PSA [26, 27]. Tvorba PSA a hK2 je androgeně dependentní a je omezená na prostatickou tkáň, i když nízké koncentrace byly rovněž detekovány v některých jiných tkáních [28]. Tato pozitivita na PSA je pravděpodobně dána tím, že gen kódující tento marker má část sekvence nukleotidu společnou s geny, které kódují další proteiny kalikreinové povahy u lidí [29].

Zvýšenou hladinu celkového PSA v séru můžeme pozorovat u karcinomu prostaty, avšak i u jiných onemocnění, např. u benigní hyperplázie prostaty (BHP), zánětu prostaty, při akutní retenci moči, po některých urologických manipulacích, ale též i po pohlavním styku.

Semjonow et al. analyzovali příčiny vyšších hodnot PSA při akutní močové retenci a prokázali, že během 24-48 hodin po odhalení a zaléčení retence klesnou hodnoty PSA o 50% [30]. Zvýšené hodnoty PSA při akutní prostatitidě se po adekvátní léčbě vrací k normě během 6-8 týdnů. Po biopsii prostaty je nutno na objektivní výsledek počkat přibližně 6 týdnů. Vyšší přítomnost PSA zřejmě souvisí s porušením bazální membrány epitelu prostatických buněk a kontaktem obsahu prostatických tubulů s krevním řečištěm. Přestože poločas PSA v séru je 1,9-3,2 dny, v případě biopsie jde o doprovodnou zánětlivou reakci, která hladinu PSA drží na vyšší úrovni ještě po několik týdnů. Po transuretrální resekci prostaty se koncentrace sérového PSA zvyšuje a návrat k bazální hladině trvá přibližně 20 dní [31]. Vyšetření per rektum již v současnosti není pokládáno za zdroj zvýšeného PSA [32]. Většina autorů se též přiklání k názoru, že ani běžná katetrizace, cystoskopie a transrektální sonografie hodnoty PSA klinicky signifikantně nezvyšují [31, 33].

S nárůstem medikamentózní léčby BHP se pozornost soustředila také na možnost ovlivnění hodnot PSA touto léčbou. Po šestiměsíční léčbě blokátory 5  $\alpha$ -reduktázy (u mužů bez karcinomu prostaty) dochází k poklesu sérové koncentrace PSA v průměru o 50%. Oproti tomu alfablokátory hodnoty PSA výrazněji neovlivňují [34]. V neposlední řadě je třeba zdůraznit, že hodnoty PSA se mohou lišit v závislosti na použití různých metodik vyšetření a diagnostických souprav od různých výrobců.

PSA je nerozšířením markerem výskytu karcinomu prostaty. Hladina PSA obvykle stoupá spolu se stadiem karcinomu prostaty. Proto v závislosti na určené hraniční hodnotě (cut-off) je PSA rovněž používán jako marker či prediktor přítomnosti metastáz, ale také jako prediktor karcinomu prostaty s extraprostatickým rozsahem nádoru. Právě na stanovené hraniční hodnotě závisí senzitivita a specificita tohoto vyšetření při určení jednotlivých stádií onemocnění. Kvůli zvýšené hladině PSA, která může být způsobena i dalšími faktory (viz výše), se však PSA samostatně ke stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty příliš nepoužívá [35-37].

Stejně jako k diagnostice karcinomu prostaty i ke stagingu je navrženo několik dalších pomocných parametrů (např. poměr fPSA/PSA, PSA denzita atd.). Poměr fPSA a celkového PSA se ukázal jako užitečný nástroj v diagnostice karcinomu prostaty zejména u pacientů s hladinou PSA v rozmezí 2,5-10 ng/ml [38]. Tento parametr je bohužel jako prediktor extraprostatického karcinomu neúčinný [39].

V roce 1990 poukázal Babaian jako první na význam sérové hladiny PSA ve vztahu k objemu prostaty a zavedl termín PSA denzita [40]. PSA denzita (PSAD) je poměrem hodnoty celkového PSA (ng/ml) a objemu prostaty (cm<sup>3</sup>). Zatímco použití parametru PSAD jako markeru karcinomu prostaty bylo spíše zklamáním [38], zajímavým zjištěním je, že v několika studiích PSAD je statisticky signifikantním prediktorem extraprostatického rozsahu karcinomu prostaty [39, 41, 42]. Stejně jako v případě PSA, tak i v případě PSAD můžeme shrnout, že její izolované užití při stanovení lokálního rozsahu nádoru prostaty může vést k častým nepřesnostem, které mohou významně ovlivnit další terapeutický postup a tím i osud pacientů. Z uvedeného důvodu lze doporučit jejich užití v kombinaci s dalšími metodami, které tyto nepřesnosti korigují, zejména pak při použití validizovaných nomogramů (viz níže).

Další parametry jako PSA velocity či PSA-doubling time mají v předoperačním stanovení lokálního rozsahu onemocnění jen omezený význam právě vzhledem k omezenému časovému intervalu, který k diagnostice máme k dispozici. Dále je v současné době studována řada dalších molekulárních markerů i k účelu stanovení předoperačního stagingu, ale výsledky zatím nelze zcela uzavřít.

### **1.2.3. Biopsie prostaty a její využití při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty**



Přestože biopsie prostaty primárně slouží k diagnostice karcinomu prostaty, její výsledky se stále častěji používají i k předoperačnímu stanovení lokálního rozsahu karcinomu. V tzv. „PSA éře“ narůstá podíl pacientů v kategorii T1c. U těchto pacientů není tumor zjištělý ani palpačním vyšetřením, ani vyšetřením sonografickým či jinou zobrazovací metodou. Přesto nezanedbatelná část z těchto pacientů má lokálně pokročilý karcinom prostaty [43]. K jeho zjištění, při předpokladu určitého selhání výše zmíněných metod (DRE, TRUS atd.), navrhuje většina autorů použití parametrů, které nepřímo vypovídají o lokálním rozsahu onemocnění a které lze získat z výsledku bioptického vyšetření. Mezi tyto parametry patří Gleasonovo skóre či grading, dále pak různé parametry vycházející z podílu karcinomu prostaty v celkovém odebraném množství tkáně.

#### **1.2.3.1. Agresivita tumoru stanovená pomocí Gleasonova skóre**

Přestože Gleasonův grading byl vyvinut jako nástroj ke stanovení agresivity tumoru, v mnoha studiích multivariátní analýza ukázala, že Gleasonovo skóre či grading je rovněž statisticky signifikantním prediktorem přítomnosti lokálně pokročilého tumoru [44-46]. Přesto by však samostatné užití Gleasonova skóre k určení lokálního rozsahu karcinomu prostaty vedlo k řadě nepřesností. Proto je Gleasonovo skóre či grading spolu s PSA součástí naprosté většiny statistických nomogramů užívaných k předoperačnímu stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty (viz níže).

#### **1.2.3.2. Role kvantitativního stanovení karcinomu v biopsii prostaty**

Myšlenka predikce lokálního rozsahu karcinomu prostaty na základě výsledků biopsie prostaty vychází z faktu, že objem tumoru prostaty je významným ukazatelem biologického chování tohoto nádoru [47]. Bohužel, současné zobrazovací metody nejsou na tomto poli příliš úspěšné, proto je snahou najít další parametry, které by tyto nedostatky zobrazovacích metod dokázaly obejít. Z vyhodnocení multivariátních analýz jednotlivých souborů vyplývá, že statisticky signifikantními prediktory jsou následující parametry: počet pozitivních bioptických vzorků, procentuální zastoupení tumoru a délka tumoru (mm) v celkově zachycené tkáni, dále pak WHO grading a Gleasonovo skóre [48-54]. V následujících tabulkách jsou shrnuty studie, které vyhodnocují výsledky předpovědi extraprostatického rozsahu karcinomu prostaty na základě stanovení počtu či procentuálního poměru pozitivních bioptických válečků a podle procentuálního zastoupení v celkové délce odebrané tkáně.

Tabulka 2: Přehled studií vyhodnocujících výsledky předpovědí extraprostatického rozsahu karcinomu prostaty na základě stanovení počtu či procentuálního poměru pozitivních bioptických válečků. Upraveno dle Bertacciniho et al.[47].

<b>Citace</b>	<b>Počet pacientů ve studii</b>	<b>Komentář k závěrům studie</b>	<b>Počet nebo procento pozitivních bioptických válečků</b>	<b>Riziko EPE*</b>
[55]	102	4 a více pozitivních válečků je signifikantním prediktor ECE	2	33%
			3	38%
			4	77%
			5	100%
[56]	113	Nejlepším prediktorem EPE je Gleasonovo skóre a počet pozitivních biopsií	1	38%
			2	38%
			3	60%
			4 a více	75%
[48]	960	riziko EPE vzrůstá s procentem pozitivních biopsií	<34%	17%
			34-50%	32%
			>50	34%
[57]	222	Bioptický nález nekoreluje s nálezem EPE	-	
[52]	1265	Procentuální poměr bioptických válečků je statisticky signifikantním prediktorem EPE	NR	

EPE\* extraprostatický rozsah onemocnění

Tabulka 3: Přehled studií vyhodnocujících výsledky předpovědi extraprostatického rozsahu karcinomu prostaty na základě procentuálního zastoupení v celkové délce odebrané tkáně

<b>Citace</b>	<b>Počet pacientů ve studii</b>	<b>Komentář k závěrům studie</b>	<b>Počet nebo procento pozitivních bioptických válečků</b>	<b>Riziko EPE</b>
[58]	314	Percentuální poměr karcinomu v celkové délce odebrané tkáně a Gleasonovo skóre jsou nezávislé prediktory EPE	<10%	21%
			20-40%	24%
			50-60	49%
			>70	72%
[50]	62	Počet pozitivních válečků není prediktorem EPE	<10%	9%
		Maximální procentuální zastoupení tumoru v nejvíce zasažených válečcích je statistickým prediktorem EPE	>10%	36%
			>25%	38%
[49]	190	Percentuální poměr karcinomu v celkové délce odebrané tkáně je nejsilnějším prediktorem EPE	<34%	17%
			34-50%	32%
			>50	34%
[53]	135	Percentuální poměr karcinomu v biopsii je užitečným prediktorem patologického stagingu a objemu tumoru	-	

Je vhodné zdůraznit, že stejně jako v případě jiných prediktorů lokálně pokročilého karcinomu prostaty se i parametry získané z bioptického odběru nepoužívají samostatně, ale velmi často v kombinaci s dalšími parametry, jakými jsou PSA, Gleasonovo skóre atd. Procento pozitivních válečků a procentuální podíl karcinomu prostaty v celkové bioptické tkáni využívají také některé nomogramy k určení lokálního rozsahu karcinomu prostaty [59, 60] (viz níže).

#### **1.2.4. Statistické predikční modely a jejich využití při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty**

Do určité míry nedostatečné výsledky zobrazovacích metod užívaných při diagnostice a stagingu karcinomu prostaty vedly k masivnímu rozvoji statistických metod, které se využívají k predikci výskytu karcinomu prostaty, stanovení lokálního rozsahu, přítomnosti lymfatických a vzdálených metastáz i k předpovědi prognózy pacientů s rakovinou prostaty.

Zatímco dříve byl na tomto poli dominantní klinický úsudek jednotlivých lékařů, s nástupem medicíny založené na důkazech (EBM- evidence based medicine) je preferován přístup využívající predikční statistické modely, které zahrnují nomogramy, risk grouping (seskupování dle rizik), arteficiální neurální sítě (ANN- artificial neural network), pravděpodobnostní tabulky (jako nejznámější Partinovy tabulky) a CART (classification and regression tree) analýzy [61]. Ke stanovení lokálního rozsahu nádoru prostaty bylo navrženo několik statistických modelů, které vycházejí z vyhodnocení několika parametrů charakterizujících karcinom prostaty. Milníkem na tomto poli bylo vytvoření Partinových tabulek [46].

##### **1.2.4.1. Partinovy tabulky**

V roce 1993 Alan Partin poprvé publikoval svůj koncept vedoucí ke zlepšení predikce patologického stagingu karcinomu prostaty, což významně ovlivnilo další terapeutické algoritmy karcinomu prostaty. Vzhledem k tomu, že většina parametrů charakterizujících karcinom prostaty (PSA, výsledek DRE, Gleason skóre atd.) při samostatném použití velmi nepřesně predikuje přítomnost lokálně pokročilého karcinomu, vytvořením predikčních statistických tabulek kombinujících tyto faktory dosáhl zlepšení předpovědní hodnoty lokálního rozsahu nádoru prostaty se vztahem k indikaci další terapie. První verze

Partinových tabulek vycházela z vyhodnocení parametrů z patologického stagingu u 703 pacientů z Johns Hopkins University [46]. Následně došlo k aktualizaci tabulek publikované v roce 1997, kdy byla využita data od celkem 4133 pacientů ze 3 pracovišť: The Johns Hopkins Hospital (n=3116), Baylor College of Medicine (n=782) a University of Michigan School of Medicine (n=235). Výsledky těchto tabulek byly na stejném souboru ověřeny a byla stanovena predikční přesnost těchto tabulek (accuracy). Accuracy byla v případě predikce lokalizovaného karcinomu prostaty 67,3%, v případě izolované extrakapsulární penetrace karcinomu 59,6%, při předpovědi infiltrace semenných váčků 79,6% a pro případ přítomnosti metastáz v lymfatických uzlinách 82,9% [62]. Další aktualizaci Partin et al. publikovali v roce 2001 [63]. Data pro tuto aktualizaci vycházela z údajů získaných od 5079 mužů léčených radikální prostatektomií v letech 1994 až 2000 v Johns Hopkins Hospital. Poslední aktualizací Partinových tabulek vycházející z dat ze stejného pracoviště publikovali Makarov et al. [4]. Analyzovaná data, která autoři použili k vytvoření zatím poslední verze tabulek, byla čerpána z databáze obsahující údaje 5730 mužů léčených pro karcinom prostaty radikální prostatektomií na pracovišti Johns Hopkins Hospital v letech 2000 až 2005.

Obrázek 4: Příklad Partinových tabulek – poslední aktualizovaná verze z roku 2007 [4]

Nomograms predicting pathologic stage of prostate cancer according to clinical stage (TNM), PSA level, and Gleason score

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Biopsy Gleason Score			
		5–6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8–10
<b>Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated) (n = 4419)</b>					
0–2.5	Organ confined (n = 226)	93 (91–95)	82 (76–87)	73 (64–80)	77 (65–85)
	Extraprostatic extension (n = 19)	6 (5–8)	14 (10–18)	20 (14–28)	16 (11–24)
	Seminal vesicle (+) (n = 1)	0 (0–1)	2 (0–5)	2 (0–5)	3 (0–8)
	Lymph node (+) (n = 3)	0 (0–1)	2 (0–6)	4 (1–12)	3 (1–12)
2.6–4.0	Organ confined (n = 619)	88 (86–90)	72 (67–76)	61 (54–68)	66 (57–74)
	Extraprostatic extension (n = 92)	11 (10–13)	23 (19–27)	33 (27–39)	26 (19–34)
	Seminal vesicle (+) (n = 8)	1 (0–1)	4 (2–7)	5 (2–8)	7 (3–13)
	Lymph node (+) (n = 1)	0 (0–0)	1 (0–1)	1 (0–3)	1 (0–3)
4.1–6.0	Organ confined (n = 1266)	83 (81–85)	63 (59–67)	51 (45–56)	55 (46–64)
	Extraprostatic extension (n = 297)	16 (14–17)	30 (26–33)	40 (34–45)	32 (25–40)
	Seminal vesicle (+) (n = 37)	1 (1–1)	6 (4–8)	7 (4–10)	10 (6–15)
	Lymph node (+) (n = 12)	0 (0–0)	2 (1–3)	3 (1–6)	3 (1–6)
6.1–10.0	Organ confined (n = 989)	81 (79–83)	59 (54–64)	47 (41–53)	51 (41–59)
	Extraprostatic extension (n = 281)	18 (16–19)	32 (27–36)	42 (36–47)	34 (26–42)
	Seminal vesicle (+) (n = 36)	1 (1–2)	8 (6–11)	8 (5–12)	12 (8–19)
	Lymph node (+) (n = 5)	0 (0–0)	1 (1–3)	3 (1–5)	3 (1–5)
>10.0	Organ confined (n = 324)	70 (66–74)	42 (37–48)	30 (25–36)	34 (26–42)
	Extraprostatic extension (n = 165)	27 (23–30)	40 (35–45)	48 (40–55)	39 (31–48)
	Seminal vesicle (+) (n = 25)	2 (2–3)	12 (8–16)	11 (7–17)	17 (10–25)
	Lymph node (+) (n = 13)	1 (0–1)	6 (3–9)	10 (5–17)	9 (4–17)

Partinovy tabulky jsou však kritizovány pro relativně malou přesnost zejména při diagnostice izolované extrakapsulární penetrace tumoru, která je nižší než 60% [10]. Další jejich uváděnou nevýhodou je absence stranové specificity, která brání jejich užití při indikaci jednostranné nervy šetřící radikální prostatektomie [61].

#### 1.2.4.2. Další predikční nomogramy užívané ke stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty

Vedle Partinových tabulek existuje řada dalších statistických nástrojů (např. Kattanovy nomogramy), z nichž však pouze část lze použít k předoperačnímu stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty (viz níže). Graefen et al. [60] vytvořili nomogram, resp. regresní

model s větvící se strukturou (tree structured regression model for predicting ECE) z dat skupiny 278 pacientů. Oproti Partinovým tabulkám je nomogram stranově specifický. Ke vstupním hodnotám (PSA, vyšetření DRE a Glesonovo skóre) byl přidán ještě údaj o počtu pozitivních válečků z transrektální sonograficky kontrolované biopsie prostaty. Podle tohoto predikčního modelu byl následně vytvořen další predikční nomogram z dat 1184 pacientů. Ověření tohoto modelu ukázalo predikční přesnost modelu (accuracy) 70% [59]. Tento predikční nomogram lze využívat on-line na internetové adrese [www.nomogram.org](http://www.nomogram.org).

Obrázek 5: Kalkulátor rizika extrakapsulárního rozsahu onemocnění, který lze najít na adrese [www.nomogram.org](http://www.nomogram.org) a který vychází z práce Steubera et al. [59]

Before Diagnosis **Before Treatment I** Before Treatment II After Surgery After PSA Relapse Hormone failure Print

To predict the probability of prostate cancer spread beyond the capsule of the prostate.  
Please ensure that you enter side-specific information regarding clinical stage, biopsy Gleason sum, percentage

? PSA

? Clinical Stage

? Bx. Gleason sum

? % + Cores

? % Cancer

Back

Find out more

Result

**The probability of having SIDE-SPECIFIC**  
extra capsular extension is:

**30.5%\***

**\* Please note that the predictions are made in**

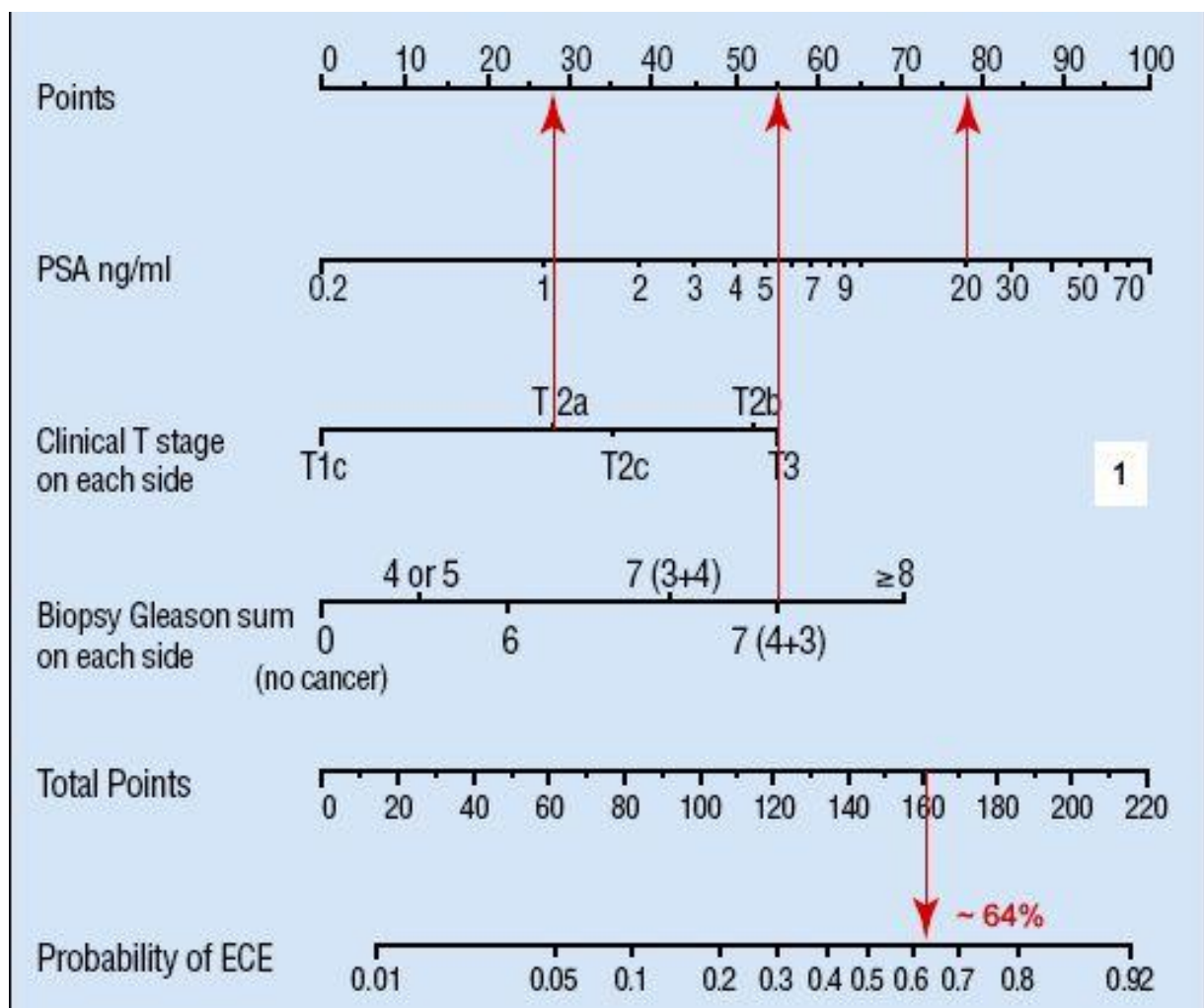
Please discuss this probability with your physician.  
This percentage needs to be interpreted in the context  
of your age, general health and several other  
considerations.

If you want to find out more?

**Reference:**  
Steuber T. et al. Validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular  
extension at radical prostatectomy. J Urol 2006;175:939-44

Podobně Ohoří et al. [64] vyvinuli nomogram ke stanovení rizika extrakapsulární penetrace tumoru (ECE). Data vycházela z údajů získaných ze souboru 763 pacientů. Rovněž tento nomogram je stranově specifický. Při ověření přesnosti predikce ve skupině 1184 mužů z jiného pracoviště dosáhl accuracy 84% [59].

Obrázek 6: Stranově specifický nomogram k předpovědi rizika extrakapsulárního rozsahu karcinomu prostaty [64]



Gilland et al. [65] vyhodnotili údaje, které získali z epidemiologických databází z 6 amerických regionů. Celkem hodnotili parametry týkající se 3826 mužů léčených pro karcinom prostaty radikální prostatektomií v menších nemocnicích (community centers) v USA. U 47% pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii, byl prokázán



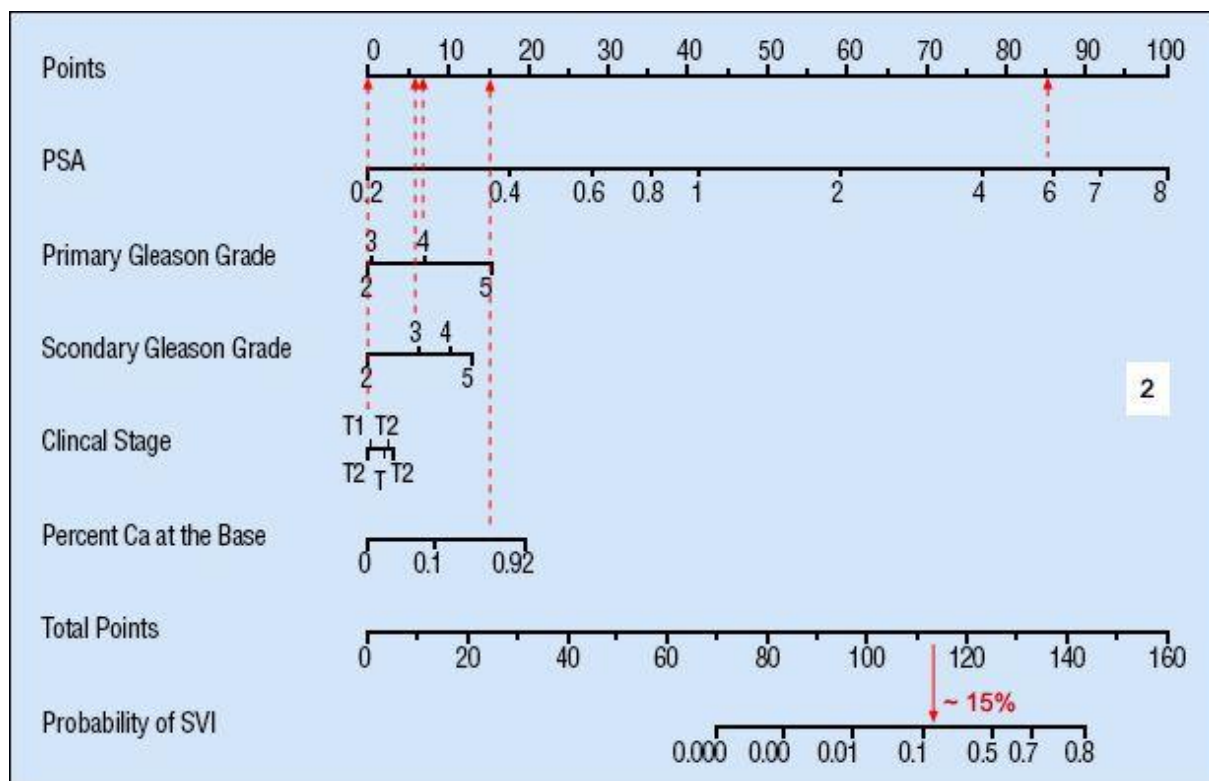
extraprostatický rozsah onemocnění. Autoři následně vytvořili pravděpodobnostní grafy k určení rizika ECE, které jsou podle jejich závěrů více realistické než predikční nomogramy vytvořené v klinických centrech.

Gamito et al. [66] vyhodnotili možnosti arteficiálních neurálních sítí (ANN- arteficial neural network) při stagingu karcinomu prostaty. Na základě vyhodnocení parametrů získaných ze skupiny 4133 pacientů dosáhli pomocí ANN pozitivní prediktivní hodnoty 84% při stanovení kapsulární penetrace karcinomu prostaty. Obdobným způsobem dále hodnotili riziko pánevních lymfatických metastáz.

Bostwick et al. analyzovali skupinu 314 pacientů a identifikovali statisticky významné prediktory nálezu perforace kapsuly karcinomem prostaty v preparátu získaném radikální prostatektomií. Těmito prediktory v jejich studii bylo PSA, Gleasonovo skóre a procentuální zastoupení karcinomu prostaty v biopsických válečkách. Z těchto parametrů pak vytvořili predikční grafy k určení rizika kapsulární penetrace karcinomu prostaty a invaze semenných váčků [58].

Koh et al. [67] vytvořili obdobný nomogram ke stanovení rizika invaze semenných váčků (SVI) jako Ohori et al. [64]. K informacím vycházejícím ze stejné skupiny 763 pacientů, které byly využity k predikci ECE v práci Ohoriho et al. [64] (PSA, výsledek DRE a Gleason skóre), Koh et al. [67] přidali ještě informaci o procentuálním zastoupení tumoru ve vzorcích z oblasti baze prostaty, kterou získali měřením délky jednotlivých válečků z oblasti baze a měřením délky části zasazené tumorem. Při interní validizaci (ověření přesnosti na stejné skupině pacientů) dosáhli predikční přesnosti 84%.

Obrázek 7: Stranově specifický nomogram ke stanovení rizika invaze semenných váčků (SVI) [67]



Gallina et al. [68] použili obdobný koncept pro vytvoření nomogramu z vlastních dat získaných ze skupiny 666 evropských mužů. Následně v prospektivní studii u 222 mužů porovnali přesnost predikce SVI pomocí vlastního nomogramu [68], nomogramu vytvořeného Kohem et al. [67] a Partinových tabulek z roku 2001 [63]. Accuracy Gallinaova nomogramu, Kohova nomogramu a Partinových tabulek byla 79%, 78% a 76%. Kalkulátor rizika SVI lze nalézt na internetové adrese [www.nomogram.org](http://www.nomogram.org).

Pisansky et al. [69] vytvořili pravděpodobnostní grafy k predikci SVI na základě vyhodnocení 2953 pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii v letech 1988-1993. Parametry k určení rizika SVI byly PSA, klinický staging a Gleasonovo skóre.

Baccala et al. [70] vyhodnotili parametry získané ze 3 pracovišť od celkem 6454 pacientů léčených radikální prostatektomií. Na základě výsledků multivariátní analýzy vytvořili Coxovou lineární regresí nomogram predikce SVI, kde vstupními proměnnými jsou věk pacienta, hodnota PSA, Gleasonova skóre a klinické stadium- T kategorie.

Pouze některé nomogramy byly ověřeny na jiných skupinách pacientů, než ze kterých byla získána data k jejich vzniku [61]. Jistou nevýhodou právě proto je diskutabilní aplikovatelnost na jiné skupiny pacientů, které se mohou lišit epidemiologickou skladbou, rozdílnou charakteristikou nádorů atd. [71].

Téměř všechny nomogramy vycházejí ze zjištění lokálního rozsahu onemocnění palpačním vyšetřením prostaty. Je tedy zřejmé, že kombinací s moderními zobrazovacími metodami (některé modifikace TRUS, MRI atd.) mohou vést k dalšímu zlepšení diagnostiky předoperačního rozsahu karcinomu prostaty [72].

### **1.2.5. Zobrazovací metody a jejich využití při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty**

Mezi zobrazovací metody, u kterých je v literatuře popsáno a vyhodnoceno využití při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty, patří počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI), ultrasonografie a některé další moderní varianty tohoto vyšetření (harmonické zobrazení, 3D zobrazení, dopplerovské mapování atd.), které se snaží překonat některé základní nedostatky ultrasonografie.

#### **1.2.5.1. CT**

Přínos CT vyšetření při stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty byl zkoumán již od 70. let minulého století. Již v roce 1979 Price et al. [73] vyjádřili domněnku, že CT vyšetření má pro stanovení lokálního rozsahu u pacientů s diagnostikovaným tumorem jen omezený přínos.

Salo et al. [74] porovnali přínos TRUS a CT ke stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty před plánovanou radikální prostatektomií a zjistili jen omezený přínos CT vyšetření oproti transrektální sonografii.

Platt et al. [75] zkoumali možnosti stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty před radikální prostatektomií pomocí CT vyšetření. Senzitivita stanovení ECE byla 50%, specificita 75% a accuracy 67%.

Engeler et al. [76] zjistili, že přesnost CT vyšetření (accuracy) při stanovení šíření tumoru prostaty přes prostatickou kapsulu byla 24%, při diagnostice invaze semenných váčků byla 69% a při diagnostice metastáz v pánevních uzlinách 72%. Autoři studii uzavírají

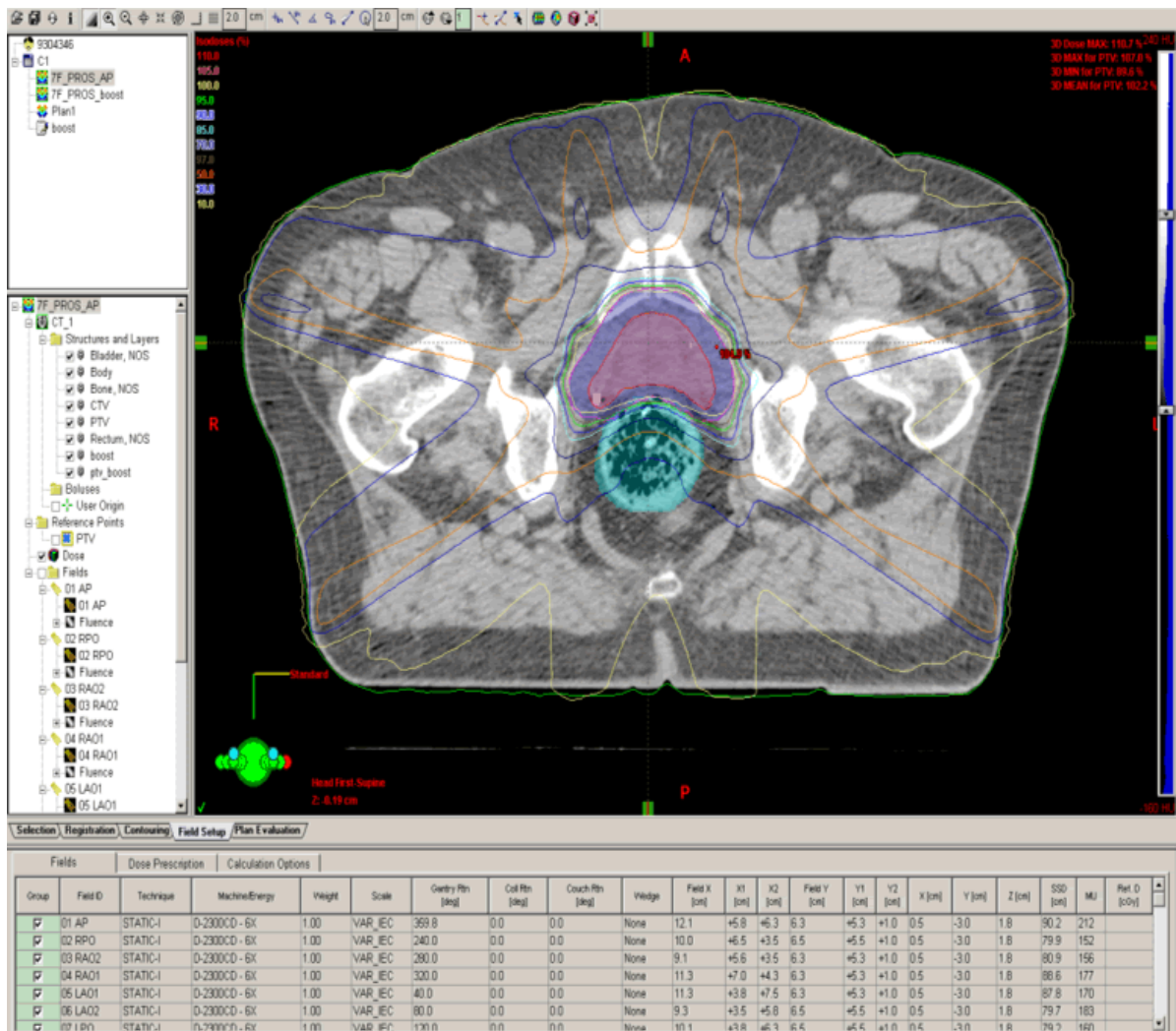
konstatováním, že pro stanovení lokálního rozsahu onemocnění je CT vyšetření nevhodné a je nutné hledat lépe fungující alternativy tohoto vyšetření.

Avšak modernější CT přístroje lepší výsledky v diagnostice lokálního rozsahu tumoru prostaty nepřinesly.

Kombinace PET vyšetření (pozitronová emisní tomografie) a CT vyšetření je diskutována u metastatického karcinomu prostaty. Přes omezenou utilizaci flouro-deoxyglukózy (FDG) nádorovými buňkami karcinomu prostaty se zdá, že přínosem by mohlo být užití této metody u pacientů s podezřením na viscerální metastázy karcinomu prostaty s relativně nízkým PSA [77].

Od začátku 90. let se však CT vyšetření ke stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty prakticky nepoužívá, s výjimkou stagingu metastáz v pánevních uzlinách u pokročilých tumorů či tumorů s vysokým rizikem jejich existence (vysoké PSA a Gleasonovo skóre). CT vyšetření tak v dnešní době hraje významnou roli především při plánování radioterapie lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

Obrázek 8: Využití CT vyšetření při plánování radioterapie karcinomu prostaty.



### 1.2.5.2. MRI

Zobrazení prostaty nukleární magnetickou rezonancí (MRI - magnetic resonance imaging) bylo popsáno záhy po rozšíření této vyšetřovací metody v 80. letech [78, 79]. Brzy se však ukázalo, že celotělové MRI je z hlediska detailního rozlišení prostatické žlázy a periprostatických tkání nedostatečné [80] a průkaz šíření tumoru přes prostatickou kapsulu či invaze semenných váčků není pomocí celotělového MRI spolehlivě možný [81-83]. Správného výsledku stanovení rozsahu tumoru u klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty bylo pomocí celotělového MRI dosaženo jen v 57% případů [84].

Zavedení vyšetření karcinomu prostaty pomocí endorektální MRI vedlo k dramatickému zlepšení diagnostických výsledků [85-90]. Diagnostická přesnost vyšetření (accuracy) se zvýšila na 82-88% [91-93]. Při vyšetření pomocí endorektální MRI je za normálního stavu v T1-vážených obrazech prostata homogenní se střední intenzitou signálu. V tomto zobrazení není možné rozlišit zonální anatomickou strukturu dle McNeala [94, 95], naopak v T2-vážených obrazech je tranzitorní a periferní zóna dobře rozlišitelná [85]. Tranzitorní zóna se v T2-vážených obrazech zobrazuje jako oblast s nižší intenzitou signálu ve srovnání s periferní zónou, která je hypersignální a je ohraničená tenkým hyposignálním okrajem tvořeným prostatickou kapsulou. Vyšetření je možné hodnotit v sagitálních i transverzálních rovinách. V T1-vážených obrazech se zobrazují neuro-vaskulární svazky jako hyposignální struktury ohraničené okolní hypersignální periprostatickou tukovou tkání. Ložisko karcinomu prostaty se zobrazuje v T2-vážených obrazech jako hyposignální ložisko v oblasti hypersignální periferní zóny prostaty.

Obrázek 9: Malé ložisko karcinomu prostaty (označené šipkou) v T2-váženém obraze získaném endorektální MRI



Tento obraz je, bohužel, málo specifický a vyskytuje se rovněž v případech chronické prostatitidy a postbioptického hemoragického ložiska [85]. Spolehlivé rozlišení karcinomu

v oblasti tranzitorní zóny je ještě daleko obtížnější zejména pro častou přítomnost nodulární benigní hyperplázie prostaty v této oblasti. Z jednotlivých studií zabývajících se detekcí a lokalizací karcinomu uvnitř prostaty vyplývá, že největším nedostatkem MRI je nízká specifická vyšetření. Senzitivita zobrazení karcinomu prostaty v periferní zóně se pohybuje mezi 37-96% a závisí na kritériích definujících přítomnost karcinomu prostaty [96].

Zatímco MRI je metodou zobrazující strukturu tkáně, novým přístupem k diagnostice karcinomu prostaty je využití metod kombinujících informaci morfoloickou a funkční, která mapuje abnormální metabolismus nádorových buněk. K těmto metodám patří MRSI (magnetic resonance spectroscopic imaging), která neinvazivním způsobem detekuje molekulární markery obsahující metabolity cholinu, polyaminů a citrátů a kombinuje je s morfoloickým obrazem získaným pomocí MRI [97]. Tímto způsobem dochází ke zvýšení specifické vyšetření při zachování jeho senzitivity. K dalším metodám zvyšujícím specifickou vyšetření patří DCE (dynamic contrast enhanced imaging) a DTI (diffusion tensor imaging)

Na rozdíl od diagnostiky přítomnosti karcinomu prostaty při diagnostice extrakapsulárního šíření tumoru (ECE) prostaty či invaze semenných váčků (SVI) je „konvenční“ endorektální MRI zatíženo nízkou senzitivitou. Vyšetření se v těchto případech provádí u pacientů s již biopsicky prokázaným karcinomem prostaty k posouzení lokálního rozsahu onemocnění. Rovněž v těchto případech narážíme na fakt, že jasná kritéria rozlišení kategorie T2 a T3 nejsou jasně stanovena a v jednotlivých studiích se často významně liší. Na stanovených kritériích rozlišení lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty závisí i publikované výsledky.

Hricak et al. [98] a Presti et al. [99] definovali ECE jako obraz endorektální MRI zachycující nepravidelné vyklenutí prostatické kapsuly, deformovanou konturu prostaty nebo porušení kapsuly v místě přímého kontaktu s tumorem v T2-vážených obrazech. SVI definovali jako nález nízké intenzity signálu v oblasti semenných váčků při přímém přesahu tumoru prostaty v této oblasti nebo šíření tumoru prostaty podél ductus ejaculatorius, které se projeví nezobrazením těchto struktur v patřičných řezech. Při takto definovaných kritériích dosáhli senzitivity, specifické vyšetření a přesnosti vyšetření 54%, 83% a 62,5%.

Yu et al.[100] definovali lokálně pokročilý karcinom prostaty T3 jako tumor, který je v širokém kontaktu s kapsulou nebo který vyklenuje hladký povrch kapsuly či vytváří nepravidelné vyklenutí kapsuly, popřípadě obliteruje rekto-prostatický úhel či vytváří

asymetrii v oblasti neuro-vaskulárních svazků. Při takto definovaných kritériích dosáhl specificity 95%, ale senzitivity pouze 30%.

Horiguchi et al. [41] ve své studii prokázali, že výsledek endorektálního MRI je signifikantním prediktorem extrakapsulárního šíření karcinomu prostaty. Senzitivita, specificita a přesnost vyšetření (accuracy) endorektální MRI byla v jejich studii 39,4%, 89,4% a 72,8%. Kritériem rozlišení kategorie T2 a T3 byla délka kontaktu tumoru s kapsulou. Pokud byl tumor v kontaktu s kapsulou v délce větší než 1cm, pak nález hodnotili jako T3, při kontaktu menším než 1cm jej hodnotili jako T2.

Cornud et al. [101] definovali kritéria extraprostatického rozsahu nádoru prostaty jako nález nepravidelného vyklenutí prostaty spojeného s přerušením intenzity signálu prostatické kapsuly anebo infiltrace periprostatické tukové tkáně. Znamky infiltrace periprostatické tukové tkáně pak definovali jako nález intenzity signálu odpovídající velikosti signálu tumoru prostaty v oblasti periprostatického tuku nebo obliterace rekto-prostatického úhlu anebo asymetrie neuro-vaskulárních svazků. Při takto definovaných kritériích ECE dosáhli senzitivity 40%, specificity 95% a přesnosti vyšetření (accuracy) 76%.

Endorektální MRI tak zejména pro nízkou senzitivitu nespĺňuje požadavky kladené na metody určené k předoperační diagnostice lokálního rozsahu onemocnění. V kombinaci s dalšími metodami předoperačního stanovení lokálního rozsahu nádorového onemocnění prostaty však signifikantně zlepšuje celkový výsledek diagnostického algoritmu, který obvykle stojí na základech stanovení lokálního rozsahu nádoru pomocí nomogramů vycházejících z charakteristiky tumoru získaného z bioptických vzorků a z předoperačního PSA [72].

Zřetelnou nevýhodou endorektálního MRI je cena a dostupnost vyšetření. V České republice není toto vyšetření v současné době vůbec dostupné.

### **1.2.5.3. Ultrazvukové metody**

Srovnání transabdominálního a transrektálního ultrazvukového vyšetření vyznívá jasně ve prospěch transrektálního přístupu. Transabdominální přístup se v současnosti ke stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty nepoužívá.



### 1.2.3.3.1. Transrektální sonografie

Transrektální sonografie (TRUS) je nejčastěji používanou zobrazovací metodou ke stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty. Přestože dominantní rolí transrektální sonografie je její úloha při diagnostice karcinomu prostaty a při biopsii prostaty, je tato metoda rovněž používána k předoperačnímu stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty.

Transrektální sonografií v závislosti na typu použité ultrazvukové sondy lze získat obrazy v transverzální, sagitální a koronární rovině a při použití sondy s více krystaly i ve dvou rovinách zároveň. Podle zonální anatomie McNeala 70% karcinomu prostaty vyrůstá z periferní zóny, zatímco z tranzitorní zóny vyrůstá cca 20-30% karcinomů prostaty. Transrektální sonografie celkem dobře rozlišuje tranzitorní a periferní zónu. Zatímco periferní zóna je obvykle homogenní echogenity, tranzitorní zóna vzhledem k častému výskytu benigní hyperplázie prostaty u cílové skupiny mužů vyšetřovaných pro karcinom prostaty je hůře přehledná a zobrazení tumoru v oblasti tranzitorní zóny pomocí TRUS je tak přinejmenším diskutabilní.

Obrázek 10: Normální obraz prostaty při transrektální sonografii s patrnou tranzitorní a periferní zónou. Transverzální řez.



Typickým obrazem karcinomu prostaty vyrůstajícího z periferní zóny je nález hypoechogenního ložiska v této oblasti [102]. Větší tumory pak mohou mít nehomogenní echogenitu s místy, která jsou hyperechogenní [103].

Obrázek 11: Drobné hypoechogenní ložisko karcinomu prostaty v levém laloku v periferní zóně. Transverzální řez.

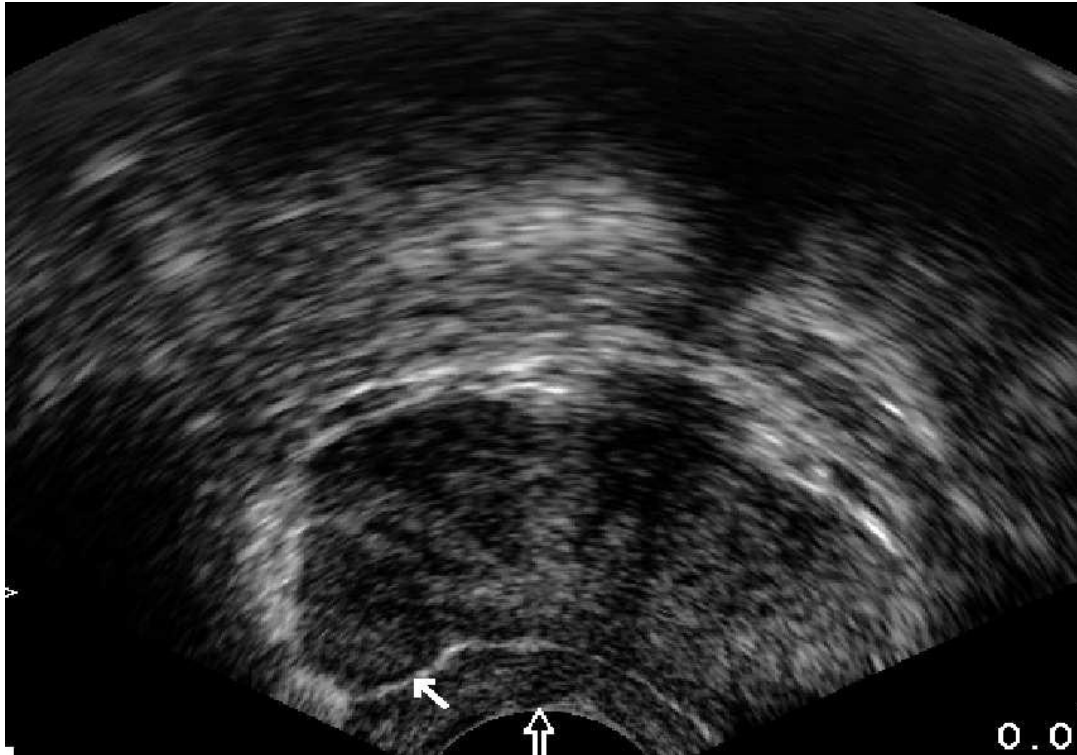


Tento obraz však nacházíme pouze u 60% tumorů. Téměř 40% karcinomů prostaty indikovaných k radikální prostatektomii je isoechogenních a při transrektální sonografii nejsou vůbec patrné [104].

Výsledky předoperačního stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty jsou do značné míry závislé na kritériích, která si autoři v jednotlivých studiích určili jako kritéria extrakapsulárního rozsahu karcinomu a invaze semenných váčků. Ve většině studií je karcinom prostaty hodnocen jako tumor přesahující prostatu v případě nálezů hypoechogenního či anizoechogenního ložiska zřetelně přesahujícího konturu prostaty či

narušujícího její symetrický obraz. Invaze semenných váčků je pak obvykle definována jako viditelný tumor zasahující do oblasti jejich odstupu či zřetelně patrný tumor v jejich oblasti.

Obrázek 12: Karcinom prostaty narušující symetrii kontury prostaty, hodnocený jako karcinom s extrakapsulárním růstem. Transverzální řez.



V roce 1987 Salo et al. [74] publikovali výsledky srovnání předoperačního stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty a histologického vyšetření preparátu z radikální prostatektomie u 36 mužů. V tomto souboru dosáhli senzitivity 86%, specificity 94% a accuracy 94%. Bohužel, následující studie již těchto výsledků nedosáhly. Bates et al. při stanovení extrakapsulárního rozsahu karcinomu prostaty (ECE) dosáhli senzitivity 23% a specificity 86% [105]. Presti et al. dosáhli při určení ECE u 56 pacientů senzitivity 37% a specificity 87% [99].

Ukimura et al. [106] stanovili při vyšetření TRUS jako kritérium ECE kontakt hypoechogenního tumoru a fibromuskulární kapsuly prostaty v délce 23 mm. Při tomto

kritériu dosáhli senzitivity, specificity a accuracy 65%, 88% a 77% oproti 30%, 88% a 60% při užití „konvenčních“ výše popsanych kritérií.

Podle prospektivní multicentrické studie Smitha et al. [104] (celkem 386 pacientů) není transrektální sonografie při stanovení lokálního rozsahu tumoru prostaty přínosnější než palpační vyšetření prostaty. Naopak jiní autoři prokázali lepší výsledky TRUS než DRE při stagingu karcinomu prostaty [107, 108].

Augustin et al. [13] vyhodnotili výsledky vyšetření TRUS a DRE u 1670 pacientů, které porovnali s výsledkem stanovení lokálního rozsahu tumoru vyhodnoceného na základě vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií, a zjistili, že tumory prostaty, které nebyly palpačně hmatné, ani nebyly patrné při transrektální sonografii (kategorie cT1c), byly při patologickém vyšetření menší a měly příznivější biologické vlastnosti než tumory, které nebyly hmatné, ale byly patrné při TRUS (cT2). Rozdíl mezi těmito tumory však nebyl tak velký jako mezi tumorem nehmatným a viditelným při TRUS (kategorie cT2) a hmatným tumorem (také kategorie cT2). Autoři tak studii uzavírají konstatováním, že z hlediska vyhodnocení rozsahu tumoru a jeho prognózy je nevhodné tumory, které jsou nehmatné, ale viditelné při TRUS, označovat kategorií cT2.

Vzhledem k nízké senzitivitě je samostatná transrektální sonografie ke stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty nedostatečná [109]. Podle některých autorů nedokáže odhalit až 60% tumorů s extraprostatickým rozsahem onemocnění [110]. Většina autorů tak TRUS jako samostatné vyšetření k předoperačnímu stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty navrhuje [5].

Ke zlepšení přesnosti transrektální sonografie bylo navrženo několik další modifikací, které jsou předmětem dalších podkapitol.

#### **1.2.3.3.2. Harmonické zobrazení**

Harmonické zobrazení je modifikací B-modu, které by mělo vést k dokonalejšímu zobrazení a k lepším výsledkům zobrazení prostaty pomocí transrektální sonografie. Při této technice je základní i harmonická část ultrazvukového signálu uložena v digitální podobě, následně ultrazvukový systém pomocí filtru odstraní základní signál a harmonická část odražená tkání je sloučena do harmonického širokopásmového signálu [103, 111]. Loch et al.

[103] porovnali konvenční transrektální sonografii a harmonické zobrazení u 51 pacientů před radikální prostatektomií. Pomocí harmonického zobrazení byli schopni detekovat 40 ze 47 tumorů jasně patrných při patologickém vyšetření, konvenční TRUS detekoval 31 tumorů. U tumorů detekovaných oběma metodami mělo harmonické zobrazení vyšší přesnost odhadu skutečné velikosti tumoru. Studie zabývající se použitím harmonického zobrazení při předoperačním stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty nejsou zatím k dispozici, rovněž tak nejsou studii ověřená kritéria rozlišující kategorii cT2 a cT3 při tomto zobrazení.

#### **1.2.3.3.3. Trojrozměrné rekonstrukce**

Trojrozměrné rekonstrukce (3D) jsou využívány u všech variant ultrazvukových vyšetření. U některých přístrojů je v dnešní době možné získávat trojrozměrné rekonstrukce v reálném čase, protože krystal ultrazvukové sondy v pravidelných intervalech vějířovitě skenuje prohlíženou oblast. To dává možnost prohlížet trojrozměrný obraz přímo během vyšetření. Rozšířenější variantou je však sejmutí obrazů, které jsou následně počítačově zpracovány s vytvořením 3D obrazu vyšetřovaného orgánu. Jistou výhodou může být kratší doba invazivní části vyšetření, neboť vyhodnocení nasnímaných obrazů je již možné provést po odstranění transrektální sondy. Zkrácení doby zavedení transrektální sondy pacienti vnímají velmi pozitivně. Mezi další výhody 3D zobrazení patří možnost detailního prohlížení nalezeného ložiska ve více řezech současně. Trojrozměrná rekonstrukce rovněž vede k nižší interpersonální variabilitě vyhodnocení transrektální sonografie [112], která jinak stejně jako DRE trpí významnou subjektivitou a interpersonálními rozdíly ve vyhodnocení.

Sedelaar et al. [113] vyhodnotili soubor 50 pacientů vyšetřených pomocí 2D a 3D TRUS před radikální prostatektomií a nezjistili klinicky signifikantní zlepšení stanovení lokálního rozsahu tumoru pomocí 3D-TRUS oproti 2D-TRUS.

Naopak Garg et al. [114] zjistili v souboru 36 pacientů s karcinomem prostaty před radikální prostatektomií zlepšení accuracy o 22% při použití 3D rekonstrukce obrazů získaných při transrektální sonografii.

Přestože jasný přínos 3D rekonstrukcí nelze v literatuře jednoznačně doložit, většina autorů se shoduje, že 3D rekonstrukce přináší výše zmíněné výhody. Nevýhodou je naopak

vyšší cena vyšetření a někdy i celková časová náročnost vyšetření. Vzhledem k jasnému záznamu vyšetření a jeho jednoznačné reprodukovatelnosti je významně eliminována interpersonální variabilita vyhodnocení. Vyšetření je tak řazeno mezi metody stagingu vhodné k užití ve velkých multicentrických studiích [115]. Naopak neoddiskutovatelným faktem zůstává, že k zobrazení isoechogenních tumorů, kterých je cca 40%, 3D rekonstrukce obrazů získaných v B-modu nemůže přispět.

#### **1.2.3.3.4. Dopplerovské vyšetření**

Dopplerovské vyšetření využívá tzv. Dopplerova efektu (změna frekvence zvukového signálu odraženého od pohybujícího se cíle) k zobrazení krevních toků v lidském těle. Pomocí dopplerovského vyšetření tak dokážeme rozlišit místa s rozdílným prokrvením. Bigler et al. [116] poprvé popsali signifikantní zvýšení mikrovaskulární denzity v tkáni karcinomu prostaty ve srovnání s tkání benigní hyperplázie prostaty. Podle patologicko-anatomických vyšetření je mikrovaskulární denzita karcinomu prostaty prognostickým faktorem biologického chování karcinomu prostaty [117, 118]. Podle Nakanouchiho et al. [119] je power dopplerovská sonografie indikátorem mikrovaskulární denzity u karcinomu prostaty. Otázkou zůstává, zda dopplerovské vyšetření díky zachycení zvýšené mikrovaskulární denzity dokáže rozlišit tkáň tumoru od tkáně nenádorové a přispět tak ke zlepšení diagnostiky a stagingu karcinomu prostaty.

K diagnostice a stagingu karcinomu prostaty je z dopplerovských vyšetření používáno barevné dopplerovské vyšetření (CDU- Color Doppler Ultrasound) a power dopplerovská sonografie (PDS). Vyšetření PDS oproti CDU využívá větší citlivosti na zobrazení pomalých toků při absenci orientace a toku a nižší závislosti na úhlu vysílaného signálu vůči krevnímu toku. Předpokládá se větší citlivost PDS ve srovnání s CDU. Halpern a Strup [120] však tento fakt ve své studii neprokázali. Vzhledem k tomu, že další studie srovnávající obě metody u stejné skupiny pacientů nebyly provedeny, nelze výhody PDS jednoznačně klinicky doložit. Zvýšená citlivost při zachycení pomalých toků může být poněkud paradoxně i největší nevýhodou PDS, neboť se tím tato metoda stává dosti náchylnou ke vzniku artefaktů vzniklých pohybem transrektální sondy.

Maximum krevního průtoku v normální prostatě je typicky přítomno v periuretrální oblasti. Cévy vstupují v oblasti baze a odstupují semenných váčků. Další oblastí se zvýšenou

vaskularizací je perikapsulární oblast, kde je cévní zásobení z cév z neuro-vaskulárních svazků vedoucích postero-laterálně od prostaty. Některé cévy probíhají v oblasti chirurgické kapsuly mezi tranzitorní a periferní zónou. V ostatních částech prostaty je až na spojky mezi výše popsanými cévami krevní průtok spíše ojedinělý [102, 121]. Nádory prostaty jsou v typickém případě hypervaskulární ložiska. Mezi další znaky nádoru v dopplerovském obraze uváděné v literatuře patří asymetrická vaskularizace a v případě avaskulárních tumorů, nepřímé známky popisované jako útlak okolních vaskulárních struktur, zejména pak perikapsulární vaskularizace [121, 122].

Většina prací se věnuje roli CDU a PDS při diagnostice karcinomu prostaty, jen několik se věnuje úloze dopplerovského vyšetření při stagingu karcinomu prostaty.

Cornud et al. [123] vyšetřili 94 pacientů s negativním palpačním vyšetřením před radikální prostatektomií pomocí MRI a CDU/TRUS a zjistili, že tumory viditelné při TRUS mají riziko výskytu pT3 37,5% a tumory, které nejsou patrné při TRUS, mají riziko výskytu pT3 11%. Viditelné tumory při TRUS byly v 88% rovněž hypervaskulární dle dopplerovského vyšetření. Podle Cornuda et al. [123] již k údajům z TRUS color dopplerovské vyšetření přidává jen minimum informací o riziku extraprostatického rozsahu onemocnění.

Sauvain et al. [122, 124] se jako jediní věnují určením jasně definovaných kritérií extrakapsulárního rozsahu karcinomu prostaty (ECE). Ve své studii rozdělují vzhled nádorových ložisek zobrazených pomocí PDS s trojrozměrnou rekonstrukcí do 3 skupin. Typ A je definován jako hypoechogenní ložisko s cévami normálního vzhledu, ale ve zvýšeném počtu ve srovnání s protilehlou stranou projevující se jako vaskulární asymetrie. Za periferními cévami je pravidelný hypoechogenní hypovaskulární lem. Typ B je definován jako hypoechogenní ložisko s hypertrofií pedikulárních cév a zmnoženými a anomálními cévami uvnitř ložiska. Kapsula je avaskulární, ale na některých místech ztenčená. Nejsou přítomny cévní spojky mezi extraprostatickými cévami a cévami uvnitř ložiska. Typ C je definován jako hypoechogenní ložisko s bohatou a abnormální hypervaskularizací a občasným nálezem anastomóz s ostatními intraparenchymálními cévami. Zadní periferní lem není přítomen a nádorové cévy procházejí prostatickou kapsulou a vydávají přímé anastomózy k periprostatickým cévám. Tato kritéria aplikovali prospektivně při vyšetření 63 pacientů před radikální prostatektomií. Následným vyhodnocením preparátu z radikální

prostatektomie prokázali, že u typu A se vyskytovala ECE ve 12% případů, u typu B ve 44% a u typu C v 88% případů. Senzitivita, specificita a accuracy stanovení ECE pomocí PDS byla v této studii 59,3%, 94,4% a 79,3%.

Jiný přístup k diagnostice ECE zvolili ve své práci Kravchick et al. [125]. Autoři vycházejí z faktu, že zachycení perineurální invaze (PNI) při biopsii prostaty je signifikantním prediktorem ECE v definitivním preparátu získaném radikální prostatektomií. Odběrem periprostatické tkáně v oblasti neurovaskulárních svazků za pomoci jejich zobrazení dopplerovskou sonografií dokázali předpovědět PNI v 89%. Avšak pouze 29% pacientů s PNI mělo přítomno ECE v definitivním histologickém vyšetření preparátu z radikální prostatektomie. Autoři studii uzavírají konstatováním, že jediným signifikantním prediktorem kategorie pT3 v jejich studii byl prostatický specifický antigen.

Další možností zlepšení výsledků při stagingu karcinomu prostaty je aplikace kontrastní látky v průběhu transrektální sonografie. Kontrastní látka v současné době obsahuje opouzdřené mikrobublinky o velikosti 10 mikrometrů. Pouzdro mikrobublinek zajišťuje jejich stabilitu v oběhu na dobu několika minut. Pohyb mikrobublinek v krevním řečišti umožňuje zesílení dopplerovského a také harmonického signálu při vyšetření. K zesílení dochází přibližně během 20 sekund a trvá několik minut. Aplikace kontrastní látky v průběhu dopplerovského vyšetření zlepšuje senzitivitu detekce karcinomu prostaty [126]. Ani tato metoda však nebyla vyhodnocena na rozsáhlejších souborech ve vztahu k predikci extraprostatického růstu karcinomu prostaty.

## 2. Hypotézy a cíle práce

1. Pro diagnostiku lokálně pokročilého karcinomu prostaty power dopplerovskou sonografií s 3D rekonstrukcí (3D-PDS) lze nalézt jednoduchá, snadno reprodukovatelná kritéria.
2. Užití těchto kritérií v souboru vyšetřených pacientů umožňuje jejich vyhodnocení z hlediska možnosti predikce lokálně pokročilého karcinomu prostaty.
3. Identifikace statisticky signifikantních prediktorů lokálně pokročilého karcinomu prostaty umožňuje za předpokladu jejich vhodné kombinace ve formě nomogramu zlepšení diagnostiky lokálního rozsahu nádoru prostaty.



Cílem práce je určení kritérií definujících lokálně pokročilý karcinom prostaty v obrazu power dopplerovské sonografie s trojrozměrnou rekonstrukcí (3D-PDS) a vyhodnocení výsledků 3D-PDS při užití těchto kritérií. Dalším cílem je určení statisticky signifikantních prediktorů lokálně pokročilé karcinomu prostaty a vytvoření predikčních nomogramů zlepšujících stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty.

### **3. Materiál a metodika**

Nejprve byla stanovena kritéria 3D-PDS určující extrakapsulární rozsah nádoru prostaty (ECE) a invazi semenných váčků (SVI) (viz níže). Tato kritéria 3D-PDS spolu s dalšími vyšetřovacími metodami byla testována v následující prospektivní studii.

Prospektivní studie vyhodnocuje správnost předoperační diagnostiky lokálního rozsahu karcinomu prostaty ve srovnání s pooperačním vyhodnocením rozsahu tumoru v definitivním histologickém vyšetření preparátu, který byl získán radikální prostatektomií.

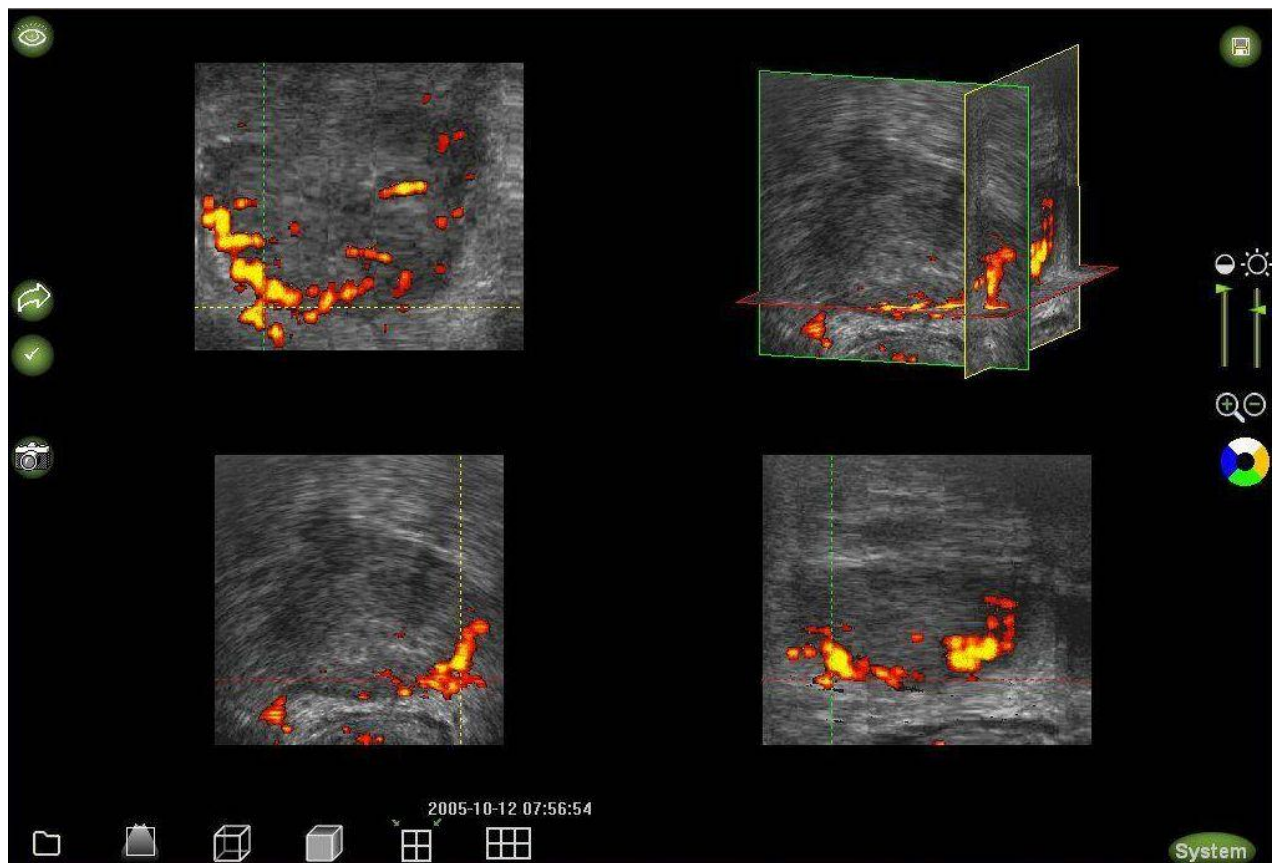
Do studie bylo zařazeno 146 pacientů s klinicky lokalizovaným karcinomem prostaty dle vyšetření per rectum a s PSA hodnotou nižší než 20 ng/ml, kteří následně podstoupili radikální prostatektomii. Průměrný věk pacientů v době operace byl 63,9 let (51-79 let), průměrná hodnota PSA byla 8,45 ng/ml (0,8-18,87 ng/ml), průměrná hodnota Gleasonova skóre byla 5. Průměrná velikost prostaty byla 36,6 ml (15-140 ml). Průměrná hodnota PSA denzity (PSAD), vypočtená jako poměr hodnoty PSA a objemu prostaty, který byl změřen při transrektální sonografii, byla 0,27.

Před provedením radikální prostatektomie bylo u každého pacienta provedeno vyšetření per rektum (DRE), vyšetření transrektální sonografií (TRUS) a vyšetření power doppler sonografií s 3D rekonstrukcí (3D-PDS). Vyšetření bylo provedeno ultrasonografickým přístrojem B-K Hawk. Obě sonografická vyšetření byla provedena pouze jedním vyšetřujícím (autorem práce). Aby vyšetřující lékař nebyl ovlivněn znalostí charakteristiky tumoru vyplývající z předchozích vyšetření provedených odesílajícím urologem, byla studie zaslepena a vyšetřující v době provedení vyšetření neznal výsledky předchozích vyšetření (PSA, výsledek histologie z biopsie prostaty, předchozí nález při TRUS).

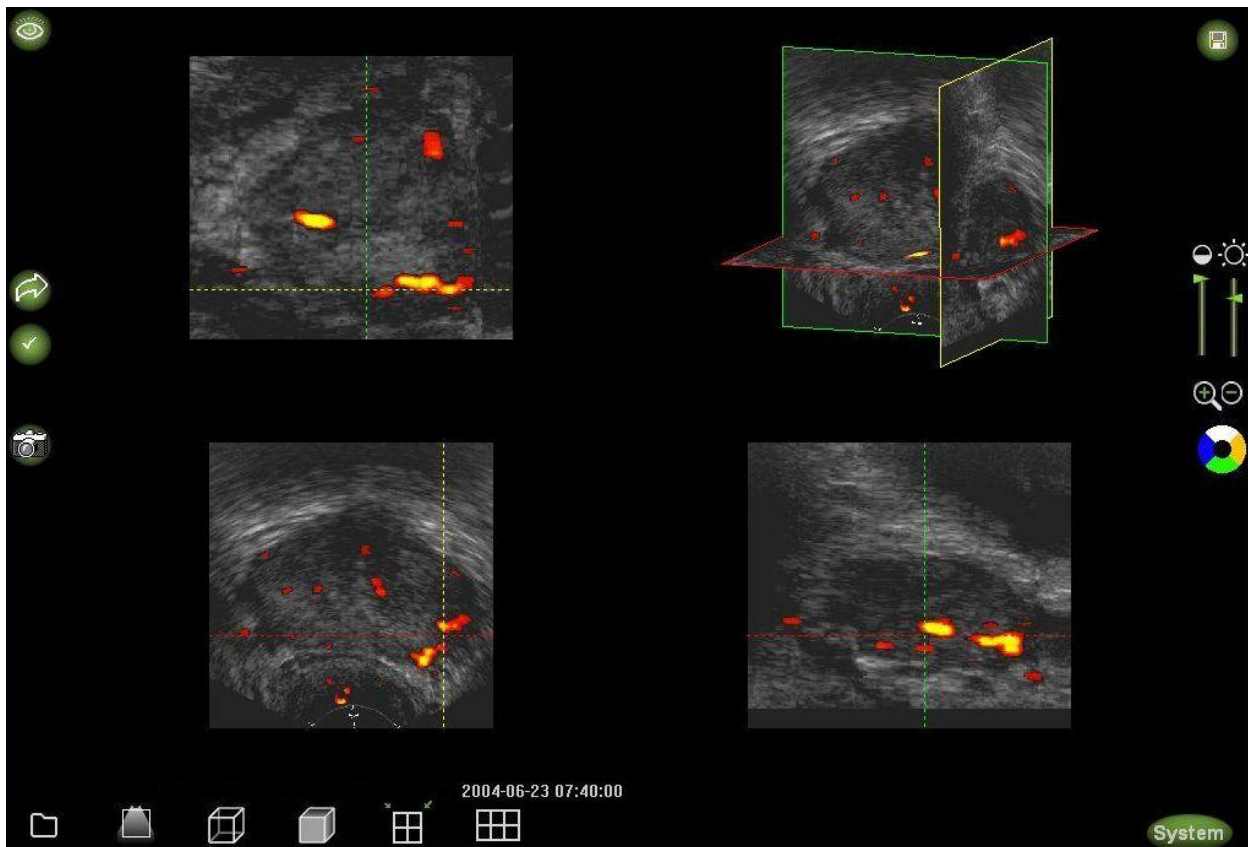
Transrektální ultrasonografie byla provedena biplanární rektální sondou 7,5 MHz BK8808 se dvěma krystaly v transverzální a sagitální rovině. Pacienti byli vyšetřováni v poloze vleže na levém boku. Jako tumor přesahující prostatu byl hodnocen nález, kde bylo patrné hypoechogenní či anizoechogenní ložisko zřetelně přesahující kontury prostaty nebo narušující symetrický obraz prostaty, invaze semenných váčků byla vyhodnocena, pokud hypoechogenní ložisko zasahovalo do oblasti odstupu semenných váčku či zřetelně přesahovalo do jejich oblasti.

Dopplerovské vyšetření bylo následně provedeno pomocí power dopplerovského mapování jak v transverzální, tak v sagitální rovině. Dopplerovský gain byl nastaven Rubinovou metodou [127]. Ostatní parametry byly nastaveny předem a pro všechna vyšetření byly použity stejně (PRF 1500 Hz, stupeň perzistence byl nastaven na střední hodnotě z šestistupňové škály, filtrace byla nastavena na střední hodnotu ze škály 32 stupňů). Dále byly zaznamenány transverzální řezy prostaty v odstupu 0,25 mm směrem od baze k apexu, ze kterých byla provedena 3D rekonstrukce. V 3D obrazech byla následně sledována vaskularizace prostaty získaná power dopplerovským vyšetřením. Jako tumor přesahující prostatu byl hodnocen nález, kde bylo patrné hypervaskulární ložisko přesahující prostatickou kapsulu, které však nemělo charakter izolované transkapsulární cévy (viz obrázek 13).

Obrázek 13: Znamky extraprostatického růstu tumoru prostaty při vyšetření power dopplerovskou sonografií. Nález hypervaskulárního ložiska přesahujícího kapsulu prostaty byl definován jako nález extraprostatického tumoru prostaty.

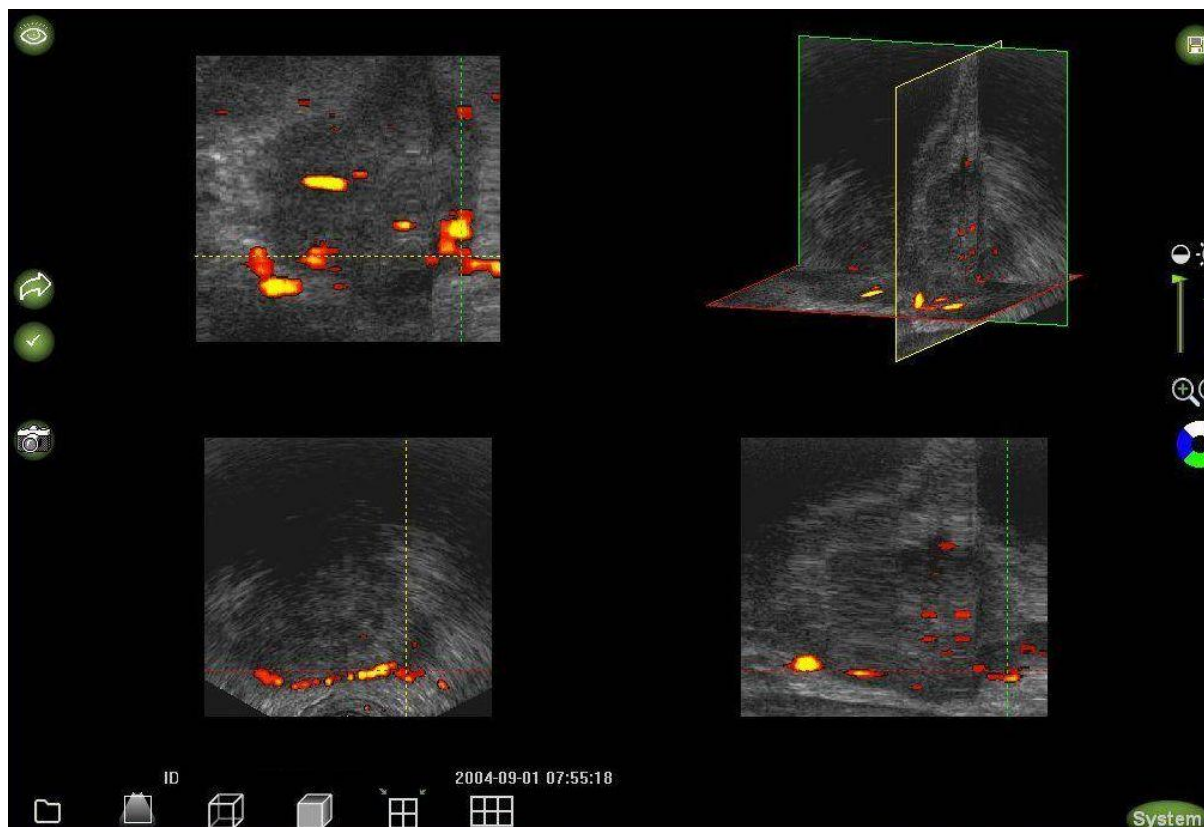


Obrázek 14: Obrázek tumoru prostaty bez známek extrakapsulární expanze při vyšetření 3D-PDS



Invaze semenných váčků byla vyhodnocena při nálezů hypervaskulárního ložiska, které zasahovalo z prostaty do semenných váčků (viz obrázek 15).

Obrázek 15: Znamky invaze semenných váčků při vyšetření power doplerovskou sonografií. Nález hypervaskulárního ložiska přesahujícího prostatu a zasahujícího do oblasti semenného váčku byl definován jako nález tumoru prostaty s invazí do semenných váčků



Riziko extraprostatického rozsahu tumoru bylo rovněž vyhodnoceno pomocí Partinových tabulek (verze z r.1997 a 2001) [62, 63].

Lokální rozsah karcinomu byl následně stanoven histologickým vyšetřením preparátu z radikální prostatektomie (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Rozsah tumoru dle výsledku histologického vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií

pT0	3	pT0	3	2,05%
pT1b	0	pT1	0	0,00%
pT1c	0			
pT2a	20	pT2	81	55,48%
pT2b	13			
pT2c	48			
pT3a	41	pT3	61	41,78%
pT3b	20			
pT4a	1	pT4	1	0,68%
Celkem	146		146	100,00%

### 3.1. Statistické vyhodnocení

Výsledky předoperačních vyšetření byly porovnány s výsledkem pooperačního histologického vyšetření preparátu z radikální prostatektomie. Byla stanovena senzitivita, specificita, negativní prediktivní hodnota (NPV), pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a celková přesnost (accuracy) vyšetření TRUS a 3D-PDS. Ke statistickému porovnání obou zobrazovacích metod byl použit Cohenův kappa koeficient, který vyjadřuje shodu předoperačního vyšetření s výsledkem histologického vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií. Kapa nabývá hodnot 0 až 1 a čím více se blíží jedné, tím vyšší je shoda mezi předoperačním vyšetřením a pooperačním histologickým vyšetřením.

V podskupinách lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty stanoveného histologickým vyšetřením preparátu získaného radikální prostatektomií byly pomocí Mann-Whitneyova U testu porovnány jednotlivé kontinuální předoperační parametry (věk, velikost prostaty, PSA, PSA denzita, riziko lokálně pokročilého karcinomu prostaty dle Partinových tabulek verze 1997 a 2001). Kategoriální předoperační parametry (Gleason skóre, vyšetření DRE, TRUS a 3D-PDS) byly porovnány v kontingenčních tabulkách a statisticky vyhodnoceny pomocí chí-kvadrát testu.

Pro jednotlivé výše zmíněné předoperační parametry byly zkonstruovány ROC (receiver operating characteristic) křivky a byla vypočtena plocha pod křivkou (AUC) jednotlivých ROC křivek.

K určení klinicky významných předoperačních prediktorů extraprostatického rozsahu nádorového onemocnění byla provedena multivariátní logistická regresní analýza. Jako možné prediktory byly použity věk pacientů v době vyšetření, PSA, velikost prostaty, PSA denzita, Gleason skóre, výsledek DRE, TRUS a 3D-PDS. Pro sestavení modelu byla použita stepwise procedura ( $p_{in} < 0,005$ ,  $p_{out} > 0,1$ ). Výsledný model byl použit pro konstrukci grafů predikujících riziko lokálně pokročilého karcinomu na základě klinicky nejvýznamnějších prediktorů podle vzorce:

$$\text{riziko extraprostatického karcinomu prostaty} = 1 / (1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3)}),$$

kde  $b$  je regresní koeficient pro každý rizikový faktor a  $X$  a hodnota rizikového faktoru.

Za statisticky signifikantní byly považovány výsledky s  $p < 0,05$ .

## 4. Výsledky

### 4.1. Výsledky sonografických metod

Výsledky předoperačních zobrazovacích metod (TRUS, 3D-PDS), které byly vyhodnoceny na základě porovnání s definitivním histologickým vyšetřením preparátu získaného radikální prostatektomií, jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 : Vyhodnocení předoperačních zobrazovacích metod z hlediska predikce lokálně pokročilého rozsahu tumoru prostaty (N=146)

	TRUS	3D-PDS
--	------	--------

senzitivita	0,08	0,62
specificita	0,99	0,79
PPV	0,83	0,72
NPV	0,59	0,70
accuracy	0,60	0,71
Kappa	0,078 (p<0,039)	0,416 (p<0,000)

TRUS            transrektální sonografie

3D-PDS        PowerDoppler sonografie s 3D rekonstrukcí

PPV            pozitivní prediktivní hodnota

NPV            negativní prediktivní hodnota

U 41 ze 146 pacientů (28,08%) byl při TRUS tumor prostaty isoechogenní bez známek jakýchkoliv abnormalit, které by umožňovaly sonografickou diagnostiku karcinomu prostaty. Z těchto případů byl u 33 pacientů (80,49%) pooperačně diagnostikován tumor ohraničený na prostatu.

U 29 ze 146 pacientů (19,86%) nebyly nalezeny při 3D-PDS žádné abnormality, které by svědčily pro tumor prostaty. U 26 z těchto 29 pacientů (89,66%) byl tumor prostaty při histologickém vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií ohraničený na prostatu. Pouze ve 2 případech invadoval přes prostatické pouzdro a v 1 případě došlo k invazi semenných váčků.

Dále byly vyhodnoceny možnosti předoperačního stanovení invaze semenných váčků (SVI) pomocí TRUS a 3D-PDS. Invaze semenných váčků v preparátu získaného z radikální prostatektomie byla stanovena u 20 pacientů (13,7%). Senzitivita stanovení SVI pomocí TRUS byla 0,05, specificita stanovení SVI pomocí TRUS byla 1,00, hodnota kappa byla 0,083 (p<0,012). Senzitivita stanovení SVI pomocí 3D-PDS byla 0,35, specificita stanovení SVI pomocí 3D-PDS byla 0,93, hodnota kapa byla 0,304 (p<0,000).

#### **4.2. Porovnání výsledků předoperačních vyšetření u pacientů s lokalizovaným a lokálně pokročilým tumorem a ROC analýza předoperačních diagnostických metod**



Podle histologického vyšetření preparátu získaného radikální prostatektomií mělo 84 pacientů lokalizovaný tumor a 62 pacientů lokálně pokročilý tumor. V obou podskupinách byly kontinuální předoperační parametry porovnány a vyhodnoceny pomocí Mann-Whitneyova U-testu (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Porovnání předoperačních parametrů u pacientů s lokalizovaným a lokálně pokročilým karcinomem prostaty

	Lokalizovaná stádia	Pokročilá stádia	Mann-Whitney
	N = 84	N = 62	(p)

věk (roky)	Průměr	63,61	64,40	0,433
	Medián	64,00	64,00	
	Minimum	51,00	56,00	
	Maximum	79,00	73,00	
PSA (ng/ml)	Průměr	7,71	9,46	0,014
	Medián	7,10	8,25	
	Minimum	0,80	3,20	
	Maximum	14,70	18,87	
PSA denzita	Průměr	0,23	0,33	0,004
	Medián	0,22	0,26	
	Minimum	0,03	0,07	
	Maximum	0,69	1,00	
Partin 1997 (%)	Průměr	35,45	41,08	0,067
	Medián	33,5	39,5	
	Minimum	11	11	
	Maximum	86	85	
Partin 2001 (%)	Průměr	29,19	34,48	0,125
	Medián	25	31	
	Minimum	5	8	
	Maximum	79	89	
Velikost prostaty (ml)	Průměr	37,38	35,57	0,108
	Medián	35,00	29,00	
	Minimum	15,00	15,00	
	Maximum	95,00	140,00	

PSA           prostatický specifický antigen

Partin 1997   riziko lokálně pokročilého tumoru dle Partinových tabulek z roku 1997 [62]

Partin 2001   riziko lokálně pokročilého tumoru dle Partinových tabulek z roku 2001 [63]

Statisticky signifikantní rozdíl mezi pacienty s lokalizovaným a lokálně pokročilým tumorem byl zaznamenán u hodnot PSA ( $p < 0,014$ ) a PSAD ( $p < 0,004$ ). Ostatní parametry jako věk, velikost prostaty a riziko lokálně pokročilého tumoru prostaty stanovené podle Partinových tabulek nebyly v obou podskupinách statisticky signifikantně rozdílné.

Kategoriální předoperační parametry byly vyhodnoceny pomocí chí-kvadrát testu (viz tabulka 7).

Tabulka 7. Kontingenční tabulka předoperačních kategoriálních proměnných vyhodnocených Chi<sup>2</sup>-testem

	Předoperační kategoriální proměnná	Lokalizovaný karcinom prostaty (n)	Lokálně pokročilý karcinom prostaty (n)	Celkem (n)	Signifikance (p)
Gleasonovo skóre získané z biopsie	2	10	7	17	0,118
	3	9	7	16	
	4	30	13	43	
	5	23	15	38	
	6	10	12	22	
	7	1	5	6	
	8	1	1	2	
	9	0	2	2	
Celkem		84	62	146	
DRE	T1b	2	0	2	0,037
	T1c	52	27	79	
	T2a	6	3	9	
	T2b	15	24	39	
	T2c	9	8	17	
Celkem		84	62	146	
	Předoperační kategoriální proměnná	Lokalizovaný karcinom prostaty (n)	Lokálně pokročilý karcinom prostaty (n)	Celkem (n)	Signifikance (p)

	(n)				
TRUS	T1b	2	0	2	0,003
	T1c	31	8	39	
	T2a	22	16	38	
	T2b	14	20	34	
	T2c	14	13	27	
	T3a	1	4	5	
	T3b	0	1	1	
Celkem	84	62	146		
3D-PDS	T1b	2	0	2	0,000
	T1c	24	3	27	
	T2a	21	9	30	
	T2b	13	8	21	
	T2c	10	2	12	
	T3a	11	27	38	
	T3b	3	13	16	
Celkem	84	62	146		

DRE            Vyšetření per rectum

TRUS           Transrektální ultrasonografie

3D-PDS        Power Doppler sonografie s 3D rekonstrukcí

Statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinou lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu byly zaznamenány v případě vyšetření DRE ( $p < 0,037$ ), TRUS ( $p < 0,003$ ) a 3D-PDS ( $p < 0,000$ ). Gleason skóre získané z biopsie prostaty nebylo v obou skupinách statisticky signifikantně rozdílné.

Pro všechny předoperační parametry byly vytvořeny ROC křivky a vypočteny plochy pod křivkou (AUC) (viz tabulka 8).

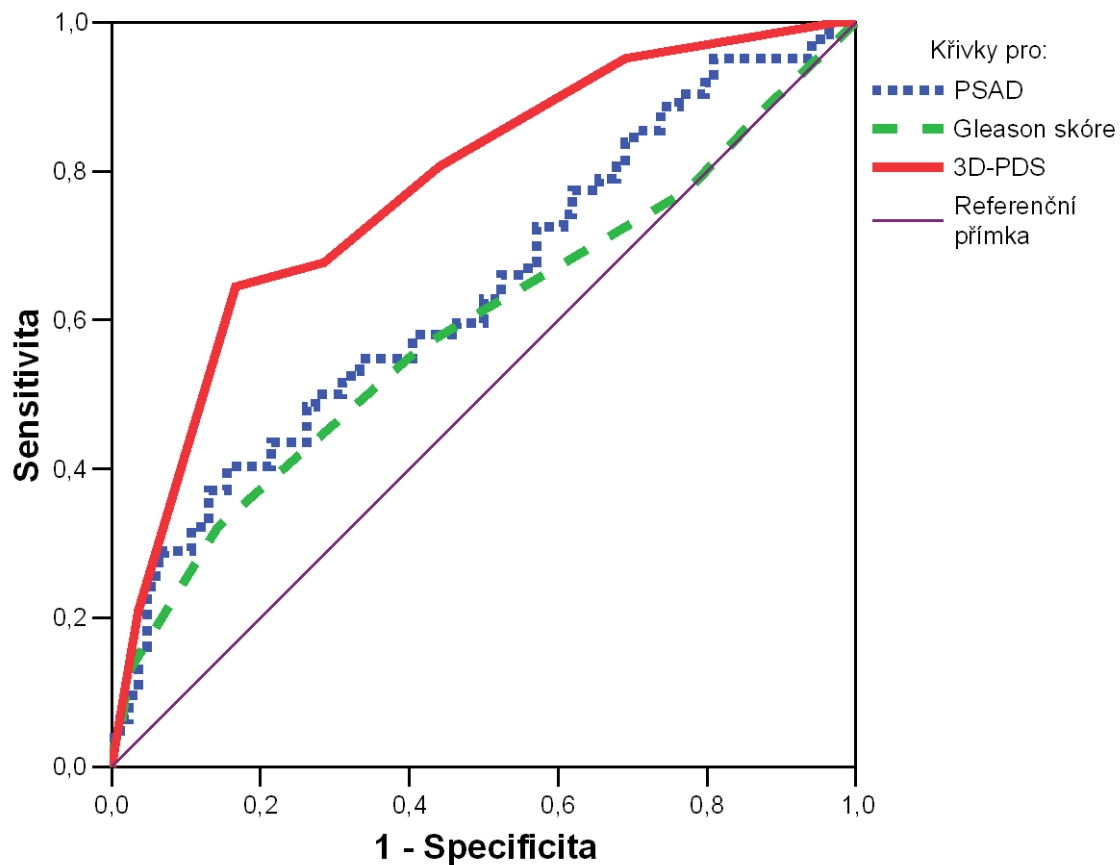
Tabulka 8: Plocha pod křivkou (AUC) jednotlivých předoperačních parametrů a jejich statistická signifikance

	AUC	p
Velikost prostaty	0,424	0,116
Partin 2001	0,574	0,126
Partin 1997	0,588	0,068
Gleason z biopsie	0,590	0,063
DRE	0,611	0,022
PSA	0,618	0,015
PSA denzita	0,639	0,004
TRUS	0,670	0,000
3D-PDS	0,776	0,000

Hodnota AUC byla nejvyšší pro vyšetření 3D-PDS 0,776 ( $p < 0,000$ ), TRUS 0,67 ( $p < 0,000$ ) a pro PSA denzitu 0,639 ( $p < 0,004$ ). Obrázek 16 zobrazuje ROC křivky pro hodnoty PSA denzity, Gleasonova skóre a výsledek 3D-PDS.

Obrázek 16: ROC křivka pro hodnoty PSA denzity, Gleasonova skóre a výsledky 3D-PDS.

## ROC křivky



### 4.3. Multivariátní analýza a predikční grafy stanovující riziko extraprostatického rozsahu onemocnění

Aby bylo možné určit klinicky nejvýznamnější předoperační prediktory lokálně pokročilého karcinomu prostaty, byla provedena multivariátní logistická regresní analýza, jejíž výsledky jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9: Statisticky signifikantní předoperační prediktory extraprostatického rozsahu nádorového onemocnění vyplývající z modelu multivariátní logistické regrese

	Odds Ratio	95,0% C.I. for Odds Ratio		Sig.
		Lower	Upper	
PSA denzita	17,67	1,38	226,68	0,027
Gleason $\geq 7$ versus $\leq 6$	5,25	0,80	34,31	0,084
3D-PDS T2 versus T1c	3,27	0,86	12,49	0,083
3D-PDS T3 versus T1c	20,16	5,14	79,08	0,000

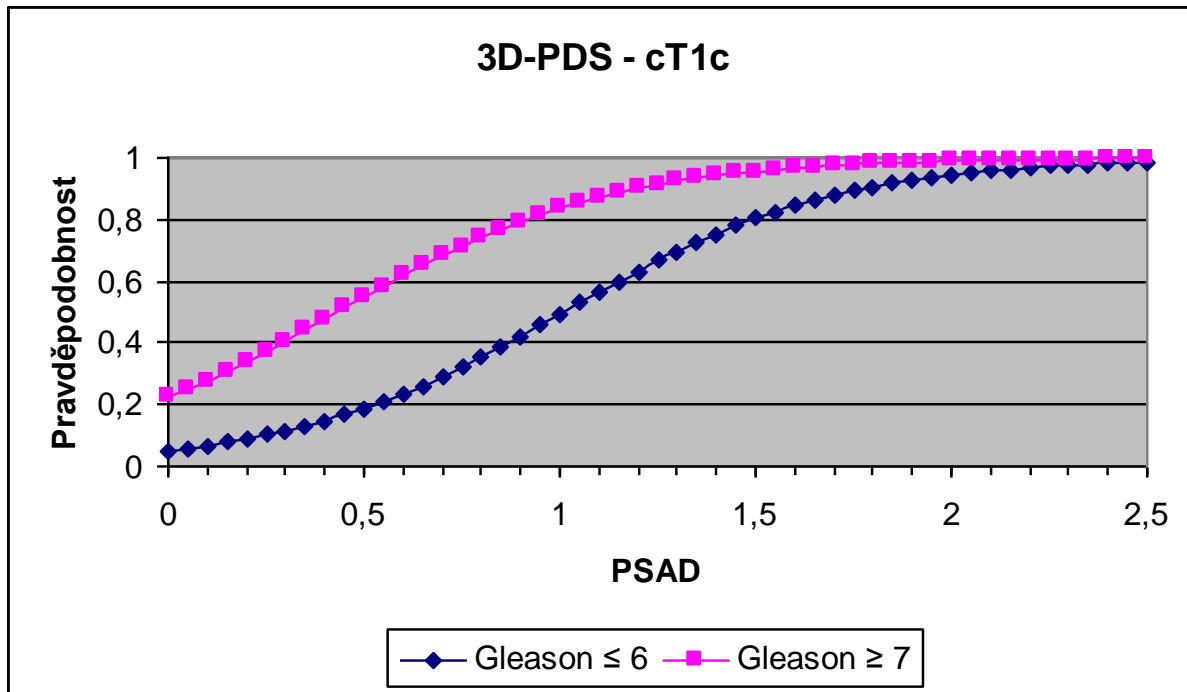
Pro sestavení modelu byly použity parametry věk, velikost prostaty, PSA, PSA denzita, Gleason skóre, vyšetření DRE, TRUS, 3D-PDS. Jako statisticky signifikantní předoperační prediktory extraprostatického rozsahu nádorového onemocnění se uplatnily PSA denzita, předoperační Gleason skóre vyšší nebo rovno 7 a výsledek 3D-PDS.

Na základě multivariátní analýzy byly sestaveny predikční grafy pravděpodobnosti lokálně pokročilého karcinomu prostaty stanovené na základě hodnoty PSAD, Gleasonova skóre a výsledku 3D-PDS (viz obrázek 17A-C).

Obrázek 17: Grafy pravděpodobnosti lokálně pokročilého karcinomu prostaty určené na základě hodnoty PSA denzity, Gleasonova skóre a výsledku 3D-PDS.

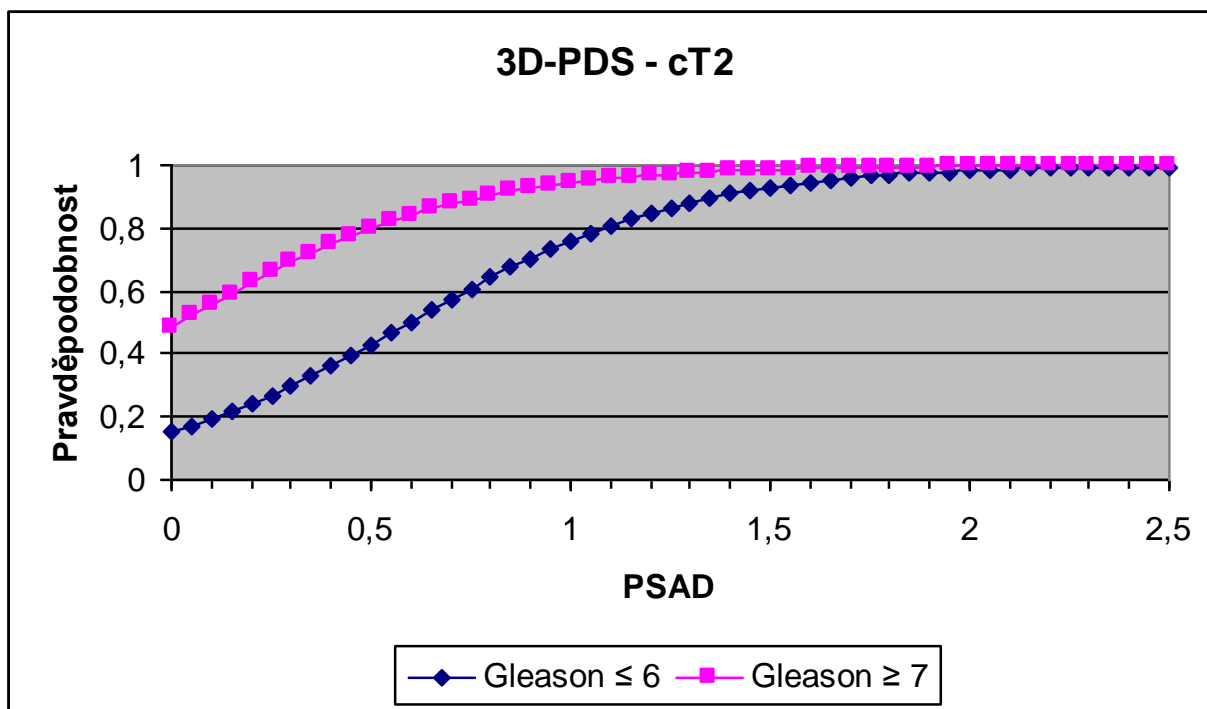
Graf A je určen pro pacienty, u kterých byla stanovena pomocí 3D-PDS kategorie cT1c, graf B je určen pro pacienty, u kterých byla stanovena pomocí 3D-PDS kategorie cT2, a graf C je určen pro pacienty, u kterých byla stanovena pomocí 3D-PDS kategorie cT3.

Graf A

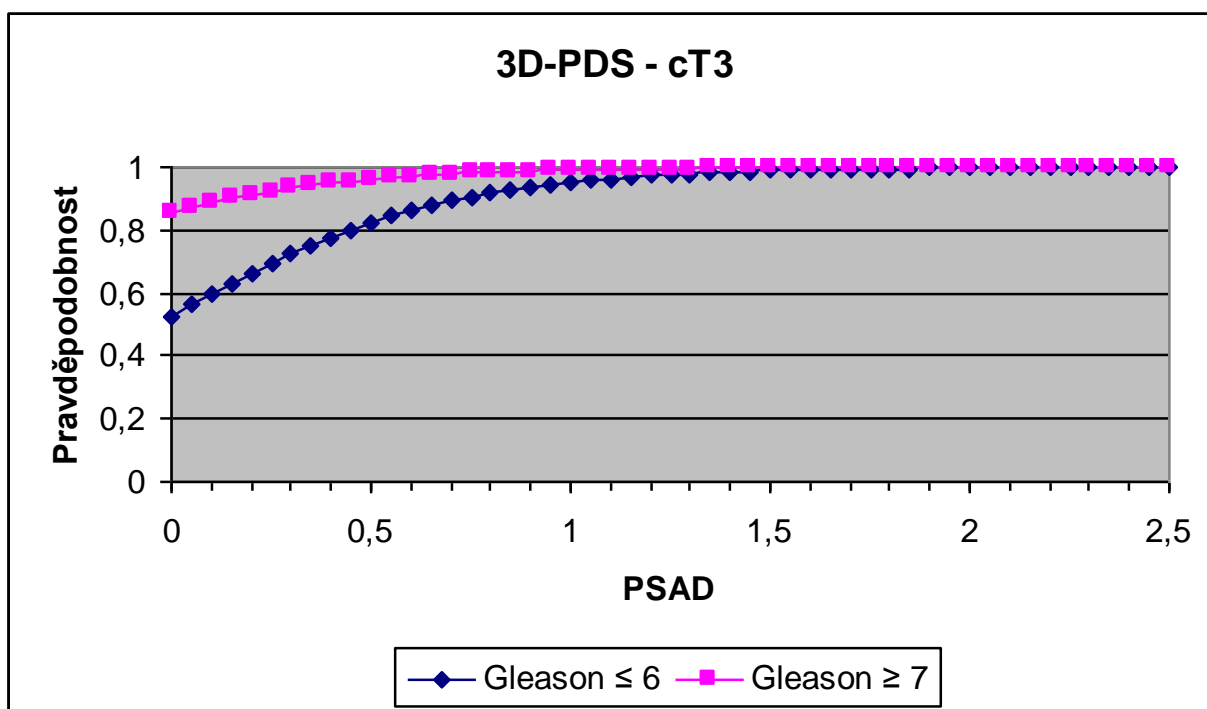


Graf B





Graf C



Tyto predikční grafy umožňují stanovit riziko lokálně pokročilého tumoru. *Například pacient s PSA denzitou 0,45 (tj. s předoperační hodnotou PSA 11,25 a velikostí prostaty 25 ml dle měření pomocí TRUS), s hodnotou Gleasonova skóre 5 získanou z biopsie prostaty a výsledkem 3D-PDS, který prokázal viditelný tumor bez známek extrakapsulární penetrace a*

*invaze váčků (kategorie cT2), má podle grafu 4B pravděpodobnost lokálně pokročilého nádoru v definitivním výsledku histologie 40%. Obdobně lze určit riziko lokálně pokročilého nádoru u pacientů, kterým byla pomocí 3D-PDS stanovena kategorie cT1c (graf 17A) či kategorie cT3 (graf 17C).*

## **5. Diskuse**

Na základě standardního předoperačního vyšetření PSA, DRE, TRUS a výsledku biopsie prostaty je u 22-63% nádorů lokální rozsah tumoru podhodnocen [10]. V práci O'Dowda et al. [128] bylo z 12984 pacientů s klinicky lokalizovaným karcinomem prostaty (cT1-2) vyhodnoceno po radikální prostatektomii jen 6810 pacientů (52,4%) jako pT2. V prezentovaném souboru bylo zjištěno, že pouze 58% operovaných pacientů mělo lokalizovaný karcinom prostaty.

Přesné předoperační stanovení rozsahu tumoru má významný vliv na stanovení typu definitivní terapie i na indikaci nervy šetřící radikální prostatektomie. Proto je logická pokračující snaha o co nejpřesnější předoperační stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty.

Na základě palpačního vyšetření prostaty (DRE) dochází k podhodnocení lokálního rozsahu tumoru u 40-60% pacientů [15]. V našem souboru to bylo u 42% pacientů.

V současné době je nejčastěji používanou zobrazovací metodou transrektální sonografie, přestože podle některých autorů nedokáže odhalit až 60% tumorů s extraprostatickým rozsahem onemocnění [110]. Senzitivita TRUS je uváděna v rozmezí 23-66%, specificita TRUS je 46-88% [129]. V prezentovaném souboru byla senzitivita a specificita TRUS při stanovení přítomnosti extrakapsulárního růstu tumoru 5% a 99%. Užití TRUS ztěžuje fakt, že 40% tumorů prostaty nemá charakter typické hypoechogenní léze a nelze je tudíž při TRUS vůbec detekovat [130]. V prezentovaném souboru bylo takových pacientů 28%. Doménou transrektální sonografie tak zůstává její role při biopsii prostaty, k předoperačnímu stanovení minimální ECE však příliš nepřispívá. Většina autorů tak TRUS jako samostatné vyšetření k předoperačnímu stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty navrhuje [5].

K dalším zobrazovacím metodám patří CT a MRI. Přesnost CT vyšetření (accuracy) při stanovení šíření tumoru prostaty přes prostatickou kapsulu byla 24%, při diagnostice invaze semenných váčků byla 69% a při diagnostice metastáz v pánevních uzlinách byla 72% [76]. CT metoda je tedy jako metoda stanovení lokálního rozsahu onemocnění nevhodná a je nutné hledat lépe fungující alternativy tohoto vyšetření. Celotělové MRI má obdobné výsledky jako CT. Slibné výsledky uváděné v literatuře jsou při použití MRI s rektální cívkou. Vyšetření je, bohužel, značně finančně nákladné a špatně dostupné. V České republice není v současnosti vyšetření pomocí endorektální MRI dostupné vůbec.

Z důvodů nedostatečných výsledků zobrazovacích metod byly k předoperačnímu stanovení rizika lokálně pokročilého tumoru vyvinuty statistické nomogramy vycházející z užití statisticky signifikantních prediktorů extrakapsulárního rozsahu onemocnění (ECE). Kombinací těchto prediktorů v nomogramech lze určit riziko ECE individuálně u jednotlivých pacientů. Nejčastěji používanými prediktory v těchto nomogramech jsou PSA, Gleasonovo skóre stanovené z biopsie prostaty a výsledku vyšetření DRE. Nejrozšířenějším statistickým nástrojem k predikci ECE a SVI jsou pak Partinovy tabulky [4, 62, 63]. Přesnost stanovení (accuracy) izolované extrakapsulární penetrace tumoru na základě Partinových tabulek je však nižší než 60% [10].

V naší studii Partinovy tabulky nebyly statisticky signifikantním prediktorem lokálně pokročilého tumoru prostaty a výrazně podhodnocovaly celkový rozsah onemocnění. Lze jen hypotetizovat o důvodech selhání tohoto statistického nástroje v prezentovaném souboru. Díky rostoucímu počtu vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) došlo v USA k záhytu nádorů s příznivější charakteristikou (časnější stadium, nižší nádorový grade) a u mladších pacientů [2-4]. Je možné, že k tomuto jevu dochází v ČR se zpožděním, a tak soubory pacientů, ze kterých vycházejí tvůrci Partinových tabulek, neodpovídají souborům pacientů zachycených v ČR ve stejném období. Každopádně výsledky ověření Partinových tabulek na prezentovaném souboru jsou jistým varováním před jejich bezmyšlenkovitým užitím v naší populaci.

K predikci ECE, zejména ve vztahu k indikaci nervy šetřící radikální prostatektomie, bylo navrženo a validizováno několik dalších typů nomogramů. Ohoří et al. [64] zvýšili předpovědní hodnotu tím, že ke standardním, běžně užívaným parametrům ECE (PSA, palpačně hmatný tumor, Gleasonovo skóre), přidali informace získané z biopsie prostaty (procento pozitivních vzorků a procento nádoru v celkovém bioptickém materiálu). Graefen et

al. [60] vytvořili nomogram k určení stranově specifického rizika ECE na základě vyhodnocení počtu pozitivních vzorků z biopsie prostaty s vysokým gradem, celkového počtu pozitivních vzorků z biopsie a hodnoty předoperačního PSA. Žádný z těchto nomogramů však nevyužívá k posouzení lokálního nálezu zobrazovací vyšetření, které by bylo schopno s dostatečnou spolehlivostí určit lokální rozsah tumoru. Horiguchi et al.[41] použili ve svých nomogramech výsledek endorektální MRI, obdobně D'Amico et al. navrhuje použití endorektálního MRI spolu s dalšími statisticky signifikantními prediktory ECE [90]. Je tak patrná snaha o nalezení zobrazovací metody, kterou by bylo možné v kombinaci s dalšími prediktory lokálně pokročilého tumoru při předoperačním stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty použít.

Slibnou metodu se v této souvislosti jeví power dopplerovská sonografie s 3D rekonstrukcí. Oproti TRUS je PDS indikátorem mikrovaskulární denzity u karcinomu prostaty [119] a může mít vyšší potenciál stran senzitivity záchytu karcinomu prostaty. Oproti color dopplerovské sonografii PDS využívá větší citlivosti zobrazení pomalých toků při absenci orientace a toku a nižší závislosti na úhlu vysílaného signálu vůči krevnímu toku. Předpokládá se tak větší citlivost PDS ve srovnání s CDU. Mezi výhody 3D zobrazení patří možnost detailního prohlížení nalezeného ložiska ve více řezech současně. Trojrozměrná rekonstrukce rovněž vede k nižší interpersonální variabilitě vyhodnocení transrektální sonografie [112].

Stěžejním krokem ve vyšetření 3D-PDS při předoperačním stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty je určení kritérií definujících rozdíl mezi lokalizovaným a lokálně pokročilým karcinomem prostaty. Sauvain et al. vytvořili tři skupiny nálezů a vyhodnotili riziko ECE [122, 124] (viz 1.2.3.3.4. Dopplerovské mapování).

Autor práce určil kritéria definující ECE a SVI v obrazu 3D-PDS (viz 3. Materiál a metodika). Následné ověření těchto kritérií v prospektivní studii na prezentovaném souboru pacientů prokázalo, že tato kritéria jsou statisticky signifikantním prediktorem přítomnosti lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Při jejich použití mělo power doppler sonografické vyšetření s 3D rekonstrukcí (3D-PDS) nejlepší parametry ze všech srovnávaných metod predikace extrakapsulárního rozsahu onemocnění (ECE). Plocha pod ROC křivkou pro 3D-PDS byla 0,776 ( $p < 0,000$ ) (viz tabulka 5).

Multivariátní analýza našeho souboru ukázala, že PSAD, Gleason skóre a výsledek 3D-PDS jsou nejvýznamnějšími prediktory ECE. PSA denzita se ukázala být silnějším prediktorem než PSA. Ve shodě s jinými autory bylo prokázáno, že PSA denzita je statisticky významným prediktorem ECE [41, 131]. Ačkoliv studie, které zkoumají přínos PSA denzity pro indikace biopsie prostaty jsou rozporuplné [132], jako prediktor ECE patří PSA denzita mezi signifikantní parametry.

Gleason skóre stanovené z předoperační biopsie prostaty je rovněž signifikantním prediktorem ECE [10, 41]. Přítomnost histologicky agresivního tumoru (Gleason skóre  $\geq 7$ ) je podle prezentované analýzy našeho souboru prognosticky významným faktorem ECE.

Multivariátní analýza našeho souboru prokázala, že mezi nejsilnější prediktory přítomnosti ECE patří vyšetření 3D-PDS. Z těchto výsledků lze usuzovat, že sonografické známky ECE při vyšetření 3D-PDS jsou spolehlivými znaky přítomnosti ECE v definitivním histologickém vyšetření preparátu získaném z radikální prostatektomie. Nově vytvořené predikční grafy (obrázek 17A-C) dále zpřesňují stanovení rizika lokálně pokročilého karcinomu prostaty na základě tří signifikantních prediktorů extrakapsulárního rozsahu onemocnění, tj. PSA denzity, přítomnosti karcinomu Gleason skóre  $\geq 7$  v biopsii a výsledku 3D-PDS.

## 6. Závěr

Stanovená kritéria 3D-PDS k určení lokálně pokročilého karcinomu prostaty byla v předloženém souboru nejspolehlivějším předoperačním diagnostickým nástrojem predikujícím přítomnost lokálně pokročilého tumoru. Spolu s PSA denzitou a přítomností agresivního tumoru (Gleason skóre  $\geq 7$ ) v biopsii prostaty patří mezi nezávislé prediktory lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

Zařazení výsledků 3D-PDS namísto DRE či TRUS do nově vytvořených predikčních grafů přispívá ke zpřesnění předoperační diagnostiky lokálního rozsahu nádorového onemocnění prostaty.

## 7. Literatura

1. [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz).
2. Galper, S. L., Chen, M. H., Catalona, W. J., et al.: *Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality*. J Urol. 2006, 175 (3 Pt 1), p. 907-12.
3. Noldus, J., Graefen, M., Haese, A., et al.: *Stage migration in clinically localized prostate cancer*. Eur Urol. 2000, 38 (1), p. 74-8.
4. Makarov, D. V., Trock, B. J., Humphreys, E. B., et al.: *Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005*. Urology. 2007, 69 (6), p. 1095-101.
5. Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M., et al.: *EAU guidelines on prostate cancer*. Eur Urol. 2008, 53 (1), p. 68-80.
6. Walsh, P. C., Donker, P. J.: *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. J Urol. 1982, 128 (3), p. 492-7.
7. Michl, U. H., Friedrich, M. G., Graefen, M., et al.: *Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy*. J Urol. 2006, 176 (1), p. 227-31.
8. Eastham, J. A., Kattan, M. W., Rogers, E.: *Risk Factors for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy*. J. Urol. . 1996, 156, p. 707-713.
9. Graefen, M., Walz, J., Huland, H.: *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. Eur Urol. 2006, 49 (1), p. 38-48.
10. Perrotti, M., Pantuck, A., Rabbani, F., et al.: *Review of staging modalities in clinically localized prostate cancer*. Urology. 1999, 54 (2), p. 208-14.
11. Steuber, T., Erbersdobler, A., Graefen, M., et al.: *Comparative assessment of the 1992 and 2002 pathologic T3 substages for the prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Cancer. 2006, 106 (4), p. 775-82.
12. Chun, F. K., Briganti, A., Lebeau, T., et al.: *The 2002 AJCC pT2 substages confer no prognostic information on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Eur Urol. 2006, 49 (2), p. 273-8; discussion 278-9.

13. Augustin, H., Graefen, M., Palisaar, J., et al.: *Prognostic significance of visible lesions on transrectal ultrasound in impalpable prostate cancers: implications for staging.* J Clin Oncol. 2003, 21 (15), p. 2860-8.
14. Ohori, M., Kattan, M. W., Utsunomiya, T., et al.: *Do impalpable stage T1c prostate cancers visible on ultrasound differ from those not visible?* J Urol. 2003, 169 (3), p. 964-8.
15. Montie, J. E.: *Staging of prostate cancer.* Cancer. 1994, 74 (1), p. 1-3.
16. Spigelman, S. S., McNeal, J. E., Freiha, F. S., et al.: *Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations.* J Urol. 1986, 136 (6), p. 1228-30.
17. Smith, D. S. ,Catalona, W. J.: *Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer.* Urology. 1995, 45 (1), p. 70-4.
18. Ablin, R. J., Bronson, P., Soanes, W. A., et al.: *Tissue- and species- specific antigens of normal human prostatic tissue. .* J. Immunol. 1970, 104, p. 1329-1339.
19. Ablin, R. J., Soanes, W. A., Bronson, P., et al.: *Precipitating antigens of the normal human prostate. .* J. Reprod. Fertil. 1970, 22, p. 573-574.
20. Hara, M., Inorre, T., Fukuyama, T.: *Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma.* Jap. J. Legal. Med., . 1971, 25, p. 322-324.
21. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., et al.: *Purification of a human prostate specific antigen.* Invest. Urol. 1979, 17, p. 159-163.
22. Lilja, H., Christensson, A., Dahlen, U., et al.: *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin.* Clin Chem. 1991, 37 (9), p. 1618-25.
23. Vessella, R. L. ,Lange, P. H.: *Issues in the assessment of PSA immunoassays.* Urol Clin North Am. 1993, 20 (4), p. 607-19.
24. Oesterling, J. E., Chan, D. W., Epstein, J. I., et al.: *Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy.* J Urol. 1988, 139 (4), p. 766-72.
25. Semjonow, A., Hamm, M., Rathert, P.: *Half-life of prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the decisive predictor of curative treatment?* Eur Urol. 1992, 21 (3), p. 200-5.

26. Riegman, P. H. J., Klaassen, P., van der Korput, J. A.: *Molecular cloning and characterization of novel prostate antigen with cDNA's*. Biochem Biophys Res Commun. 1988, 155, p. 181-188.
27. Schaller, J., Akiyama, K., Tsuda, R.: *Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma*. Eur. J. Biochem. 1987, 170, p. 111-120.
28. Yu, H., Diamandis, E. P.: *Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique*. J Urol. 1995, 153 (3 Pt 2), p. 1004-8.
29. Abrahamsson, P. A., Kuriyama, M.: *Molecular forms of serum prostate-specific antigen: the clinical usefulness of percent free PSA to discriminate prostate cancer from BPH*. Hinyokika Kyo. 1998, 44 (4), p. 223-32.
30. Semjonow, A., Roth, S., Hamm, M., et al.: *Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass*. J Urol. 1996, 155 (1), p. 295-6.
31. Oesterling, J. E., Rice, D. C., Glenski, W. J., et al.: *Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration*. Urology. 1993, 42 (3), p. 276-82.
32. Vashi, A. R., Wojno, K. J., Henricks, W., et al.: *Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system*. Urology. 1997, 49 (1), p. 19-27.
33. Deliveliotis, C., Alivizatos, G., Stavropoulos, N. J., et al.: *Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen*. Urol Int. 1994, 53 (4), p. 186-90.
34. Polascik, T. J., Oesterling, J. E., Partin, A. W.: *Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going*. J Urol. 1999, 162 (2), p. 293-306.
35. Hudson, M. A., Bahnson, R. R., Catalona, W. J.: *Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer*. J Urol. 1989, 142 (4), p. 1011-7.
36. Lange, P. H., Ercole, C. J., Lightner, D. J., et al.: *The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy*. J Urol. 1989, 141 (4), p. 873-9.



37. Partin, A. W., Carter, H. B., Chan, D. W., et al.: *Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia*. J Urol. 1990, 143 (4), p. 747-52.
38. Catalona, W. J., Southwick, P. C., Slawin, K. M., et al.: *Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging*. Urology. 2000, 56 (2), p. 255-60.
39. Tombal, B., Querton, M., de Nayer, P., et al.: *Free/total PSA ratio does not improve prediction of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Urology. 2002, 59 (2), p. 256-60.
40. Babaian, R. J., Fritsche, H. A., Evans, R. B.: *Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application*. J Clin Lab Anal. 1990, 4 (2), p. 135-7.
41. Horiguchi, A., Nakashima, J., Horiguchi, Y., et al.: *Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer*. Prostate. 2003, 56 (1), p. 23-9.
42. Zalesky, M., Urban, M., Smerhovsky, Z., et al.: *Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer*. Int J Urol. 2008, 15 (1), p. 68-75; discussion 75.
43. Pannek, J., Partin, A. W.: *The role of PSA and percent free PSA for staging and prognosis prediction in clinically localized prostate cancer*. Semin Urol Oncol. 1998, 16 (3), p. 100-5.
44. Narayan, P., Gajendran, V., Taylor, S. P., et al.: *The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer*. Urology. 1995, 46 (2), p. 205-12.
45. Oesterling, J. E., Brendler, C. B., Epstein, J. I., et al.: *Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate*. J Urol. 1987, 138 (1), p. 92-8.
46. Partin, A. W., Yoo, J., Carter, H. B., et al.: *The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer*. J Urol. 1993, 150 (1), p. 110-4.

47. Bertaccini, A., Scattoni, V., Comerci, F., et al.: *The role of TRUS prostate biopsy quantitative histology in predicting the risk of extraprostatic disease*. *Eurepoena Orlogy (Supplements)*. 2002, 1, p. 76-82.
48. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., et al.: *Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer*. *J Clin Oncol*. 2000, 18 (6), p. 1164-72.
49. Freedland, S. J., Csathy, G. S., Dorey, F., et al.: *Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score*. *J Urol*. 2002, 167 (2 Pt 1), p. 516-20.
50. Gao, X., Mohideen, N., Flanigan, R. C., et al.: *The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection*. *J Urol*. 2000, 164 (6), p. 1982-6.
51. Grossfeld, G. D., Chang, J. J., Broering, J. M., et al.: *Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database*. *J Urol*. 2001, 165 (3), p. 851-6.
52. Grossfeld, G. D., Latini, D. M., Lubeck, D. P., et al.: *Predicting disease recurrence in intermediate and high-risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from CaPSURE*. *Urology*. 2002, 59 (4), p. 560-5.
53. Grossklaus, D. J., Coffey, C. S., Shappell, S. B., et al.: *Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy*. *J Urol*. 2002, 167 (5), p. 2032-5; discussion 2036.
54. Sebo, T. J., Chevillie, J. C., Riehle, D. L., et al.: *Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases*. *Cancer*. 2001, 91 (11), p. 2196-204.
55. Peller, P. A., Young, D. C., Marmaduke, D. P., et al.: *Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens*. *Cancer*. 1995, 75 (2), p. 530-8.

56. Wills, M. L., Sauvageot, J., Partin, A. W., et al.: *Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage*. Urology. 1998, 51 (5), p. 759-64.
57. Noguchi, M., Stamey, T. A., McNeal, J. E., et al.: *Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer*. J Urol. 2001, 166 (1), p. 104-9; discussion 109-10.
58. Bostwick, D. G., Qian, J., Bergstralh, E., et al.: *Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer*. J Urol. 1996, 155 (4), p. 1361-7.
59. Steuber, T., Graefen, M., Haese, A., et al.: *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy*. J Urol. 2006, 175 (3 Pt 1), p. 939-44; discussion 944.
60. Graefen, M., Haese, A., Pichlmeier, U., et al.: *A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy*. J Urol. 2001, 165 (3), p. 857-63.
61. Shariat, S. F., Karakiewicz, P. I., Margulis, V., et al.: *Inventory of prostate cancer predictive tools*. Curr Opin Urol. 2008, 18 (3), p. 279-96.
62. Partin, A. W., Kattan, M. W., Subong, E. N., et al.: *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. Jama. 1997, 277 (18), p. 1445-51.
63. Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., et al.: *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. Urology. 2001, 58 (6), p. 843-8.
64. Ohori, M., Kattan, M. W., Koh, H., et al.: *Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer*. J Urol. 2004, 171 (5), p. 1844-9; discussion 1849.
65. Gilliland, F. D., Hoffman, R. M., Hamilton, A., et al.: *Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: results from the population based prostate cancer outcomes study*. J Urol. 1999, 162 (4), p. 1341-5.
66. Gamito, E. J., Stone, N. N., Batuello, J. T., et al.: *Use of artificial neural networks in the clinical staging of prostate cancer: implications for prostate brachytherapy*. Tech Urol. 2000, 6 (2), p. 60-3.

67. Koh, H., Kattan, M. W., Scardino, P. T., et al.: *A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results.* J Urol. 2003, 170 (4 Pt 1), p. 1203-8.
68. Gallina, A., Chun, F. K., Briganti, A., et al.: *Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy.* Eur Urol. 2007, 52 (1), p. 98-105.
69. Pisansky, T. M., Blute, M. L., Suman, V. J., et al.: *Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with seminal vesicle invasion in radical prostatectomy specimens.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996, 36 (3), p. 585-91.
70. Baccala, A., Jr., Reuther, A. M., Bianco, F. J., Jr., et al.: *Complete resection of seminal vesicles at radical prostatectomy results in substantial long-term disease-free survival: multi-institutional study of 6740 patients.* Urology. 2007, 69 (3), p. 536-40.
71. Kattan, M. W., Stapleton, A. M., Wheeler, T. M., et al.: *Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma.* Cancer. 1997, 79 (3), p. 528-37.
72. Wang, L., Hricak, H., Kattan, M. W., et al.: *Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms.* Radiology. 2006, 238 (2), p. 597-603.
73. Price, J. M., Davidson, A. J.: *Computed tomography in the evaluation of the suspected carcinomatous prostate.* Urol Radiol. 1979, 1 (1), p. 39-42.
74. Salo, J. O., Kivisaari, L., Rannikko, S., et al.: *Computerized tomography and transrectal ultrasound in the assessment of local extension of prostatic cancer before radical retropubic prostatectomy.* J Urol. 1987, 137 (3), p. 435-8.
75. Platt, J. F., Bree, R. L., Schwab, R. E.: *The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate.* AJR Am J Roentgenol. 1987, 149 (2), p. 315-8.
76. Engeler, C. E., Wasserman, N. F., Zhang, G.: *Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives.* Urology. 1992, 40 (4), p. 346-50.
77. Takahashi, N., Inoue, T., Lee, J., et al.: *The roles of PET and PET/CT in the diagnosis and management of prostate cancer.* Oncology. 2007, 72 (3-4), p. 226-33.
78. Hricak, H., Williams, R. D., Spring, D. B., et al.: *Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging.* AJR Am J Roentgenol. 1983, 141 (6), p. 1101-10.

79. Steyn, J. H., Smith, F. W.: *Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate*. Br J Urol. 1982, 54 (6), p. 726-8.
80. Quint, L. E., Van Erp, J. S., Bland, P. H., et al.: *Carcinoma of the prostate: MR images obtained with body coils do not accurately reflect tumor volume*. AJR Am J Roentgenol. 1991, 156 (3), p. 511-6.
81. Bezzi, M., Kressel, H. Y., Allen, K. S., et al.: *Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T*. Radiology. 1988, 169 (2), p. 339-46.
82. Schiebler, M. L., Yankaskas, B. C., Tempany, C., et al.: *MR imaging in adenocarcinoma of the prostate: interobserver variation and efficacy for determining stage C disease*. AJR Am J Roentgenol. 1992, 158 (3), p. 559-62; discussion 563-4.
83. Tempany, C. M., Rahmouni, A. D., Epstein, J. I., et al.: *Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer: evaluation with MR imaging*. Radiology. 1991, 181 (1), p. 107-12.
84. Rifkin, M. D., Zerhouni, E. A., Gatsonis, C. A., et al.: *Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial*. N Engl J Med. 1990, 323 (10), p. 621-6.
85. Bartolozzi, C., Crocetti, L., Menchi, I., et al.: *Endorectal magnetic resonance imaging in local staging of prostate carcinoma*. Abdom Imaging. 2001, 26 (2), p. 111-22.
86. Schnall, M. D., Lenkinski, R. E., Pollack, H. M., et al.: *Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil*. Radiology. 1989, 172 (2), p. 570-4.
87. Schnall, M. D., Imai, Y., Tomaszewski, J., et al.: *Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging*. Radiology. 1991, 178 (3), p. 797-802.
88. Schiebler, M. L., Schnall, M. D., Pollack, H. M., et al.: *Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate*. Radiology. 1993, 189 (2), p. 339-52.
89. Huch Boni, R. A., Meyenberger, C., Pok Lundquist, J., et al.: *Value of endorectal coil versus body coil MRI for diagnosis of recurrent pelvic malignancies*. Abdom Imaging. 1996, 21 (4), p. 345-52.
90. D'Amico, A. V., Whittington, R., Schnall, M., et al.: *The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer*. Cancer. 1995, 75 (9), p. 2368-72.
91. Bartolozzi, C., Menchi, I., Lencioni, R., et al.: *Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens*. Eur Radiol. 1996, 6 (3), p. 339-45.

92. Huch Boni, R. A., Boner, J. A., Debatin, J. F., et al.: *Optimization of prostate carcinoma staging: comparison of imaging and clinical methods*. Clin Radiol. 1995, 50 (9), p. 593-600.
93. Jager, G. J., Ruijter, E. T., van de Kaa, C. A., et al.: *Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology*. AJR Am J Roentgenol. 1996, 166 (4), p. 845-52.
94. McNeal, J. E.: *Origin nad developement of carcinoma in the prostate*. Cancer. 1969, 23 (24-34).
95. McNeal, J. E., Redwine, E., Freiha, F. S., et al.: *Zonal distribution of prostate adenocarcinoma. Corelation with histopathologic pattern and direction of spread*. Am J Surg Paathol. 1989, 12, p. 897-901.
96. Kirkham, A. P., Emberton, M., Allen, C.: *How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate?* Eur Urol. 2006, 50 (6), p. 1163-74; discussion 1175.
97. Kurhanewicz, J., Vigneron, D., Carroll, P., et al.: *Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future*. Curr Opin Urol. 2008, 18 (1), p. 71-7.
98. Hricak, H., White, S., Vigneron, D., et al.: *Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils*. Radiology. 1994, 193 (3), p. 703-9.
99. Presti, J. C., Jr., Hricak, H., Narayan, P. A., et al.: *Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging*. AJR Am J Roentgenol. 1996, 166 (1), p. 103-8.
100. Yu, K. K., Hricak, H., Alagappan, R., et al.: *Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis*. Radiology. 1997, 202 (3), p. 697-702.
101. Cornud, F., Flam, T., Chauveinc, L., 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), p. 203-10.
102. Clements, R.: *Ultrasonography of prostate cancer*. Eur Radiol. 2001, 11 (11), p. 2119-25.
103. Loch, T.: *Urologic imaging for localized prostate cancer in 2007*. World J Urol. 2007, 25 (2), p. 121-9.

104. Smith, J. A., Jr., Scardino, P. T., Resnick, M. I., et al.: *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), p. 902-6.
105. Bates, T. S., Gillatt, D. A., Cavanagh, P. M., et al.: *A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation.* Br J Urol. 1997, 79 (6), p. 927-32.
106. Ukimura, O., Troncoso, P., Ramirez, E. I., et al.: *Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension.* J Urol. 1998, 159 (4), p. 1251-9.
107. Perrapato, S. D., Carothers, G. G., Maatman, T. J., et al.: *Comparing clinical staging plus transrectal ultrasound with surgical-pathologic staging of prostate cancer.* Urology. 1989, 33 (2), p. 103-5.
108. Andriole, G. L., Coplen, D. E., Mikkelsen, D. J., et al.: *Sonographic and pathological staging of patients with clinically localized prostate cancer.* J Urol. 1989, 142 (5), p. 1259-61.
109. Rorvik, J., Halvorsen, O. J., Servoll, E., et al.: *Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy.* Br J Urol. 1994, 73 (1), p. 65-9.
110. Enlund, A., Pedersen, K., Boeryd, B., et al.: *Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma.* Acta Radiol. 1990, 31 (6), p. 597-600.
111. Halpern, E. J., Ramey, J. R., Strup, S. E., et al.: *Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging.* Cancer. 2005, 104 (11), p. 2373-83.
112. Smith, W. L., Lewis, C., Bauman, G., et al.: *Prostate volume contouring: a 3D analysis of segmentation using 3DTRUS, CT, and MR.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007, 67 (4), p. 1238-47.
113. Sedelaar, J. P., van Roermund, J. G., van Leenders, G. L., et al.: *Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia.* Urology. 2001, 57 (5), p. 914-20.
114. Garg, S., Fortling, B., Chadwick, D., et al.: *Staging of prostate cancer using 3-dimensional transrectal ultrasound images: a pilot study.* J Urol. 1999, 162 (4), p. 1318-21.

115. Mehta, S. S., Azzouzi, A. R., Hamdy, F. C.: *Three dimensional ultrasound and prostate cancer*. World J Urol. 2004, 22 (5), p. 339-45.
116. Bigler, S. A., Deering, R. E., Brawer, M. K.: *Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate carcinoma*. Hum Pathol. 1993, 24, p. 220-226.
117. Lissbrandt, I. F., Statin, P., Damber, J.-E., et al.: *Vascular density of cancer specific survival in prostatic carcinoma*. Prostate. 1997, 33, p. 38-45.
118. Borre, M., Offersen, B. V., Nerstrom, B., et al.: *Microvessel density predict survival in prostate cancer patient subjected to watchful waiting*. Br J Cancer. 1998, 78, p. 940-944.
119. Nakanouchi, T., Okihara, K., Kojima, M., et al.: *Possible use of transrectal power Doppler imaging as an indicator of microvascular density of prostate cancer*. Urology. 2001, 58 (4), p. 573-7.
120. Halpern, E. J., Strup, S. E.: *Using gray-scale and colour and power doppler sonography to detect prostatic cancer*. AJR Am J Roentgenol. 1999, 174 (623-627).
121. Sauvain, J. L., Palascak, P., Bremon, J. M.: *[Power Doppler ultrasonography and hypoechoic nodules of the peripheral prostate: prospectives and limitations]*. J Radiol. 1997, 78 (7), p. 491-7.
122. Sauvain, J. L., Palascak, P., Bourscheid, D., et al.: *[Power Doppler and 3D vascular sonography of intraprostatic blood supply: assessment criteria and value for the diagnostic and clinical staging of prostatic cancer]*. Prog Urol. 2000, 10 (2), p. 237-45.
123. Cornud, F., Hamida, K., Flam, T., et al.: *Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings*. AJR Am J Roentgenol. 2000, 175 (4), p. 1161-8.
124. Sauvain, J. L., Palascak, P., Bourscheid, D., 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), p. 21-30; discussion 30-1.
125. Kravchick, S., Cytron, S., Peled, R., et al.: *Colour Doppler ultrasonography for detecting perineural invasion (PNI) and the value of PNI in predicting final pathological stage: a prospective study of men with clinically localized prostate cancer*. BJU Int. 2003, 92 (1), p. 28-31.



126. Frauscher, F., Klauser, A., Volgger, H.: *Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection.* J Urol. 2002, 167, p. 1648-1652.
127. Rubin, J. M., Bude, R. O., Carson, P. L., et al.: *Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US.* Radiology. 1994, 190 (3), p. 853-6.
128. O'Dowd, G. J., Veltri, R. W., Orozo, R., et al.: *Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer.* J Urol. 1997, 158 (3), p. 867-698.
129. Hittelman, A. B., Purohit, R. S., Kane, C. J.: *Update of staging and risk assessment for prostate cancer patients.* Curr Opin Urol. 2004, 14 (3), p. 163-70.
130. Ellis, J. H., Tempany, C., Sarin, M. S., et al.: *MR imaging and sonography of early prostatic cancer: pathologic and imaging features that influence identification and diagnosis.* AJR Am J Roentgenol. 1994, 162 (4), p. 865-72.
131. Brassell, S. A., Kao, T. C., Sun, L., et al.: *Prostate-specific antigen versus prostate-specific antigen density as predictor of tumor volume, margin status, pathologic stage, and biochemical recurrence of prostate cancer.* Urology. 2005, 66 (6), p. 1229-33.
132. Brawer, M. K., Aramburu, E. A., Chen, G. L., et al.: *The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma.* J Urol. 1993, 150 (2 Pt 1), p. 369-73.