

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Plzni

Disertační práce

Plzeň 2024

Jan PERNICKÝ

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni

Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň



Multiparametrické zobrazení karcinomu prostaty a hodnocení jeho
biologického chování

Multiparametric imaging of prostate cancer and evaluation of
biological activity

MUDr. Jan Pernický

Doktorská disertační práce

Plzeň červenec 2024

Obor: radiologie

Školitel: prof. MUDr. Jiří Ferda, PhD.

Abstrakt v českém jazyce

Multiparametrické zobrazení karcinomu prostaty a hodnocení jejich biologického chování

Cíl: Cílem práce je porovnání akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 při PET/MR vyšetření a stanovení úrovně exprese PSMA při imunohistochemickém vyšetření. Dále zjistit, zda-li intenzita exprese PSMA na povrchu nádorových buněk nějak souvisí s Gleasonovým skóre a jak exprese PSMA koreluje s nálezy na MRI, respektive PET/MR. Otázkou je, zda-li exprese PSMA koreluje s mapami ADC, farmakokinetickými parametry (K^{trans} a iAUC a případně i s extrakapsulárním šířením. Významným ukazatelem progresu nálezů či jeho agresivity je u pacientů s CaP hladina PSA. Dalším z cílů práce je najít vztah v nádorovém chování a absorpci ^{68}Ga -PSMA-11, při porovnání s Gleasonovým skóre a hladinami PSA.

Materiál a metody: Studie má prospektivní charakter a obsahuje 40 pacientů s průměrným věkem 65,7 let v rozmezí 50-74 let. Jednalo se o pacienty s nově diagnostikovaným CaP, který byl potvrzen u všech pacientů po transrektální biopsii prostaty naváděné ultrazvukem. Sérum všech pacientů bylo testováno na hladiny PSA, proPSA a byl vypočten index zdravé prostaty PHI. Následně byla pozornost zaměřena na provedení hybridního zobrazení PET/MR prostaty s následnými celotělovými skeny v rámci stagingového vyšetření. Pro PET/MR bylo použito radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11, které bylo v tu dobu v České republice dostupné pouze na našem pracovišti.

Každému subjektu byla provedena radikální prostatektomie (RAPE) a vzorky prostaty byly pomocí celoplošných řezů hodnoceny specializovaným patologem k zhodnocení rozsahu a grade tumoru. Další histopatologické hodnocení bylo založeno na imunohistochemické expresi PSMA tkáně. Pro srovnání byly výsledně hodnoceny vzorky tkáně benigní a tkáně tumorózní s Gleason skóre 3, 4 a 5.

Následně došlo k analýze dat za pomoci softwaru Syngovia mMR, včetně fúze MRI a PET sekvencí, při hodnocení stagingu pomocí PET/MR byla hodnocena kritéria lokálního postižení prostaty pomocí PIRADS skóre.

Došlo z vyhodnocení dat jako je SUV_{max} a analýza minimálních hodnot ADC v oblasti zájmu. Farmakokinetická analýza byla provedena pomocí modulu Syngovia Tissue4D k vytvoření parametrických map přenosové konstanty (K^{trans}), rychlostní konstanty (K_{ep}),

extracelulárního objemu (v_e) počáteční oblasti pod křivkou (iAUC). Analyzována byla oblast zájmu, která byla definována zvýšenou akumulací ^{68}Ga -PSMA-11 pro výpočet minimální hodnoty ADC (ADC_{min}) a hodnot K_{trans} , k_{ep} , v_e a iAUC.

Závěr: Z provedené studie vyplývá, že akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 velmi dobře koreluje s expresí PSMA na tumorózně změněné tkáni. Gleason skóre 3 a 4 má vyšší korelaci s hladinami ^{68}Ga -PSMA-11 než Gleason skóre 5. Výsledky podporují použití ^{68}Ga -PSMA-11 a PET/MRI při hodnocení agresivity nádorové tkáně a ukazují možnost řídit biopsii podle úrovně akumulace farmaka v prostatické tkáni na zobrazení pomocí PET/MR.

Abstract

Multiparametric imaging of prostate cancer and evaluation of biological activity

Objective: The objective of this work is to compare the accumulation of ^{68}Ga -PSMA-11 during PET/MR examination and to determine the level of PSMA expression during immunohistochemical examination. Furthermore, to find out whether the intensity of PSMA expression on the surface of tumour cells is somehow related to the Gleason score and how PSMA expression correlates with MRI and PET/MR findings. The question is whether the expression of PSMA correlates with ADC maps, pharmacokinetic parameters (K trans and iAUC and possibly also with extracapsular spread. An important indicator of the progression of the finding or its aggressiveness in patients with CaP is the PSA level. Another goal of the work is to find a relationship in the tumour behaviour and uptake of ^{68}Ga -PSMA-11, when compared with Gleason score and PSA levels.

Material and methods: The study is prospective in nature and includes 40 patients with an average age of 65.7 years in the range of 50-74 years. These were patients with newly diagnosed CaP, which was confirmed in all patients after ultrasound-guided transrectal biopsy of the prostate. The serum of all patients was tested for PSA, proPSA levels and the healthy prostate index (PHI) was calculated. Subsequently, attention was focused on performing hybrid PET/MR imaging of the prostate with subsequent whole-body scans as part of the staging examination. ^{68}Ga -PSMA-11 tracer was used for PET/MR, which at that time was only available in the Czech Republic in our hospital at the Imaging Methods Clinic.

Each subject underwent radical prostatectomy (RAPE), and prostate samples were evaluated by a specialized pathologist using full-surface sections to assess the extent and grade of the tumour. Further histopathological evaluation was based on immunohistochemical expression of PSMA tissue. For comparison, the resulting samples of benign tissue and tumorous tissue with Gleason scores 3, 4 and 5 were evaluated.

Subsequently, the data was analysed using the Syngovia mMR software, including the fusion of MRI and PET sequences, and the criteria of local prostate involvement were evaluated using the PIRADS score during the PET/MR staging evaluation.

It came from evaluating data such as SUV max and analysing minimum ADC values in the area of interest. Pharmacokinetic analysis was performed using the Syngovia Tissue4D module to generate parametric maps of transfer constant (Ktrans), rate constant (kep), extracellular volume (in)initial area under the curve (iAUC). The region of interest defined by the increased accumulation of ^{68}Ga -PSMA-11 was analysed to calculate the minimum ADC value (ADC min) and Ktrans, kep, v_e and iAUC values.

Conclusion: The study shows that the accumulation of ^{68}Ga -PSMA-11 correlates very well with the expression of PSMA in tumour-altered tissue. Gleason scores 3 and 4 have a higher correlation with ^{68}Ga -PSMA-11 levels than Gleason score 5. The results support the use of ^{68}Ga -PSMA-11 and PET/MRI in the evaluation of tumour tissue aggressiveness and show the possibility of guiding biopsy according to the level of drug accumulation in prostatic tissue for PET/MR imaging.

Prohlášení

Tímto prohlašuji, že jsem svou dizertační práci psal samostatně, byly citovány všechny použité prameny, ze kterých jsem čerpal. Souhlasím s uložení elektronické verze mé práce do databáze Univerzity Karlovy Lékařské fakulty v Plzni. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby má práce byla užívána ke studijním účelům, pod podmínkou, že každý, kdo tuto práci použije pro publikační či jinou přednáškovou činnost, bude tento zdroj informací řádně citovat.

V Plzni

MUDr. Jan Pernický

Poděkování

Touto cestou bych rád poděkoval mému školiteli přednostovi Kliniky zobrazovacích metod a Ústavu anatomie panu prof. MUDr. Jiřímu Ferdovi, PhD. A to nejen za odborné vedení během mého postgraduálního studia, ale také za nabídnutou příležitost zpracovávat daném tématu, za jeho svatou trpělivost a cenné připomínky, kterými mě v mém studiu provázel.

Zvláštní poděkování patří již zesnulému celosvětově uznávanému patologovi prof. MUDr. Ondřeji Hesovi, PhD. a kolektivu Šiklova ústavu patologie FN Plzeň.

Děkuji kolegům z Urologické kliniky Fakultní nemocnice v Plzni, zejména pak panu prof. MUDr. Milanu Horovi, PhD., MBA za pomoc se sběrem dat a s cennými radami.

V neposlední řadě bych rád poděkoval kolektivu Kliniky zobrazovacích metod Fakultní nemocnice Plzeň a to jmenovitě prof. MUDr. Janu Baxovi PhD. a MUDr. Ing. Radkovi Tupému PhD. Z ostatních pracovišť pak děkuji prof. MUDr. Ondřejovi Topolčanovi, CSc. a doc. RNDr. Ladislavu Pecenovi, CSc z Oddělení imunohistochemické diagnostiky Fakultní nemocnice Plzeň za pomoc a spolupráci na mé práci.

Velké díky patří také mé rodině a mým nejbližším. A to nejen za podporu, ale hlavně za velkou dávku trpělivosti během mého postgraduálního studia.

Obsah

1 Úvod.....	12
2 Cíle práce.....	13
3 Anatomie prostaty a periprostatické tkáně	14
4 Epidemiologie a etiologie karcinomu prostaty	18
5 Histopatologie karcinomu prostaty	23
6 TNM klasifikace karcinomu prostaty	26
7 Diagnostika karcinomu prostaty.....	29
7. 1. Laboratorní markery	30
7.1.1. Prostatický specifický antigen (PSA).....	30
7.1.2. Věkově specifické PSA.....	30
7.1.3. Poměr volného a celkového PSA (% f/tPSA)	31
7.1.4. proPSA	31
7.1.5. PHI index (prostate health index).....	31
7. 2. Biopsie prostaty.....	32
7.2.1. Systematická biopsie	32
7.2.2. Cílená biopsie prostaty	34
7. 3. Zobrazovací metody a karcinom prostaty	36
7.3.1. Ultrasonografie prostaty.....	36
7.3.2. Magnetická rezonance prostaty	37
7.3.3. Hodnocení nálezu v prostatě pomocí klasifikace PI-RADS	45
7.3.4. Hybridní zobrazování u karcinomu prostaty	54
8 Vlastní výzkumná činnost	57
8.1. Cíl	57
8.2. Metodika práce.....	57
8.3. Zobrazovací proces.....	58
8.3.1 Příprava radiofarmaka a jeho aplikace.....	58
8.3.2. PET/MR vyšetření.....	59
8.3.3. Analýza dat.....	60
8.4. Imunohistochemické vyšetření	65
8.5. Statistické hodnocení	65
8.6. Výsledky práce.....	65
8.7. Diskuze	69
9. Závěr	73
10. Seznam použité literatury	74
11. Publikace autora, které jsou podkladem disertační práce.....	82

12. Seznam publikací autora v recenzovaných časopisech	83
13. Přílohy	84

Seznam použitých zkratk

ADC	– apparent diffusion coefficient, aparentní difuzní koeficient
BPH	– benign prostatic hyperplasia, benigní hyperplazie prostaty
CaP	– prostate carcinoma, karcinom prostaty
CT	– computer tomography, výpočetní tomografie
DCE	– dynamic contrast enhancement, dynamické kontrastní zobrazení
DWI	– diffusion weighted imaging, difuzně vážené zobrazení
GS	– Gleason score
iAUC	– area under the curve, počáteční plocha pod křivkou
i. v.	– intravenózní
Kep	– rychlostní konstanta
k. l.	– kontrastní látka
LUTS	– lower urinary tract symptoms, příznaky dolních močových cest
M	– metastáza
mpMR	– multiparametická magnetická rezonance
MR/TRUS	– fúze obrazů magnetické rezonance a transrektální ultrasonografie
MUS	– high resolution micro-ultrasound
N	– nodi, uzlina
PI-RADS	– Prostate Imaging-Reporting and Data Systém
PSA	– prostatický specifický antigen
PSMA	– prostatický specifický membránový antigen
SUV max	– maximální standardizovaná hodnota absorpce
T	– tumor
TE	– echo time
T1WI	– T1 vážené sekvence

- T2WI – T2 vážené sekvence
- tPSA – totální neboli celkový prostatický specifický antigen
- TRUS – transrektální ultrasonografie
- ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky
- V_e – hodnocení extracelulárního objem
- 1,5T – 1,5 Tesla
- 3T – 3 Tesla

1 Úvod

Karcinom prostaty je celosvětově druhým nejčastěji diagnostikovaným maligním nádorem v mužské populaci a je v ní pátou nejčastější příčinou úmrtí na onkologickou diagnózu. Diagnostika karcinomu prostaty je v posledních několika letech stále více a častěji diskutované téma. Vývoj karcinomu prostaty bývá u jednotlivých nemocných odlišného charakteru. Je známo, že riziko karcinomu prostaty roste s věkem a většina nově zjištěných karcinomů je u mužů starších 65 let. Zajímavým faktem je to, že zárodek malého karcinomu prostaty bez klinických projevů můžeme nalézt již u 1/3 mužů do 40 let věku a u 2/3 mužů nad 70 let, ne však každý karcinom prostaty je ve výsledku rizikový [1].

V současnosti se základní zobrazovací metodou u karcinomu prostaty stala magnetická rezonance, která je prováděna jako takzvané multiparametrické zobrazení. Je možné využít morfologické zobrazení, zobrazení mikrostruktury nádorové tkáně pomocí difuzního vážení, dále charakteru prokrvení tkáně dynamickým postkontrastním zobrazením a také posoudit poměr zastoupení některých látek v tkáni metodou MR spektroskopie. Jelikož zatím nebyla nalezena optimální metoda screening karcinomu prostaty metodami laboratorními, má magnetická rezonance význam i při odhalení nádorového onemocnění, ale také při stanovení rozsahu onemocnění, při již prokázaném karcinomu prostaty. [2]

Kromě magnetické rezonance jsou v praxi používány také metody molekulárního zobrazování pomocí pozitronové emisní tomografie se zaměřením na markery tvorby biomembrán – cholin nebo expresi genu pro transmembránové proteiny – prostatický specifický membránový antigen – PSMA. Tyto markery mohou sloužit kromě vyhledávání vzdálených a uzlinových metastáz také k posouzení chování vlastní nádorové tkáně v prostatě. [3]

Stanovení stupně agresivity onemocnění je v současnosti závislé na bioptickém vyšetření a následném hodnocení Gleasonova skóre daných lézí patologem. Bioptická diagnostika však může být zatížena různými problémy souvisejícími například s chybou odebrání vzorku. Při posuzování léčebné strategie je důležité zvážit, jaký má nádorový proces růstový potenciál a potenciál k uzlinové nebo vzdálené diseminaci.

2 Cíle práce

Ačkoliv je karcinom prostaty (CaP) celosvětově druhým, a v některých věkových skupinách i prvním, nejčastěji diagnostikovaným maligním nádorem v mužské populaci a je v ní pátou nejčastější příčinou úmrtí na onkologickou diagnózu, jeho diagnostika a terapie čelí stále ne zcela dořešeným problémům. Nejvýznamnějšími je včasná a správná detekce těch nádorů, které představují pro nemocného významné ohrožení života, tudíž jsou agresivní a odlišení těch onemocnění, která naopak mají tendenci k pomalému vývoji.

Stanovení přesné agresivity nádoru je nejspolehlivější parametr pro plánování terapie a zlatým standardem pro stanovení agresivity je Gleason skóre. Nádorové chování lze také predikovat na základě hladin PSA, proPSA a indexu zdraví prostaty PHI. Ligand ^{68}Ga -PSMA-11 pro PSMA se v posledních letech stal slibným PET radiofarmakem ve stagingu karcinomu prostaty.

Hlavním cílem práce je použít radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11 k testování korelace mezi intenzitou vychytávání a úrovní sycení získanou pomocí PSMA imunochemicky. Snahou je pak zjistit, zdali intenzita exprese PSMA na povrchu tumorózně změněných buněk prostaty souvisí s Gleason skóre a jak exprese PSMA na povrchu koreluje s nálezy na PET/MR a dalšími parametry v rámci vyšetření MR jako jsou mapy ADC, farmakokinetické parametry, snahou je najít i případný korelát při extraprostatickém šíření tumoru. Významným ukazatelem agresivity je u pacientů s karcinomem prostaty i hladina PSA, která byla v prezentované skupině pacientů srovnána s nálezy na PET/MR a s Gleason score.

3 Anatomie prostaty a periprostatické tkáně

Prostata neboli předstojná žláza je přídatná pohlavní žláza u muže, uložená v malé pánvi, těsně pod úrovní močového měchýře, kde kruhovitě obemývá začátek močové trubice. Urethra probíhá prostatou a její průběh nazýváme pars prostatica uretrae. Prostata svým tvarem připomíná oploštěný kužel obrácený bází vzhůru k měchýři, přirovnává se také tvarem a velikostí k jedlému kaštanu. Za normálních okolností váží okolo 20–30 gramů. Dorsální část prostaty těsně sousedí s rektumem a je tak vyšetřitelná a hmatná per rectum.

Prostata je žláza, která je tvořena 30-40 jednotlivými vývody, které ústí rovnou do uretry. V pars prostatica uretrae můžeme sledovat val crista urethralis, na který ústí colliculus seminalis vlevo a vpravo a dále zde ústí utriculus prostaticus, což je orgán homologní uteru. Dále se zde nachází dva vývody ductus ejaculatorius a zhruba dalších 40 vývodů ducti prostatici z výše zmíněné žlázkové části prostaty. Prostatické žlázy produkují sekret, který je při pohlavním dráždění vylučován do uretry a mísen se spermii a sekretem z nadvarlat, spojením těchto sekretů vzniká ejakulát.

Anatomicky rozlišujeme zóny – přední fibromuskulární stroma, periuretrální zóna, přechodová (tranzitorní) zóna, centrální zóna a periferní zóna. Každá z těchto zón má své specifické vlastnosti a funkce a poruchy v těchto zónách mohou vést k různým onemocněním, jako je např. benigní hyperplazie prostaty nebo karcinom prostaty. Zonální anatomii ve všech rovinách zobrazuje obrázek č.1.

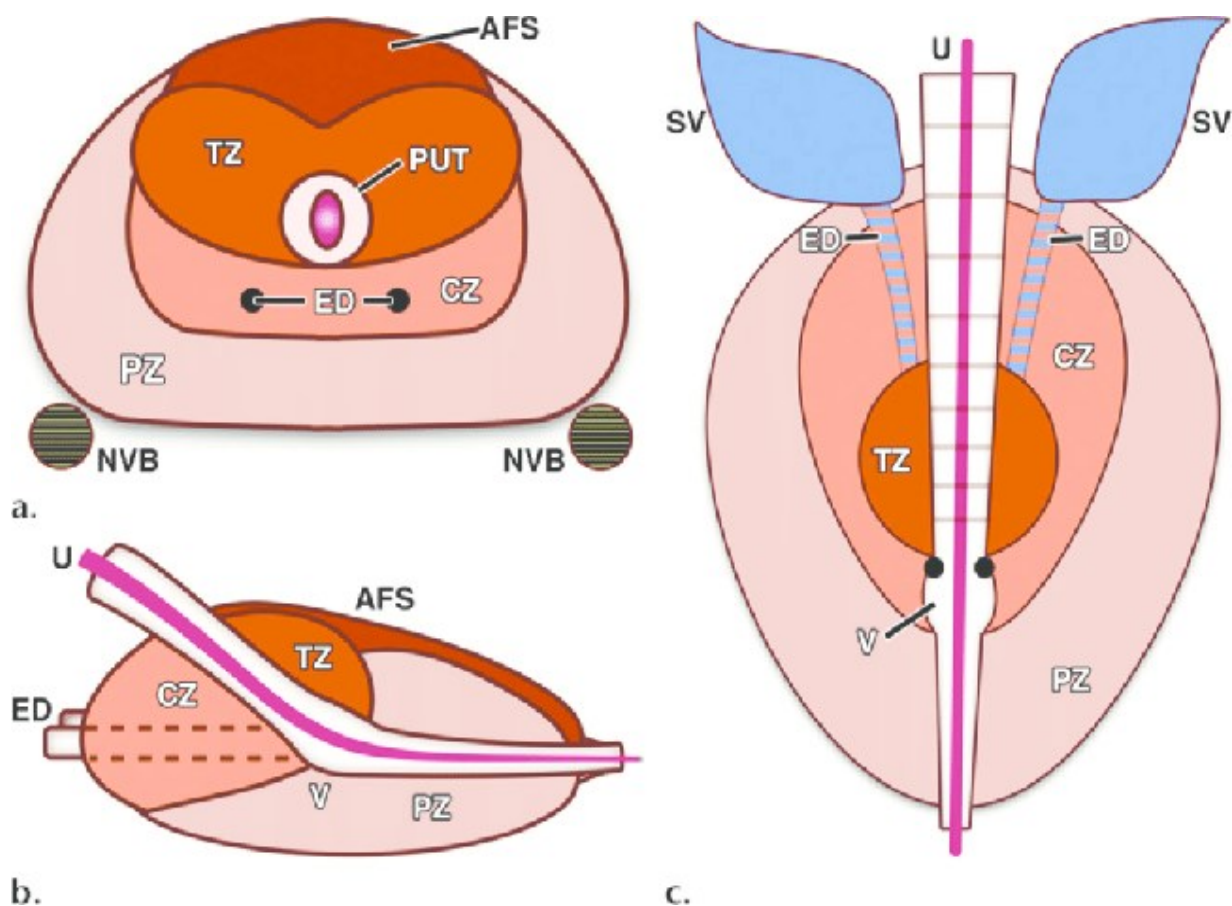
Anteriorní fibromuskulární stroma je tkáň, bez jasného ohraničení vůči zevní části prostaty, je to kondenzovaná vazivová tkáň na povrchu přirostlá až k močovému měchýři, slouží k podpoře uzavření močové trubice během ejakulace. Dále je zde zóna periuretrální, je velmi úzká a tvoří osu celé prostaty podél močové trubice. [4]

Centrální zóna tvoří přibližně 25 % objemu celé prostaty a nachází se v jejím středu. Najdeme v ní vývody vesica seminalis, ductus deferens sbíhající se v ductus ejaculatorius.

Periferní zóna tvoří přibližně 70 % objemu celé prostaty a je nejčastějším místem výskytu nádorů prostaty, tvoří jí žlázy. U mladých jedinců do zhruba 30 let věku je nápadněji větší než výše popisovaná zóna tranzitorní.

Přechodná neboli tranzitorní zóna obklopuje močovou trubici a při zvětšení prostaty může způsobovat obtíže s močením. Obsahuje zejména hladkou svalovinu, které ovládá vypuzování prostatických sekretů do spermatu. Od věku 50 let se začíná postupně u

většiny jedinců zvětšovat a může nabrat až několikanásobně větších objemů, než je její norma. [5]



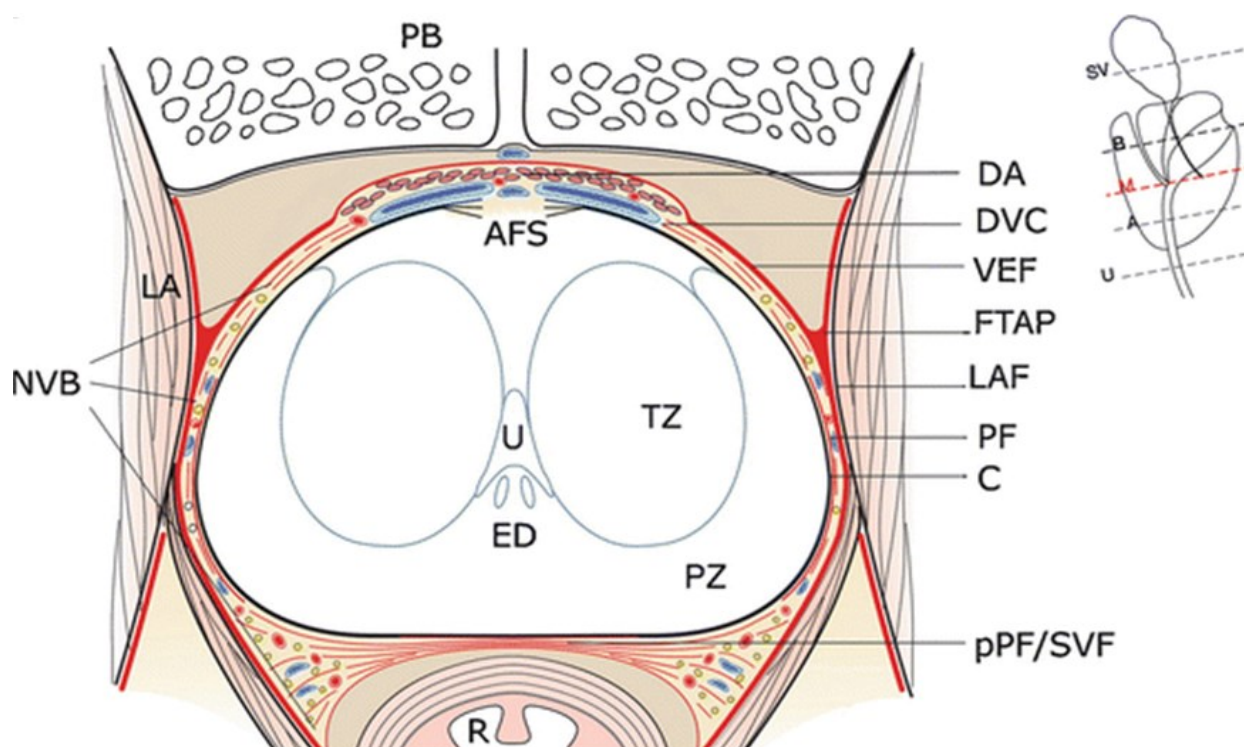
poznámka: AFS – přední fibromuskulární stroma, TZ – tranzitorní zóna, CZ – centrální zóna, PZ – periferní zóna, SV – semenné vâčky, U – uretra, V – verumontanum, ED – ductus ejaculatorius, NVB – nervově cévní svazek, PUT – periuretrální zóna

Obrázek č. 1 - Zonální anatomie prostaty ve všech rovinách (převzato z Yacoub, J.H.; Verma, S.; Moulton, J.S.; Eggener, S.; Oto A. *Imaging-guided Prostate Biopsy: Conventional and Emerging Techniques. Radiographics* 2012, 32(3), 819-37. <https://doi.org/10.1148/rg.323115053>)

Prostata je uložena mezi močovým měchýřem a pánevním dnem. A zevně je obklopena oboustranně svalem musculus levator ani. Prostata nemá vytvořenou kapsulu, její obal není totiž jedolitý a nelze ji tedy jako kapsulu nazývat [6]. Její obal je tvořen několika na sebe naléhajícími listy, proto je vhodnější užití termínu pseudokapsula. Listy přiléhající ke prostatě jsou Laterální rektální fascie, laterální prostatická fascie, Denonvilliersova fascie,

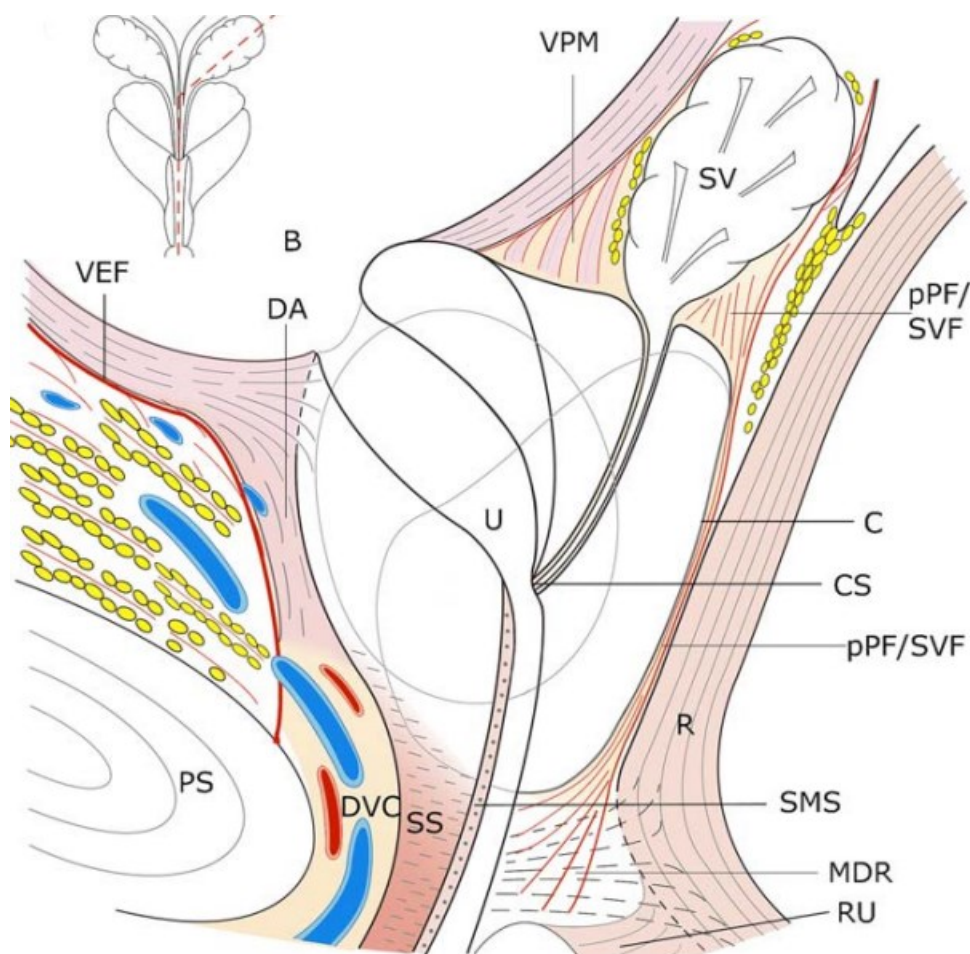
parietální endopelvicí fascie a prerektální tuk [7]. Schéma řezu prostatou a okolím na obrázku č. 2 a č.3.

Denonvilliersova fascie je z nich nejširší, obsahuje tukovou tkáň a zejména ve svých postranních částech velmi důležitý nervově cévní svazek. [8] Ten neslouží jen pro prostatu, ale běží zde i tepny a nervy pro dolní část rektu a pro penis. Jsou to tedy nervově cévní struktury důležité pro správné vyprazdňování rektu, močového měchýře a penilní funkce [9].



Poznámka: AFS – přední fibromuskulární stroma, C – kapsula prostaty, DA – prodloužení m. detrusor, DVC – dorsální vaskulární komplex, ED – ductus ejaculatorius, LA - m. levator ani, LAF – fascie m. levator ani, NVB – nervově cévní svazek, PB – os pubis, PEF – parietální endopelvicí fascie, PF – prostatická fascie, pPF/SVF – posteriorní prostatická fascie neboli Denonvilliersova fascie, PZ – periferní zóna, R – rectum, TZ – tranzitorní zóna, U – uretra, VEF – viscerální endopelvicí fascie

Obrázek č. 2 - Axiální průřez střední části prostaty a periprostatických tkání (převzato Walz J., Burnett A.L., Costello A.J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. European urology 2010, 57, 179–192)



Poznámka: B – močový měchýř, CS – colliculus seminalis, PS – symfysis pubica, C – kapsula prostaty, DA – prodloužení m. detrusor, DVC – dorsální vaskulární komplex, RU – m. rectouretralis, SMS – m. sfincter hladká svalovina, SS – m. sfincter kosterní svalovina, NVB – nervově cévní svazek, PEF – parietální endopelvicí fascie, PF – prostatická fascie, pPF/SVF – posteriorní prostatická fascie neboli Denonvilliersova fascie, R – rectum, U – uretra

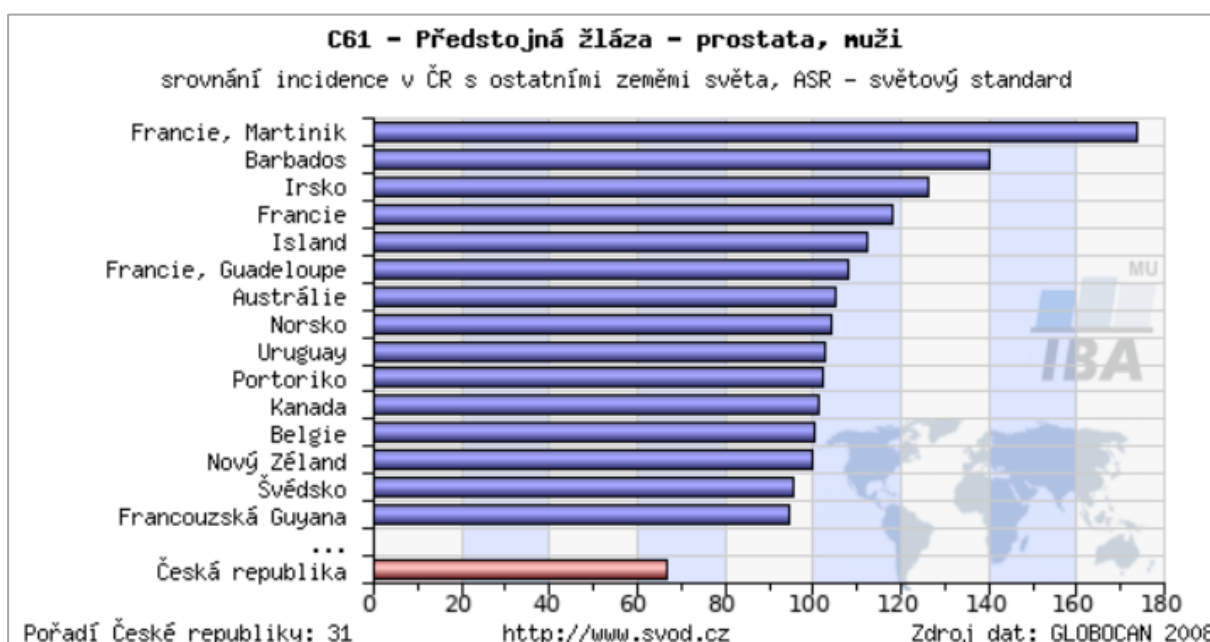
Obrázek č. 3 - Centrální průřez sagitální rovinou střední části prostaty a periprostatických tkání (převzato Walz J., Burnett A.L., Costello A.J., et al. *A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. European urology* 2010, 57, 179–192)

4 Epidemiologie a etiologie karcinomu prostaty

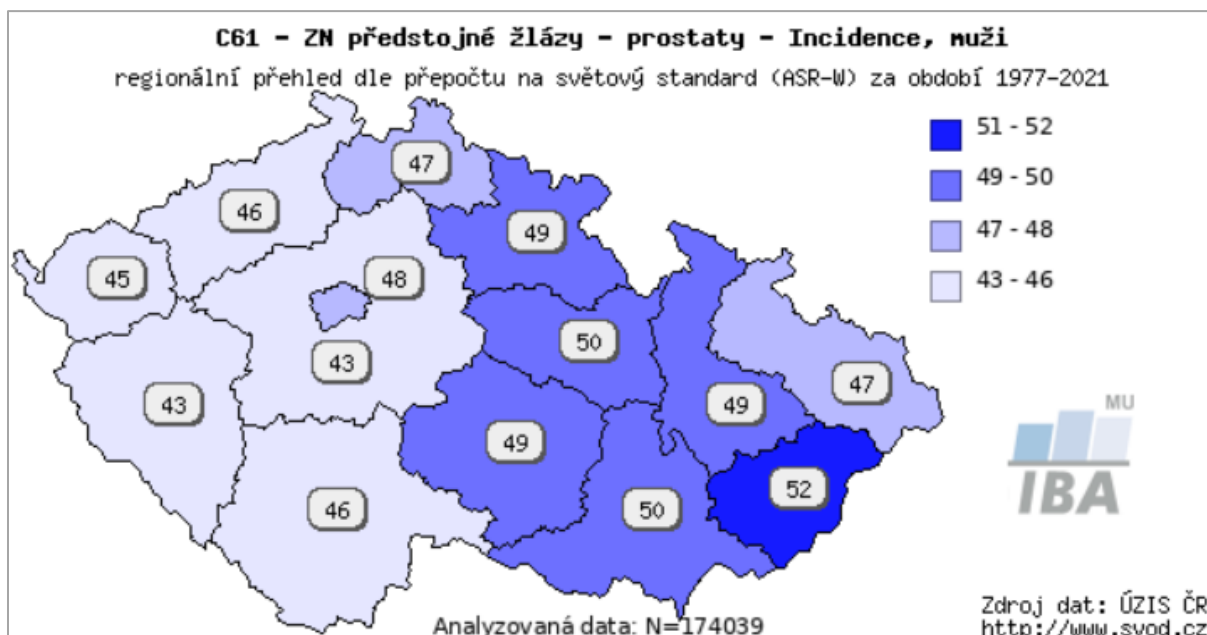
Zhoubný novotvar prostaty s označením C61 nebo-li karcinom prostaty je nejčastějším maligním onemocněním u mužů. Přesná příčina vzniku onemocnění není spolehlivě známa. Vedle predispozic genetických se významně uplatňují podmínky environmentální, vliv má jistě i výživa a dietetické návyky, jejichž vlivu na rozvoj karcinomu prostaty je připisováno až 30 %.

V České republice byla v roce 2002 incidence 71,2 na 100 000 mužů a v roce 2022 incidence narostla na 186,39 na 100 000 mužů. Hodnota v roce 2022 představovala 9839 nových případů, v tomto roce pak zemřelo 1488 mužů na CaP. Při srovnání incidence s ostatními státy světa je Česká republika na 31. místě celosvětově. [10]

Při pokračujícím stárnutí mužů v ČR a od 1.1. 2024 nově zavedeném screeningu karcinomu prostaty lze očekávat další absolutní a procentuální zvýšení počtu nových případů. [11]

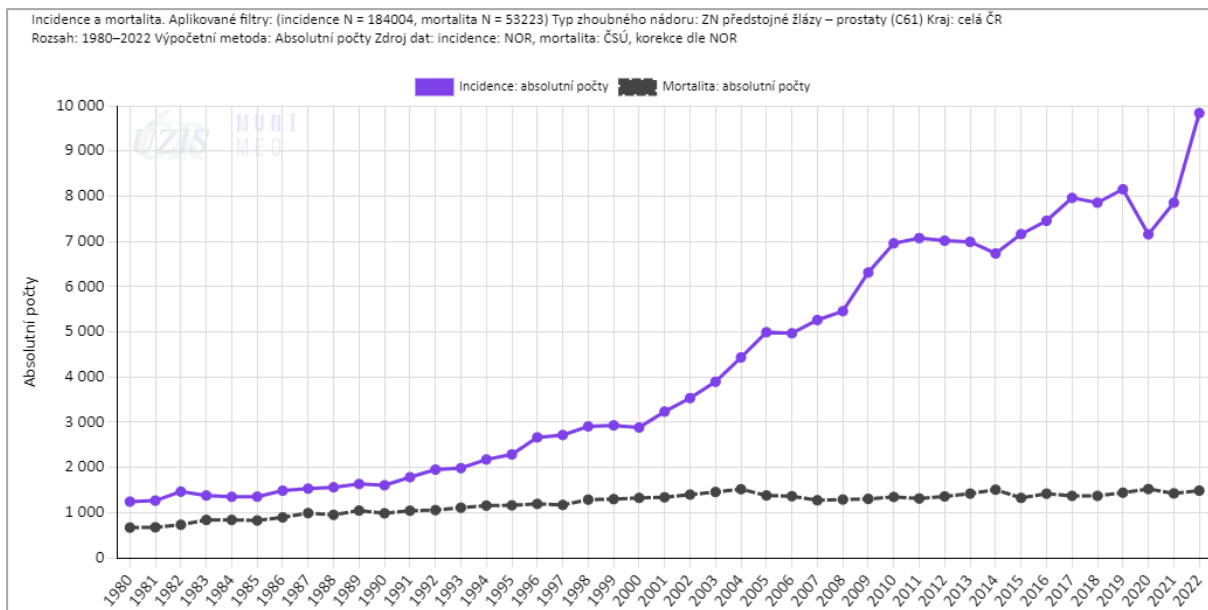


Obrázek č. 4 - Srovnání incidence CaP v České republice a ve světě. (zdroj *Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR*, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al, dostupné na <https://www.old.svod.cz/>)

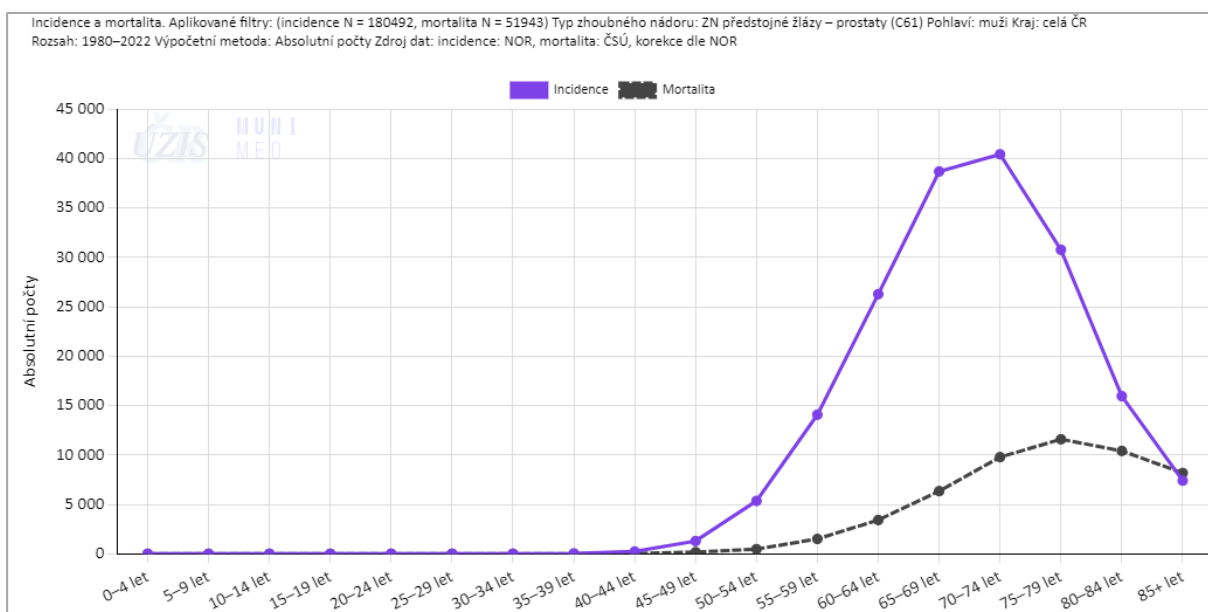


Obrázek č. 5 - Regionální přehled incidence CaP v krajích České republiky (zdroj *Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR*, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al, dostupné na <https://www.old.svod.cz/>)

Z epidemiologických dat lze vyčíst, že incidence se během posledních let prudce zvyšovala. Trend mortality je i přes výrazně rostoucí incidenci v dlouhodobém časovém trendu stabilní. Strmý nárůst incidence se dává do souvislosti s náhodným záchytem karcinomu při transuretrálních resekcích indikovaných pro hypertrofii prostaty a biopsiích prováděných u asymptomatických pacientů při elevaci PSA.

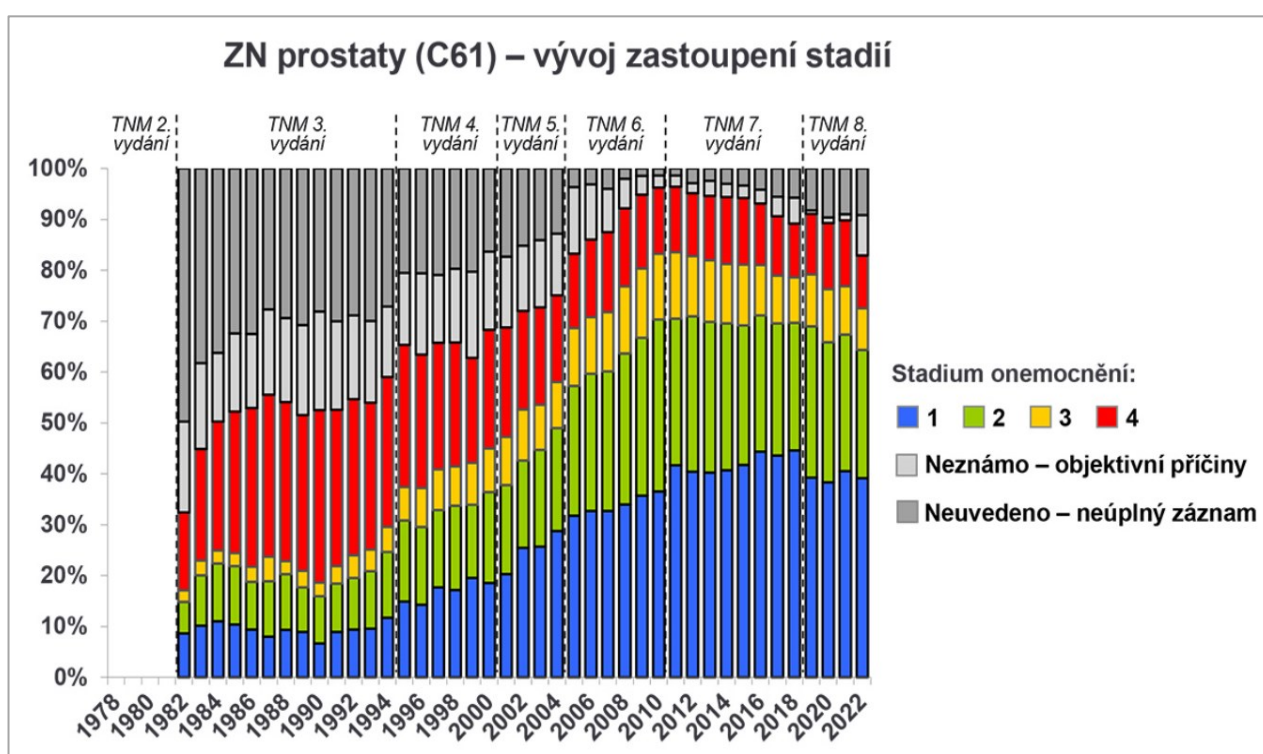


Obrázek č. 6 - Srovnání incidence a mortality v České republice v průběhu let 1980–2022 (zdroj *Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR*, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al, dostupné na <https://www.svod.cz/>)



Obrázek č. 7 - Srovnání incidence a mortality napříč věkovými skupinami v ČR v průběhu let 1980–2022 (zdroj *Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR*, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al, dostupné na <https://www.svod.cz/>)

Je známým faktem, že záchyt onkologického onemocnění u pacienta v méně pokročilém klinickém stadiu zvyšuje relativně výrazně naději na dobrý výsledek terapie a výrazně delší dobu přežití. Dostupná data o CaP napříč naší populací ukazují, že je stále velmi vysoký podíl nových pacientů s CaP, který byl diagnostikován v klinickém stadiu 1. nebo II., jedná se o rozptyl let 2018–2022. Tyto data ukazují, že záchyt v časném stadiu úzce souvisí s příznivou prognózou této diagnózy. Pěti leté relativní přežití pacientů léčených pro CaP dosahuje v recentním období hodnoty 98,5 %. U pacientů diagnostikovaných v I., II. a III. klinickém stadiu v recentním období dosahuje hodnoty celých 100 %. Naopak u stadia IV je 5leté přežití 53,2 %.



Obrázek č. 8 - Vývoj zastoupení klinických stádií CaP v ČR (zdroj *Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR*, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al, dostupné na <https://www.svod.cz/>)

Nádory prostaty vznikají spontánně a není znám jasný rizikový faktor. Jen malá část, zhruba do 10 %, případů vzniká na dědičném podkladě. Dědičný faktor však není dominantní. Rozborem populačních studií byla zjištěna vyšší incidence CaP u přímých rodinných příbuzných. Jestliže je postižen příbuzný v 1. linii- otec či bratr, riziko se nejméně zdvojnásobí [12], [13]. Pokud je u přímých příbuzných onemocnění u 2 a více osob, riziko vzrůstá 5-10x.[14]. Dále se můžeme vzácně setkat s pojmem hereditární CaP. Jde o

skupinu mužů, u kterých došlo k postižení 3 a nebo i více příbuzných nebo alespoň u 2 příbuzných, u kterých byl prokázán časný počátek onemocnění před 55. rokem věku [15].

Výskyt CaP je v různých geografických oblastech odlišná. Incidence je vysoká zejména ve vyspělých oblastech světa, jmenovitě nejvíce v USA, Austrálii a západní Evropě. Incidence se mezi zeměmi s vysokým a nízkým výskytem liší až 25x. Nízká incidence je např. v jihovýchodní Asii [16].

Mezi rozdílnými etniky USA mají Afroameričané největší výskyt karcinomu prostaty, následováni bělochy, Hispánci a Asiaty. [17] Oba rozdíly ve výskytu CaP, jak regionální, tak etnické, jsou zapříčiněny zejména genetickými faktory a vlivy životního prostředí. Afroameričané mají navíc při korelaci s bělochy výrazně horší stupně diferencovanosti tumorů i agresivnější průběh onemocnění [18].

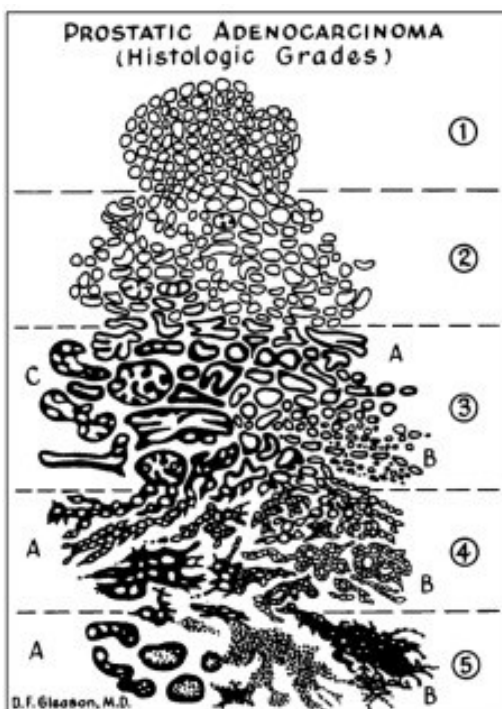
5 Histopatologie karcinomu prostaty

Mikroskopické vyšetření vzorku tkáně prostaty je klíčové pro stanovení vlastní diagnózy, prognózy a terapeutického postupu u pacienta.

Majoritní skupinu tvoří nádory epitelálního původu, tzn. karcinomy. Dominantní zastoupení zde má acinární adenokarcinom prostaty vycházející z buněk prostatických acinů, který má své histologické varianty. Mezi ně řadíme např. formu atrofickou, pseudohyperplastickou, onkocytární, tzv. „foamy gland“ variantu, karcinom z buněk tvaru pečetního prstenu či mucinózní adenokarcinom.

Druhou, minoritní skupinu, tvoří non – acinární karcinom prostaty. Tvoří okolo 5–10 % všech KP a čítají např. sarkomatoidní karcinom, duktální adenokarcinom, uroteliální, skvamózní, bazocelulární a malobuněčný karcinom. Vzácně se zde může nacházet sarkom či lymfom.

K hodnocení architektiky a stupně dediferenciace buněk (tzv. grading) se využívá Gleason Grading systém. Tento systém má pět základních strukturálních obrazů hodnotící buňky prostaty. Dle stupně diference jsou nádory klasifikovány od stupně G1 až po G5. Buňky prvního stupně se podobají normální tkáni prostaty – tzn. jsou dobře diferencované. Oproti tomu buňky pátého stupně jsou buňky dediferencované, hodnoceny jako high - grade – tzn. špatně diferencované [19]. Architektika nádorových buněk je zobrazena na obrázku č. 9.



Obrázek č. 9 - Konvenční Gleason grading systém u karcinomu prostaty

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

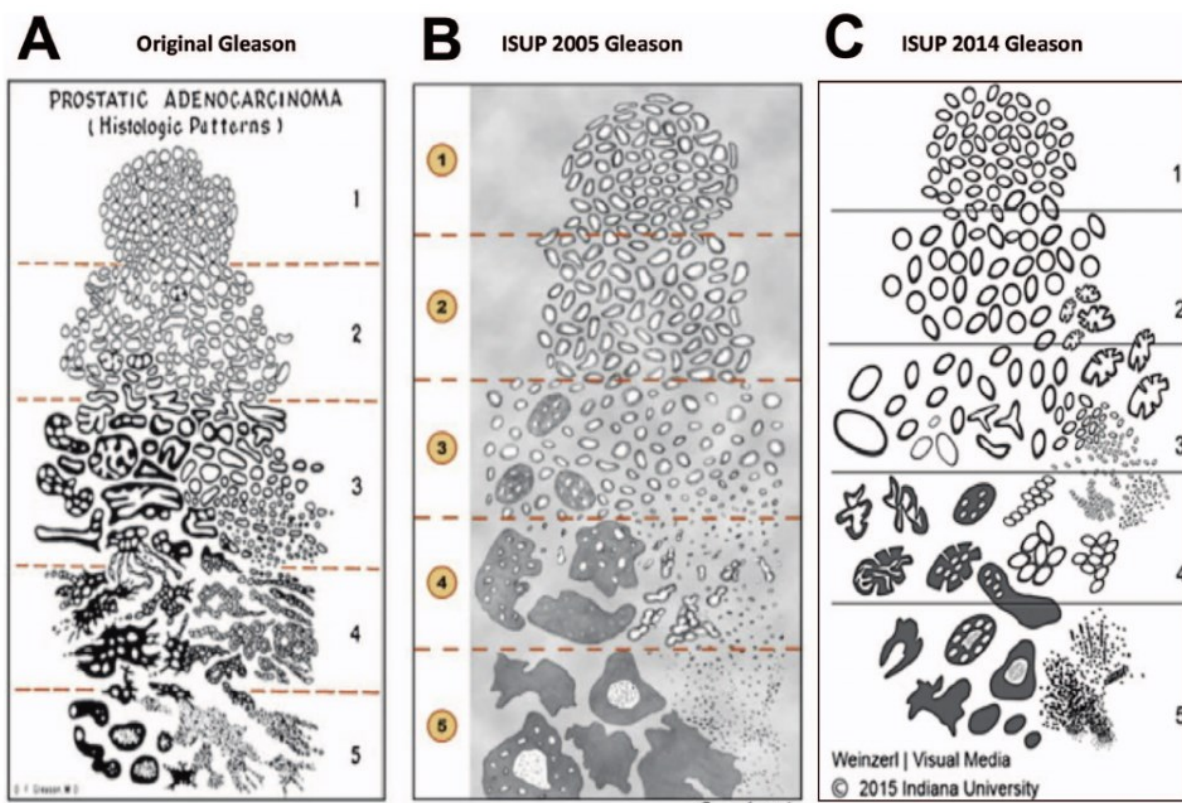
Často jsou ve vzorku přítomny minimálně dva typy různých okrsků patologických buněk, tudíž se v k hodnocení karcinomu prostaty uvádí tzv. Gleasonovo skóre (GS). GS představuje součet dvou nejvíce zastoupených strukturálních obrazců, resp. pokud je nejvíce ve vzorku zastoupený strukturální obraz 3 a 4, je GS 7. Pokud je přítomen jeden vzorek či je nádor uniformní, násobí se nalezený stupeň dvěma.

Pro stanovení diagnózy karcinomu prostaty jsou hodnoceny buňky od stupně dediferenciace prostatických buněk 3 až 5, tzn. že z punkční biopsie lze stanovit GS minimálně 6 (3 + 3) a vyšší. Výsledkem histopatologického vyšetření je tedy přiřazené GS, které se bude pohybovat od 6 do 10. GS 6 znamená low – grade, 7 intermediate grade a 8 a výše high – grade KP.

V roce 2014 vydala Mezinárodní společnost urologické patologie (International Society of Urological Pathology – ISUP) dodatkový a revidovaný gradingový systém „Grade group“ sloužící k přesnější diagnostice karcinomu prostaty [20]. Tabulka ISUP grade group v tabulce č.1. Vlastní klasifikační systém je zjednodušený do 5 skupin, kdy nejnižší stupeň je 1. Tento systém může být současně použit s Gleason systémem.

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

Tabulka č.1 - Systém patologické klasifikace karcinomu prostaty Mezinárodní společnosti pro uropatologii 2014 (převzato z Epstein, J.I., et al. *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40: 244.*)



Obrázek č. 10 - Schéma ukazující vývoj klasifikace karcinomu prostaty Mezinárodní společnosti pro uropatologii (převzato z *Paner, P.G., e al. Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists, Arch Pathol Lab Med, 2019;143(5):550-564*)

6 TNM klasifikace karcinomu prostaty

TNM klasifikace představuje stagingový systém využívaný k určení anatomického rozsahu nádorového onemocnění. Klasifikace je tvořena ze tří hlavních složek – T (tumor), N (nodus, uzlina) a M (metastázy).

T je vztaženo k rozsahu primárního nádoru, zdali se jedná o tumor intrakapsulární (T1-T2) nebo extrakapsulární (T3-4). N vyjadřuje přítomnost či nepřítomnost postižení regionálních lymfatických uzlin, které najdeme v pánvi pod úrovní aa. Iliacae communes. Lateralita uzlin klasifikaci v tomto případě neovlivňuje. M se vyjadřuje k přítomnosti či nepřítomnosti vzdálených metastáz. Vlastní karcinom prostaty nejčastěji metastazuje do skeletu, u více jak 80 % pacientů umírajících na karcinom prostaty najdeme postižení axiálního skeletu. [21]

Každá složka klasifikace má své vlastní podkategorie, které umožňují detailnější popis nádorového onemocnění. Klasifikaci můžeme určovat na podkladě klinického (c) nebo patologického (p) nálezu. Klinická klasifikace je určována na základě klinických vyšetření a to zobrazovacích (MRI, PET/MR) a fyzikálních jako jen např. vyšetření per rectum. Patologická neboli také pooperační je založena na histopatologickém hodnocení tkáně u definitivního pooperačně získaného preparátu, nejčastěji po radikální prostatektomii anebo po punkční biopsii.

Na podkladě klinické/patologické TNM klasifikace odvozujeme stádium onemocnění, což je klíčové pro volbu léčby a predikci prognózy pacienta. V ČR používáme aktuálně 8. vydání TNM klasifikace, které vyšlo v platnost 1. ledna 2018. Tabulka č. 2 zobrazuje aktuálně používanou klinickou TNM klasifikaci pro karcinom prostaty.

T – primární tumor (založeno pouze na per rectum vyšetření)		
TX	= primární nádor nelze posoudit	
T0	= žádný důkaz pro primární nádor	
T1	= klinicky nezjistitelný nádor, není hmatný	
	T1a	náhodně histologicky verifikovaný nádor při resekci v 5 % či méně
	T1b	náhodně histologicky verifikovaný nádor při resekci ve více než 5 %
	T1c	nádor identifikovaný biopsií prostaty, která byla provedena pro elevaci PSA
T2	= nádor, který je hmatatelný a omezený na prostatu	
	T2a	nádor postihuje polovinu jednoho laloku či méně
	T2b	nádor postihuje více než polovinu jednoho laloku, ale ne oba laloky
	T2c	nádor postihuje oba laloky
T3	= nádor prochází prostatickou kapsulou	
	T3a	extrakapsulární extenze, jedno-/oboustranná
	T3b	nádor prorůstá do semenného váčku/váčků
T4	= nádor je fixován nebo prorůstá do ostatních orgánů – tj. vnější svěrač, konečník, svaly levatoru a/nebo pánevní stěna	
N – regionální (pánevní) lymfatické uzliny		
NX	= lymfatické uzliny nelze posoudit	
N0	= nejsou přítomny metastázy do lymfatických uzlin	
N1	= prokázané metastázy do lymfatických uzlin	
M – vzdálené metastázy		
M0	= nejsou přítomny vzdálené metastázy	
M1	= prokázaná přítomnost vzdálených metastáz	
	M1a	metastázy do neregionálních lymfatických uzlin
	M1b	kostní metastázy
	M1c	metastázy do ostatních oblastí

Tabulka č. 2 - Klinická TNM klasifikace

U patologické klasifikace (pTNM) poté najdeme několik lehkých úprav hodnocení – například fakt, že nádor nalezený v jednom či obou lalocích punkční biopsií, avšak nezjistitelný palpačně, ani spolehlivě patrný zobrazovacími vyšetřovacími metodami, je klasifikován jako T1c. Dále např., že invaze do apexu prostaty nebo do pouzdra prostaty (ne však přes pouzdro) se neklasifikuje jako T3, nýbrž jako T2. A je-li přítomna více než jedna metastatická lokalizace, používá se kategorie nejpokročilejší. Nejpokročilejší kategorií je pM1c. [22]

Další možné rozdělení karcinomu prostaty je dělení do rizikových skupin pro biochemickou recidivu lokalizovaného lokálně pokročilého karcinomu, znázorněno v tabulce č. 3.

low – risk	intermediate – risk	high – risk	
PSA <10 ng/ml	PSA 10–20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	jakékoliv PSA
GS <7 (ISUP grade 1)	GS 7 (ISUP grade 2/3)	GS > 7 (ISUP grade 4/5)	jakékoliv GS (ISUP grade)
cT1 – 2a	cT2b	cT2c	cT3 – 4 nebo cN1
lokalizované onemocnění			lokálně pokročilé onemocnění

Tabulka č. 3. - Dělení do rizikových skupin pro biochemickou recidivu lokalizovaného lokálně pokročilého karcinomu

7 Diagnostika karcinomu prostaty

Každé vyšetření je dle zvyklosti zahájeno anamnézou, která je nedílným a důležitým prvkem v diagnostice tohoto onemocnění. V osobní anamnéze se dotazujeme pacienta na mikční obtíže charakteru příznaku dolních cest močových. Příznaky dolních močových cest (lower urinary tract symptoms – LUTS) dělíme na příznaky mikční (voiding symptoms; dříve obstrukční příznaky), jímací (storage symptoms; iritační příznaky) a příznaky postmikční (postvoiding symptoms). Závažnost LUTS i jejich vliv na kvalitu života hodnotíme pomocí škály nejrůznějších dotazníků [23].

Výše zmíněné příznaky nejsou jednoznačně typické pro pacienty s karcinomem prostaty, ten může být i zcela bezpříznakový. Pátráme v anamnéze i po obecných příznacích, jako je nechtěné hubnutí, nově vzniklá anémie, nově se vyskytující skeletální bolesti.

V další části odběru dat je kladen důraz na rodinnou anamnézu, a to zejména u pacientů, u nichž je známý přímý příbuzný s CaP – bratr, otec, děd.

Klinické vyšetření prostaty má za zlatý standard vyšetření per rectum. Zde urolog hodnotí velikost prostaty a její ohraničení. Charakter povrchu, jeho elasticitu, pohyblivost vůči rektu. Nález CaP se jeví jako tuhá, hmatná rezistence, při difuzní infiltraci se zdá být prostata hrbolatá. Vyšetření per rectum nevyšetří prostatu zcela, k palpaci je dostupná jen zadní část prostaty, hlavně periferní zóna. I přes fakt, že se v ní velmi často CaP vyskytuje, tak v ostatních částech prostaty může díky nedostupnosti zcela uniknout [24].

Velmi důležitou diagnostickou váhu mají nádorové markery, nejčastěji je skloňovaný PSA, který má ale nízkou senzitivitu i specifitu, proto je snaha hodnotit i další biomarkery, jako například proPSA, poměr PHI apod. Kombinace klinického podezření na tumorózní lézi při digitálním vyšetření per rectum a současně zvýšené hladině PSA zvyšuje pravděpodobnost záchytu karcinomu až dvojnásobně [25].

Zobrazovací metody mají v posledních letech velmi výraznou a zvyšující se roli v detekci a hodnocení stagingu či progresu CaP.

7. 1. Laboratorní markery

7.1.1. Prostatický specifický antigen (PSA)

Stanovení hladiny PSA je snadno dostupné a je považováno za standardní vyšetření při diagnostice karcinomu prostaty.

PSA je serinová proteáza produkovaná epiteliálními buňkami acinů a ductů prostatické tkáně, která umožňuje udržení seminální tekutiny v tekuté formě díky čemuž je umožněn pohyb spermií. Do prostatických kanálů je vylučován jako proenzym (neaktivní prekurzor) proPSA. V séru se nachází ve dvou formách – volné (tzv. free – PSA, fPSA) čítající inaktivní PSA, proPSA a BPSA (s benigní hyperplázií asociované PSA) a ve vazbě na bílkoviny, dominantně na alfa - 1 - antichymotrypsin a dále na alfa - 2 – makroglobulin. Průnik PSA do krevního oběhu je umožněn přestupem přes bazální membránu, stroma a kapiláry. Při narušení architektiky buněk patologickým procesem (akutní či chronická prostatitida, trauma, nádor, benigní hyperplázie prostaty aj.) se zvyšuje propustnost a zvýšení hladin PSA v krvi. Zvýšenou hladinu PSA může ale způsobit i např. cystoskopie, ejakulace, či akutní retence moči. Ze výše zmíněného tedy vyplývá, že se jedná o orgánově, nikoliv nádorově specifický marker [26].

Obecně za suspektní považujeme hladiny PSA nad 4 ng/ml. V rozmezí 4–10 ng/ml mluvíme o tzv. šedé zóně. Hodnoty nad 10 ng/ml jsou již považovány za patologické. Senzitivita vzhledem k detekci karcinomu prostaty se pohybuje okolo 68 – 80 %, specifita 49 - 90 % [27]. Za účelem zvýšení senzitivity a specifity došlo postupně k zavedení dalších markerů do praxe – věkově specifické PSA, poměr volného a celkového PSA, PSA denzita a PSA velocita a jiné.

PSA se také mj. využívá k monitorování odpovědi na terapii, detekci reziduálního tumoru či možné recidivy.

7.1.2. Věkově specifické PSA

Řada studií poukázala na souvislost nárůstu sérové hladiny PSA s rostoucím věkem pacienta, kdy byl stanoven celkový nárůst PSA na 0,04 ng/ml/rok. Díky tomu byly determinovány referenční rozmezí s věkově specifickými cut – off hodnotami (viz tabulka č.4).

věková skupina pacientů	hodnoty PSA
40–49 let	0 – 2,5 ng/ml
50–59 let	0 – 3,5 ng/ml
60–69 let	0 – 4,5 ng/ml
70–79 let	0 – 6,5 ng/ml

Tabulka č. 4 - Věkově specifické PSA

7.1.3. Poměr volného a celkového PSA (% f/tPSA)

Jedná se o další laboratorní marker zvyšující specifitu PSA vyšetření pro rozlišení mezi karcinomem prostaty a benigní prostatickou hyperplázií při hladinách celkového PSA v rozmezí mezi 4–10 ng/ml. Poměr bývá 0–15 % u maligního nádoru, hraniční jsou hodnoty 15–20 % a u benigního onemocnění nad 20 %.

Hodnota poměru je ovlivněna velikostí prostaty, u prostat nad 75 cm a vyšší ztrácí jeho využití význam. Při hodnotách PSA > 10 ng/ml a při sledování onemocnění nemá % f/t PSA klinické využití [28]. Stanovení poměru f/tPSA snižuje počet zbytečně provedených biopsií prostaty u pacientů s hladinami PSA 4–10 ng/ml a negativním per rektum vyšetřením.

7.1.4. proPSA

ProPSA je proenzymová forma PSA. V séru se nachází v několika izoformách, nejvýznamnější pro CaP je [-2]proPSA. Tato izoforma je detekována zejména v periferní zóně prostaty, kde je obecně detekováno nejvíce KP. Klinické studie odhalily, že proPSA významně zvyšuje specifitu karcinomu prostaty zejména v rozmezí hodnot PSA 2 – 4 ng/ml [29].

7.1.5. PHI index (prostate health index)

Další možností v diagnostice je stanovení PHI. Hodnota se získá výpočtem z hodnot fPSA, totalPSA (tPSA) a izoformy (-2)pro PSA dosažením do vzorce.

$$PHI = ([-2]proPSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}$$

Pro benigní hyperplazii prostaty je stanovena hodnota PHI < 30. V rozmezí hodnot 30 – 40 je šedá zóna a při PHI > 40 je zvýšené riziko zhoubného onemocnění prostaty. Použití PHI by mělo značně snížit počet zbytečných biopsií prostaty a zpřesnění diagnostiky karcinomu prostaty [30].

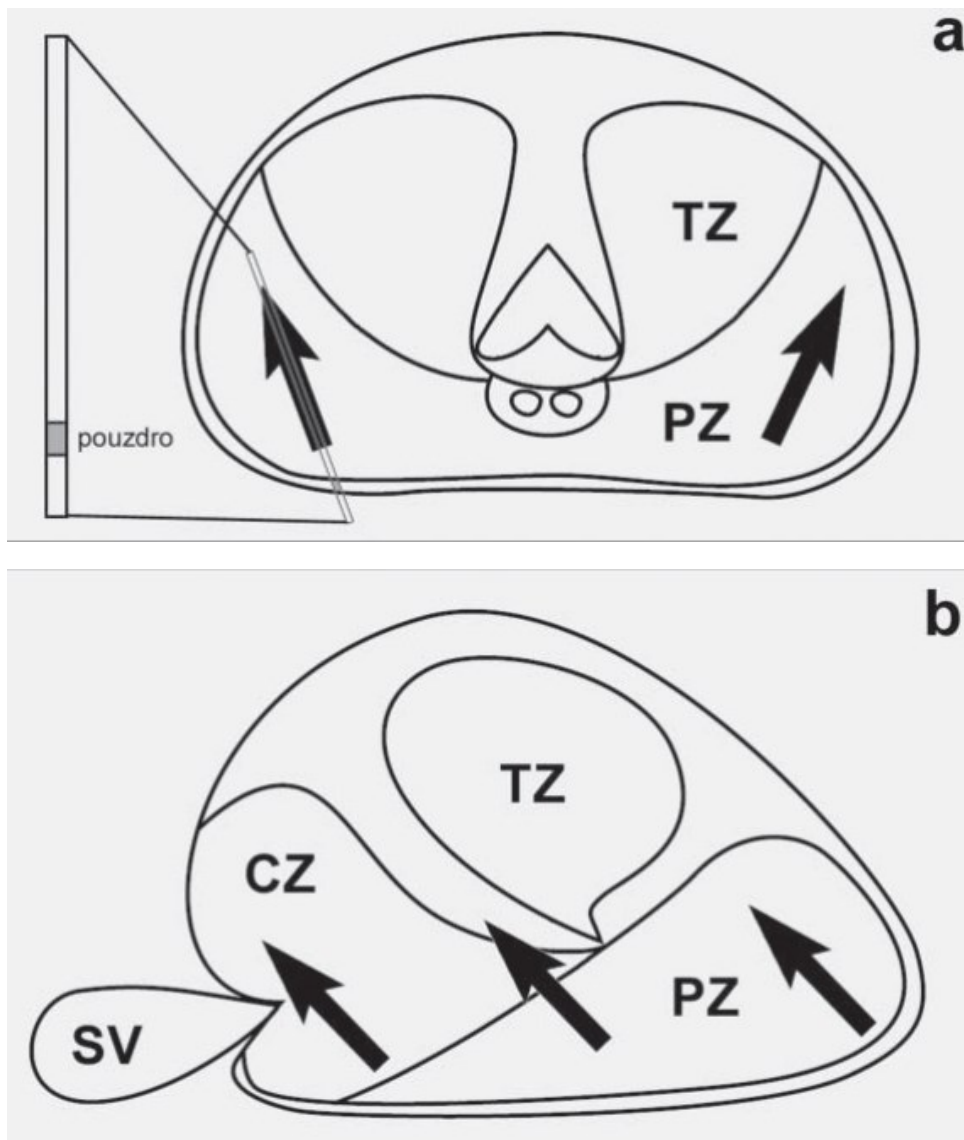
7. 2. Biopsie prostaty

Biopsie prostaty je velmi důležitou součástí diagnostiky karcinomu prostaty. Jedním z kritérií zahájení terapie je histologická verifikace tumorózních změn. I při jasné elevaci laboratorních markerů, i přes nález na zobrazovacích metodách, zůstává konečná diagnóza ložiska karcinomu v tkáni prostaty v rukou histopatologa s průkazem buněk CaP ve vzorku. Vlastní odběr vzorků neboli biopsie prošel během 20. století výrazným vývojem, který dnes stojí na cílené biopsii softwarovou fúzí obrazů MR a transrektální ultrasonografie (MR/TRUS). Máme dva používané přístupy. První je založen na kombinované formě, kde pacienti s nálezem na MR podstupují kombinovanou biopsii prostaty. A to je biopsie cílená plus systematická. Pokud jde o pacienty s negativním MR nálezem, tak ti podstupují biopsii systematickou. Druhým přístupem je provedení MR vyšetření, kde pacienti s nálezem dále podstupují pouze cílenou biopsii a pacienti s negativní MR biopotování vůbec nejsou.

7.2.1. Systematická biopsie

V minulosti se prostata vyšetřovala pouze palpačně metodou per rectum, pokrokem ve vyšetřovacích metodách byla rozvíjející se sonografie. Dříve byla většina tumorů diagnostikována až v pokročilém stadiu, odběry byly prováděny za palpační kontroly z několika míst [31]. S rozmachem jak laboratorních metod, tak TRUS došlo k posunu v zobrazování prostaty během vyšetření a tím i provedení bioptických odběrů za vizuální kontroly. Díky tomuto faktu se dalo vyšetření provádět systematicky z celého rozsahu prostaty. Dříve používaná sextantová metoda, kde byly odběry prováděny z obou laloků prostaty v úrovni apexu, střední části a báze, se ukázala jako nedostatečná, vzhledem k malému záchytu CaP a nutnosti častého opakování [32].

V poslední době byl standardní způsob sextantové biopsie nahrazen sextantovou biopsií orientovanou laterálně, tento způsob umožňuje odběr vzorků i z posterolaterální části periferní zóny, ve které se CaP vyskytuje velmi často, schématicky znázorněno na obrázku č.11.



Obrázek č.11 - Schéma lokalizace vzorků při transrektální biopsii (Převzato Belej, K. *Transrektální biopsie v diagnostice karcinomu prostaty. Urolog. pro Praxi, 2009; 10(5): 287–293*)

- obrázek A – transverzální řez se šipkami označujícími odběr uprostřed mezi konturou prostaty a přechodnou zónou se zvětšením vzorku integrované biopsie
- obrázek B – podélný řez znázorňující rovnoměrné rozložení vzorků (poznámka SV – semenný váček)

Ve strategii počtu odebraných vzorků se bere jako optimální u prostaty pod váhu 50 g odběr 8 vzorků a u prostaty nad 50 g 10–12 vzorků [33]. Při první systematické biopsii s odběrem 12 vzorků je zachyceno dle studií a klinických dat do 50 % ložisek CaP. Systematická biopsie tedy může CaP minout, případně zachytí jen méně agresivní část ložiska. Vzhledem k tomuto faktu je častá nutnost provádění rebiopsií [34]. Indikacemi pro

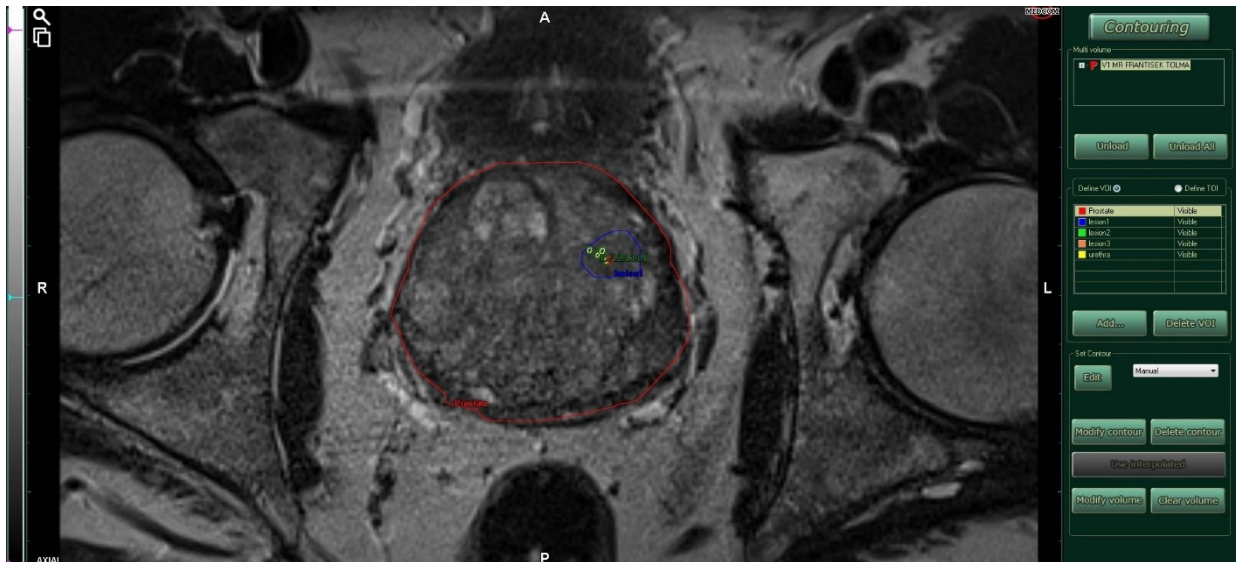
opakovanou biopsii prostaty je vysoká hladina PSA, případně jeho rapidní růst. Dále se jedná o suspekci na palpační nález při per rectum vyšetření a nález atypické proliferace acinů nebo extenzivní high-grade prostatické intraepiteliální léze.

7.2.2. Cílená biopsie prostaty

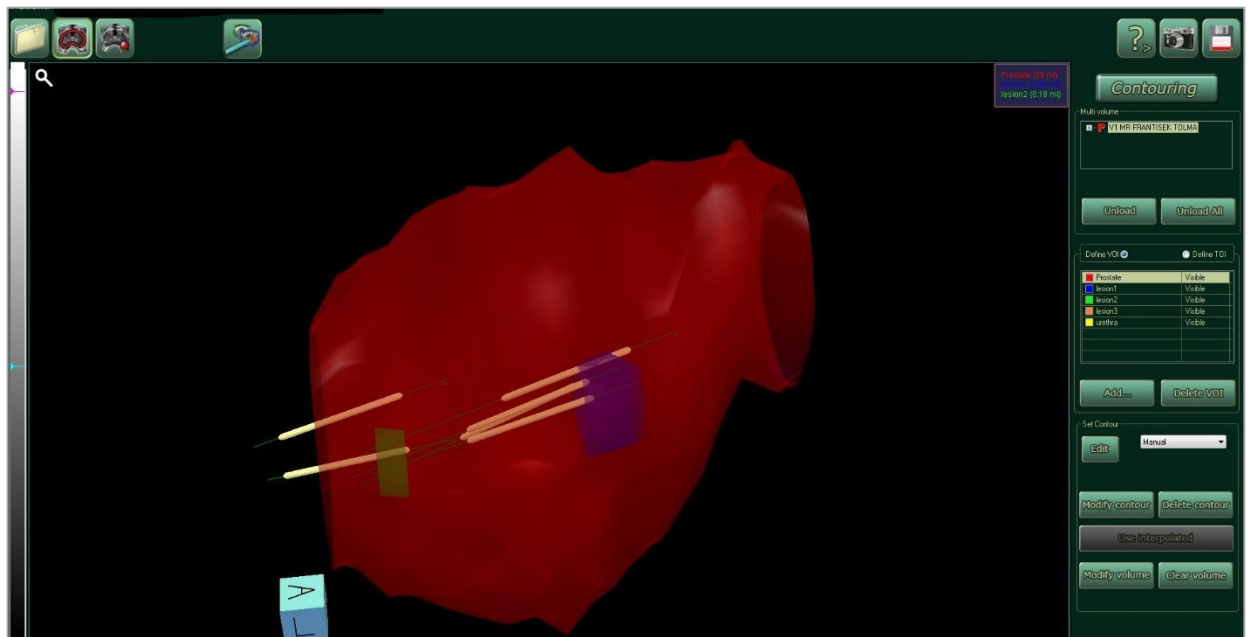
U cílené biopsie je známo suspektní ložisko CaP na vyšetření magnetickou rezonancí a odběry vzorku jsou přímo vedeny z této podezřelé léze při probíhající TRUS kontrole. Odlišujeme cílenou biopsii kognitivní, tedy operátorem zprostředkovanou vědomou fúzi, kde je provedena cílená biopsie prostaty se zaměřením do sektorů označených na MR vyšetření.

A cílenou biopsii softwarovou, kde za pomoci softwaru je obraz z MR přenesen do USG záznamu. Tumory odlišitelné na MR mají molekulární známky agresivity, z toho lze říci, že MR je schopna detekovat nádory agresivnější [35]. Je potřeba dodržet několik kroků k označení obrazu a jeho přenosu. Jedná se o konturaci, registraci a vlastní provedení výkonu. Konturace probíhá na T2 transverzálních řezech a označení prostaty je v každém řezu zvlášť. Označit se musí i přídatné oblasti – močový měchýř, uretra, semenné váčky a tumor. Konturaci provádí již radiolog při popisu vlastního MR vyšetření, zbylé části konturuje urolog před vlastním vyšetřením. Registrace je již vlastní spojením obrazu z TRUS a MR vyšetření.

Benefitů tohoto vyšetření je více - odběr vzorků je veden přímo ze suspektní tkáně, detekce signifikantního CaP, snížení overdiagnostiky, komfort pacienta (snížení počtu rebiopsií) a podobně [36].



Obrázek č.12 – Znáznornění konturace prostaty, suspektního ložiska a vpichů po biopsii (obrazová dokumentace zapůjčena z archivu Urologické kliniky FN Plzeň)



Obrázek č.13 - Znáznornuje 3D model prostaty, s označenými ložisky a vpichy po biopsii (obrazová dokumentace zapůjčena z archivu Urologické kliniky FN Plzeň)

7. 3. Zobrazovací metody a karcinom prostaty

Základním úkolem zobrazovacích metod u CaP je detailní zobrazení struktury prostaty, detekce ložiska v tkáni prostaty a jeho šíření do svodné lymfatické či vzdálených orgánů. Základním zobrazením v rukou urologů je transrektální ultrasonografie – TRUS. Na něm je možno zhodnotit např. velikost prostaty, ale vyjádřit se k ložisku samotnému není většinou možné, protože je limitně zobrazitelné. Běžným a dobře dostupným zobrazením je výpočetní tomografie s použitím kontrastní látky, díky němu jsme schopni odlišit šíření do lymfatických uzlin či vzdálené metastázy, je schopno dobře odlišit i kostní metastázy. Zejména pro detekci uzlinových metastáz je však senzitivita a specificita nižší, protože za suspektní jsou uzliny brány jen dle velikosti. Využití hybridního zobrazovací s použitím PET/CT či PET/MR s FDG není vhodné, dobře sice funguje pro vícečetná maligní onemocnění, ne však dobře pro tumory prostaty, proto je třeba využít i jiné metody odlišující se od konvenčního zobrazení většiny tumorů.

7.3.1. Ultrasonografie prostaty

Sonograficky se CaP zobrazuje jako hypoechogenní fokus ve srovnání s ostatní prostatickou tkání, použitím barevného dopplerovského zobrazení jsme u některých ložisek schopni dohledat fokální zvýšení perfuze, která je projevem zvýšené vaskularizace u neovaskularizované tkáni tumoru. Hypoechogenita ložisek CaP je způsobena vysokou buněčností nádoru s malými mezibuněčnými prostory, které tvoří minimální vnitřní echo. Až 1/3 karcinomů není sonograficky identifikovatelná, protože jsou ložiska izoechogenní, tudíž zanikají v ostatní prostatické tkáni. Ne každý hypoechogenní fokus prostaty je CaP, fokální hypoechogenita není specificky pouze u CaP, ale můžeme ji najít i u benigních ložisek- atypické uzly, akutní i chronická prostatitis, infarktové jizvy nebo například drobná intraparenchymatozní koagula po biopsiích [37].

Za standard se v dnešní době považuje transrektální ultrasonografie (TRUS), která se používá v současné době pouze při kombinaci s biopsií prostaty. Její možnosti detekce jsou však obdobně jako u transabdominální sonografie výrazně omezené. Za běžných okolností se používá biplanární sonda, která dokáže prostatu zobrazit v rovinách podélných a příčných, díky tomu je možné dobře měřit objem prostaty. Vyšetřovací metody jako USG s použitím kontrastní látky - CEUS (contrast enhanced ultrasound) sice dopomohou k lepšímu tkáňovému rozlišení, ale výsledky nejsou ani tak ideální [38].

Největší novinka na poli ultrasonografického zobrazování CaP je High resolution micro-ultrasound (MUS). Toto vyšetření užívá 29MHz sondu, proti běžně používaným sondám s frekvencí 6-9MHz [39]. Toto vyšetření je cíleně používáno k cílené biopsii prostaty v reálném čase a dle dostupných studií je senzitivita a specifita srovnávána s multiparametrickou MR. Tato technika je ale nadále předmětem klinických studií, proto má prozatím omezené klinické využití.

7.3.2. Magnetická rezonance prostaty

Magnetická rezonance je neinvazivní zobrazovací metoda, bez radiační zátěže pacienta. Do klinické praxe byla zavedena již roce 1984 a díky rychlému rozvoji metody se postupně propracovala až k nynější multiparametrické MR prostaty. Ve vyšetřovacím algoritmu užíváme 3T přístrojů, které jsou pro vyšetřování a detekci CaP vhodnější. MR s intenzitou pole 3T, umožňuje rychlejší a detailnější vyšetření pacienta, dosahuje lepšího poměru signál/ šum, a tedy i rozlišovací. Výhodou magnetické rezonance ve srovnání s ostatními zobrazovacími metodami je její schopnost zobrazit zonální anatomii prostaty [40]. 3T přístroj dokáže zobrazit kvalitně anatomické poměry na T1a T2 vážených sekvencích, ale také funkční a metabolické informace s použitím sekvencí s dynamickým kontrastním zobrazením, difuzně váženým zobrazením a podobně. Díky faktu, že MR přístroje pracují s velmi silným magnetickým polem, dochází k několika možným kontraindikacím vyšetření. Dělíme je na relativní a absolutní. Těmi absolutními jsou například MR nekompatibilní kardiostimulátor či defibrilátor, dále pak různé druhy kochleárních implantátů, metalické cizí tělísko intraokulárně, implantovaná metalická neurostimulace, infuzní pumpy, kovové fragmenty jako šrapnely, kulky v těle a podobně, případně přítomnost metalických svorek intrakraniálně [41]. V dnešní době jsou však již často implantovány stimulátory či defibrilátory MR kompatibilní, i přesto je nutnost asistence specializovaného technika při vyšetření. Mezi relativní kontraindikace patří například klaustrofobie, přítomnost metalických kloubních náhrad. Individuální přístup je v tomto případě velmi důležitý a možnosti rizika musí vždy posoudit popisující lékař– radiolog [42].

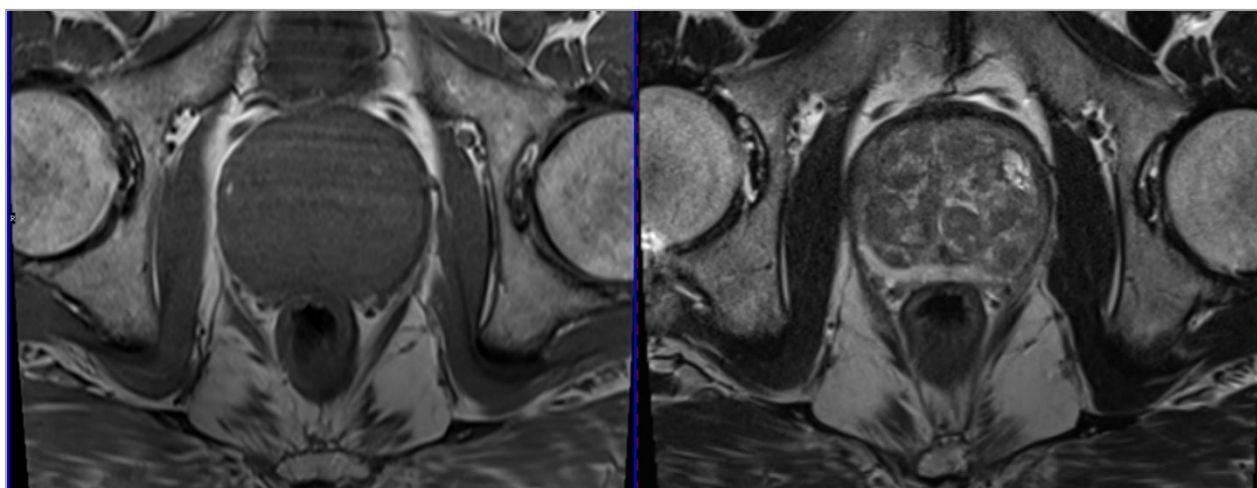
Multiparametrická magnetická rezonance s vysokým rozlišením je nejvhodnější metoda k zhodnocení charakteru a rozsahu lokálního rozsahu CaP a extrakapsulárního šíření. Není potřeba používat endorektální cívky, jako tomu bylo v minulosti [43].

Zobrazení MR ve smyslu kompletního stagingu onemocnění CaP naráží na problémy nedostatečného rozsahu vyšetření s limitací na oblast pánve. Vlastní MR prostaty tak

nedovoluje odhalení jednak uzlinových metastáz mimo oblast pánve, ale především kostních metastáz.

T1 a T2 zobrazení

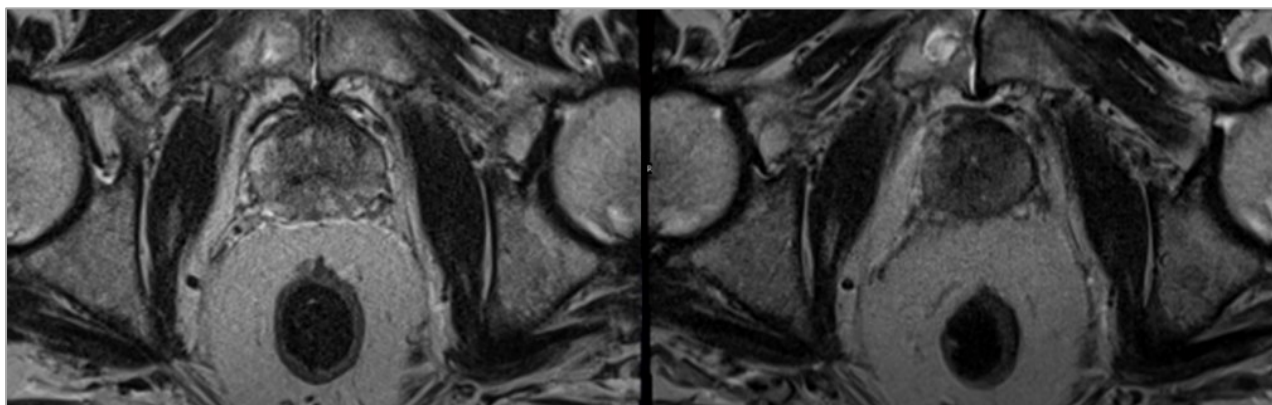
O anatomických poměrech nám dávají informace T1 a T2 vážené sekvence (T1w, T2w). Funkční zobrazení prostaty nám zprostředkují dynamické kontrastní zobrazení (DCE) a sekvence difuzně vážených obrazů (DWI, ADC). Díky T1w sekvencím jsme schopni interpretovat možné zakrvácení do uzlů prostaty či změny po předchozí biopsii charakteru postbiopické hemoragie, zhodnotíme i přehledně celou pánev, pátráme po případné lymfadenopatii. Prostata a semenné vajíčky mají na T1w uniformní charakter, dobře jsou patrné neurovaskulární svazky v okolí prostaty [44]. Relativně dobře jsme schopni odlišit jednotlivé fascie v okolí prostaty.



Obrázek č.14 - Zobrazení T1w (vlevo) a T2w (vpravo) axiálních sekvencí u benigní hyperplazie prostaty

Nejlépe se prostata jeví na T2w sekvencích, je zde krásně odlišitelná zonální anatomie, jsme schopni se jasně vyjádřit k semenným vajíčkům, prostatické pseudokapsule, okrajově i k rektu a močovému měchýři. Periferní zóna je za normálních okolností homogenně hypersignální, centrální zóna a tranzitorní zóna jsou zejména lehce hyposignální. Ložisko karcinomu se v T2w v periferní zóně zobrazuje jako fokální snížení intenzity signálu až hyposignální fokus, tento nález je však k široké diferenciální diagnostice nespecifický. V diferenciální diagnostice by se totiž mohlo jednat mimo CaP, i o změny po přechozích

biopsiích, fokální změny při prostatitidě, jizevnaté změny, reakce tkáně na hormonální terapii či radioterapii [45], obrázek č.15. Pouhé hodnocení centrální a tranzitorní zóny na T2w sekvencích je limitované a probíhá tak při kombinaci poznatků získaných na T2w sekvencích a DWI/ADC mapách.



Obrázek č.15 - Pacient před hormonální terapií (vlevo) a po proběhlé hormonální terapii (vpravo). Prostata po vpravo je viditelně hyposignální v prakticky celém rozsahu, se setřelou strukturou.

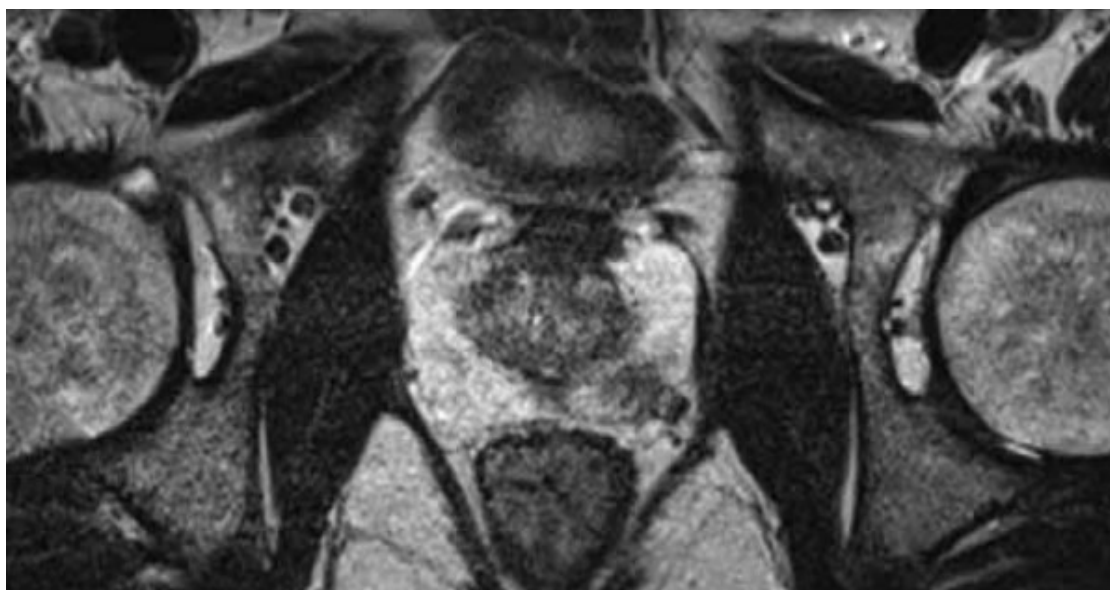
Hodnocení extrakapsulární propagace tumorů

Zobrazení MR je s dobrými výsledky používáno i k posouzení extrakapsulární propagace. Ačkoliv není magnetická rezonance zcela spolehlivá při hodnocení šíření nádorové tkáně přes pseudokapsulu, je mnohem spolehlivější než TRUS, výpočetní tomografie, PET/CT s podáním cholinu, fluciclovinu nebo PSMA-ligandů. Největší význam pro hodnocení extrakapsulárního šíření mají T2 vážené obrazy v axiální a sagitální rovině, difuzní zobrazení s vysokou b-hodnotou, mapy aparentního difuzního koeficientu (ADC), farmakokinetické mapy iAUC nebo Ktrans, či pomocí fúze se zobrazením pozitronovou emisní tomografií v rámci PET/MR. Mezi změny, které můžeme nalézt pak patří asymetrické ztluštění nervově cévního svazku, infiltrace periprostatické tukové tkáně nebo vyklenutí nádorové tkáně nad úroveň prostaty [46].

Zobrazení pomocí rychlého spinového echa (T2 TSE sekvence) s dostatečným prostorovým rozlišením umožňuje jednak zobrazení kontinuity, změny šíře a signálu pseudokapsuly. Ta je za normálních okolností tenká, homogenní a stejnoměrně šíře, s nízkou intenzitou signálu. Protože zevně i dorsálně od pseudokapsuly se nachází

většinou tukový proužek, je na T2 váženém obraze významný rozdíl intenzity mezi oběma tkáněmi.

Podstatné jsou především axiální sekvence, ale pro hodnocení pronikání tumorózní tkáně do tukového septa mezi prostatou a rektum je vhodnou orientací sagitální rovina, která současně umožňuje posoudit i eventuální invazi do stěny močového měchýře [47]. Podpůrný význam mají, zejména při hodnocení postižení invaze do neurovaskulárního svazku (obrázek č.16), dynamická zobrazení se zhodnocením farmakokinetických map, kdy zejména asymetrické zvýšení prokrvení (parametr iAUC) nebo permeability (parametr Ktrans) na straně nádorového postižení ukazuje na postižení daného nervově-cévního svazku. Podobný podpůrný význam má i hodnocení zvýšeného signálu na difuzně vážených obrazech s vysokou b-hodnotou (přímo měřených, nebo dopočítaných) s nízkou hodnotou ADC. Difuzně vážené obrazy i ADC mapy mají význam také při posouzení invaze nádorové tkáně do semenných váčků a případně i stěny močového měchýře či rekta [48].

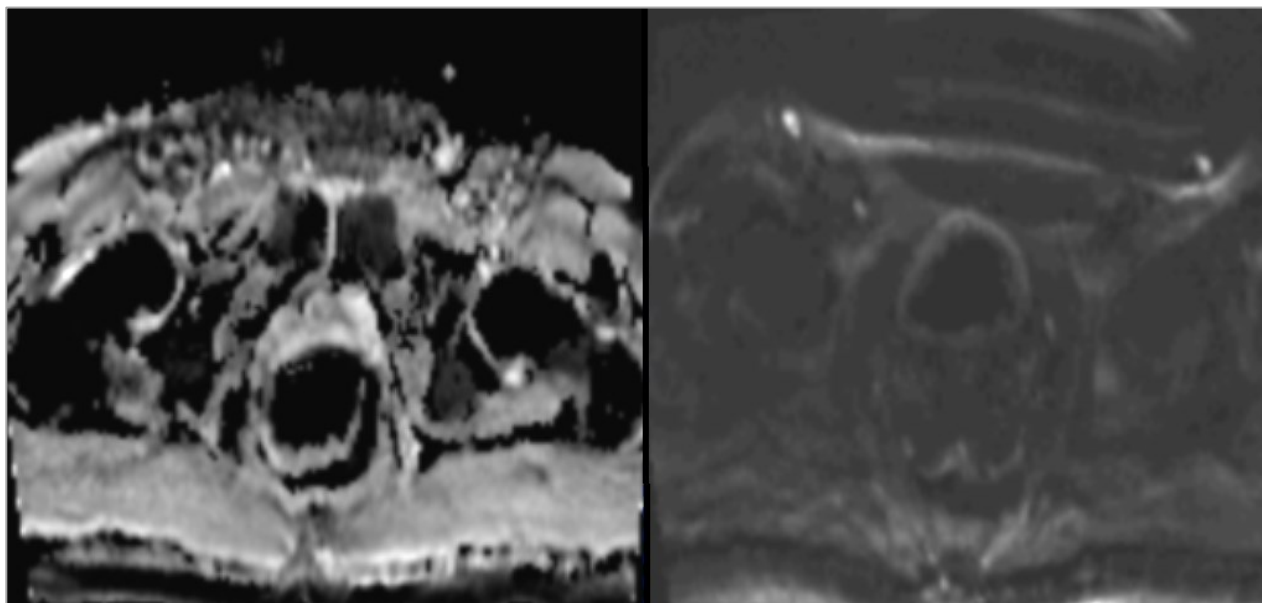


Obrázek č.16 - Šíření tumorózní tkáně doleva dorsálně přes úroveň pseudokapsuly do míst nervově cévního svazku

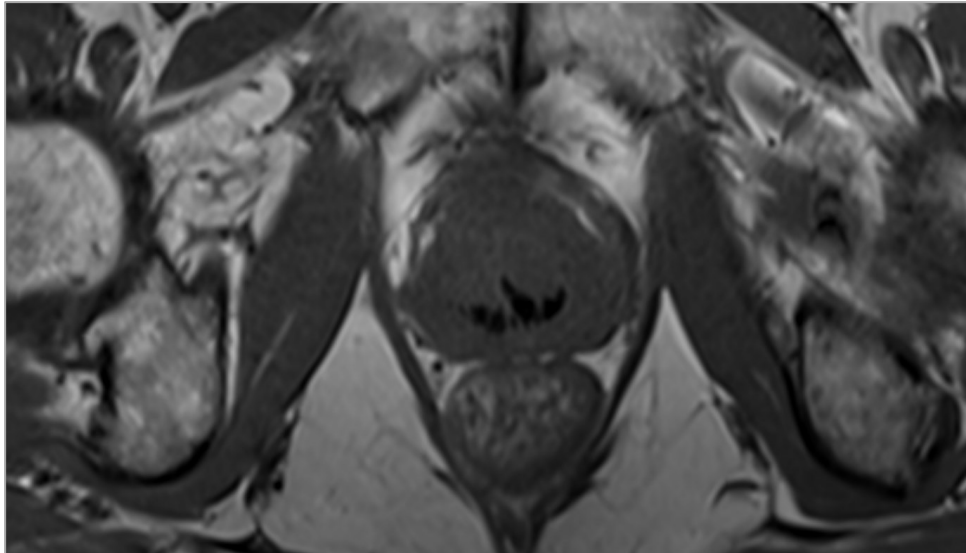
Difuzně vážené zobrazení

Difuzně vážené zobrazení (DWI) umožňuje nepřímo charakterizovat vyšetřovanou tkáň na základě její mikrostruktury. Zobrazení je založeno na zachycení difuze vody ve zkoumané tkáni, respektive pohybu molekul vody v extracelulárním prostoru. Volnost pohybu molekul v extracelulárním prostoru je nejvíce omezena na bázi buněčných membrán. Pro

tumorózní tkáňe platí, že čím větší buněčnost tumoru je, tím omezenější je volný pohyb molekul vody v tkáni, tedy menší hodnota aparentního difuzního koeficientu (ADC). U tumorózní infiltrace dochází k restrikci difuze extracelulární vody v porovnání s normální tkání. Výhodou difuzně váženého zobrazení je krátká akvizice dat a relativně velký kontrast mezi tkání tumorózně změněnou a normální [49]. V důsledku omezení difuze extracelulární vody při infiltraci žlázy vysoce buněčným tumorem dochází ke snížení normálně vysokého signálu v ADC mapách. Korelace DWI a T2w sekvencí vede ke zvýšení specifity a senzitivity záchytu CaP [50]. Aplikace difuzně váženého zobrazení do vyšetřovacího protokolu je v onkologické problematice zásadní, bohužel i tyto sekvence mají svá technická specifika. Ta jsou dána způsobem načítání dat, které je velmi citlivé na tkání podmíněné nehomogenity magnetického pole, například pohyb, větší množství plynu v rektu, totální endoprotézy kyčelních kloubů, stenty v pánevních tepnách a například i prostatolity (obrázek č. 17). Tyto nehomogenity pak dávají vzniku deformaci výsledného obrazu, tzv. distorzím (obrázek č. 16), které narůstají s použitím přístrojů s vyšší magnetickou indukcí [51].



Obrázek č.16 - Distorze magnetického pole na podkladě pohybových artefaktů a většího množství plynu v rektu.



Obrázek č.17 - Typický nález několika prostatolitů v tkáni prostaty (T1w axiální sekvence)

Dynamické postkontrastní MR zobrazení

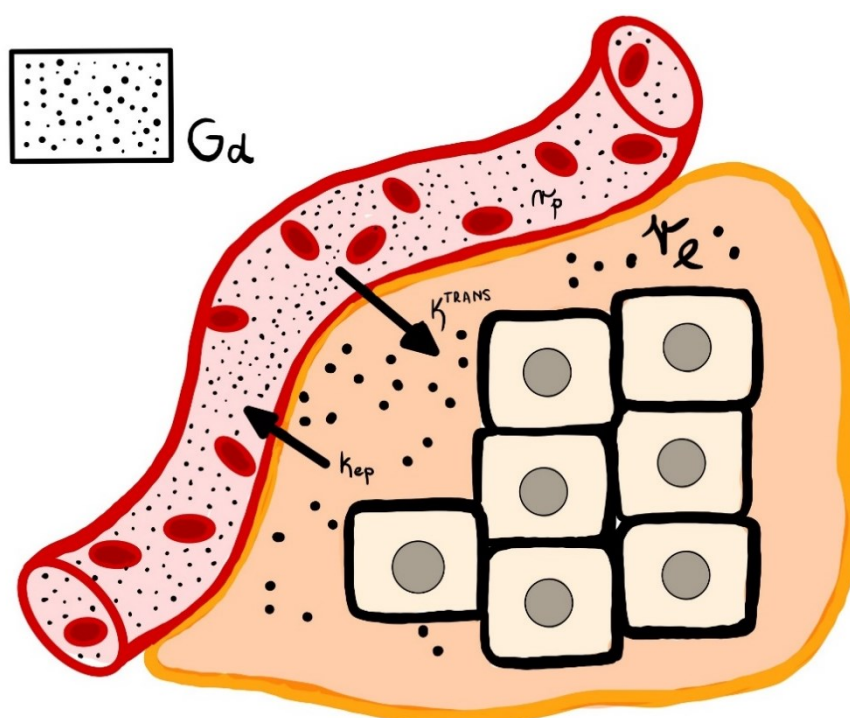
Dynamické postkontrastní studie nám zaznamenávají vývoj signálních charakteristik dané tkáně po podání i.v. bolusu extracelulární kontrastní látky, pro MR se používá jako k.l. gadolinium. Tento vývoj nám dává nepřímo informace o mikrostruktuře tkáně, protože stejně jako většina nádorů, tak i CaP indukuje výraznou angiogenezi a tohoto faktu lze využít k časnému zobrazení ložiska [52]. Prostata je běžně vaskularizovaný orgán, chceme-li tedy zobrazit neovaskularizaci tumoru, musíme podat k.l. intravenózně, rychle ve formě bolusu a použít rychle sekvence zobrazení. Používáme T1 vážené gradientní sekvence, které nám poskytnou dostatečné prostorové rozlišení a také tkáňový kontrast.

Pohyb cirkulující tekutiny pak závisí na řadě vzájemně propojených dějů, znázorněno na obrázku č.18. Za prvé jde o tok krve tepenným řečištěm a průtok kapilárami do tkáně. Dalšími neméně důležitými parametry jsou výměny tekutin, a to jak mezi intravaskulárním extracelulárním a extravaskulárním extracelulárním prostorem. To znamená přesuny tekutiny mezi krevní plazmou a tkáňovým mokem.

Nejjednodušší vyjádření tohoto pro tkáň dynamického děje je znázornění průběhu křivky jejího sycení. O tom, jak je tkáň prokrvená nás informuje strmost křivky nárůstu koncentrace kontrastní látky. Kromě jejího vizuálního hodnocení, kde hodnotíme hlavně časovou fázi sycení tumorozní tkáně proti tkáni neinfiltrované, je možné použít ke snazšímu

srovnání a kvantifikaci i parametry initial area under curve – iAUC a čas do dosažení maxima sycení (time to peak – TTP) [53].

K dalšímu hodnocení tkání zde máme parametry jako K_{trans} , neboli přenosová rychlostní konstanta z vaskulárního extracelulárního prostoru do extravaskulárního extracelulárního prostoru. Dále objem extravaskulárního extracelulárního prostoru - značeno V_e a přenosová konstanta z extravaskulárního extracelulárního prostoru zpět do vaskulárního extracelulárního prostoru, která je značena jako K_{ep} [54] [55].



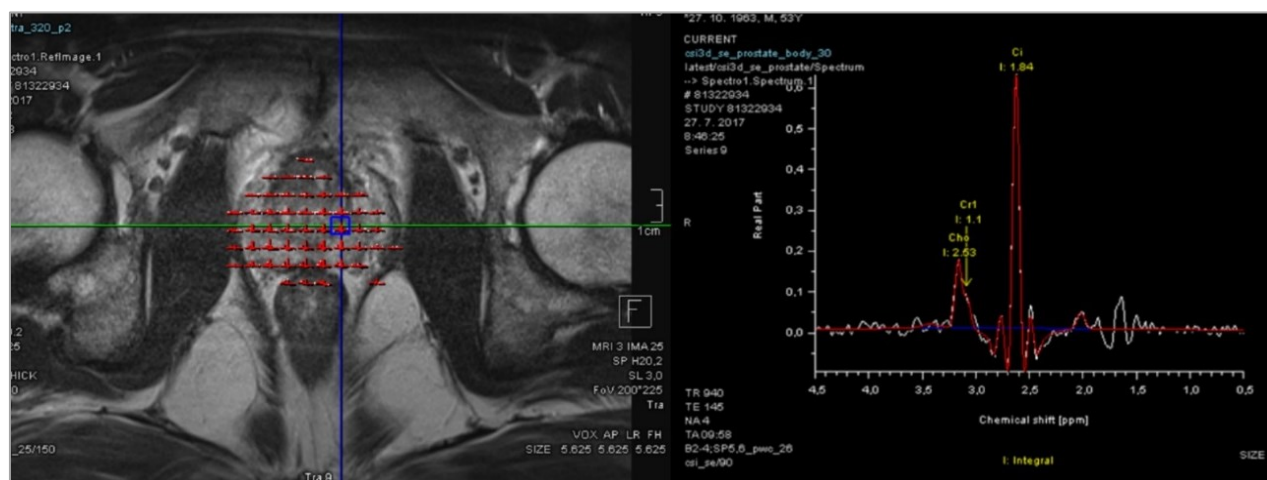
Obrázek č.18 - Toftsův kvantitativní model znázorňující pohyb cirkulující tekutiny a následujících propojených dějů (schéma upraveno dle <https://mriquestions.com/dce-tissue-parameters.html>)

Velmi buněčné nádory mají strmý nárůst křivky sycení a tudíž i vysokou hodnotu iAUC, křivka sycení je pak následována různě rychlým vymýváním k.l. se zvýšením hodnoty K_{trans} [56]. U benigní či vazivové tkáně nebo u málo buněčných nádorů je křivka sycení pozvolna narůstající s menšími hodnotami K_{trans} [57].

MR spektroskopie

Další dříve hojně využívanou částí multiparametrické magnetické rezonance je MR spektroskopie. Dává nám detailní informace o metabolismu tkáně a jeho charakteru, je to neinvazivní metoda měřící hladiny buněčných a membránových metabolitů. Informace pak získáváme na základě poměru koncentrace metabolitů v buňkách, mezibuněčném prostoru a cytoplazmě. Díky tomu dokážeme odlišit normální prostatickou tkáň od CaP. Napomůže nám i v hodnocení změn při např. benigní hyperplazii prostaty či prostatitidě [58]. V normální tkáni prostaty dochází k syntéze a hromadění většího množství citrátu, obrázek č.19. U CaP najdeme již poměrně nižší úroveň citrátu a vyšší úroveň cholinu a kreatinu, než v normální a tumorem či zánětem nezměněné tkáni prostaty [59].

Spektroskopické vyšetření je založeno na hodnocení zvýšení peaku cholinu u nádorových lézí dochází ke snižování citrátu, u výrazně dediferencovaných ložisek prakticky chybí. Ruku v ruce se snížením citrátu dochází ke zvýšení kmitu cholinu s kreatinem, zvyšuje se tedy poměrově cholin/citrát. Za patologické se dají označit takové nálezy, kde kmit cholinu s kreatinem dosahuje více než polovinu výše kmitu citrátu [60]. V dnešních vyšetřovacích protokolech bylo již od používání MRS takřka odstoupeno, zejména pro zjednodušení a zrychlení vyšetřovacího procesu [61].



Obrázek č.19 - MR spektroskopie, přítomen je benigní nález s vysokým kmitem citrátu vůči kmitu cholinu.

7.3.3. Hodnocení nálezu v prostatě pomocí klasifikace PI-RADS

Pernický, J.; Tupy, R.; Cibulková, K.; Ferda, J. Změny v hodnocení nálezů v prostatě pomocí klasifikace PI-RADS 2.1; Changes in the prostate assessment using classification PI-RADS 2.1. Ces Radiol 2020; 74(1): 577–583. Celý text práce dostupný v příloze

PI-RADS (prostate imaging reporting and data system) je strukturovaný schematický způsob hodnocení a popisu multiparametrického vyšetření prostaty magnetickou rezonancí u pacientů s podezřením na karcinom prostaty. Zavedení klasifikace v roce 2012 vedlo k snaze o standardizaci interpretaci. PI-RADS verze 2.1 z roku 2019 aktualizuje systém hodnocení na základě vyhodnocení významu jednotlivých změn a odstraňuje některé nejednoznačnosti předchozích verzí. PI-RADS verze 2.1 používá pětibodovou škálu rizika přítomnosti karcinomu získanou kombinací zjištěných změn při multiparametrickém vyšetření v T2w, ADC/DWI a DCE, v každé podezřelé lézi v parenchymu žlázy.

Hodnocení PI-RADS lze charakterizovat jako komunikační nástroj mezi radiology, patology, urology a onkology a vyjadřuje vztah mezi morfologickým nálezem a pravděpodobností postižení prostaty signifikantním tumorem. Celosvětově byla provedena analýza dat získaných z 13 studií na 1738 pacientech s odbiřovanými 2462 lézemi s předešlým hodnocením ložisek dle PI-RADS verze 2.0. Je-li léze označena jako PI-RADS 1 nebo 2, biopsie se nedoporučuje, pokud je takto postupováno, není zachyceno pouze 6 % klinicky signifikantních lézí. Naopak, je-li ložisko označeno dle verze 2.0 kategorií PI-RADS 5, s vysokou pravděpodobností pro přítomnost karcinomu, je tomu tak ve skutečnosti jen v 72 % případů. Verze 2.0 je tedy zatížena vysokým podílem falešně pozitivních případů. Naopak, hodnocením PI-RADS 2.0 v kategorii 3 dochází k minutí až 12–15 % lézí, kdy tato okolnost ukazuje na relativně vysoký podíl falešně negativních nálezů.

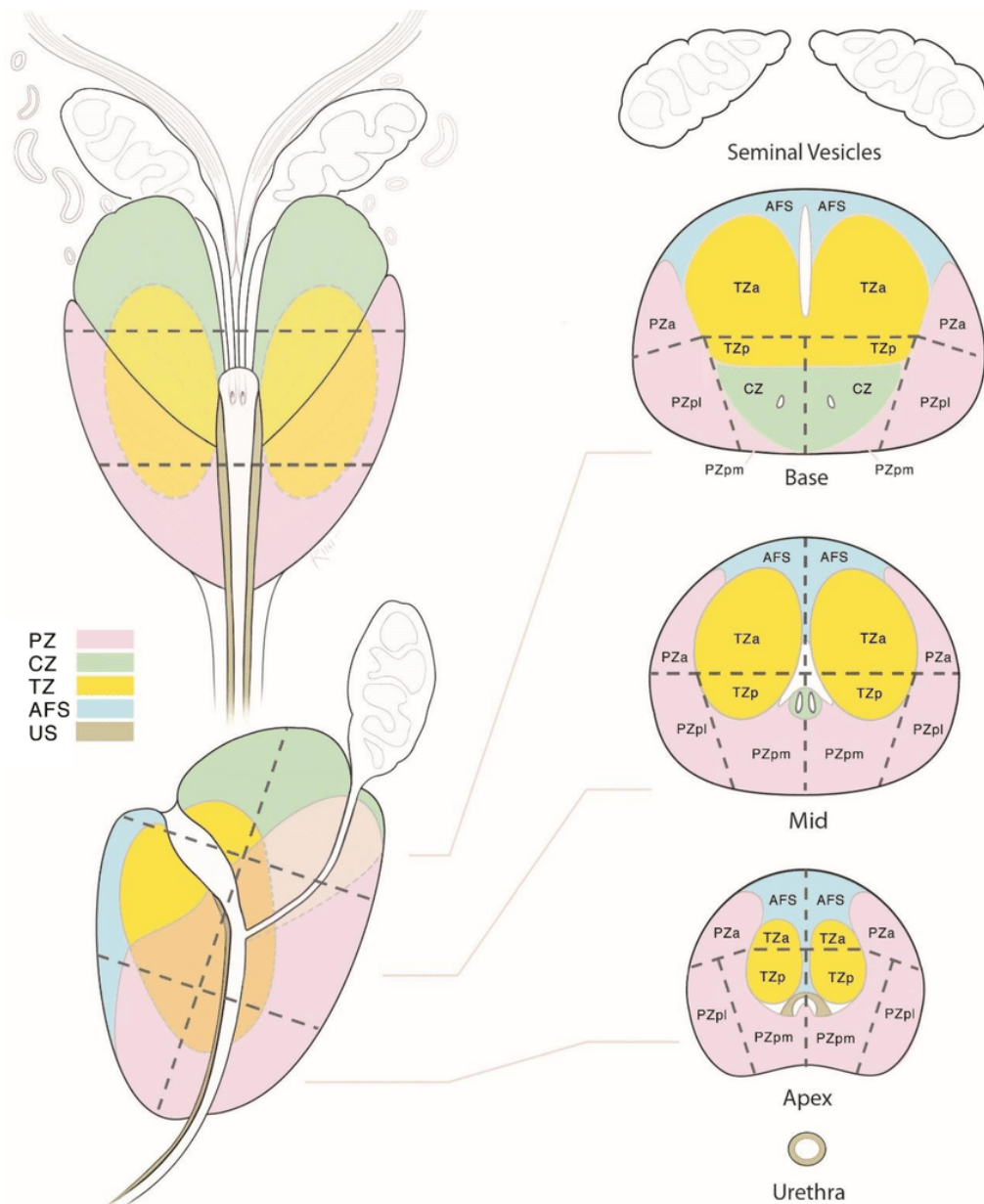
Proto bylo přistoupeno k přehodnocení kritérií a vytvoření verze PI-RADS 2.1, která používá opět pětibodovou škálu rizika přítomnosti karcinomu získanou kombinací zjištěných změn při multiparametrickém vyšetření v T2 vážených obrazech rychlého spinového echa, difúzně váženým zobrazením (DWI) včetně hodnocení obrazů s vysokou hodnotou b a hodnocením map aparentního difúzního koeficientu (ADC), a konečně dynamického postkontrastního zobrazení gradientními sekvencemi (DCE). Hodnocení skóre je nutné v každé podezřelé lézi v parenchymu žlázy. PI-RADS 1 a 2 znamená velmi málo a málo pravděpodobný klinicky signifikantní karcinom prostaty, PI-RADS 3 suspektní

klinicky signifikantní karcinom prostaty a PI-RADS 4 a PI-RADS 5 pak pravděpodobný a velmi pravděpodobný klinicky signifikantní karcinom prostaty.

Oproti minulé verzi 2.0 je ve verzi 2.1 nově zařazeno hodnocení léze v centrální zóně (CZ) a v předním fibromuskulárním stromatu (AFMS). Dále jsou změny při hodnocení přechodové zóny (TZ), došlo k revizi kritérií pro skóre DWI 2 a 3 a blíže se specifikoval rozdíl mezi pozitivním a negativním postkontrastním sycením (DCE). Jsou přesně stanoveny rozměry, ve kterých se má měřit objem prostaty, nově byla vytvořena standardizovaná předloha pro hodnocení prostaty a došlo k revizi sektorových map.

Sektorové mapy

Segmentální model prostaty ve verzi PI – RADS 2.1 zahrnuje dohromady 41 sektorů – 38 oblastí prostaty, dvě oblasti pro semenné váčky a jeden segment pro membranózní část uretry. V předešlé verzi 2.0 byl opomenut region posteromediální (PZpm) na bázi prostaty, ve zbylých sektorech se verze shodují. Histologické dělení rozděluje prostatu na již výše zmíněné čtyři části: 1. tranzitorní zóna, 2. centrální zóna, 3. přední fibromuskulární stroma (AFMS) a 4. periferní zóna

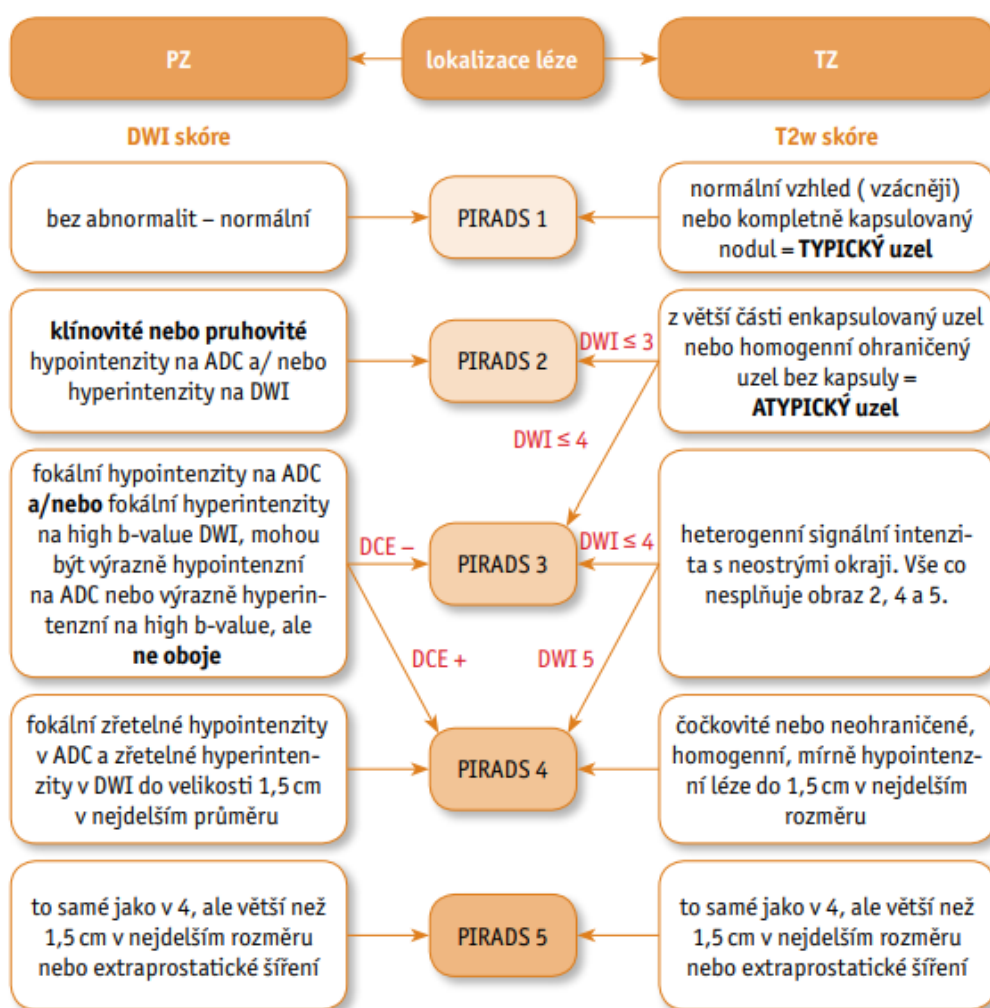


poznámka: PZ – periferní zóna, CZ – centrální zóna, TZ – tranzitorní zóna, AFS – přední fibromuskulární stroma, a – anteriorní segment, p – posteriorní segment, pl – posterolaterální segment, pm – posteromediální segment.





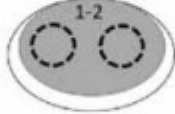





Obrázek č. 20 - Sektorový model prostaty PI-RADS verze 2.1 – nově proti verzi 2.0 přibyl sektor PZpm v bázi prostaty oboustranně (Převzato z Turkbey, B.; Rosenkrantz, A. B.; Haider, M. A.; Padhani, A. R.; Villeirs, G.; Macura, K. J.; Tempany, C. M.; Choyke, P. L.; Cornud, F.; Margolis, D. J.; Thoeny, H. C.; Verma, S.; Barentsz, J.; Weinreb, J. C. *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. European Urology* 2019, 76 (3), 340–351. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>.)

Kritéria hodnocení

Každá léze v periferní zóně (PZ) nebo tranzitorní zóně (TZ) může být hodnocena skóre o hodnotách 1 až 5 na DWI a na T2w sekvencích, s případnou korelací při časném sycení léze. Hodnocení se liší podle toho, ve které zóně se ložisko nachází. Pro léze v tranzitorní zóně je hodnocení PI-RADS primárně určeno z T2w sekvencí a někdy modifikováno nálezy na DWI. Pro periferní zónu je hodnocení určeno nálezem na DWI sekvencích a někdy modifikováno přítomností časného postkontrastního sycení viz přiložené modifikované schéma.



Obrázek č. 21 - Každá léze v periferní zóně (PZ) nebo tranzitorní zóně (TZ) může být hodnocena skóre o hodnotách 1 až 5 na DWI a na T2w sekvencích, s případnou korelací při časném sycení léze. (Převzato z Pernický, J.; Tupý, R.; Cibulková, K.; Ferda, J. Změny v hodnocení nálezů v prostatě pomocí klasifikace PI-RADS 2.1; *Changes in the prostate assessment using classification PI-RADS 2.1. Ces Radiol* 2020; 74(1): 577–583)

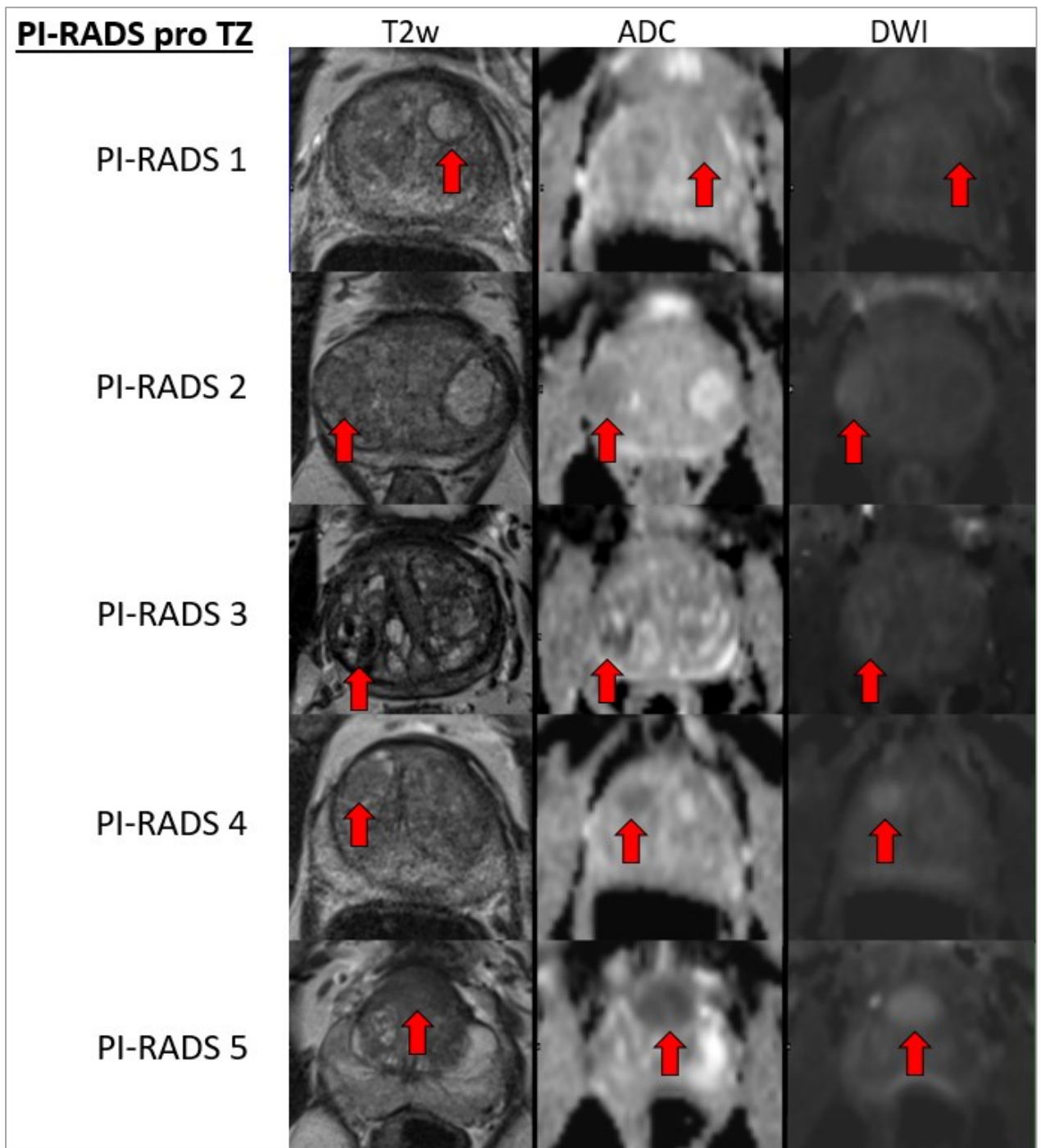
PI-RADS skóre	1	2	2	3
T2				
DWI				
ADC				

Obrázek č. 22 - Schematický diagram uzlů v TZ zahrnující T2w a DWI sekvence a jejich odpovídající PI-RADS skóre. Typický uzel je dobře ohraničený, má na povrchu dobře rozpoznatelnou kapsulu, a tudíž se hodnotí jako skóre 1. Částečně enkapsulované léze nebo léze bez kapsuly, hypointentní okrsky na T2w hodnotíme dále podle vzhledu restrikce difuze. Pokud u takového uzlu odpovídá DWI skóre 4 nebo 5, posune se léze v TZ do skóre 3. (Převzato z Pernický, J.; Tupý, R.; Cibulková, K.; Ferda, J. *Změny v hodnocení nálezů v prostatě pomocí klasifikace PI-RADS 2.1; Changes in the prostate assessment using classification PI-RADS 2.1. Ces Radiol* 2020; 74(1): 577–583)

PI-RADS pro tranzitorní zónu

Tranzitorní zóna je svým vzhledem velmi proměnlivá v čase, s věkem podléhá stromální a žlázové hyperplazii, což se projevuje jako různý počet hyperplastických uzlů a zvětšení její velikosti s útlakem ostatních zón. Jejich hodnocení je vždy velkou výzvou a je občas náročné určit, které noduly hodnotit a které ne. I proto se největší změny v hodnocení PI-RADS 2.1 týkají právě TZ, snahou bylo zjednodušit její hodnocení a jasně stanovit pravidla pro hodnocení uzlů. Pro hodnocení TZ jsou dominantní T2 vážené obrazy a dále dochází k případné modifikaci podle DWI/ADC obrazů. Pokud TZ vypadá normálně nebo jsou nálezy obdobné jako pozadí, není třeba skóre hodnotit. Bez skóre může zůstat i typický uzel při benigní hyperplazii prostaty, má kompletní kapsulu, je dobře ohraničený, a i když může vykazovat lehkou restrikci difuze, je hodnocen skóre PI-RADS 1 (obrázek č. 22).

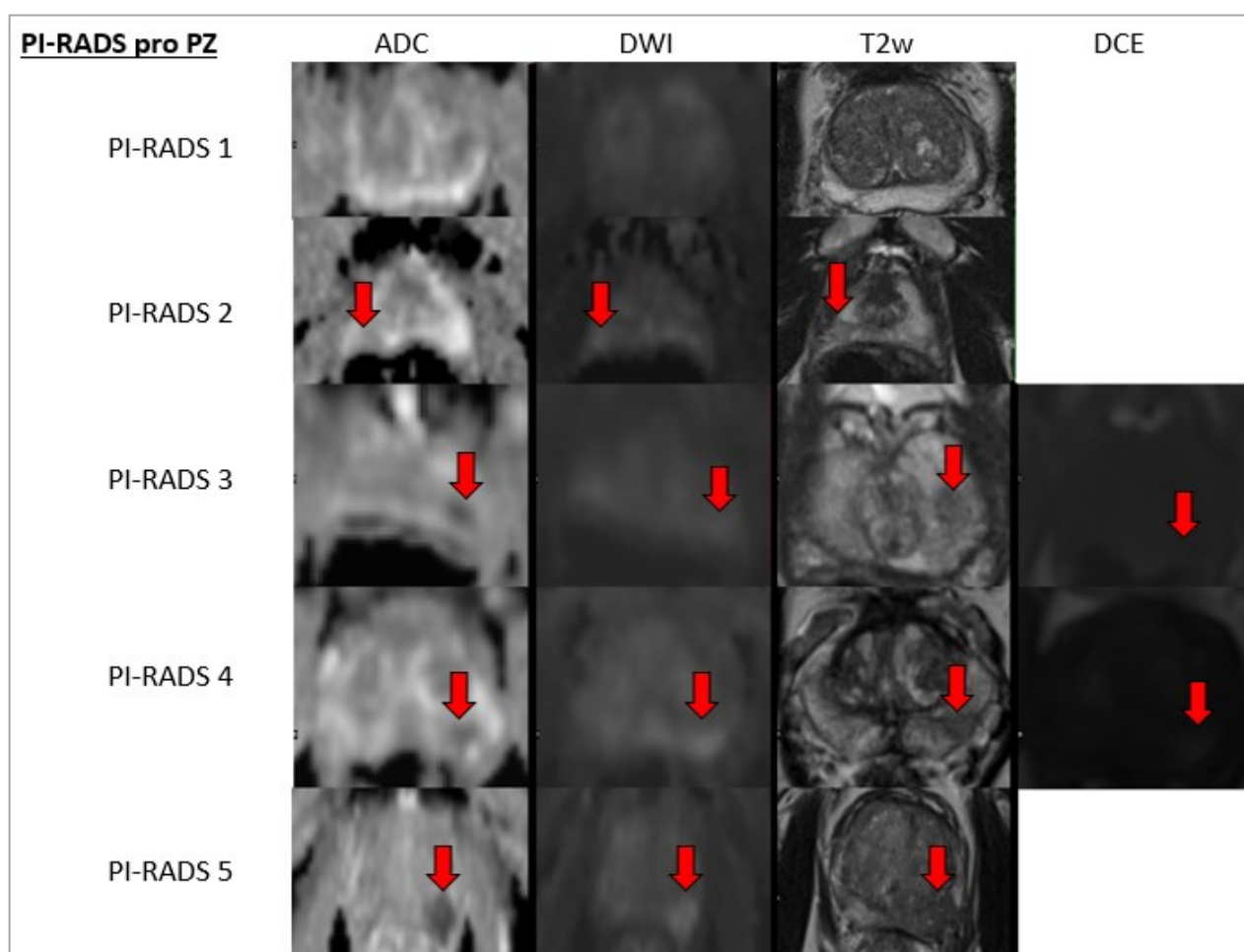
Typický a netypický uzel je nově užívaná formulace, která by měla napomoci ve snazším hodnocení a orientaci v problematice lézí v tranzitorní zóně (obrázek č. 21). Ložisko nebo oblast mezi noduly s výraznější restrikcí difuze než pozadí nebo nodulus s výraznější restrikcí difuze, než je jeho pozadí (na high b-value obrazech a ADC mapách), je třeba zhodnotit. Dále by měly být skórovány všechny fokální léze, které mají inkompletní ohraničení, čočkovitý tvar nebo je přítomné jejich jasné invazivní chování na T2 obrazech. Ve verzi 2.1 je restrikce difuze sledována jako příznak malignity. Je to proto, že i atypické uzly mohou být maligní a restrikce difuze nám umožní tyto změny snáze odhalit. Atypický uzel se hodnotí skóre 3, pokud DWI skóre odpovídá 4 (výrazná restrikce difuze). Názorné zobrazení bodování ložisek TZ zobrazeno na obrázku č. 23.



Obrázek č. 23 - Názorné zobrazení lézí PI-RADS 1 až 5 v oblasti tranzitorní zóny.

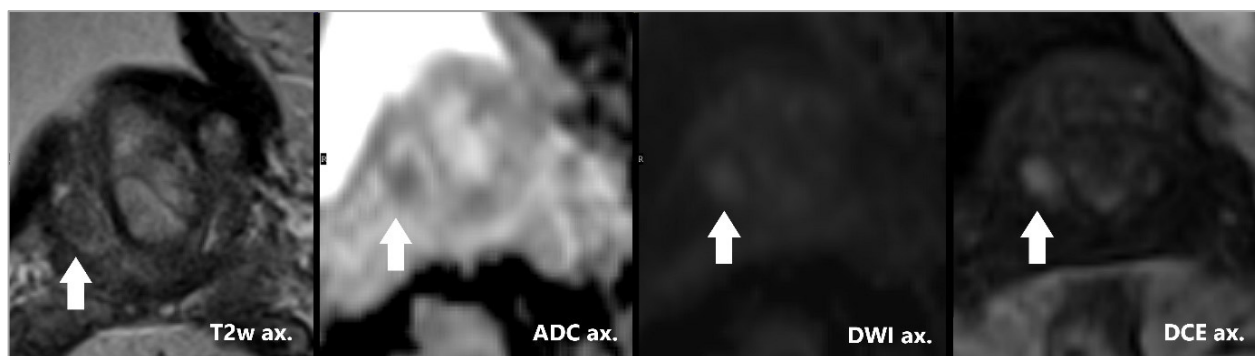
PI-RADS pro periferní zónu

Verze 2.0 obsahovala ne zcela jasnou definici pro skóre 2 a 3 DWI, skóre 2 na DWI zahrnovalo „nezřetelné“ hyposignální léze na ADC. Nebyl brán v potaz fakt, že takové léze obvykle doprovází i nezřetelný hyperintenzní vzhled na high b-value DWI. U skóre 3 a 4 pro DWI ve verzi 2.0 byl použit pojem „fokální“. Ne zcela jasné rozdíly mezi pojmy „nezřetelné“ a „fokální“ vedly nově k přesnější specifikaci a modifikaci kritérií. Pojem nezřetelné hypointenzity zcela vymizel a ve verzi 2.1 u skóre DWI 2 byl nahrazen klínovitými nebo pruhovitými hypointenzitami na ADC a/nebo hyperintenzitami na DWI. Úpravou a jasnou specifikací prošlo i skóre 3 u DWI, kde nyní je takový nález charakterizován fokálními hypointenzitami na ADC a/nebo fokálními hyperintenzitami na DWI. Léze mohou být výrazně hypointenzní na ADC nebo výrazně hypersignální na high b-value DWI, ale ne oboje. Skóre 1, 4 a 5 pro DWI zůstává beze změn (obrázek č.24).



Obrázek č.24 - Dominantními sekvencemi pro nálezy v periferní zóně jsou DWI a ADC.

U verze PI-RADS 2.0 byly nejasně vysvětleny funkce negativního postkontrastního sycení (DCE-) v následném hodnocení lézí. Nově ve verzi 2.1 se tedy klade větší důraz na vysvětlení negativního DCE-, jedná se o nepřítomnost časného nasycení nebo difuzní nasycení bez fokálního korelátu v T2 nebo DWI nebo fokální nasycení korespondující se znaky benigní hyperplazie v T2. Ve verzi 2.1 jsou kritéria pro DCE+ (pozitivní kontrastní sycení) beze změny: Jedná se o fokální a časné sycení, časnější než současné sycení okolní tkáně, korespondující korelát na T2 a/nebo DWI. Ačkoliv se zdá, že role DCE v multiparamentrickém vyšetřování prostaty je spíše menší, zkušenosti ukazují, že v některých případech (5) může DCE pomoci při detekci karcinomu prostaty v PZ i TZ, někdy se o těchto sekvencích mluví jako o „záložní“ sekvenci, zejména pokud je DWI/ADC degradováno artefakty. Ve verzi 2.1 slouží DCE k odlišení skóre 3 a 4 v periferní zóně. Máme-li ložisko DWI skóre 3 a je přítomno časné sycení, je nález upgradován na skóre 4.



Obrázek č. 25 - Pozitivní postkontrastní časné sycení (DCE+) je definováno jako fokální časné sycení, časnější než současné sycení okolní tkáně a korespondující korelát na T2w sekvencích a/nebo DW

7.3.4. Hybridní zobrazování u karcinomu prostaty

Ferda, J.; Ferdová, E.; Pernický, J.; Looseová, M.; Odvody, M.; Hora, M.; Fínek, J.; Topolčan, O.; Pecen, L.; Hes, O. Zobrazení karcinomu prostaty pomocí PET/CT a PET/MR s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11. Imaging of the prostatic carcinoma using PET/CT and PET/MRI with the application of ⁶⁸Ga-PSMA-11. Ces Radiol 2021; 75(1): 31–44. Celý text práce dostupný v příloze

Správné posouzení rozsahu karcinomu prostaty a jeho diseminace je významným kritériem při rozhodování o možnosti provedení a také volby typu radikální léčby. Podobně jako u jiných nádorových onemocnění v současnosti hraje roli v zobrazení CaP významnou roli pozitronová emisní tomografie (PET) jako součást hybridních zobrazovacích metod v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT) nebo magnetickou rezonancí (PET/MR). Na rozdíl od většiny nádorových onemocnění není možné u CaP rutinně využívat ¹⁸F-fluorodeoxyglukózu, neboť naprostá většina karcinomů prostaty nevykazuje zvýšenou úroveň glykolytické aktivity. V omezení indikací jsou vhodnými radiofarmaky u CaP pro zobrazení kostních metastáz ¹⁸F-natriumfluorid bez možnosti zobrazit metastázy uzlinové nebo vzdálené mimo skelet, dále ¹⁸F-fluciclovin, jehož limitací je naopak nedostatečná citlivost k zobrazení metastáz kostních. Již přes 10 let je registrováno použití ¹⁸F-fluorocholinu (¹⁸F-FCh) u CaP, avšak i zde je použití radiofarmaka v některých situacích značně problematické.

Hlavním nedostatkem ¹⁸F-FCh, de facto markeru metabolismu lipidů, je jeho obecná afinita ke všem tkáním, kde probíhá zvýšená výstavba fosfolipidových dvojmembrán. Kromě tkání karcinomu prostaty – jak primárního nádoru, tak i sekundárních lokalizací – je jeho akumulace zvýšená také i v aktivovaných uzlinách, v jejich germinativních centrech, dále ve zvýšeně aktivní kostní dřeni apod.

Vzhledem k nedostatkům radiofarmak u tak častého onemocnění, jakým je CaP, byla intenzivně hledána molekula, která by se mohla stát prostředkem anebo cílem zobrazení. Použitelnou se stala molekula prostatického specifického membránového antigenu (PSMA). PSMA je povrchová molekula metaloglykoproteinu, který je přítomen v buněčné membráně tkáně prostaty a u většiny CaP je přítomna jeho overexprese. Nejčastěji je v současné době používáno zobrazení PSMA pomocí ligandu PSMA-11 (HBED), který je možné označit pozitronovým zářičem 68-galiem (⁶⁸Ga). Tohoto radiofarmaka, ⁶⁸Ga-PSMA-11, je tedy možné využít k zobrazení tkáně CaP v detekci jak primárního, tak metastatického, kdy byla ve více studiích prokázána jeho vyšší senzitivita ke stagingu karcinomu prostaty, než je tomu u ¹⁸F-FCh. PSMA molekula je v normálně exprimována i

v nenádorově změněné tkáni, normálně je ve stěně buněk ledvin, terminálním ileu a slinných žlázách (obrázek č. 27).

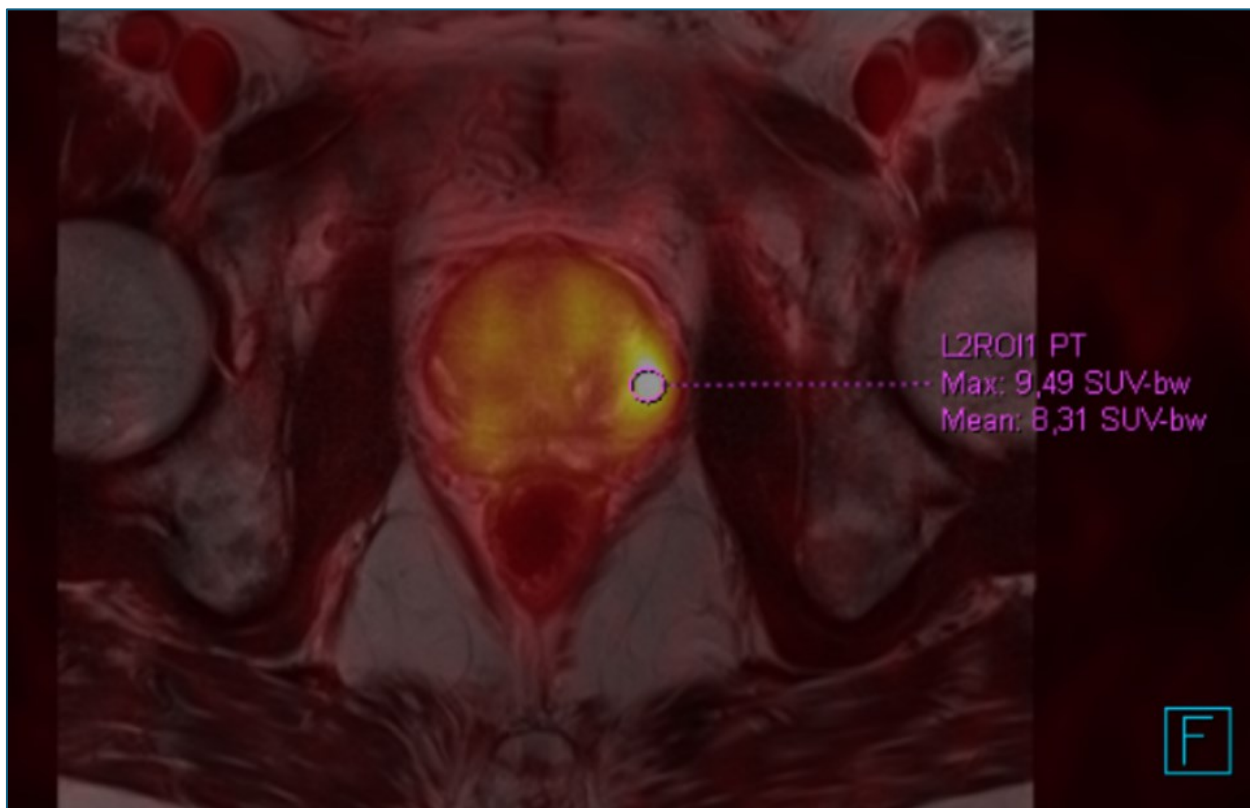
Logistika vyšetření s ^{68}Ga -PSMA-11 v porovnání s vyšetřením pomocí ^{18}F -fluorocholinu ukazuje na několik zásadních výhod vzhledem k organizaci vyšetření. Místní příprava radiofarmaka dovoluje pružně reagovat na požadavky na vyšetření u nemocných s karcinomem prostaty – jak v indikacích k vyšetření stagingu při rozhodování o radikální prostatektomii, nebo radikální radioterapii, současně dovolí zařazovat do programu pravidelně nemocné s biochemickým relapsem po původně nulových hodnotách PSA po radikální léčbě.

Omezené výrobní kapacity ^{18}F -fluorocholinu a problémy s transportem a také v některých obdobích i nespolehlivosti dodávek často limitovaly přístup nemocných k vyšetření v dostatečném množství. Příprava na místě tyto nedostatky zcela odstraňuje. Možnost připravovat radiofarmakum i následně další elucí po 3 hodinách umožní provést v jeden den až deset vyšetření na začátku životnosti generátoru, na konci jeho životnosti ještě šest vyšetření denně, je-li prováděno vyšetření s vysokou frekvencí, minimálně čtyři eluce týdně.

CaP buňky typicky vykazují zvýšenou expresi genu pro PSMA, proto je možné tohoto faktu využít pro cílené zobrazení. U ^{68}Ga -PSMA-11 (Glu-NH- -CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC; HBED = N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)]) byla opakovaně prokázána vysoká afinita k vazbě na PSMA při použití PET/ CT s tímto radiofarmakem. Obecně, dostatečné vychytávání radiofarmaka je podmínkou vizualizace nádorové tkáně jako primární, tak i sekundární, a to zejména ve vztahu k normální tkáni vlastního orgánu, tedy prostaty. Ačkoliv u normálního epitelu prostaty, ale i v místech benigní hyperplazie prostaty byla imunohistochemicky prokázána také exprese PSMA, intenzita exprese je studii udávána nižší, než je tomu u karcinomu prostaty.

Zatímco v normální tkáni prostaty byla úroveň akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 v hladinách SUVmax mediánu mezi 2,4 až 3,9, s maximem SUVmax od 6,6 do 8,6, v nádorové tkáni primárního tumoru se pohybují ve studii udávané akumulace do od 2,7 do 90,7. Nižší úroveň akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 jsou typicky u nádorů, které nemají metastázy ani v uzlinách ani ve skeletu [62]. Ve skupině 130 nemocných s intermediálně až vysoce rizikovým CAP, kde byl prováděn staging onemocnění, bylo zjištěno, že jen 8,4% CAP nevykazuje zvýšení akumulace ^{68}Ga -PSMA-11, nebo je její zvýšení jen minimální, podobné výsledky udávají i další studie [63]. V této studii s 90 karcinomy prostaty bylo

nemožné odlišit tkáň CAP od benigní tkáně až v osmi případech (8,9 %), naproti tomu v 82 případech (91,9 %) byla hodnota SUVmax vyšší než v normální tkáni. Zajímavé je sdělení, že jen 65 primárních nádorů (72,2 %) dosahovalo vyšší hodnotu SUVmax než 6,6. Zajímavá je právě hodnota SUVmax 6,6, jež byla také nejvyšší hodnota SUVmax benigní tkáně zachycené v celém souboru.



Obrázek č.26. - Měření hodnoty SUVmax u ložiska CaP

Jak je vidět z daných výsledků, provedení PET/CT při stagingu onemocnění lokálně v oblasti prostaty trpí vážnými problémy možná až v ¼ případů. Lze tedy konstatovat, že lokální staging pomocí PET/CT s ⁶⁸Ga-PSMA-11 trpí významnými nedostatky, které nedovolují jej využít namísto provedení magnetické rezonance k odlišení tumoru a benigní hyperplazie, nehledě na další zcela podstatnou závadu PET/CT, tj. nemožnost posoudit lokální extrakapsulární extenzi nádorů.

PET/MR významně přispívá k vyšší diagnostické přesnosti a výtěžnosti při primárním stagingu z pohledu lokálního nálezu postižení prostaty i extrakapsulárního šíření. Výhoda PET/MR pochopitelně tkví v jednoznačně spolehlivější zobrazení nádorové tkáně v prostatě [64].

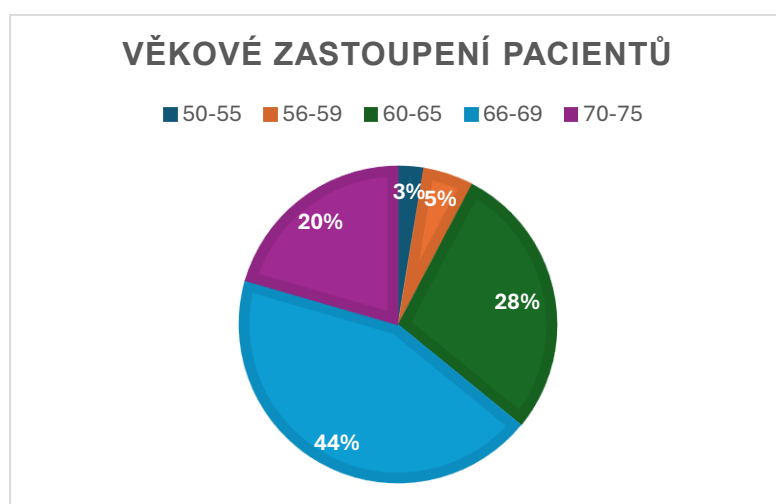
8 Vlastní výzkumná činnost

8.1. Cíl

1. Cílem práce je porovnání akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 při PET/MR vyšetření a stanovení úrovně exprese PSMA při imunohistochemickém vyšetření
2. Zjistit, zdali intenzita exprese PSMA na povrchu nádorových buněk souvisí s Gleason skóre a jeho hodnotou a jak exprese PSMA na povrchu nádorových buněk koreluje s nálezy na MRI, respektive PET/MR.
3. Dalším z cílů je zjistit, zdali exprese PSMA koreluje s nálezy na ADC mapách, jak koreluje s farmakokinetickými parametry (K_{trans} , $i\text{AUC}$, V_e , K_{ep}) a jestli se dá najít spojitost mezi expresí PSMA a nálezy, které se šíří extrakapsulárně.
4. Najít možný vztah v chování tumorózní tkáně a absorpci ^{68}Ga -PSMA-11, při porovnání s Gleasonovým skóre a hladinami PSA.

8.2. Metodika práce

Do této prospektivní studie bylo mezi roky 2019 a 2020 zahrnuto 40 dosud neléčených pacientů s průměrným věkem 65,7 let v rozmezí 50-74 let. Jednalo se o pacienty s nově diagnostikovaným CaP, který byl u subjektů po provedení transrektální biopsie prostaty, která byla naváděná ultrazvukem. Vzhledem k nálezům byli tito pacienti doporučeni na provedení vyšetření ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MR pro primární staging.



Graf č. 1 – Graf věkového zastoupení pacientů

Pro zhodnocení typických markerů byla u těchto pacientů vyšetřena hladina PSA, proPSA a byl vypočten index zdravé prostaty PHI. Následovalo již provedení hybridního

zobrazení PET/MR prostaty s následnými celotělovými skeny v rámci stagingového vyšetření. Pro PET/MR bylo použito radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11 a vyšetření bylo provedeno za standardních podmínek na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň.

Každému subjektu byla dále provedena radikální prostatektomie (RAPE) na Urologické klinice FN Plzeň a vzorky prostaty byly pomocí celoplošných řezů hodnoceny specializovaným patologem k hodnocení rozsahu a grade tumoru.

Další vyšetřování řezů bylo založeno na imunohistochemické expresi PSMA v několika složkách tkáně. Protože nebylo z technických důvodů možné obarvit celou oblast řezů, patolog odebral vzorky z benigní tkáně a také histologické složky tumoru se změnami Gleason skóre 3, 4 a 5, pokud se v tkáni vyskytovaly. Metodiku imunohistochemické analýzy a jejího hodnocení vypracoval zkušený histopatolog prof. MUDr. Ondřej Hes, PhD.

8.3. Zobrazovací proces

8.3.1 Příprava radiofarmaka a jeho aplikace

Při hybridním zobrazení PET/MR bylo využíváno radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11. Ligand PSMA PSMA-11 [(Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC; HBED = N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)] byl označen v úseku radiofarmacie Kliniky zobrazovacích metod FN Plzeň ^{68}Ga získaným elucí z 68-germanium/68-galiového generátoru (Galli Eo, IRE-Elit, Fleurus, Belgie). Označení prekursoru PSMA-HBED-CC bylo prováděno s využitím takzvaného cold- -kitu (PSMA-11 Sterile Cold Kit, ANMI a Telix Company, Liège, Belgie) v souladu s doporučeními výrobce tohoto kitu. Ta obsahují standardní proceduru testování radiochemické čistoty. Radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11 bylo poté v dávce 1,25 MBq na kilogram aplikováno pacientovi, aplikace musí být pouze nitrožilně. Po podání a po vyšetření byl vyhodnocen klinický stav pacienta. Na našem pracovišti byla vyšetření s radiofarmakem ^{68}Ga -PSMA-11 prováděna ledna 2018 do prosince 2019 v rámci klinického zkoušení povolené Státním úřadem pro kontrolu léčiv (SÚKL) a dále v roce 2020 na základě povolení Ministerstva zdravotnictví ČR pro Specifický léčebný program.

8.3.2. PET/MR vyšetření

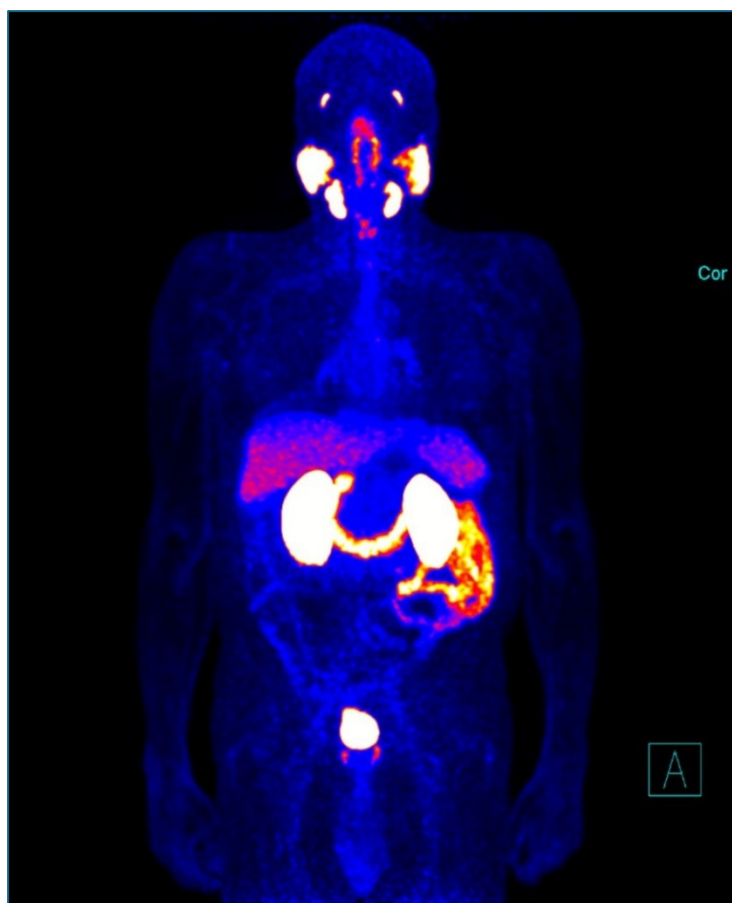
Vyšetření bylo provedeno ve FN v Plzni na Klinice zobrazovacích metod pomocí integrovaného přístroje PET/MRI (Biograph mMRI, Siemens Healthineers, Erlangen, Německo) v rozmezí 50-60 minut po podání radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 při jeho aktivitě 1,25 MBq na kilogram.

Zobrazovací protokol při PET/MR vyšetření zahrnuje cílené zobrazení vlastní prostaty a pánve, s následným zobrazením hlavy a celého trupu. Zobrazení pánve je cíleně zaměřeno na zobrazení prostaty, okolních měkkých a kostěných tkání a pánevních uzlin s vysokým rozlišením – jak pomocí magnetické rezonance (MR), tak pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Vyšetření začíná zobrazením pánevní oblasti s akvizicí PET po dobu 10 min, v rozsahu 250 mm v ose a rekonstrukcí dat pomocí point- -spread-function v poli v matici 256×256 bodů. Během toho je prováděna magnetická rezonance pánve.

Ve vyšetřovacím protokolu MR pánve najdeme T2 TSE sekvence v axiální a sagitální rovině, poté difuzně vážené zobrazení s použitím echoplanární sekvence s hodnotami b 50, 400 a 800 mm^2/s . Následuje dynamické postkontrastní zobrazení (DCE) po aplikaci 4ml gadoliniové kontrastní látky gadobutrol (Gadovist, Bayer Pharma, Berlín, Německo), pro které využíváme 27 cyklů T1w sekvence gradientního echa VIBE po dobu 5 minut.

Po ukončení cíleného sběru pánevních dat následovalo zobrazení celotrupové v pěti až sedmi pozicích v jednotlivých vyšetřovacích polohách. Vždy bylo provedeno vyšetření T1w gradientní sekvenci Dixonovou technikou typu VIBE s načítáním dat se dvěma TE (echo time), současně s akcelerací náběru dat CAIPIRINHA.

Tato akvizice dat probíhá v transverzální rovině, z ní je kalkulován tkáňový model pro výpočet korekce atenuace dat PET, dále rekonstrukce zobrazení v šíři 3 mm s vysokým rozlišením v transverzální rovině a kalkulací rekonstruovaných zobrazení „in-phase“, „opposed-phase“, „water“ a „fat“. VIBE CAIPIRINHA zobrazení je provedeno také v koronární rovině s kalkulací obrazů „water“ a „fat“. V transverzální rovině je současně zhotovena série DWI na pohyb korigovanými zobrazeními s b hodnotou 50,400 a 800 s/mm^2 a výpočtem ADC mapy i mapy hodnoty b. V každé z pozic je načítán datový soubor pro PET, kdy doba akvizice je adaptována na dobu akvizice MR obrazů, pohybuje se mezi 3–4 minutami. Celková doba vyšetření u jednotlivého pacienta dosahuje u PET/ MR délky celkem 45–55 minut.



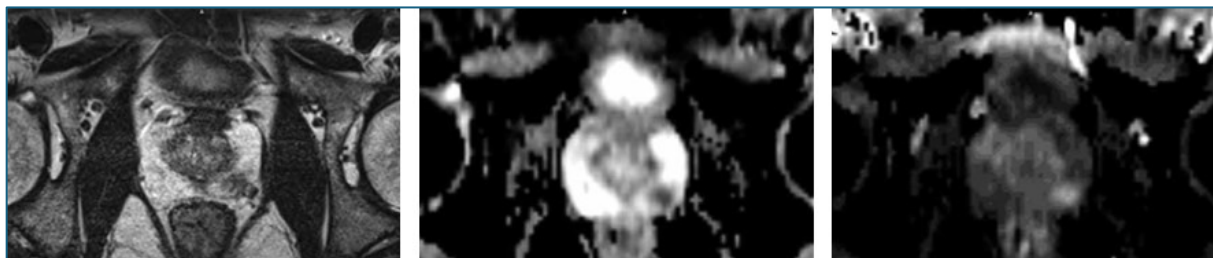
Obrázek č. 27 - Příklad celotrupové akumulace radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 v ploše v koronární rovině. Lze odlišit 2 drobná ložiska karcinomu prostaty, jedno v levé a druhé v pravé polovině prostaty. Dále fyziologickou akumulaci např. v glandula lacrimalis, parotis a sublingualis [65].

8.3.3. Analýza dat

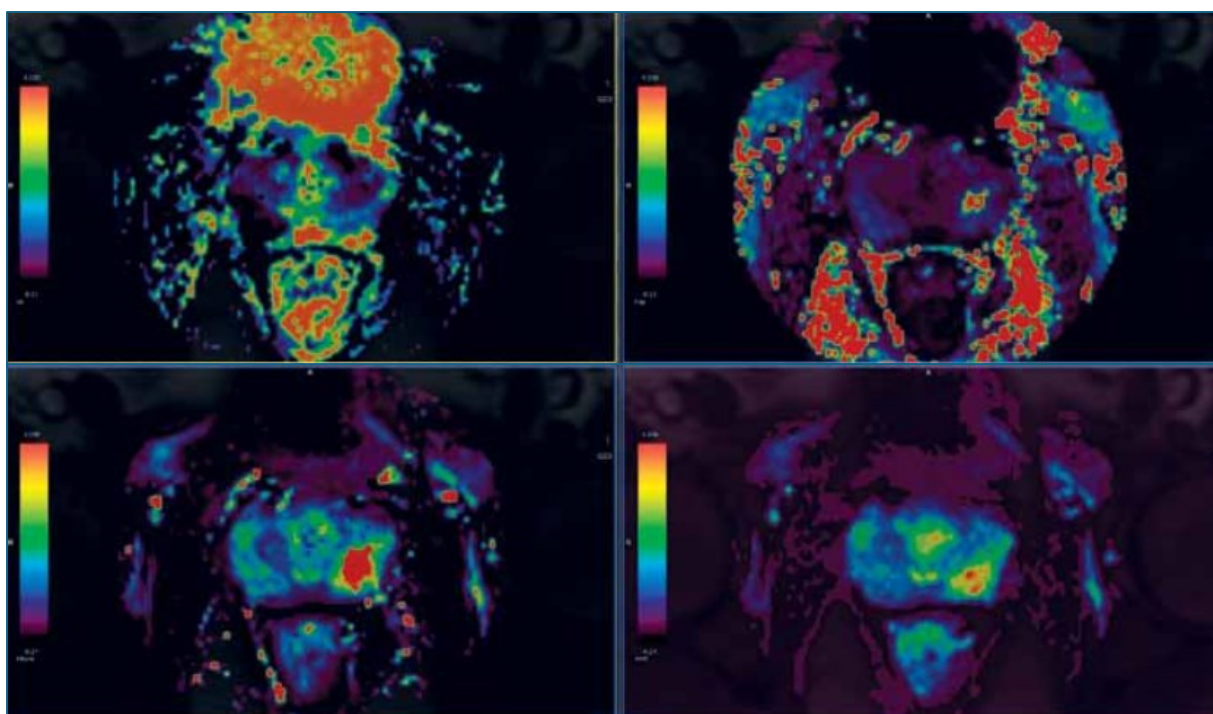
Následně došlo k analýze dat za pomoci běžně dostupného softwaru Syngovia mMR, včetně fúze MRI a PET sekvencí, při hodnocení stagingu pomocí PET/MR byla hodnocena kritéria lokálního postižení prostaty pomocí PIRADS skóre.

Farmakokinetická analýza byla provedena pomocí modulu Syngovia Tissue4D (Siemens) k vytvoření parametrických map přenosové konstanty (K_{trans}), rychlostní konstanty (k_{ep}), extracelulárního objemu (v_e) a počáteční oblasti pod křivkou (iAUC). Analyzována byla oblast zájmu, která byla definována zvýšenou akumulací ^{68}Ga -PSMA-11 pro výpočet minimální hodnoty ADC (ADC_{min}) a hodnot K_{trans} , k_{ep} , v_e a iAUC. Oblast zájmu byla definována kruhovou oblastí zájmu ROI (region of interest) s lokalizací v tumorózní tkáni a

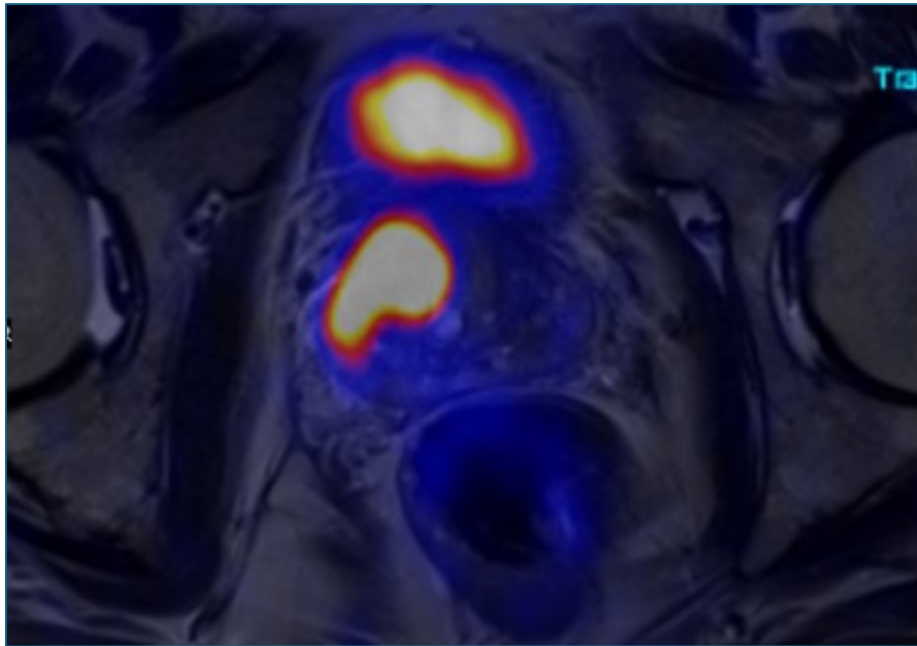
tkáni benigní. Přičemž velikost oblasti zájmu ROI byla volena tak, aby zahrnovala pouze nejvíce akumulující část tumoru. Došlo také z vyhodnocení dat jako je SUV_{max} a k analýze minimálních hodnot ADC v oblasti zájmu.



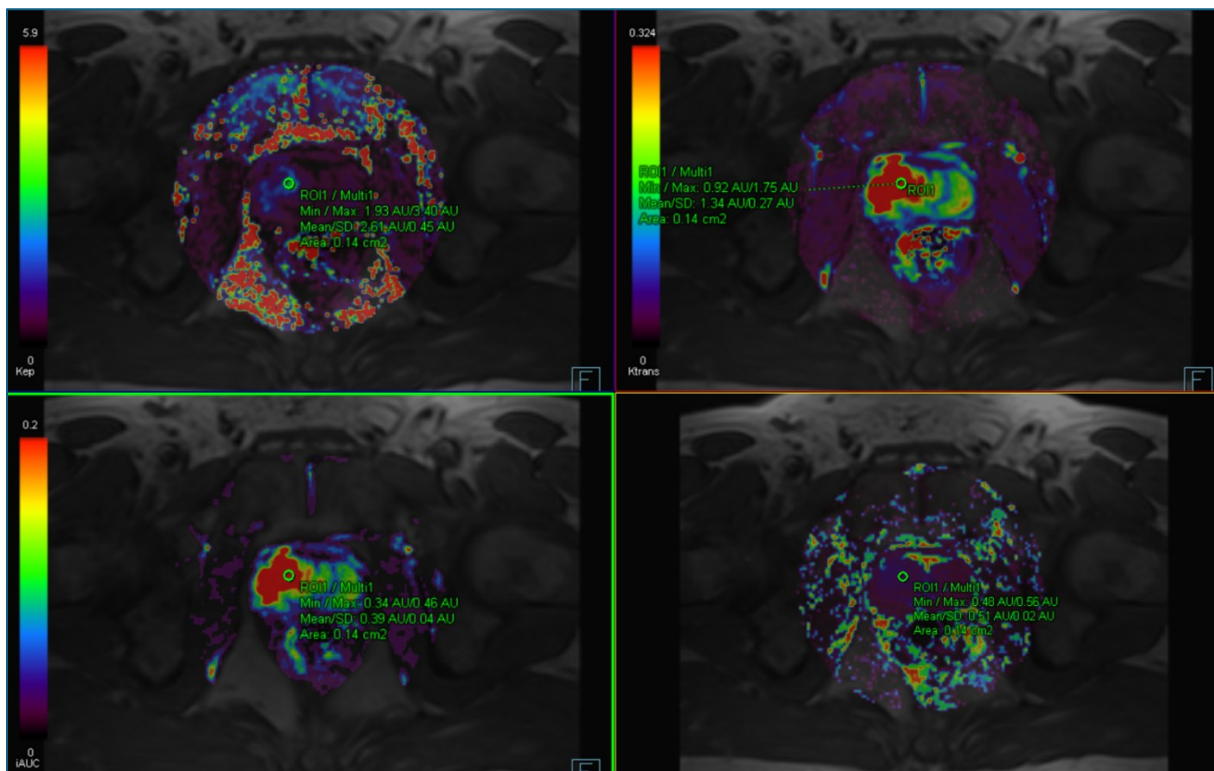
Obrázek č. 28 - Tumor prostaty v periferní zóně vlevo, zobrazeny jsou sekvence T2 TSE axiální rovina, mapa ADC a high-b DWI.



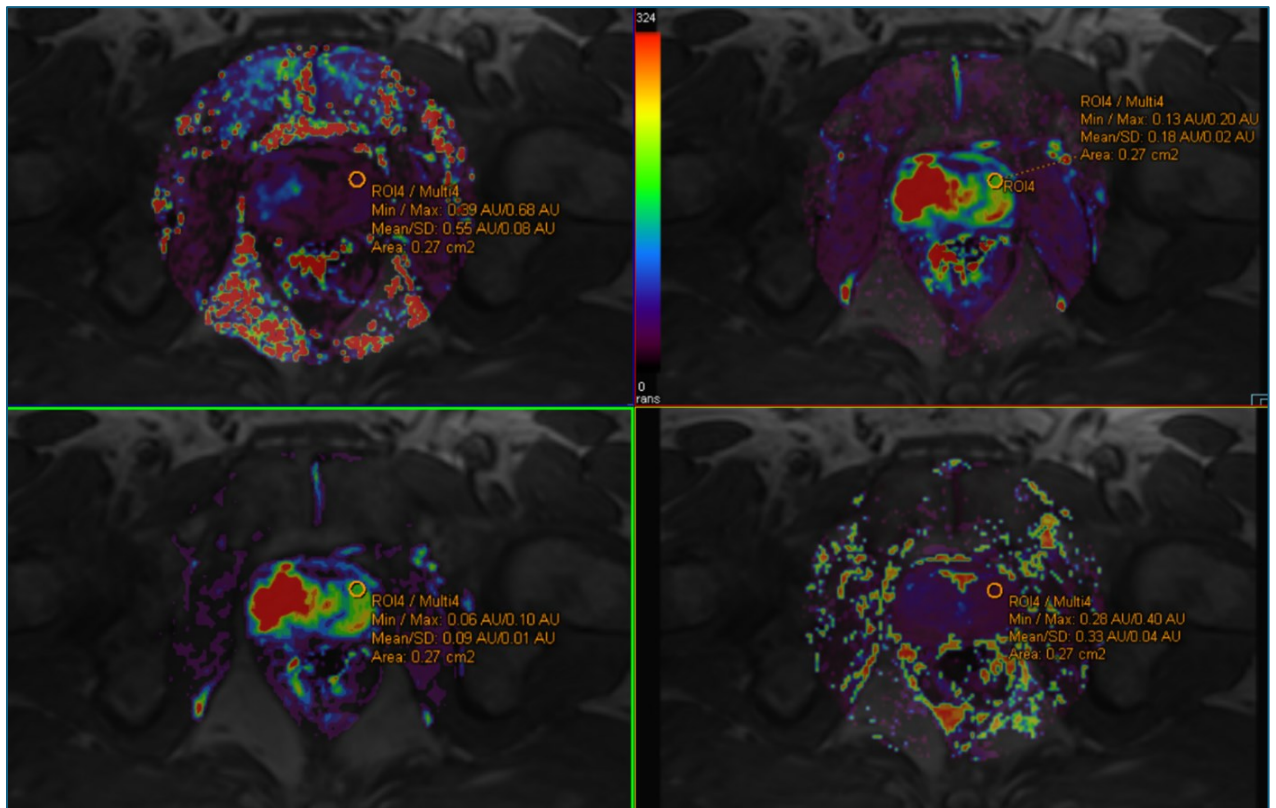
Obrázek č.29 - Farmakokinetická analýza, horní řádek V_e , K_{trans} . Dolní řádek K_{trans} , $iAUC$.



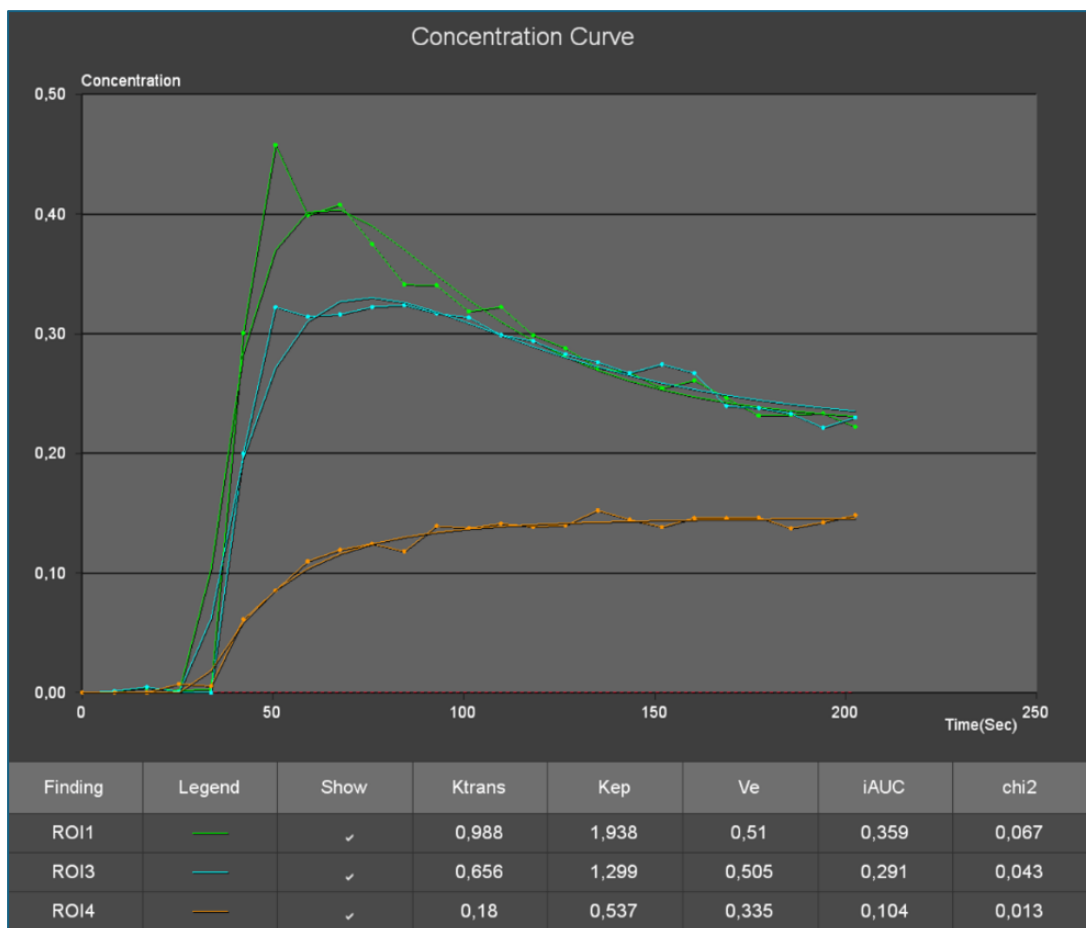
Obrázek č. 30 - Objemný tumor pravé poloviny prostaty prominující z TZ do PZ.



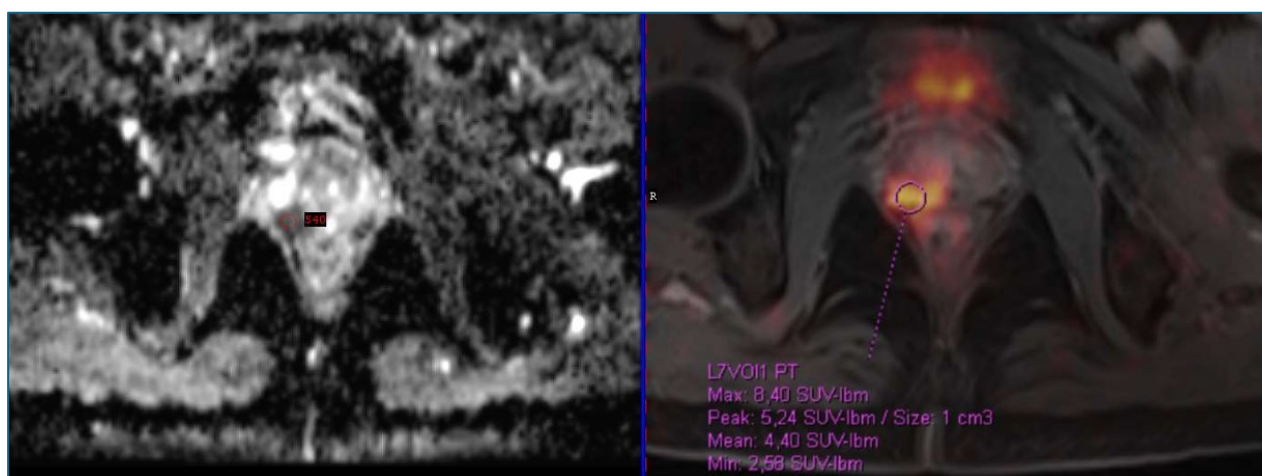
Obrázek č. 31 - Farmakokinetická analýza výše popisovaného tumoru, ROI (oblast zájmu) zacílena do oblasti nádorové tkáně.



Obrázek č. 32 - Následuje stejný řez jako na předchozím obrázků, jen je oblast zájmu zacílena do oblasti tkáně prostaty s benigními charakteristikami.



Obrázek č. 33 - Zhodnocení křivek sycení z výše patrného ložiskového postižení. Oblast zájmu ROI1 a ROI3 korespondují s tumorózním ložiskem, s typickým rychlým nárůstem sycení tumoru. ROI4 pak s křivkou mající na MR sekvencích i mapách farmakokinetické analýzy benigní charakteristiky.



Obrázek č. 34 - Oblast zájmu a analýza minimálních hodnot ADC spolu s vyhodnocením SUV_{max} , které bylo definováno jako fokus se zvýšenou akumulací $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ při PET/MR vyšetření.

8.4. Imunohistochemické vyšetření

Imunochemické barvení bylo provedeno cíleně na molekulu PSMA standardizovaným postupem, po prvotním barvení hematoxylinem eosinem. Analýza intenzity specifického barvení PSMA byla vyhodnocena semikvantitativně velmi zkušeným patologem, celosvětově uznávaným a erudovaným specialistou na karcinom prostaty. Úroveň pozitivita nabarvení tkáně byla dána hodnotou vymezenou mezi 0 a 4. A to v následujících oblastech (pokud byly ve vyšetřované tkáni přítomny. Normální žláznová tkáň prostaty, dále Gleasonův vzor 3, 4 a 5.

8.5. Statistické hodnocení

Kromě základních deskriptivních metod byly statistické analýzy provedeny pomocí SPSS verze 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Byla použita hladina významnosti alfa 0,05. Byla popsána asociace mezi akumulací ^{68}Ga -PSMA-11 v SUV_{max} , mírou specifického barvení PSMA v histopatologii, ADC_{min} , K^{trans} , k_{ep} , v_e a iAUC , sérovými hladinami PSA, proPSA a PHI (Spearmanův korelační koeficient, Spearman Correlation Coefficients $\text{prob} > |r|$ pod $H_0: \text{Rho} = 0$).

8.6. Výsledky práce

U pacientů po resekci prostaty byly nalezeny následující Gleason skóre

Gleason skóre	3+3	3+4	4+3	4+4	4+5	5+3	5+4
Počet případů	5	15	9	5	2	2	2

Tabulka č.5 znázorňuje počet zachycených ložisek s příslušným Gleason skóre

Korelace exprese PSMA, hodnocená pomocí PSMA-specifické imunohistochemie s akumulací ^{68}Ga -PSMA-11, byla nalezena pomocí Spearmanova korelačního koeficientu ($p = 0,0011$). Lepší hodnota korelace byla u pacientů s Gleason grade 3 nebo 4 ($p = 0,06$). Na podkladě naměřených hodnot bylo zjištěno, že celková akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 v nádorové či nenádorové tkáni je významná ($p = 0,0157$).

číslo pacienta	věk	velikost tumoru (cm)	PSA (nmol/ml)	Gleason skóre	akumulace PSMA-11 (SUV _{max})	ADC _{min}	PSMA grade u CaP	PSMA grade u benigní tkáně
1.	72	2,5	7,0	3+4	11,28	652	3	3
2.	67	4,5	14,81	3+3	55,11	420	3	0
3.	60	1,5	17,17	3+4	8,0	830	3	2
4.	65	2,3	10,56	3+4	8,28	724	3	0
5.	64	1,7	8,77	4+3	20,66	650	3	3
6.	60	1,0	7,19	3+3	6,97	771	3	2
7.	62	3,6	5,81	4+4	35,18	626	3	0
8.	74	1,9	30,63	4+3	9,49	631	1	0
9.	57	2,3	19,01	3+3	6,5	610	3	2
10.	71	1,5	5,48	3+3	3,54	734	0	0
11.	66	2,7	6,0	4+4	11,14	650	3	1
12.	67	3,4	50,86	3+4	4,43	563	3	3
13.	66	2,6	18,16	4+3	7,75	754	0	0
14.	70	2,0	14,81	4+4	26,76	418	0	0
15.	68	2,2	5,76	5+3	4,5	544	0	0
16.	71	3,1	40,66	4+3	19,0	620	3	0
17.	69	1,4	8,92	4+3	6,7	776	3	1
18.	68	1,6	8,43	3+4	6,8	723	1	1
19.	68	3,2	24,84	5+3	7,22	493	3	3
20.	68	2,8	6,75	3+4	2,45	998	0	0
21.	67	2,1	44,14	5+4	5,9	385	3	0
22.	67	2,0	18,16	3+4	3,47	740	1	0
23.	56	1,0	13,79	3+4	9,63	820	3	0
24.	66	2,2	13,22	4+3	11,0	670	3	0
25.	73	2,2	15,04	4+3	7,2	470	1	0
26.	60	0,8	5,11	3+3	2,0	840	1	0
27.	64	1,3	22,85	5+4	11,5	549	3	0
28.	68	1,2	5,23	4+5	13,5	593	3	0
29.	60	1,0	18,32	3+4	32,7	497	3	0
30.	69	3,0	4,54	4+4	16,6	843	3	0
31.	60	0,8	9,23	3+4	3,2	1000	0	0
32.	67	4,0	10,74	4+5	8,5	680	3	0
33.	65	0,9	9,43	3+4	5,89	838	1	0
34.	67	2,7	21,37	3+4	11,2	448	1	0
35.	73	3,0	23,28	3+4	10,0	478	3	0
36.	65	3,2	9,85	4+3	19,3	719	2	0
37.	64	1,5	17,52	4+3	8,7	701	3	0
38.	50	1,0	43,52	3+4	2,5	1129	1	0
39.	67	2,1	8,72	4+4	19,8	840	3	0
40.	70	1,1	6,01	3+4	4,7	559	2	0

Tabulka č. 6 - Shrnuje některé naměřené výsledky v korelaci s hodnotami Gleason skóre. Pro porovnání je přítomna hodnota akumulace, mapy aparentního difuzního koeficientu, hodnoty PSA, Gleason skóre a histopatologická klasifikace tumorozní a benigní tkáně.

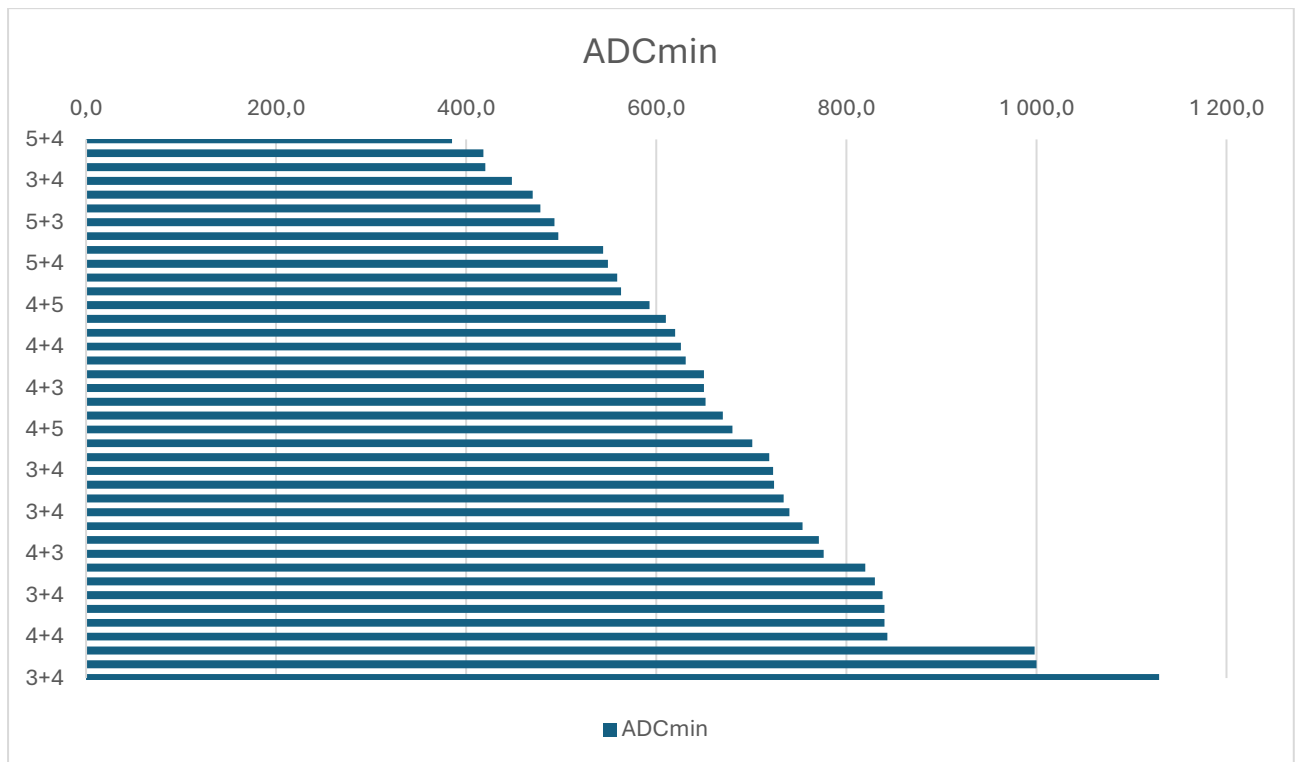
	průměr	Směrodatná odchylka	Medián	Minimum	Maximum
věk	65.77500	4.98967	67.0000 0	50.00000	74.00000
váha	92.08000	10.65542	93.0000 0	72.00000	118.00000
PSMA_max	11.72700	10.49045	8.39000	2.00000	55.11000
ADC_min	674.65000	168.13922	661.000 00	385.00000	1129
velikost tumorů	11.82175	11.20877	8.50000	1.00000	40.00000
PSA	15.79225	11.72508	11.9800 0	4.54000	50.86000
F/T	11.58925	6.32070	9.40500	2.96000	30.32000
proPSA	35.24725	42.48064	21.8500 0	0.48000	161.00000
PHI	112.14700	63.64687	104.465 00	13.63000	290.49000
GS	7.25000	0.80861	7.00000	6.00000	9.00000

Tabulka č. 7 – Popisná statistická data

Gleason grade 5 byl zastoupen pouze v 5 případech, proto nebylo možné provést analýzu s významnými výsledky, ale podíl neakumulujících se tumorů s Gleason grade 5 byl vyšší než u Gleason grade 3 a 4.

Při hodnocení farmakokinetických parametrů podle akumulace $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$, byla nalezena významná souvislost jen s konstantou K_{ep} a to více v Gleason grade 4 než v Gleason grade 3. Nalezena byla slabší korelace mezi akumulací $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ a hodnotami K_{trans} v Gleason grade 4. Nebyl nalezen žádný spolehlivý vztah mezi akumulací $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ a hodnotami $iAUC$, V_e , ADC_{min} , velikostí nádoru, hladině PSA nebo hladině proPSA.

Kromě akumulace $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ byla otestována i korelace mezi parametrem ADC_{min} , hladinami PSA a hladinami proPSA s Gleasonovým grade a velikostí nádoru. Zde byl nalezen jediný významný vztah, a to mezi hodnotami ADC_{min} a Gleason grade 3 a 4 ($p = 0,0074$).



Graf č.2 – Zahrnuje naměřené hodnoty ADC_{min} v porovnání s Gleason skóre.

Korelace mezi indexem zdraví prostaty PHI a mezi ADC_{min} je slabá ($p = 0,0391$). Celková velikost nádorů korelovala s hladinami proPSA ($p < 0,0001$) a extraprostatické extenze nádoru pak dobře korelovala s hladinami proPSA ($p < 0,0001$).

8.7. Diskuze

Možné kontraindikace vyšetření

Během vyšetřovacího procesu nebyl ani jeden z pacientů kontraindikován k provedení vyšetření PET/MR. Obecné kontraindikace vyšetření jsou např. neschopnost klidně ležet 40-60 min, alergická reakce na radiofarmakum nebo jeho složky. Dále by to mohla být klaustrofobie nebo např. obezita, kdy by pacient s vyšším BMI neprošel skrze otvor PET/MR skeneru [66]. Dále již následují absolutní a relativní kontraindikace vzpomínané již v kapitole o MR.

Akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11 v jiné tkáni

⁶⁸Ga-PSMA-11 se fyziologicky distribuuje i ve tkáních, kde je výrazná koncentrace PSMA, nejen v nádorem prostaty změněné tkáni. Nejvýraznější akumulaci najdeme ve žlázách jako je glandula parotis, glandula sublingualis, glandula submandibularis a v glandula lacrimalis [67].

Menší, ale detekovatelná akumulace bývá patrna i v oblasti nosní a tracheobronchiální sliznice. Zvýšená akumulace je přítomna i v oblasti tenkých kliček, v játrech a ledvinách a vyšší vazba ⁶⁸Ga-PSMA-11 se vyskytuje také v průběhu sympatických ganglií [68].

⁶⁸Ga-PSMA-11 se akumuluje i v jiných patologických procesech, v literatuře najdeme zmínky o akumulaci v tkáni melanomu, četných tumorech CNS, dále pak např. v renálním karcinomu [69].

Srovnání ⁶⁸Ga-PSMA-11 s ostatními farmaky

Použití ⁶⁸Ga-PSMA-11 má oproti ostatním radiofarmakům řadu výhod. Jako radiofarmakum je ⁶⁸Ga-PSMA-11 bezpečné, a ve srovnáním s ostatními, je jeho diagnostická výtěžnost vyšší, práce s ním je logisticky snadnější a velkou výhodou je určitá časová flexibilita.

Natrium fluorid je radiofarmakum, které se s dobrými výsledky užívá pro zobrazení kostních metastáz. Množství akumulujícího se radiofarmaka v kostní tkáni se odvíjí od přítomné vaskularizace kosti a na probíhající kostní přestavbě. Radiofarmakum se navazuje na místa, kde dochází k novotvorbě kostních formací a zobrazuje tak úroveň osteoblastické aktivity [70]. Kde naopak toto radiofarmakum místy selhává, je při použití u chemorezistentního CaP. Naprosto nepoužitelné je pak u orgánové či lymfatické

diseminace onemocnění. Při porovnání s ^{68}Ga -PSMA-11 má tedy řadu nevýhod a žádnou výhodu.

^{18}F -fluorocholin je cholinové radiofarmakum, které je vhodné pro zobrazení CaP. Cholin je molekula, která je normální složkou v buněčných bifosfolipidových membránách. Představuje tak marker proliferace buněk. Přenos tohoto radiofarmaka je závislý na perfuzi v dané tkáni. Ve tkáni, kde je vysoké prokrvení dochází k vazbě farmaka velmi rychle. Díky tomu dochází pak k větší míře akumulace F-fluorocholinu v aktivovaných lymfatických uzlinách, tkáni benigní hyperplazie prostaty a podobně [71]. Naopak, u radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11, je absence těchto nevýhod. Výhodou ^{68}Ga -PSMA-11 proti ^{18}F -fluorocholinu je dobrá vazba na tumorózní tkáň i při stoupající rezistenci k terapii a výrazně nižší akumulaci v normální tkáni jako jsou například normální uzliny.

^{18}F -fluciclovin je jedno z dalších radiofarmak, které je dostupné pro zobrazení CaP. Jedná se o syntetickou aminokyselinu, analog leucinu, která mapuje proteosyntézu. Cílem radiofarmaka je zachyt anabolicky aktivní tumorózní tkáně. Používá se především pro CaP, ale akumuluje se i v buňkách některých mozkových tumorů [72]. Míra akumulace v tkáni, ať už normální či maligně změněné, je dána vyjádřením aktivity dvou membránových přenašečů aminokyselin. ^{18}F -fluciclovin je do buněk CaP přenášen Na^+ závislými přenašeči a Na^+ nezávislými přenašeči aminokyselin. Vstup do buněk Na^+ independentními přenašeči je potencován nízkým pH, které je přítomno v tumorózně změněné tkáni. Hlavní užití nachází v detekci CaP, zejména při jeho biochemickém relapsu a při detekci uzlinových metastáz. Nevýhodou tohoto radiofarmaka je fakt, že má slabou afinitu ke kostním metastázám, zejména těm, které mají vyšší podíl osteosklerotické složky. Díky tomu není ^{18}F -fluciclovin vhodné radiofarmakum pro posouzení rozsahu diseminace [73]. Při větší srovnávací metaanalýze studií s fluciclovinem a studií s PSMA radiofarmaky bylo zjištěno, že vyšetření s použitím PSMA má vyšší detekabilitu ložisek než použití ^{18}F -fluciclovinu [74].

Zhodnocení získaných výsledků

Provedena byla prospektivní studie hodnotící chirurgicky odstraněné prostaty s již biopticky prokázaným karcinomem prostaty u 40 pacientů. Cílem bylo zjistit, zda akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 a posouzení vaskularizace tumorů může spolehlivě a přesně posoudit úroveň agresivity karcinomu prostaty, a také korelovat úroveň vychytávání radiofarmaka s přítomností PSMA molekuly.

Celková shoda v PET akumulaci ^{68}Ga -PSMA-11 s úrovní PSMA specifického barvení byla velmi vysoká, toto zjištění potvrzuje, že akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 je stabilní metodou pro hodnocení přítomnosti PSMA a je tak vhodnou metodou pro hodnocení stagingu, restagingu i hodnocení účinku terapie u nemocných s CaP.

Stabilita výsledků napříč Gleason skóre dokazuje, že hlavní výhodou měření akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 na PET/MR je jeho pomoc při identifikaci nádorové tkáně. Je minimálně pravděpodobné, že by nádor mohl zůstat neidentifikován při provedení pouze hodnocení akumulace ^{68}Ga -PSMA-11. Tato tvrzení platí zejména pro Gleasonovo skóre 3 a 4.

Zásadní otázkou je, jestli je úroveň exprese PSMA u karcinomu prostaty odpovídá míře jeho agresivity, respektive jestli míra exprese odpovídá stupni agresivity. Měření odhalila, že špatně diferencované nebo anaplastické nádory s Gleason skóre 5 mají pouze slabou korelaci s akumulací ^{68}Ga -PSMA-11 na PET/MR vyšetření.

Otázkou je, proč tomu tak je. Jedním z důvodů může být fakt, že by slabá korelace s akumulací odrážela odlišnou organizaci cévního řečiště u nově vytvořených anaplastických nádorů. Jako druhé možné vysvětlení je fakt, že nádorem vysoce změněné buňky přestanou exprimovat na svém povrchu molekuly PSMA, protože se vracejí do stavu primitivnější buněčné membrány.

Pro nádory Gleason grade 5 je typické, že ztrácejí glandulární architekturu a následně i svůj extracelulární prostor. To pak má za následek omezení pohybu volných molekul. Nebylo tedy žádným překvapením, že byla nalezena korelace mezi minimálními měřenými hodnotami na mapách ADC (v oblasti zájmu) a Gleason grade, vzhledem k tomu, že nejnižší úrovně ADC byly nalezeny v tumorech s grade 5.

Je zajímavé poznamenat, jak parametry DCE odpovídají akumulaci ^{68}Ga -PSMA-11. Naměřené hodnoty jsou dalším důkazem, že organizace cévního řečiště hraje klíčovou roli v akumulaci ^{68}Ga -PSMA-11. Protože cévní řečiště maligního nádoru vykazuje zvýšený tok molekul přes endotel do extracelulárního extravaskulárního prostoru (a naopak), zdá se, že velikost přenosové konstanty K^{trans} odráží extravaskulární únik molekul [75].

Důležité je, že byl nalezen nezávislý parametr ukazující lokální agresivitu karcinomu prostaty. ProPSA byl velmi dobrým indikátorem zvětšených nádorů a také extraprostatického rozšíření. Tento parametr může pomoci podpořit nálezy zobrazovacích

metod a potvrdit přítomnost extraprostatické extenze nádorů, což jsou velmi důležité faktory pro následnou terapii a vlastní přístup k pacientovi [76].

9. Závěr

Akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 je stabilní metodou pro hodnocení přítomnosti PSMA na povrchu nádorových buněk. Z provedené studie vyplývá, že akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 souvisí s expresí PSMA na tumorózně změněné tkáni. Gleason grade 3 a 4 má vyšší korelaci s hladinami ^{68}Ga -PSMA-11 než Gleason grade 5, protože dediferencované tumory s Gleason grade 5 mají slabou korelaci s akumulací ^{68}Ga -PSMA-11.

Získané výsledky dávají možnost použití ^{68}Ga -PSMA-11 a PET/MRI při hodnocení agresivity nádorové tkáně a ukazují možnost řídit cílenou biopsii podle úrovně akumulace radiofarmaka v prostatické tkáni na zobrazení pomocí PET/MR s použitím tohoto traceru. Hladina proPSA dobře koreluje s měřenou velikostí tumoru a tento marker tak může být brán jako pomocný ukazatel pro případnou extraprostatickou extenzí tumoru.

10. Seznam použité literatury

- [1] SCHILLACI, Orazio, Ferdinando CALABRIA, Mario TAVOLOZZA, Cristiana Ragano CARACCILO, Enrico FINAZZI AGRÒ, Roberto MIANO, Antonio ORLACCHIO, Roberta DANIELI a Giovanni SIMONETTI. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced 18F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2012, **39**(4), 589–596. ISSN 1619-7089. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-011-2030-7
- [2] VAN LEENDERS, Geert J.L.H., Theodorus H. VAN DER KWAST, David J. GRIGNON, Andrew J. EVANS, Glen KRISTIANSEN, Charlotte F. KWELDAM, Geert LITJENS, Jesse K. MCKENNEY, Jonathan MELAMED, Nicholas MOTTET, Gladell P. PANER, Hemamali SAMARATUNGA, Ivo G. SCHOOTS, Jeffry P. SIMKO, Toyonori TSUZUKI, Murali VARMA, Anne Y. WARREN, Thomas M. WHEELER, Sean R. WILLIAMSON a Kenneth A. ICZKOWSKI. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology* [online]. 2020, **44**(8), e87–e99. ISSN 0147-5185. Dostupné z: doi:10.1097/PAS.0000000000001497
- [3] LISNEY, Anna Rebecca, Conrad LEITSMANN, Arne STRAUSS, Birgit MELLER, Jan Alexander BUCERIUS a Carsten-Oliver SAHLMANN. The Role of PSMA PET/CT in the Primary Diagnosis and Follow-Up of Prostate Cancer—A Practical Clinical Review. *Cancers* [online]. 2022, **14**(15), 3638. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers14153638
- [4] SINGH, Omesh a Srinivasa Rao BOLLA. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 [vid. 2024-07-29]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540987/>
- [5] AARON, LaTayia, Omar E. FRANCO a Simon W. HAYWARD. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Urologic Clinics of North America* [online]. 2016, **43**(3), 279–288. ISSN 1558-318X. Dostupné z: doi:10.1016/j.ucl.2016.04.012
- [6] WEAVER, Preston E., Lisa A. SMITH, Pranav SHARMA, Rohali KEESARI, Hasan AL MEKDASH a Werner T. DE RIESE. Quantitative measurements of prostate capsule and gland density and their correlation to prostate size: possible clinical implications in prostate cancer. *International Urology and Nephrology* [online]. 2020, **52**(10), 1829–1837. ISSN 1573-2584. Dostupné z: doi:10.1007/s11255-020-02527-6
- [7] WEI, H. B. a J. F. FANG. [Anatomy research on Denonvilliers fascia and its significance in nerve-preservation rectal cancer surgery]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. 2021, **24**(4), 301–305. ISSN 1671-0274. Dostupné z: doi:10.3760/cma.j.cn.441530-20210113-00019
- [8] LIU, Jianpei, Pinjie HUANG, Qiong LIANG, Xiaofeng YANG, Zongheng ZHENG a Hongbo WEI. Preservation of Denonvilliers' fascia for nerve-sparing laparoscopic total mesorectal excision: A neuro-histological study. *Clinical Anatomy* [online]. 2019, **32**(3), 439–445. ISSN 1098-2353. Dostupné z: doi:10.1002/ca.23336
- [9] TZELVES, Lazaros, Vassilis PROTOGEROU a Ioannis VARKARAKIS. Denonvilliers' Fascia: The Prostate Border to the Outside World. *Cancers* [online]. 2022, **14**(3), 688. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers14030688
- [10] SVOD [online]. [vid. 2024-07-29]. Dostupné z: <http://old.svod.cz/>

- [11] KOUDELKOVÁ, M., ZACHOVAL, R., FERDA, J., BABJUK, M., VRANOVÁ, M., HEJCMANOVÁ, K., CHLOUPKOVÁ, R., GREGOR, J., DUŠEK, L., HEJDUK, K., MÁJEK, O. Prostate screening. *Prostate screening.cz* [online]. [vid. 2024-07-25]. Dostupné z: <https://www.prostate screening.cz/>
- [12] BRATT, Ola. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *The Journal of Urology* [online]. 2002, **168**(3), 906–913. ISSN 0022-5347. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-5347(05)64541-7
- [13] STEINBERG, G. D., B. S. CARTER, T. H. BEATY, B. CHILDS a P. C. WALSH. Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate* [online]. 1990, **17**(4), 337–347. ISSN 0270-4137. Dostupné z: doi:10.1002/pros.2990170409
- [14] CARTER, B. S., T. H. BEATY, G. D. STEINBERG, B. CHILDS a P. C. WALSH. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 1992, **89**(8), 3367–3371. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.89.8.3367
- [15] KALISH, L. A., W. S. MCDUGAL a J. B. MCKINLAY. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* [online]. 2000, **56**(5), 803–806. ISSN 1527-9995. Dostupné z: doi:10.1016/s0090-4295(00)00780-9
- [16] DASGUPTA, Paramita, Peter D. BAADE, Joanne F. AITKEN, Nicholas RALPH, Suzanne Kathleen CHAMBERS a Jeff DUNN. Geographical Variations in Prostate Cancer Outcomes: A Systematic Review of International Evidence. *Frontiers in Oncology* [online]. 2019, **9**, 238. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2019.00238
- [17] BUJDÁK, Peter a Martina CUNINKOVÁ. Karcinóm prostaty - trendy výskytu a rizikové faktory. *Interní medicína pro praxi*. 2006, **7**(3), 142–144. ISSN 12127299, 18035256.
- [18] LILLARD, James W., Kelvin A. MOSES, Brandon A. MAHAL a Daniel J. GEORGE. Racial disparities in Black men with prostate cancer: A literature review. *Cancer* [online]. 2022, **128**(21), 3787–3795. ISSN 1097-0142. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.34433
- [19] EPSTEIN, Jonathan I. An update of the Gleason grading system. *The Journal of Urology* [online]. 2010, **183**(2), 433–440. ISSN 1527-3792. Dostupné z: doi:10.1016/j.juro.2009.10.046
- [20] EPSTEIN, Jonathan I., Lars EGEVAD, Mahul B. AMIN, Brett DELAHUNT, John R. SRIGLEY, Peter A. HUMPHREY, a GRADING COMMITTEE. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology* [online]. 2016, **40**(2), 244–252. ISSN 1532-0979. Dostupné z: doi:10.1097/PAS.0000000000000530
- [21] YIN, Juan Juan, Claire B. POLLOCK a Kathleen KELLY. Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Research* [online]. 2005, **15**(1), 57–62. ISSN 1001-0602. Dostupné z: doi:10.1038/sj.cr.7290266
- [22] BERLIN, Alejandro, James BRIERLEY, Philip CORNFORD, Peter CHUNG, Eleni GIANNOPOULOS, Malcom MASON, Nicolas MOTTET a Mary GOSPODAROWICZ. TNM Staging of Prostate Cancer: Challenges in Securing a Globally Applicable Classification. *European Urology* [online]. 2022, **82**(2), e52–e53. ISSN 0302-2838. Dostupné z: doi:10.1016/j.eururo.2022.04.019

- [23] PORŠOVÁ, Martina, Ivan KOLOMBO, Jaroslav PORŠ a Et AL. Urgentní mikce a inkontinence a možnosti jejich farmakologické léčby. *Urologie pro praxi*. 2009, **9**(6), 302–306. ISSN 12131768, 18035299.
- [24] WALSH, Anna Lucy, Shane W CONSIDINE, Arun Z THOMAS, Thomas H LYNCH a Rustom P MANECKSHA. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study. *The British Journal of General Practice* [online]. 2014, **64**(629), e783–e787. ISSN 0960-1643. Dostupné z: doi:10.3399/bjgp14X682861
- [25] GOSSELAAR, Claartje, Monique J. ROOBOL, Stijn ROEMELING a Fritz H. SCHRÖDER. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European Urology* [online]. 2008, **54**(3), 581–588. ISSN 0302-2838. Dostupné z: doi:10.1016/j.eururo.2008.03.104
- [26] OESTERLING, Joseph E., Steven J. JACOBSEN, Christopher G. CHUTE, Harry A. GUESS, Cynthia J. GIRMAN, Laurei A. PANSER a Michael M. LIEBER. Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men: Establishment of Age-Specific Reference Ranges. *JAMA* [online]. 1993, **270**(7), 860–864. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.1993.03510070082041
- [27] GANN, P. H., C. H. HENNEKENS a M. J. STAMPFER. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995, **273**(4), 289–294. ISSN 0098-7484.
- [28] CARLSSON, Sigrid V. a Andrew J. VICKERS. Screening for Prostate Cancer. *The Medical Clinics of North America* [online]. 2020, **104**(6), 1051–1062. ISSN 1557-9859. Dostupné z: doi:10.1016/j.mcna.2020.08.007
- [29] ISHIKURA, Kiyohide. [[-2] proPSA: A Novel Marker of Prostate Cancer]. *Rinsho Byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology*. 2015, **63**(1), 84–93. ISSN 0047-1860.
- [30] FIALA, Vojtěch, Roman SOBOTKA, Zuzana VALOVÁ, Michal PEŠL, Tomáš HRADEC, Tomáš HANUŠ a Otakar ČAPOUN. Zkušenosti s použitím indexu zdraví prostaty v klinické praxi. *Česká urologie*. 2017, **21**(4), 284–288. ISSN 12118729, 12118729.
- [31] BELEJ, Kamil. Transrektální biopsie v diagnostice karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. 2009, **10**(5), 287–293. ISSN 12131768, 18035299.
- [32] ČERMÁK, Aleš a Dalibor PACÍK. Diagnostika karcinomu prostaty - současné možnosti a limitace transrektální ultrazvukem vedené biopsie prostaty. *Urologie pro praxi*. 2005, **3**(4), 142–149. ISSN 12131768, 18035299.
- [33] MATLAGA, BRIAN R., L. ANDREW ESKEW a DAVID L. MCCULLOUGH. Prostate Biopsy: Indications and Technique. *The Journal of Urology* [online]. 2003 [vid. 2024-07-25]. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-5347(05)64024-4
- [34] FABIANI, Andrea, Emanuele PRINCIPI, Alessandra FILOSA a Lucilla SERVI. The eternal enigma in prostatic biopsy access route. *Archivio Italiano Di Urologia, Andrologia: Organo Ufficiale [di] Societa Italiana Di Ecografia Urologica E Nefrologica* [online]. 2017, **89**(3), 245–246. ISSN 1124-3562. Dostupné z: doi:10.4081/aiua.2017.3.245
- [35] *MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis* | *New England Journal of Medicine* [online]. [vid. 2024-07-25]. Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801993>

- [36] STEJSKAL, Jiří, Vanda JAŠKOVÁ, Adam PAVLIČKO, Jana VOTRUBOVÁ, Radoslav MATĚJ, Miroslav ZÁLESKÝ a Roman ZACHOVAL. Diagnostika karcinomu prostaty pomocí fúzní biopsie. *Česká urologie*. 2018, **22**(2), 87–98. ISSN 12118729, 12118729.
- [37] TYLOCH, Janusz F. a Andrzej Paweł WIECZOREK. The standards of an ultrasound examination of the prostate gland. Part 1. *Journal of Ultrasonography* [online]. 2016, **16**(67), 378–390. ISSN 2084-8404. Dostupné z: doi:10.15557/JoU.2016.0038
- [38] LIU, Guangqing, Size WU a Li HUANG. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of the prostate before transrectal ultrasound-guided biopsy can improve diagnostic sensitivity. *Medicine* [online]. 2020, **99**(19), e19946. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000019946
- [39] ABOUASSALY, Robert, Eric A. KLEIN, Ahmed EL-SHEFAI a Andrew STEPHENSON. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience. *World Journal of Urology* [online]. 2020, **38**(5), 1201–1206. ISSN 1433-8726. Dostupné z: doi:10.1007/s00345-019-02863-y
- [40] VIRARKAR, Mayur, Janio SZKLARUK, Radwan DIAB, Roland BASSETT a Priya BHOSALE. Diagnostic value of 3.0 T versus 1.5 T MRI in staging prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Polish Journal of Radiology* [online]. 2022, **87**, e421–e429. ISSN 1733-134X. Dostupné z: doi:10.5114/pjr.2022.118685
- [41] GHADIMI, Maryam a Amit SAPRA. Magnetic Resonance Imaging Contraindications. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 [vid. 2024-07-25]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551669/>
- [42] BÁRTA, Jiří, Zuzana RYZNAROVÁ, Petr KLÉZL, František ZÁŤURA, Magdaléna ADAMOVÁ, Miroslav KAŠPAR a Jaroslav NOVÁK. Postavení magnetické rezonance a magnetické rezonanční spektroskopie při detekci karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2010, **14**(3), 186–196. ISSN 12118729, 12118729.
- [43] LEE, Grace, Aytakin OTO a Mihai GIURCANU. Prostate MRI: Is Endorectal Coil Necessary?—A Review. *Life* [online]. 2022, **12**(4), 569. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life12040569
- [44] DOLEJŠOVÁ, Olga, Viktor ERET, Alžběta ŠOBROVÁ, Jiří FERDA, Ondřej HES, Milan HORA a Jiří BAXA. Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v předoperační diagnostice karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2014, **18**(4), 300–309. ISSN 12118729, 12118729.
- [45] HAN, Chao, Lina ZHU, Xiang LIU, Shuai MA, Yi LIU a Xiaoying WANG. Differential diagnosis of uncommon prostate diseases: combining mpMRI and clinical information. *Insights into Imaging* [online]. 2021, **12**(1), 79. ISSN 1869-4101. Dostupné z: doi:10.1186/s13244-021-01024-3
- [46] FERDA, Jiří, Radek TUPÝ, Jan PERNICKÝ, Eva FERDOVÁ, Milan HORA a Ondřej HES. Hodnocení extrakapsulárního šíření karcinomu prostaty pomocí magnetické rezonance. nedatováno.
- [47] ONAY, Aslıhan, Metin VURAL, Ayse ARMUTLU, Sevda OZEL YILDIZ, Murat Can KIREMIT, Tarik ESEN a Barış BAKIR. Evaluation of the most optimal multiparametric magnetic resonance imaging sequence for determining pathological length of capsular contact. *European Journal of Radiology* [online]. 2019, **112**, 192–199. ISSN 1872-7727. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejrad.2019.01.020

- [48] COZZI, Gabriele, Bernardo Maria ROCCO, Angelica GRASSO, Marco ROSSO, Davide ABED EL RAHMAN, Isabella OLIVA, Michele TALSO, Beatrice COSTA, Ardit TAFI, Carlotta PALUMBO, Franco GADDA a Francesco ROCCO. Perineural invasion as a predictor of extraprostatic extension of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Urology* [online]. 2013, **47**(6), 443–448. ISSN 2168-1813. Dostupné z: doi:10.3109/21681805.2013.776106
- [49] HAMMON, Matthias, Marc SAAKE, Frederik B. LAUN, Rafael HEISS, Nicola SEUSS, Rolf JANKA, Alexander CAVALLARO, Michael UDER a Hannes SEUSS. Improved Visualization of Prostate Cancer Using Multichannel Computed Diffusion Images: Combining ADC and DWI. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* [online]. 2022, **12**(7), 1592. ISSN 2075-4418. Dostupné z: doi:10.3390/diagnostics12071592
- [50] TUPÝ, Radek a Jiří FERDA. Multi-parametric imaging of tumors using 3T magnetic resonance. nedatováno.
- [51] RAKOW-PENNER, Rebecca A., Nathan S. WHITE, Daniel J. A. MARGOLIS, J. Kellogg PARSONS, Natalie SCHENKER-AHMED, Joshua M. KUPERMAN, Hauke BARTSCH, Hyung W. CHOI, William G. BRADLEY, Ahmed SHABAIK, Jiaoti HUANG, Michael A. LISS, Leonard MARKS, Christopher J. KANE, Robert E. REITER, Steven S. RAMAN, David S. KAROW a Anders M. DALE. Prostate Diffusion Imaging with Distortion Correction. *Magnetic resonance imaging* [online]. 2015, **33**(9), 1178–1181. ISSN 0730-725X. Dostupné z: doi:10.1016/j.mri.2015.07.006
- [52] GORDON, Yaron, Sasan PARTOVI, Matthias MÜLLER-ESCHNER, Erick AMARTEIFIO, Tobias BÄUERLE, Marc-André WEBER, Hans-Ulrich KAUCZOR a Fabian RENGIER. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* [online]. 2014, **4**(2), 147–164. ISSN 2223-3652. Dostupné z: doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.01
- [53] TOFTS, P. S., G. BRIX, D. L. BUCKLEY, J. L. EVELHOCH, E. HENDERSON, M. V. KNOPP, H. B. LARSSON, T. Y. LEE, N. A. MAYR, G. J. PARKER, R. E. PORT, J. TAYLOR a R. M. WEISSKOFF. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of magnetic resonance imaging: JMIR* [online]. 1999, **10**(3), 223–232. ISSN 1053-1807. Dostupné z: doi:10.1002/(sici)1522-2586(199909)10:3<223::aid-jmri2>3.0.co;2-s
- [54] MILLS, S.J., C. SOH, C.J. ROSE, S. CHEUNG, S. ZHAO, G.J.M. PARKER a A. JACKSON. Candidate Biomarkers of Extravascular Extracellular Space: A Direct Comparison of Apparent Diffusion Coefficient and Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging—Derived Measurement of the Volume of the Extravascular Extracellular Space in Glioblastoma Multiforme. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* [online]. 2010, **31**(3), 549–553. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A1844
- [55] HEYE, Anna K., Ross D. CULLING, Maria del C. VALDÉS HERNÁNDEZ, Michael J. THRIFFLETON a Joanna M. WARDLAW. Assessment of blood–brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. *NeuroImage : Clinical* [online]. 2014, **6**, 262–274. ISSN 2213-1582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2014.09.002
- [56] YAN, Yuling, Xilin SUN a Baozhong SHEN. Contrast agents in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Oncotarget* [online]. 2017, **8**(26), 43491–43505. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.16482
- [57] PARK, Jung Jae, Chan Kyo KIM, Sung Yoon PARK, Arjan W. SIMONETTI, EunJu KIM, Byung Kwan PARK a Seung Jae HUH. Assessment of early response to concurrent chemoradiotherapy in

- cervical cancer: value of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2014, **32**(8), 993–1000. ISSN 1873-5894. Dostupné z: doi:10.1016/j.mri.2014.05.009
- [58] SHUKLA-DAVE, Amita, Hedvig HRICAK, Steven C. EBERHARDT, Semra OLGAC, Manickam MURUGANANDHAM, Peter T. SCARDINO, Victor E. REUTER, Jason A. KOUTCHER a Kristen L. ZAKIAN. Chronic Prostatitis: MR Imaging and 1H MR Spectroscopic Imaging Findings—Initial Observations. *Radiology* [online]. 2004, **231**(3), 717–724. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.2313031391
- [59] MATĚJKOVÁ, M., J. FRYDRYCH a Jaroslav VŠETIČKA. Role magnetické rezonanční spektroskopie v algoritmu vyšetření rebiopsie prostaty. In: [online]. 2012 [vid. 2024-07-29]. Dostupné z: <https://www.semanticscholar.org/paper/Role-magnetick%C3%A9-rezonan%C4%8Dn%C3%AD-spektroskopie-v-prostaty-Mat%C4%9Bjkov%C3%A1-Frydrych/4cd2c71e24f32c4d7928254985ab88fa71bfb3b5>
- [60] FERDA, Jiří, Milan HORA, Ondřej HES, Jan KASTNER, Eva FERDOVÁ, Hynek MÍRKA, Jan BAXA, Filip HEIDENREICH, Jindřich FÍNEK a Boris KREUZBERG. Prostate imaging with 3T MRI in patients with elevated PSA levels. nedatováno.
- [61] PURYSKO, Andrei S., Andrew B. ROSENKRANTZ, Ismail Baris TURKBEY a Katarzyna J. MACURA. RadioGraphics Update: PI-RADS Version 2.1—A Pictorial Update. *RadioGraphics* [online]. 2020, **40**(7), E33–E37. ISSN 0271-5333. Dostupné z: doi:10.1148/rg.2020190207
- [62] LING, Sui Wai, Anouk C. DE JONG, Ivo G. SCHOOTS, Kazem NASSERINEJAD, Martijn B. BUSSTRA, Astrid A. M. VAN DER VELDT a Tessa BRABANDER. Comparison of 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Open Science* [online]. 2021, **33**, 61–71. ISSN 2666-1683. Dostupné z: doi:10.1016/j.euros.2021.09.006
- [63] MAURER, Tobias, Hannah GESTERKAMP, Noemi NGUYEN, Kay WESTENFELDER, Jürgen E. GSCHWEND, Lars BUDÄUS, Isabel RAUSCHER, Tibor VAG, Wolfgang WEBER a Matthias EIBER. 68Ga-PSMA-11 PET/mpMRT zur Lokaldetektion des primären Prostatakarzinom bei Männern mit negativer Vorbiopsie. *Aktuelle Urologie* [online]. 2020, **52**, 143–148. ISSN 0001-7868. Dostupné z: doi:10.1055/a-1198-2305
- [64] SEDLÁČKOVÁ, Hana, Olga DOLEJŠOVÁ, Tomáš PITRA, Jiří FERDA, Eva FERDOVÁ, Jan BAXA a Milan HORA. Možnosti využití ligandů prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2020, **24**(číslo 4), 247–260. ISSN 12118729, 12118729.
- [65] GAERTNER, Florian C., Khalil HALABI, Hojjat AHMADZADEHFAR, Stefan KÜRPIG, Elisabeth EPPARD, Charalambos KOTSIKOPOULOS, Nikolaos LIAKOS, Ralph A. BUNDSCHUH, Holger STRUNK a Markus ESSLER. Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer. *Oncotarget* [online]. 2017, **8**(33), 55094–55103. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.19049
- [66] BASHIR, Usman, Andrew MALLIA, James STIRLING, John JOEMON, Jane MACKEWN, Geoff CHARLES-EDWARDS, Vicky GOH a Gary J. COOK. PET/MRI in Oncological Imaging: State of the Art. *Diagnostics* [online]. 2015, **5**(3), 333–357. ISSN 2075-4418. Dostupné z: doi:10.3390/diagnostics5030333

- [67] KLEIN NULENT, Thomas J. W., Matthijs H. VALSTAR, Bart DE KEIZER, Stefan M. WILLEMS, Laura A. SMIT, Abraham AL-MAMGANI, Ludwig E. SMEELE, Robert J. J. VAN ES, Remco DE BREE a Wouter V. VOGEL. Physiologic distribution of PSMA-ligand in salivary glands and seromucous glands of the head and neck on PET/CT. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 2018, **125**(5), 478–486. ISSN 2212-4411. Dostupné z: doi:10.1016/j.oooo.2018.01.011
- [68] MAMLINS, E., D. SCHMITT, M. BEU, K. MATTES-GYÖRGY, J. M. HENKE, C. ANTKE, E. NOVRUZOV, J. CARDINALE, J. KIRCHNER, G. NIEGISCHE, J. P. RADTKE, L. SCHIMMÖLLER, P. ALBERS, G. ANTOCH a F. L. GIESEL. PSMA-1007 Uptake in Ganglia of the Sympathetic Trunk and Its Intra-individual Reproducibility. *Molecular Imaging and Biology* [online]. 2023, **25**(3), 554–559. ISSN 1536-1632. Dostupné z: doi:10.1007/s11307-022-01784-4
- [69] MUSELAERS, Stijn, Selcuk ERDEM, Riccardo BERTOLO, Alexandre INGELS, Önder KARA, Nicola PAVAN, Eduard ROUSSEL, Angela PECORARO, Michele MARCHIONI, Umberto CARBONARA, Laura MARANDINO, Daniele AMPARORE a Riccardo CAMPI. PSMA PET/CT in Renal Cell Carcinoma: An Overview of Current Literature. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2022, **11**(7), 1829. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm11071829
- [70] FERDOVÁ, Eva, Jiří FERDA, Martin Vít MATĚJKA a Jindřich FÍNEK. Imaging of the bone metastase with 18F-NaF-PET/CT. nedatováno.
- [71] KUDLÁČKOVÁ, Šárka, Milan KRÁL, Pavel KORANDA a Vladimír ŠTUDENT. 18-F cholin PET CT v primodiagnostice karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2016, **20**(1), 57–64. ISSN 12118729, 12118729.
- [72] ČAPOUN, Otakar, Kateřina Astua ELIZONDO, David ZOGALA, Tomáš PADRTA a Tereza KOHLOVÁ. Využití 18F-fluciklovinu v detekci karcinomu prostaty při biochemické recidivě po radikální prostatektomii. *Česká urologie*. 2021, **25**(1), 48–53. ISSN 12118729, 12118729.
- [73] SAVIR-BARUCH, Bitai a David M. SCHUSTER. Prostate Cancer Imaging with 18F-Fluciclovine. *PET clinics* [online]. 2022, **17**(4), 607–620. ISSN 1879-9809. Dostupné z: doi:10.1016/j.cpet.2022.07.005
- [74] TAN, Nelly, Udochukwu OYOYO, Niusha BAVADIAN, Nicholas FERGUSON, Anudeep MUKKAMALA, Jeremie CALAIS a Matthew S. DAVENPORT. PSMA-targeted Radiotracers versus 18F Fluciclovine for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* [online]. 2020, **296**(1), 44–55. ISSN 1527-1315. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.2020191689
- [75] FERRARO, Daniela A., Fabienne LEHNER, Anton S. BECKER, Benedikt KRANZBÜHLER, Ken KUDURA, Iliana MEBERT, Michael MESSERLI, Thomas HERMANN, Daniel EBERLI a Irene A. BURGER. Improved oncological outcome after radical prostatectomy in patients staged with 68Ga-PSMA-11 PET: a single-center retrospective cohort comparison. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2021, **48**(4), 1219–1228. ISSN 1619-7089. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-020-05058-5
- [76] LAUDICELLA, Riccardo, Stephan SKAWRAN, Daniela A. FERRARO, Urs J. MÜHLEMATTER, Alexander MAURER, Hannes GRÜNIG, Hendrik J. RÜSCHOFF, Niels RUPP, Olivio DONATI, Daniel EBERLI a Irene A. BURGER. Quantitative imaging parameters to predict the local staging of prostate cancer in intermediate- to high-risk patients. *Insights into Imaging* [online]. 2022, **13**(1), 75. ISSN 1869-4101. Dostupné z: doi:10.1186/s13244-022-01217-4

11. Publikace autora, které jsou podkladem disertační práce

- 1) PERNICKÝ, Jan; TUPÝ, Radek.; CIBULKOVÁ, Jana; FERDA, Jiří; Změny v hodnocení nálezů v prostatě pomocí klasifikace PI-RADS 2.1; *Ces Radiol* 2020;74(1): 47–54
- 2) FERDA, Jiří; TUPÝ, Radek; PERNICKÝ, Jan; FERDOVÁ, Eva; HORA, Milan; HES, Ondřej; Hodnocení extrakapsulárního šíření karcinomu prostaty pomocí magnetické rezonance; *Ces Radiol* 2020;74(1): 55–61
- 3) FERDA, Jiří; FERDOVÁ, Eva; PERNICKÝ, Jan; LOOSEOVÁ, Marika; ODVODY, Martina; HORA, Milan; FÍNEK, Jindřich; TOPOLČAN, Ondřej; PECEN, Ladislav; HES, Ondřej; Zobrazení karcinomu prostaty pomocí PET/CT a PET/MR s podáním 68Ga-PSMA-11; *Ces Radiol* 2021;75(1): 31–44
- 4) FERDA, J.; HES, O.; HORA, M.; FERDOVÁ, E.; PERNICKÝ, J.; RUDNEV, V.; PECEN, L.; TOPOLČAN, O.; MÍRKA, H.; Assessment of Prostate Carcinoma Aggressiveness: Relation to 68Ga-PSMA-11-PET/MRI and Gleason Score. *Anticancer Research* January 2023, 43 (1) 449-453; DOI: <https://doi.org/10.21873/anticanres.16181>

12. Seznam publikací autora v recenzovaných časopisech

- 1) PERNICKÝ, Jan; TUPÝ, Radek; ŠEVČÍK, Petr; FERDA, Jiří; Akutní výšková nemoc v obraze magnetické rezonance; *Ces Radiol* 2019;73(3): 174–176
- 2) KORCAKOVA, Eva; STEPANKOVA, Jana; PERNICKÝ, Jan; BALTA, Petr; SUCHÝ, David; BAJCUROVA, Kristyna et al. Cínová filtrace – jak ovlivní radiační zátěž nízkodávkové výpočetní tomografie sakroiliakálních kloubů? *Ces Radiol* 2021;75(1): 77–83
- 3) KORCAKOVA, Eva; STEPANKOVA, Jana; SUCHY, David; HOSEK, Petr; BAJCUROVA, Kristyna et al. Is ultra low-dose CT with tin filtration useful for examination of SI joints? Can it replace X-ray in diagnostics of sacroiliitis? Online. *Biomedical Papers*. 2022, roč. 166, č. 1, s. 77-83. ISSN 12138118. Dostupné z: <https://doi.org/10.5507/bp.2021.008>.
- 4) SAMARA, WALLA; MOZTARZADEH, OMID; PERNICKY, JAN; BAGHALIPOUR, NASIMEH; SAMARA, MOHAMMAD NAJEH et al. Carotid Artery Stenosis on Panoramic Radiographs and CT Scans in Patients With Malignancies After Radiotherapy. Online. *Anticancer Research*. 2023, roč. 43, č. 12, s. 5657-5662. ISSN 0250-7005. Dostupné z: <https://doi.org/10.21873/anticanres.16770>.

přehledový článek

Změny v hodnocení nálezů v prostatě pomocí klasifikace PI-RADS 2.1

Changes in the prostate assessment using classification PI-RADS 2.1

Jan Pernický, Radek Tupý, Jana Cibulková, Jiří Ferda

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

Hodnocení pomocí PI-RADS 2.1 odstraňuje nepřesnosti a upřesňuje definice předchozích verzí a umožňuje standardizovaný přístup k hodnocení ložiskových procesů v prostatě.

SOUHRN

Pernický J, Tupý R, Cibulková J, Ferda J.
Změny v hodnocení nálezů v prostatě pomocí klasifikace PI-RADS 2.1

PI-RADS (prostate imaging reporting and data system) je strukturovaný schematický způsob hodnocení a popisu multiparametrického vyšetření prostaty magnetickou rezonancí u pacientů s podezřením na karcinom prostaty. Zavedení klasifikace v roce 2012 vedlo k standardizované interpretaci. PI-RADS 2.1 z roku 2019 aktualizuje systém hodnocení na základě vyhodnocení významu jednotlivých změn a odstraňuje některé nejednoznačnosti předchozích verzí. PI-RADS verze 2.1 používá pětibodovou škálu rizika přítomnosti karcinomu získanou kombinací zjištěných změn při multiparametrickém vyšetření v T2w, ADC/DWI a DCE, v každé podezřelé lézi v parenchymu žlázy.

Klíčová slova: karcinom prostaty, PI-RADS 2.1, magnetická rezonance, multiparametrické zobrazení.

Major statement

Evaluation using PI-RADS 2.1 repairs uncertainty and improves definitions of previous issues, scoring system improves standardized approach in the assessment of the prostatic lesions.

SUMMARY

Pernický J, Tupý R, Cibulková J, Ferda J.
Changes in the prostate assessment using classification PI-RADS 2.1

PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) is a structured schematic description of multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate in patients suspected of having prostate cancer. The introduction of this classification in 2012 led to more standardized interpretations of findings. Since then, ratings have been upgraded several times. PI-RADS version 2.1, issued 2019 improved the classification system and repaired the inconsistencies of previous versions. PI-RADS version 2.1 uses 5-point scale of risk of carcinoma presence obtained by combining the observed changes in multiparametric examinations in T2w, ADC/DWI and DCE, in each suspicious lesion in the glandular tissue.

Key words: prostate cancer, PI-RADS 2.1, magnetic resonance imaging, multiparametric imaging.

Přijato: 30. 1. 2020

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan Pernický
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
aleš Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: pernickyj@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem MZ ČR Konceptní rozvoj
výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a projektem Univerzity Karlovy v Praze Progress q39.

ÚVOD

Karcinom prostaty (Ca prostaty) je celosvětově druhým nejčastějším maligním onemocněním mužské populace. V České republice je karcinom prostaty (incidence v roce 2016 byla 140,7/100 000, dle www.uzis.cz) nejčastějším

nádorem u mužů od roku 2005 (s výjimkou diagnózy. C44 – „jiný zhoubný novotvar kůže“). Rápidní nárůst incidence karcinomu prostaty je v České republice pozorován od začátku devadesátých let 20. století, kdy po roce 2000 nárůst ještě akceleroval a v posledních letech je zaznamenán mírný pokles. Míra

úmrtlosti na Ca prostaty od roku 2004 dlouhodobě klesala, v posledních letech je stabilizovaná. Karcinom prostaty se nechová jednotně, představuje naopak řadu variant, a to od pomalu rostoucích po agresivní formy tumoru. Diagnostické algoritmy se zaměřují na jeho detekci, lokalizaci, míru jeho agresivity a podobně. I z těchto důvodů se v posledních letech zaměřila pozornost na využití zobrazovacích metod, a to zejména na mpMR (multiparametrické vyšetření magnetickou rezonancí). Vzhledem k ní jsme schopni posoudit lokalizaci tumoru, jeho staging a odlišně lokalizovaného až lokálně pokročilého tumoru (1).

PI-RADS

Hodnocení PI-RADS lze charakterizovat jako komunikační nástroj mezi radiology, patology, urology a onkology a vyjadřuje vztah mezi morfologickým nálezem a pravděpodobností postižení prostaty signifikantním tumorem. Celosvětově byla provedena analýza dat (2) získaných z 13 studií na 1738 pacientech s odbioptovanými 2462 lézemi s předešlým hodnocením ložisek dle PI-RADS verze 2.0. Je-li léze označena jako PI-RADS 1 nebo 2, biopsie se nedoporučuje, pokud je takto postupováno, není zachyceno pouze 6% klinicky signifikantních lézí. Naopak, je-li ložisko označeno dle verze 2.0 kategorií PI-RADS 5, s vysokou pravděpodobností pro přítomnost karcinomu, je tomu tak ve skutečnosti jen v 72% případů. Verze 2.0 je tedy zatížena vysokým podílem falešně pozitivních případů. Naopak, hodnocením PI-RADS 2.0 v kategorii 3 dochází k minutí až 12–15% lézí, kdy tato okolnost ukazuje na relativně vysoký podíl falešně negativních nálezů. Proto bylo přistoupeno k přehodnocení kritérií a vytvoření verze PI-RADS 2.1, která používá opět pětibodovou škálu rizika přítomnosti karcinomu získanou kombinací zjištěných změn při multiparametrickém vyšetření v T2 vážených obrazech rychlého spinového echa, difúzně váženým zobrazením (DWI) včetně hodnocení obrazů s vysokou hodnotou b a hodnocením map aparentního difúzního koeficientu (ADC), a konečně dynamického postkontrastního zobrazení gradientními sekvencemi (DCE). Hodnocení skóre je nutné v každé podezřelé lézi v parenchymu žlázy.

PI-RADS 1 a 2 znamená velmi málo a málo pravděpodobný klinicky signifikantní karcinom prostaty, PI-RADS 3 suspektní klinicky signifikantní karcinom prostaty a PI-RADS 4 a PI-RADS 5 pak pravděpodobný a velmi pravděpodobný klinicky signifikantní karcinom prostaty (3). Oproti minulé verzi 2.0 je ve verzi 2.1 nově zařazeno hodnocení léze v centrální zóně (CZ) a v předním fibromuskulárním stromatu (AFMS). Dále jsou změny při hodnocení přechodové zóny (TZ), došlo k revizi kritérií pro skóre DWI 2 a 3 a blíže se specifikoval rozdíl mezi pozitivním a negativním postkontrastním syčením (DCE). Jsou přesně stanoveny rozměry, ve kterých se má měřit objem prostaty, nově byla vytvořena standardizovaná předloha pro hodnocení prostaty a došlo k revizi sektorových map.

SEKTOROVÉ MAPY A ANATOMIE PROSTATY

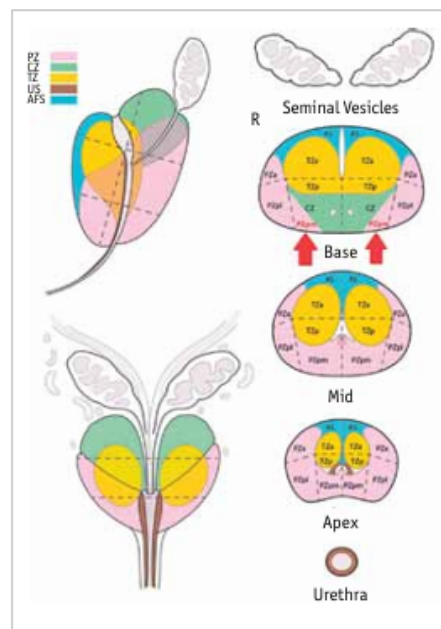
Segmentární model prostaty ve verzi PI-RADS 2.1 zahrnuje dohromady 41 sektorů – 38 oblastí prostaty, dvě oblasti

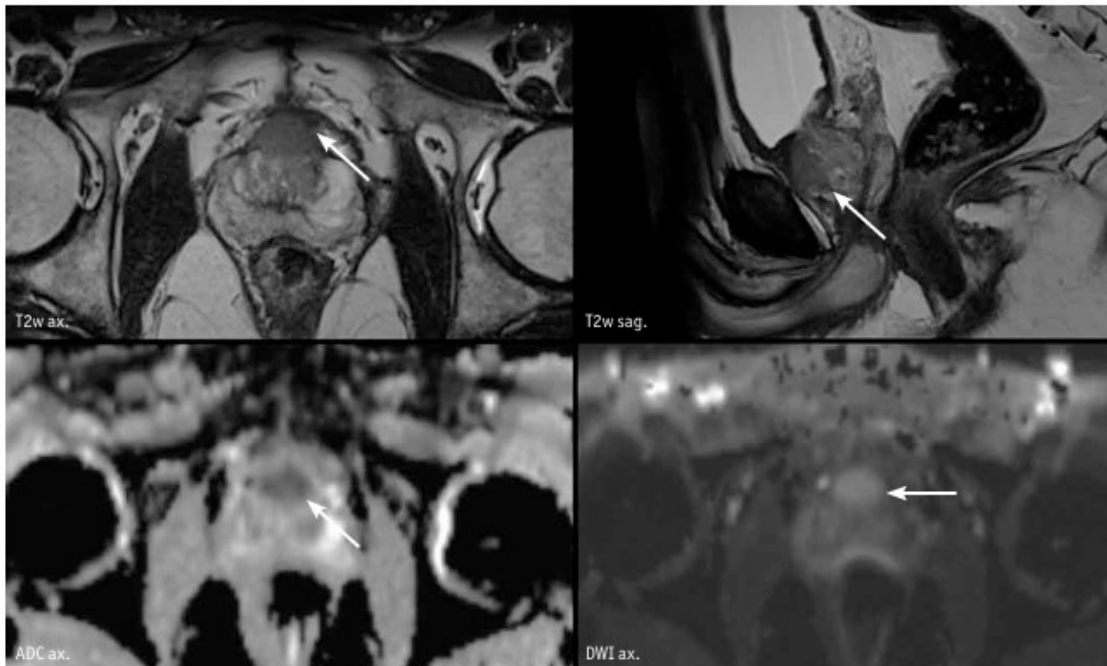
pro semenné váčky a jeden segment pro membranózní část uretry. V předešlé verzi 2.0 byl opomenut region posteromediólní (PZpm) na bázi prostaty, ve zbylých sektorech se verze shodují. Histologické dělení rozděluje prostatu na čtyři části:

1. **Tranzitorní zóna** obklopuje prostatickou uretru, u mužů vyššího věku dochází pravidelně k jejímu zvětšení s charakterem benigní hyperplazie prostaty pod obrazem adenomyomatózní hyperplazie.
2. **Centrální zóna** leží v bázi prostaty za tranzitorní zónou a zahrnuje levý a pravý ductus ejaculatorius, zahrnuje zhruba 20% žlázkové tkáně.
3. **Přední fibromuskulární stroma** (AFMS) je malá část tkáně situovaná na přední části prostaty, neobsahuje žlázkovou tkáň.
4. **Periferní zóna** obsahuje až 75% žlázkové tkáně a tvoří zadní a postranní části prostaty. Prostata je ohraničená vnějším pásem koncentrické fibromuskulární tkáně, ten chybí apikálně a v přední části, jedná se o prostatickou pseudokapsulu. Při její infiltraci dochází ke zvýšení jejího jinak nízkého signálu (2) (obr. 1).

1 Sektorový model prostaty pro verzi 2.1 používá dohromady 41 sektorů – 38 pro prostatu, 2 pro semenné váčky a jeden pro membranózní část uretry. Oproti verzi 2.0 přibyl sektor PZpm (posterio mediální) oboustranně v oblasti báze prostaty. Diagram byl upraven tak, aby odpovídal verzi 2.1, původní verze převzata z článku PI-RADS v2.1 od American College of Radiology <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>

The prostate sector model for version 2.1 uses a total of 41 sectors - 38 for the prostate, 2 for the seminal vesicles and one for the membranous urethra. Compared to version 2.0, the PZpm (posterio media) sector was added on both sides in the area of the prostate base. The diagram has been modified to match version 2.1, the original version taken from PI-RADS v2.1 by American College of Radiology <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>





- 2 Častěji než samotný karcinom vycházející z centrální zóny (CZ) nebo předního fibromuskulárního stromatu (AFMS) najdeme propagaci tumoru ze zóny periferní nebo tranzitorní. Na schématu patrný tumor TZ propagující se právě do AFMS.
 More often than carcinoma coming from the central zone (CZ) or anterior fibromuscular stroma (AFMS), tumor propagates from the peripheral or transition zone. TZ tumor is evident in the scheme and propagates to AFMS.

Revize doporučení pro akvizici dat

Vyšetření jako takové je zaměřeno pouze na prostatu, není doporučeno používání endorektální cívky. K provedení vyšetření je vhodný přístroj magnetické rezonance jak s indukací pole 1,5 T tak 3 T. T2 vážené obrazy jsou jednou z hlavní součástí vyšetřovacího protokolu a ve verzi 2.1. Musí být provedeny v axiální rovině a dále minimálně v sagitální a/nebo koronální rovině, v předešlé verzi 2.0 byly standardem všechny tři roviny. Technické specifikace týkající se difuzně vážených sekvencí byly ve verzi 2.1 také obměněny. Pro výpočet mapy ADC je doporučeno použít nízkou hodnotu b-value nastavenou na 0–100 s/mm², jedno měření se střední hodnotou b, například 400 s/mm² a jedno měření s hodnotou nastavenou na 800–1000 s/mm² (tzv. high b-value).

Tab. 1. Schematické znázornění rozdílů PI-RADS verze 2.0 a 2.1. Ve verzi 2.0 byly typické uzly u benigní hyperplazie hodnoceny skóre 2, z klinických studií a získaných zkušeností bylo však zjištěno, že tyto nálezy nevykazují pravděpodobnost vzniku Ca prostaty, proto je ve verzi 2.1 hodnocen uzel typický pro BHP skóre 1. Hodnotit ve skórovacím procesu by se měly nálezy vyšší než 1. Pokud takové nejsou, lze označit nález typický pro benigní hyperplazii prostaty, tudíž ložisko karcinomu prostaty vysoce nepravděpodobné.

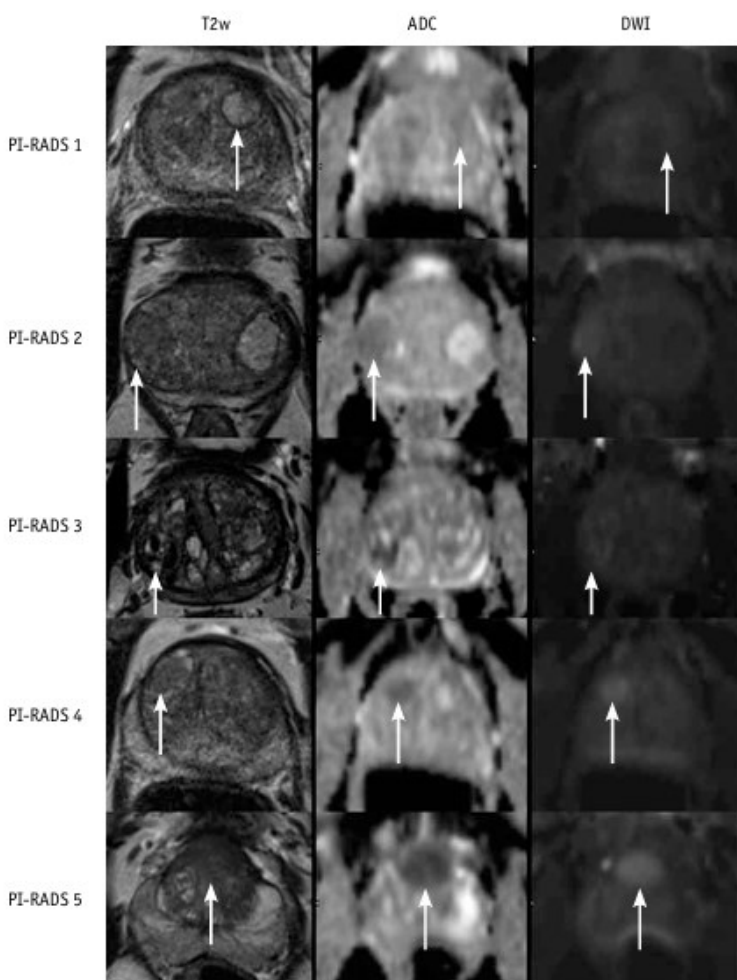
Table 1. Schematic difference between PI-RADS versions 2.0 and 2.1. In version 2.0, typical nodes in benign prostatic hyperplasia were scored 2, but clinical trials and experience have shown that these findings do not show a probability of prostate Ca, so in version 2.1 a node typical of BHP has score 1.

PI-RADS v2.0		PI-RADS v2.1	
Skóre	Tranzitorní zóna (TZ)	Skóre	Tranzitorní zóna (TZ)
1	homogenní střední signální intenzita (normal)	1	normální vzhled TZ (vzácněji) nebo kulatý kompletně kapsulovaný nodule – TYPICKÝ uzel
2	ohraničený hypointenzní nebo heterogenní enkapsulovaný nodule (BHP)	2	a) z větší části enkapsulovaný uzel b) nebo homogenní ohraničený uzel bez kapsuly – ATYPICKÝ uzel c) nebo homogenně středně hypointenzní okresek mezi noduly
3	heterogenní signální intenzita s neostřými okraji, zahrnuje vše co nesplňuje obraz 2,4 a 5	3	heterogenní signální intenzita s neostřými okraji, zahrnuje vše co nesplňuje obraz 2,4 a 5
4	čočkovité nebo neohraničené, homogenní, mírně hypointenzní léze < 1,5 cm v nejdelším rozměru	4	čočkovité nebo neohraničené, homogenní, mírně hypointenzní léze < 1.5 cm v nejdelším rozměru
5	to samé jako 4, ale ≥ 1,5 cm v nejdelším rozměru, nebo jednoznačně se šířící extraprostaticky	5	to samé jako 4, ale ≥ 1,5 cm v nejdelším rozměru, nebo jednoznačně se šířící extraprostaticky

PI-RADS skóre	1	2	2	3
T2				
DWI				
ADC				

Schéma 1. Schematický diagram uzlů v TZ zahrnující T2w a DWI sekvence a jejich odpovídající PI-RADS skóre. Typický uzel je dobře ohraničený kapsulou, a tudíž se hodnotí jako skóre 1. Částečně enkapsulované léze nebo léze bez kapsuly, hypointentní okrsky na T2w hodnotíme dále podle vzhledu restrikce difuze. Pokud u takového uzlu odpovídá DWI skóre 4 nebo 5, posune se léze v TZ do skóre 3.

Scheme 1. Schematic diagram of nodes in TZ including T2w and DWI sequences and their corresponding PI-RADS scores. A typical node is well capsulated and is therefore rated as a score of 1. Partially encapsulated lesions or lesions without a capsule, hypointens regions on T2w are further evaluated according to the diffusion restriction appearance. If a DWI score of 4 or 5 at such a node corresponds to a TZ lesion, it moves to a score PI-RADS 3.

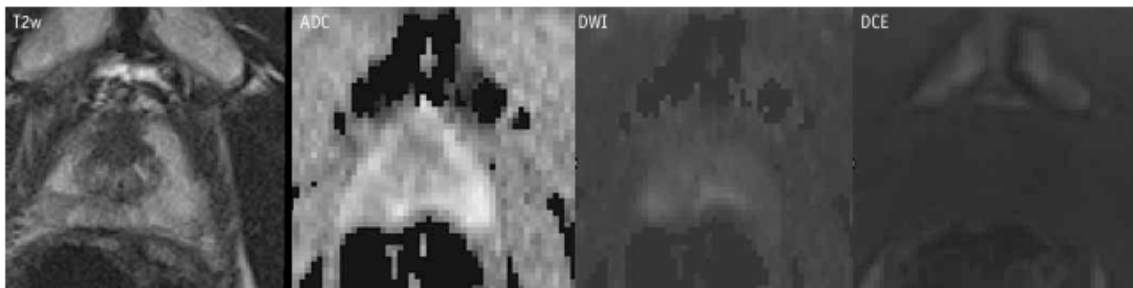


3 Názorné zobrazení lézí PI-RADS 1 až 5 v oblasti tranzitorní zóny. Vedoucí sekvencí jsou T2w obrazy s možnou modulací dle difuzně vážených sekvencí

Illustrative pictures of lesions PI-RADS 1-5 in area of tranzition zone. The leader sequences are T2w images with possible modulation bases on diffusion weighted images.

Hodnocení lézí v centrální zóně (CZ) a fibromuskulárním stromatu (AFMS)

I přes fakt, že většina nálezů karcinomů prostaty pochází z periferní či tranzitorní zóny, je třeba neopomíjet i zónu centrální či přední fibromuskulární stroma. I z těchto struktur se může v menším procentu případů vyvinout Ca prostaty. Normální CZ je dobře patrná na T2w sekvencích a ADC jako oboustranné symetrické snížení intenzity signálu, na koronární rovině připomíná typicky písmeno „V“. Skrze centrální zónu prochází ductus ejaculatorius oboustranně, v oblasti verumontanum dochází k jejich spojení. Centrální zóna vzniká jako nepoužívané atrofické semenné váčky, zvyrazňuje se s věkem. Normálně je symetrická, středně hyperintenzní na DWI, lehce hypointenzní na ADC, nedochází k jejímu postkontrastnímu časnému syčení. Častěji než samotný karcinom vycházející z centrální zóny najdeme propagaci tumoru z PZ či TZ. Známky tumoru v CZ jsou časté postkontrastní syčení asymetrické vůči levé a pravé straně, asymetrie by měla být přítomna i na T2w, ADC nebo high b-value obrazech. Druhou možností je asymetrie stran na ADC/DWI bez



přítomného postkontrastního syčení léze. Nicméně asymetrie jako taková může být dána změnami, které jsou přítomné často v terénu BHP. Zde dochází k výraznému zvětšení tranzitorní zóny a tím pádem i tlakovým změnám a deformitám ostatním zón prostaty (obr. 2).

Revize kritérií pro T2w sekvence u TZ

Tranzitorní zóna je svým vzhledem velmi proměnlivá v čase, s věkem podléhá stromální a žlázové hyperplazii, což se projevuje jako různý počet hyperplastických uzlů a zvětšení její velikosti s útlakem ostatních zón. Jejich hodnocení je vždy velkou výzvou a je občas náročné určit, které noduly hodnotit a které ne. I proto se největší změny v hodnocení PI-RADS 2.1 týkají právě TZ, snahou bylo zjednodušit její hodnocení a jasně stanovit pravidla pro hodnocení uzlů. Pro hodnocení TZ jsou dominantní T2 vážené obrazy a dále dochází k případné modifikaci podle DWI/ADC obrazů. Pokud TZ vypadá normálně nebo jsou nálezy obdobné jako pozadí, není třeba skóre hodnotit. Bez skóre může zůstat i typický uzel při benigní hyperplazii prostaty (2), má kompletní kapsulu, je dobře ohraničený, a i když může vykazovat lehkou restrikci difuze, je hodnocen skóre PI-RADS 1. Typický a netypický uzel je nově užívána formulace, která by měla napomoci ve snazším hodnocení a orientaci v problematice lézí v tranzitorní zóně (schéma 1).

Ložisko nebo oblast mezi noduly s výraznější restrikcí difuze než pozadí nebo nodulus s výraznější restrikcí difuze, než je jeho pozadí (na high b-value obrazech a ADC mapách), je třeba hodnotit. Dále by měly být skórovány všechny fokální léze, které mají inkompletní ohraničení, čokovitý tvar nebo je přítomné jejich jasné invazivní chování na T2 obrazech. Ve verzi 2.0 byly typické uzly u benigní hyperplazie

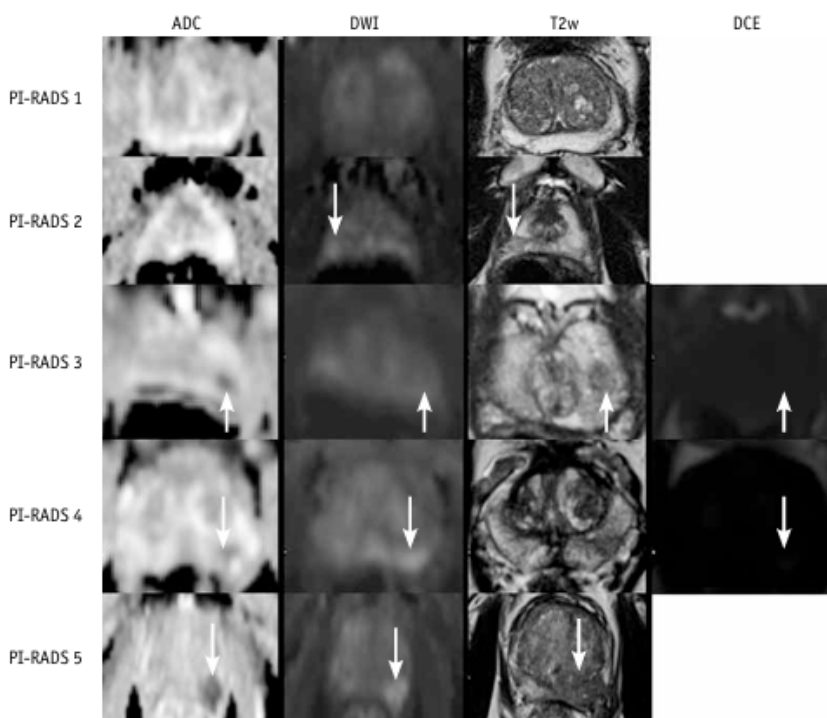
Tab. 2. Verze 2.0 obsahovala ne zcela jasnou definici pro skóre 2 a 3 DWI, rozdíly mezi pojmy „nezřetelné“ a „fokální“ nebyly konkrétně definovány. Nově ve verzi 2.1 vymizel pojem nezřetelné hypointenzity u skóre DWI 2 a byl nahrazen pojmem klínovitě nebo pruhovitě hypointenzity na ADC a/nebo hyperintenzity na DWI. Úpravou a jasnou specifikací prošlo i skóre 3 u DWI. Skóre 1, 4 a 5 pro DWI zůstává beze změn. Obrazová dokumentace nad tabulkou ukazuje lézi skóre 2 verze 2.1 v periferní zóně. Na T2w i ADC přítomna klínovitá hypointenzita, na DWI s odpovídající fokální hyperintenzitou. Bez zřejmého časného syčení na DCE.

Table 2. Version 2.0 included a not entirely clear definition for DWI scores 2 and 3, the differences between „indistinct“ and „focal“ were not specifically defined. Newly in version 2.1, the notion of indistinct hypointensity for the DWI 2 score has disappeared and has been replaced by the notion of wedge-shaped hypointensity on ADC and/or hyperintensity on DWI. The DWI score 3 also underwent a clear specification. The DWI scores 1, 4 and 5 remain unchanged. The pictorial documentation above the table shows a lesion score of version 2.1 in the peripheral zone. On both T2w and ADC, wedge-shaped hypointensity was present, on DWI with corresponding focal hyperintensity. Without obvious early enhancement on DCE.

PI-RADS v2.0		PI-RADS v2.1	
Skóre	Periferní (PZ) nebo tranzitorní zóna (TZ)	Skóre	Periferní (PZ) nebo tranzitorní zóna (TZ)
1	bez abnormalit (t.j. normal) v ADC/DWI	1	bez abnormalit (t.j. normal) v ADC/DWI
2	nezřetelné hypointenzity v ADC	2	klínovitě nebo pruhovitě hypointenzity na ADC a/nebo hyperintenzity na DWI
3	fokální slabé nebo mírné hypointenzity v ADC a izointenzní nebo slabé hyperintenzity v DWI	3	fokální hypointenzity na ADC a/nebo fokální hyperintenzity na DWI; mohou být výrazně hypointenzní na ADC nebo výrazně hypersignální na high b-value DWI, ale ne oboje
4	fokální zřetelné hypointenzity v ADC a zřetelné hyperintenzity v DWI < 1,5 cm v nejdelším průměru	4	fokální zřetelné hypointenzity v ADC a zřetelné hyperintenzity v DWI < 1,5 cm v nejdelším průměru
5	to samé jako 4, ale ≥ 1,5 cm v nejdelším rozměru, nebo jednoznačně se šíří extraprostaticky	5	to samé jako 4, ale ≥ 1,5 cm v nejdelším rozměru, nebo jednoznačně se šíří extraprostaticky

prostaty hodnoceny skóre 2, z nabytých zkušeností (4) se ale zjistilo, že tyto nálezy nevykazují pravděpodobnost vzniku Ca prostaty, proto je v nové verzi 2.1 hodnocen takový uzel skóre 1 – tento typ uzlů není třeba hodnotit samostatně. Hodnotit by se měly nálezy vyšší než skóre 1. Pokud takové nejsou, lze označit nálezy typický pro benigní hyperplazii prostaty (eventuálně adenomyomatózní hyperplazii), tedy ložisko karcinomu prostaty vysoce nepravděpodobné. Hlavními změnami je odlišení skóre 2 a 3 v tranzitorní zóně: Pokud je uzel neúplně

ohraničen kapsulou nebo je heterogenně hypointenzní na T2 vážených obrazech, může spadat jak do skóre 2, tak 3. Ve verzi 2.0 neměla restrikce difuze svou specifickou roli v odlišení lézí těchto kategorií, ve verzi 2.1 je však restrikce difuze sledována jako příznak malignity. Je to proto, že i atypické uzly mohou být maligní a restrikce difuze nám umožní tyto změny snáze odhalit. Atypický uzel se hodnotí skóre 3, pokud DWI skóre odpovídá 4 (výrazná restrikce difuze). Modifikace bodování TZ zobrazena v celkovém schématu (tab. 1, schéma 1, obr. 3).



4 Dominantními sekvencemi pro nálezy v periferní zóně jsou DWI a ADC. Ve skóre PI-RADS 3 a 4 pak rozhoduje časné postkontrastní syčení (DCE). Pokud je pozitivní, léze se hodnotí jako skóre 4, pokud není přítomné, ložisko zůstává jako skóre 3.

The dominant sequences for the findings in the peripheral zone are DWI and ADC. If is enhancement (DCE) positive, lesion is scored 4. If not, lesion remains score 3.

Změna kritérií pro DWI 2 a 3

Verze 2.0 obsahovala ne zcela jasnou definici pro skóre 2 a 3 DWI, skóre 2 na DWI zahrnovalo „nezřetelné“ hyposignální léze na ADC. Nebyl brán v potaz fakt, že takové léze obvykle doprovází i nezřetelný hyperintenzní vzhled na high b-value DWI. U skóre 3 a 4 pro DWI ve verzi 2.0 byl použit pojem „fokální“. Ne zcela jasné rozdíly mezi pojmy „nezřetelné“ a „fokální“ vedly nově k přesnější specifikaci a modifikaci kritérií. Pojem nezřetelné hypointenzity zcela vymizel a ve verzi 2.1 u skóre DWI 2 byl nahrazen klínovitými nebo pruhovitými hypointenzitami na ADC a/nebo hyperintenzitami na DWI. Úpravou a jasnou specifikací prošlo i skóre 3 u DWI, kde nyní je takový nálezn charakterizován fokálními hypointenzitami na ADC a/nebo fokálními hyperintenzitami na DWI. Léze mohou být výrazně hypointenzní na ADC nebo výrazně hypersignální na high b-value DWI, ale ne oboje. Skóre 1, 4 a 5 pro DWI zůstává beze změn (tab. 2, obr. 4).

Specifikace rozdílů mezi pozitivním a negativním postkontrastním syčením

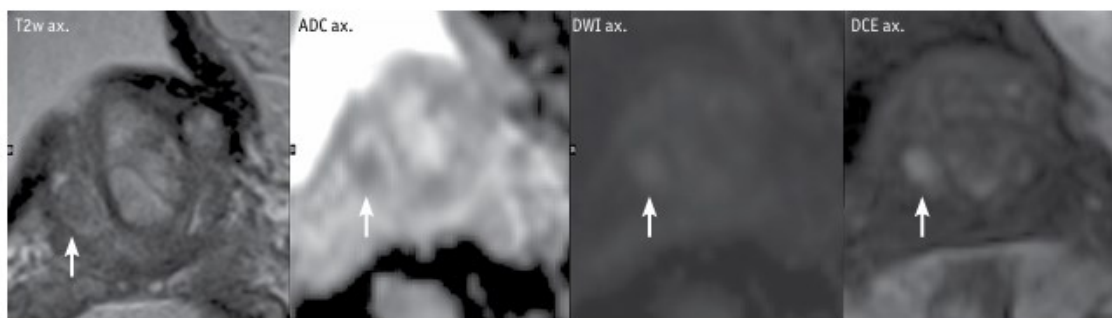
U verze PI-RADS 2.0 byly nejasně vysvětleny funkce negativního postkontrastního syčení (DCE-) v následném hodnocení lézí. Nově ve verzi 2.1 se tedy klade větší důraz na vysvětlení negativního DCE-, jedná se o nepřítomnost časného nasycení nebo difuzní nasycení bez fokálního korelátu v T2 nebo DWI nebo fokální nasycení korespondující se znaky benigní hyperplazie v T2. Ve verzi 2.1 jsou kritéria pro DCE+ (pozitivní kontrastní syčení) beze změny: Jedná se o fokální a časné syčení, časnější než současné syčení okolní tkáně, korespondující korelát na T2 a/nebo DWI. Ačkoliv se zdá, že role DCE v multiparamentrickém vyšetřování prostaty je spíše menší, zkušenosti ukazují, že v některých případech (5) může DCE pomoci při detekci karcinomu prostaty v PZ i TZ, někdy se o těchto sekvencích mluví jako o „záložní“ sekvenci, zejména pokud je DWI/ADC degradováno artefakty. Ve verzi 2.1 slouží DCE k odlišení skóre 3 a 4 v periferní zóně. Máme-li ložisko DWI skóre 3 a je přítomno časné syčení, je nálezn upgradován na skóre 4 (6).

Standardizovaná předloha pro hodnocení

Snahou ve verzi 2.1 je vytvořit ucelený výstup z hodnocení magnetické rezonance prostaty, takový, kterému budou rozumět kdekoli na světě, jak radiologové, tak jejich kliničtí partneři – urologové i třeba onkologové. Tento standardizovaný přehled by měl co nejvíce zjednodušit orientaci a jasně určit kde popisovaná léze je, jak se chová, jak je velká, jaký má vzhled na různých sekvencích. Neměně důležité jsou i informace morfologické, jak daleko je léze od nervové cévního svazku, jestli je přítomno šíření přes pseudokapsulu prostaty nebo zda je již patrná infiltrace nervové-cévního svazku či metastatická diseminace.

ZÁVĚR

Během několika let od zveřejnění kritérií PI-RADS bylo dosaženo důležité standardizace při získávání obrazu a interpretace nálezů na MR prostaty. Zároveň bylo toto hodnocení začleněno do vyšetřovacích doporučení při podezření na Ca prostaty a bylo lékařskou



5 Pozitivní postkontrastní časné syčení (DCE+) je definováno jako fokální časné syčení, časnější než současné syčení okolní tkáně a korepondující korelát na T2w sekvencích a/nebo DWI. Na snímcích lze na T2w, DWI i ADC sekvencích sledovat ložisko v segmentu PZpl vpravo kde na DCE je zřetelné časné postkontrastní syčení. Léze scóre PI-RADS 4 pro periferní zónu.

Positive DCE is defined as focal and early enhancement, earlier than simultaneous saturation of surrounding tissue, corresponds to suspicious finding on T2 and/or DWI.

<p>MR prostaty Provedeno na 3T přístroji nativně v T2 TSE (ax., sag., kor.), T1 TSE (ax.), DWI (ax.), 1H chemical shift multivoxel 3D spektroskopie a po aplikaci extracelulární KL i.v. v T1 VIBE (ax.) dynamicky a v T1 STARVIBE FS (ax.).</p> <p>Nález prostata velikosti: 50 × 36 × 37 mm, objem cca 34 ml hemoragie: není periferní zóna: mírně heterogenně vyššího signálu, fokální nález viz níže tranzitorní zóna: heterogenní obraz v souladu s BHP, fokální nález viz níže</p> <p>Léze 1 lokalizace: T2a středního laloku vpravo velikost: 11 × 7 mm T2w: homogenní, středně hypointenzní ložisko s extraprostatickým šířením DWI: fokálně výrazně hyperintenzní na high b-value DWI a výrazně hypo signální na ADC DCE: fokální časné syčení, DCE+ pseudokapsula: extraprostatické šíření ventrálně léze kategorie: 5</p> <p>Léze 2 lokalizace: PZpl vlevo apikálně velikost: 8 × 7 mm T2w: ohraničené, homogenní, mírně hypointenzní ložisko DWI: fokálně výrazně hyperintenzní na high b-value DWI a mírně hypointenzní na ADC DCE: fokální časné syčení, DCE+ pseudokapsula: nedosahuje k hranici pseudokapsuly léze kategorie: 4 nervové cévní svazek: vzdálenost od léze č. 2 je 8 mm semenné vajíčky: intaktní lymfatické uzliny: bez lymfadenopatie skelet: bez zřetelných metastáz ostatní orgány pánve: normální</p> <p>Závěr: velmi vysoká pravděpodobnost karcinomu T2a středního laloku vpravo, ložisko v PZpl vlevo apikálně PI-RADS skóre 4</p>

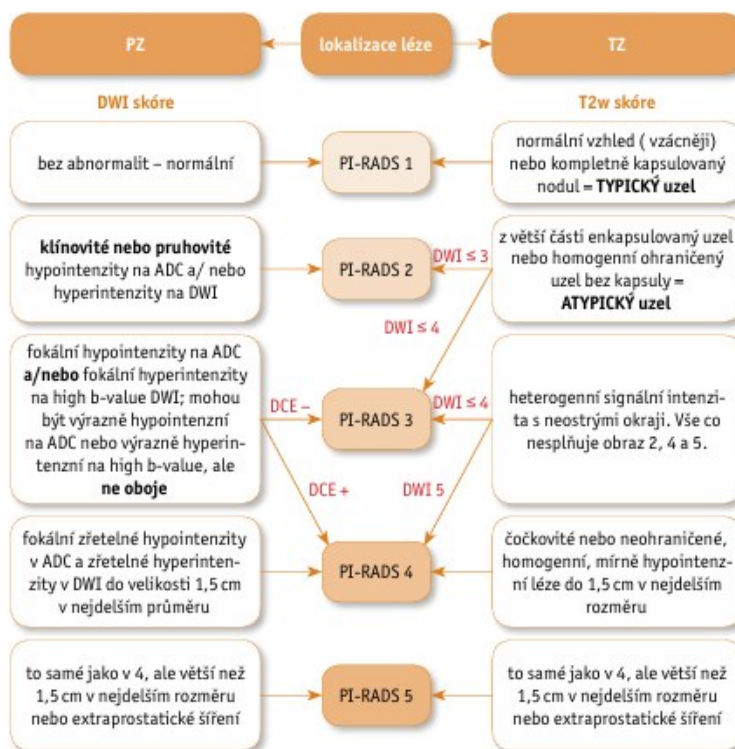


Schéma 2. Každá léze v periferní zóně (PZ) nebo tranzitorní zóně (TZ) může být hodnocena skóre o hodnotách 1 až 5 na DWI a na T2w sekvencích, s případnou korelací při časném syčení léze. Hodnocení se liší podle toho, ve které zóně se ložisko nachází. Pro léze v tranzitorní zóně je hodnocení PI-RADS primárně určeno z T2w sekvencí a někdy modifikováno nálezy na DWI. Pro periferní zónu je hodnocení určeno nálezem na DWI sekvencích a někdy modifikováno přítomností časného postkontrastního syčení.

Scheme 2. Each lesion in the peripheral zone (PZ) or transitional zone (TZ) can be scored at 1–5 on the DWI and T2w sequences, with possible correlation with early enhancement of the lesion. The ratings vary depending on the zone in which the bearing is located. For lesions in the transitional zone, PI-RADS evaluation is primarily determined from T2w sequences and sometimes modified by DWI findings. For the peripheral zone, the evaluation is determined by finding on DWI sequences and sometimes modified by the presence of early post-contrast saturation.

i vědeckou obcí přijato s povděkem. Zkušenosti s poslední verzí 2.0 napomohly odhalit řadu nejasností a omezení, které byly zdokumentovány v literatuře s nabídkou možných řešení. Díky tomu byla vydána nová kritéria PI-RADS verze 2.1. Očekává se, že tyto úpravy zpřehlední a zjednoduší hodnocení prostaty a následnou výpovědní hodnotu vyšetření. I nadále se však pokračuje ve vývoji a časem, až se nashromáždí potřební údaje a klinické studie, se nejspíše dočkáme i verze 3. ●

LITERATURA

1. **Dolejšová O, Eret V, Šobrová A, Ferda J, Hes O.** Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v předoperační diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2014; 18(4): 300–309.
2. **Barkovich EJ, Shankar PR, Westfalen AC.** A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR* 2019; 212: 847–854.
3. **Ferda J, Hora M, Hes O, Kastner J, Ferdova E, Mirka H, Baxa J, Heidenreich F, Finek J, Kreuzberg B.** Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA. *Ces Radiol* 2012; 66(1): 9–17.
4. **Chesnaïs AL, Niaf E, Bratan F, et al.** Differentiation of transitional zone prostate cancer from benign hyperplasia nodules: evaluation of discriminant criteria at multiparametric MRI. *Clin Radiol* 2013; 68: e323–330.
5. **Greer MD, Brown AM, Shih JH, et al.** Accuracy and agreement of PIRADSv2 for prostate cancer mpMRI: a multireader study. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45: 579–585.
6. **Turkbey B, et al.** Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 0302–2838.

původní práce

Zobrazení karcinomu prostaty pomocí PET/CT a PET/MR s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11

Imaging of the prostatic carcinoma using PET/CT and PET/MRI with the application of ⁶⁸Ga-PSMA-11

Jiří Ferda¹, Eva Ferdová¹, Jan Pernický², Marika Looseová¹, Martina Odvody¹, Milan Hora², Jindřich Fínek³, Ondřej Topolčan⁴, Ladislav Pecen⁴, Ondřej Hes⁵

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

³Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN, Plzeň

⁴Oddělení imunodiagnostiky LF UK a FN, Plzeň

⁵Šiklův ústav patologické anatomie LF UK a FN, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

⁶⁸Ga-PSMA-11 je bezpečné a spolehlivé radiofarmakum pro hodnocení stagingu, restagingu i hodnocení účinku terapie u nemocných s karcinomem prostaty, při shodné dostupnosti obou metod je preferovanou indikací PET/MR v případě stagingu co do absolutního počtu i podílu vyšetření, naproti tomu PET/CT je preferováno u nemocných vyšetřených v indikacích kontroly efektu terapie při restagingu onemocnění.

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Pernický J, Looseová M, Odvody M, Hora M, Fínek J, Topolčan O, Pecen L, Hes O. Zobrazení karcinomu prostaty pomocí PET/CT a PET/MR s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11

Cíl: Zhodnotit zkušenosti s prováděním PET/CT a PET/MR s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11 u nemocných v diagnostice karcinomu prostaty se zaměřením na rozdíly v indikacích PET/CT a PET/MR, dále se zaměřením na logistiku a bezpečnost vyšetření a zařazení vyšetření do diagnostických algoritmů u primární diagnostiky karcinomu prostaty.

Metodika: Od ledna 2018 do prosince 2020 bylo provedeno celkem 500 vyšetření u 449 mužů s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11 pomocí PET/CT (200 vyšetření) a PET/MR (300 vyšetření). Vyšetření byla prováděna po podání ⁶⁸Ga-PSMA-11 v dávce aktivity 1,25 MBq/kg hmotnosti s použitím jak PET/CT, tak PET/MR. V případě PET/CT byla prováděna vyšetření v rozsahu trupu a hlavy, pouze v případě vyšetření z důvodu biochemického relapsu a před zvážením terapie radioligandem PSMA 177-lutecia byla prováděna celotělová vyšetření, PET/MR vyšetření u nemocných, u nichž

Major statement

⁶⁸Ga-PSMA-11 is safe and valuable radio-pharmaceutical in staging, restaging and assessment of the therapy response in patients with prostatic carcinoma. When the availability of PET/CT and PET/MRI is the equal, PET/MRI is preferred in staging of the disease, in opposite side, PET/CT in the assessment of the effect of therapy or restaging.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Pernický J, Looseová M, Odvody M, Hora M, Fínek J, Topolčan O, Pecen L, Hes O. Imaging of the prostatic carcinoma using PET/CT and PET/MRI with the application of ⁶⁸Ga-PSMA-11

Aim: To assess the experience with the PET/MRI and PET/CT with the application of ⁶⁸Ga-PSMA-11 in patients with diagnostics of prostatic carcinoma, the assessment targeted the logistic, safety, and the inclusion of ⁶⁸Ga-PSMA-11 into the diagnostic work-up.

Method: 500 examinations with the application of ⁶⁸Ga-PSMA-11 were performed between January 2018 and December 2020, there were 200 of PET/CT and 300 of PET/MRI in 449 male patients, in 43 of them were performed multiple examinations. ⁶⁸Ga-PSMA-11 into was injected using activity dosing of 1.25 MBq per kilogram of body weight. PET/CT examinations were performed in the extent of trunk and head except those indicated to radioligand therapy or biochemical relapse, when it was used the whole-body examination. In PET/MRI, the targeted pelvic imaging was performed before the trunk and head examinations, with the

Přijato: 3. 3. 2021

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem MZ ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a projektem Univerzity Karlovy v Praze Progress q39.

nebyla provedená radikální prostatektomií, bylo nejprve provedeno cílené vyšetření pánve, poté doplněno vyšetření trupu a hlavy.

Výsledky: Při vyšetření nebyly prokázány závažné komplikace s relevancí k podání ⁶⁸Ga-PSMA-11. Při vyšetření PET/CT byla nejčastější indikací vyšetření restaging při terapii (53 %, 106 vyšetření), následovaná stagingu (31 %, 62 vyšetření), naopak při vyšetření PET/MR dominovala indikace stagingu (67 %, 201 vyšetření), restaging byl indikací jen ve 20 % (60 vyšetření). U obou modalit byly srovnatelné podobné podíly i absolutní počty vyšetření měla indikace u biochemického relapsu: u PET/CT 11 % (22 vyšetření) PET/MR 8 % (24 vyšetření).

Závěr: ⁶⁸Ga-PSMA-11 je bezpečné a spolehlivé radiofarmakum pro hodnocení stagingu, restagingu i hodnocení účinku terapie u nemocných s karcinomem prostaty, při shodné dostupnosti obou metod je preferovanou indikací PET/MR v případech stagingu co do absolutního počtu i podílu vyšetření, naproti tomu PET/CT je preferováno u nemocných vyšetřených v indikacích kontroly efektu terapie při restagingu onemocnění.

Klíčová slova: ⁶⁸Ga-PSMA-11, PET/CT, PET/MR, karcinom prostaty.

exception of cases when the radical prostatectomy was used, then the targeted examination was targeted.

Results: No serious complication related to the application of ⁶⁸Ga-PSMA-11 were registered. In PET/CT, the most frequent indication was restaging during therapy (53%, 106 cases), followed by the staging examination (31%, 62 examinations), in opposite PET/MRI was indicated most often due to the staging (67%, 201 examinations), restaging in 20% (60 examinations), respectively. The ration of particular examinations and also percentage was almost equal in indication of biochemical relapse (PET/CT in 22 cases, 11%, PET/MRI in 8%, 24 examinations).

Conclusion: ⁶⁸Ga-PSMA-11 is safe and valuable radiopharmaceutical in staging, restaging and assessment of the therapy response in patients with prostatic carcinoma. When the availability of PET/CT and PET/MRI is the equal, PET/MRI is preferred in staging of the disease, in opposite side, PET/CT in the assessment of the effect of therapy or restaging.

Key words: ⁶⁸Ga-PSMA-11, PET/MRI, PET/CT, prostatic carcinoma.

ÚVOD

Ačkoliv je karcinom prostaty (CAP) celosvětově druhým nejčastěji diagnostikovaným maligním nádorem v mužské populaci a je v ní pátou nejčastější příčinou úmrtí na onkologickou diagnózu, jeho diagnostika a terapie čelí stále více nedořešeným problémům. Nejvýznamnějšími je včasná a správná detekce těch nádorů, které představují pro nemocného významné ohrožení života, a odlišení onemocnění, která naopak mají tendenci k pomalému vývoji a významnější komplikace představují pro nemocného vedlejší efekty terapie. I když v současnosti došlo k významnému posunu v diagnostice laboratorními metodami od pouhého stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) ke stanovení hladiny pro-PSA a zejména od něj odvozených indexů, stále nelze laboratorně stanovit diagnózu na úrovni spolehlivého screeningového testu. Dalším postupem stanovení diagnózy je u nemocných s podezřelým laboratorním nebo klinickým nálezem je obvykle provedení biopsie. V současnosti je stále více upřednostňován postup, který je založen na vedení biopsie zobrazovací

metodou. V posledních 10 letech se dostává do popředí diagnostika pomocí magnetické rezonance (MR), provedení cíleného vyšetření prostaty dovoluje zejména odběr vzorku biopsie z podezřelé lokality a dále také u nádorových onemocnění posoudit lokální staging onemocnění. Významným přínosem MR je možnost posoudit prorůstání nádorové tkáně do semenných váčků nebo invaze přes pseudokapsulu s infiltrací okolních struktur, jako je nervově cévní svazek, stěna rekta, močového měchýře či dokonce svaly pánevního dna. Zobrazení MR ve smyslu kompletního stagingu onemocnění CAP naráží na problémy nedostatečného rozsahu vyšetření s limitací na oblast pánve. Vlastní MR prostaty tak nedovoluje odhalení jednak uzlinových metastáz mimo oblast pánve, ale především kostních metastáz. Správné posouzení systémového onemocnění s rozšířením onemocnění do uzlin mimo pánev a také skeletu je významným kritériem při rozhodování o možnosti provedení a také volby typu radikální léčby karcinomu prostaty. Kromě rozšíření nádorového onemocnění má při volbě terapie význam také posouzení rizika nepříznivého vývoje

onemocnění. Za rizikové CAP jsou obvykle označovány ty, které mají hladinu prostatického specifického antigenu (PSA) při stanovení diagnózy nad 20 ng/ml a/nebo Gleasonovo skóre 8 (4 + 4) a vyšší, u těchto je možné předpokládat zvýšenou pravděpodobnost lokálně pokročilého onemocnění a významnější riziko diseminace.

Podobně jako u jiných nádorových onemocnění v současnosti hraje roli v zobrazení CAP významnou roli pozitronová emisní tomografie (PET) jako součást hybridních zobrazovacích metod v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT) nebo magnetickou rezonancí (PET/MR) (1). Na rozdíl od většiny nádorových onemocnění není možné u CAP rutinně využívat ¹⁸F-fluorodeoxyglukózu, neboť naprostá většina karcinomů prostaty nevykazuje zvýšenou úroveň glykolytické aktivity. V omezení indikací jsou vhodnými radiofarmaky u CAP pro zobrazení kostních metastáz ¹⁸F-natriumfluorid bez možnosti zobrazit metastázy uzlinové nebo vzdálené mimo skelet, dále ¹⁸F-fluciclovin, jehož limitací je naopak nedostatečná citlivost k zobrazení metastáz kostních. Již přes 10 let je registrováno použití ¹⁸F-fluorocholinu (¹⁸F-FCh) u CAP, avšak i zde je použití radiofarmaka v některých situacích problematické. Hlavním nedostatkem ¹⁸F-FCh, de facto markeru metabolismu lipidů, je jeho obecná afinita ke všem tkáním, kde probíhá zvýšená výstavba fosfolipidových dvojmembrán. Kromě tkání karcinomu prostaty – jak primárního nádoru, tak i sekundárních lokalizací – je jeho akumulace zvýšená také i v aktivovaných uzlinách, v jejich germinativních centrech, dále ve zvýšeně aktivní kostní dřeni apod. Vzhledem k nedostatkům radiofarmak u tak častého onemocnění, jakým je CAP, byla intenzivně hledána molekula, která by se mohla stát prostředkem anebo cílem zobrazení. Použitelnou se stala molekula prostatického specifického membránového antigenu (PSMA). PSMA je povrchová molekula metaloglykoproteinu, který je přítomen v buněčné membráně tkáně prostaty a u většiny CAP je přítomna jeho overexprese. Nejčastěji je v současné době používáno zobrazení PSMA pomocí ligandu PSMA-11 (HBED), který je možné označit pozitronovým zářičem ⁶⁸Ga-galiem (⁶⁸Ga) (1–3). Tohoto radiofarmaka, ⁶⁸Ga-PSMA-11, je tedy možné využít k zobrazení tkáně CAP v detekci

jak primárního, tak metastatického, kdy byla ve více studiích prokázána jeho vyšší senzitivita ke stadiu karcinomu prostaty, než je tomu u ¹⁸F-FCh.

Další významnou kapitolou diagnostiky onemocnění karcinomem prostaty je také detekce a sledování vývoje rekurentního onemocnění po radikální léčbě – ať již chirurgické provedením radikální prostatektomie, nebo pomocí radikální radioterapie (4–7). V časných stadiích po kurativní terapii je zásadní stanovení reziduální hladiny PSA, které má po skutečně radikální chirurgické či radioterapeutické léčbě dosáhnout nulových hodnot. Není-li hladina nulová, nedošlo k odstranění či likvidaci tkáně karcinomu prostaty *in toto*. Reziduální nebo rekurentní onemocnění se tedy projevuje produkcí PSA a úkolem zobrazovacích metod je odhalit morfologický substrát této produkce. Při rozhodování o následné terapii je nutné odlišit chirurgicky odstranitelná ložiska postižení v uzlinách nebo lokální rekurenci od systémového onemocnění se vzdálenými metastázami. K tomu je třeba mít k dispozici spolehlivý test pro diseminaci karcinomu prostaty pomocí zobrazovacích metod. Také u již prokázaného rekurentního nebo diseminovaného onemocnění je podstatnou informací změna rozsahu nebo změna chování nádorového procesu. Z vývoje onemocnění je třeba odlišit především progresi, která má příčinu v pravděpodobné chemorezistenci, a dále sekundární diseminaci onemocnění po jednotlivých liniích léčby. Základem léčby u metastatického karcinomu prostaty je léčba androgenní deprivací terapií (ADT) s blokadou endogenní syntézy testosteronu, např. podáním analogu LHRH (luteinizační hormon releasing hormon), případně i chirurgická kastrace. Medián odpovědi na kastracní terapii je 2 roky, postupně se však na ni vyvíjí rezistence, dochází ke vzniku metastatického kastračně rezistentního onemocnění karcinomem prostaty (mCRPC), které je charakterizované kastracními hladinami testosteronu a elevací PSA. Další linií léčby mCRPC se odvíjí od přítomnosti symptomů, u asymptomatických nemocných v kastračně rezistentním stadiu onemocnění je možné v prechemoindikaci podat ARTA (androgen receptor targeted agents), např. abirateron acetát s prednisone, enzalutamid, či v případě symptomů zahájit léčbu docetaxelem spolu s ADT. V další linii

je možné podat ARTA po ARTA, cabazitaxel jako taxanové cytostatikum. Pouze u kostního postižení je možné podat ²²³Ra-radiumchlorid, v klinických studiích je také používána léčba ¹⁷⁷Lu-PSMA-ligandy. U těchto nemocných lze rovněž s výhodou využít ⁶⁸Ga-PSMA-11, a to jednak u takzvaného biochemického relapsu, tedy nově opět měřitelnou hladinou PSA, nebo u nemocných s perzistencí hladiny PSA po radikální léčbě, ale i u nemocných s metastatickým onemocněním CAP, včetně mCRPC. Výhoda vyšetření s ⁶⁸Ga-PSMA-11 se pak projevuje zejména z důvodu vyšší akumulace radiofarmaka se stoupající mírou rezistence nádorové tkáně (8, 9).

V práci předkládáme vlastní zkušenosti s provedením 500 vyšetření pomocí ⁶⁸Ga-PSMA-11, která zahrnují zobrazení pomocí PET/CT a PET/MR, práce je zaměřena na shrnutí výsledků z použití látky v rámci klinického zkoušení a dále specifického léčebného programu na pracovišti. Práce je zaměřena především na porovnání indikací vyšetření při stadiu, biochemickém relapsu nebo u nemocných s mCRPC a distribucí vyšetření mezi PET/MR a PET/CT. V dalších navazujících analýzách se budeme zaměřovat na ověření validity zobrazení lokálního stadiu a celkového stadiu ve vztahu k posouzení strategie léčby.

METODIKA

Soubor nemocných a koncept studie

Od ledna 2018 do prosince 2019 byla prováděna vyšetření v rámci klinického zkoušení povolené Státním úřadem pro kontrolu léčiv a dále v roce 2020 na základě povolení Ministerstva zdravotnictví ČR pro Specifický léčebný program. V rámci klinického zkoušení bylo provedeno celkem 300 vyšetření, v rámci specifického léčebného programu 200 vyšetření. Celkově bylo provedeno 200 vyšetření pomocí PET/CT a 300 vyšetření pomocí PET/MR. Celkový koncept retrospektivní studie je zaměřen na evaluaci indikačních kritérií k vyšetření, bezpečnostního profilu podání ⁶⁸Ga-PSMA-11 a porovnání indikací a výhod a nevýhod obou metod hybridního zobrazení PET/CT a PET/MR s podáním daného radiofarmaka ve srovnání mezi sebou.

Zaměřili jsme se na analýzu, v jakých indikacích je výhodnější zobrazení pomocí PET/CT a v jakých PET/MR ve smyslu vyšetření před stanovením histologické diagnózy karcinomu prostaty, dále při stagingu onemocnění, hodnocení restagingu s vydělením skupin nemocných při indikaci pro biochemický relaps, indikacími teranostické terapie 177-luteciem značenými ligandy PSMA a dále u nemocných se stanovenou diagnózou a aktivním sledováním onemocnění. V rámci podskupiny klinického zkoušení byla hodnocena také laboratorní kritéria jaterními a renálními testy, dále byl sledován výskyt závažných dalších komplikací v období 30 dnů po podání radiofarmaka. V rámci přípravy radiofarmaka byla sledována úspěšnost označení kitu radionuklidem a selhání farmaceutického procesu označení s následnou nemožností provedení vyšetření.

Příprava radiofarmaka a jeho aplikace

Při zobrazení bylo používáno radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11. Ligand PSMA PSMA-11 [(Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx))-HBED-CC; HBED = N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)] byl označen v úseku radiofarmacie Kliniky zobrazovacích metod FN Plzeň ^{68}Ga získaným elucí z 68-germanium/68-galiového generátoru (Galli Eo, IRE-EliT, Fleurus, Belgie). Označení prekurzoru PSMA-HBED-CC je prováděno s využitím takzvaného cold-kitu (PSMA-11 Sterile Cold Kit, ANMI a Telix Company, Liège, Belgie) v souladu s doporučeními výrobce kitu, která zahrnují standardní proceduru technikou tenkovrstvové chromatografie (iTLC) testování radiochemické čistoty. Radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11 v dávce 1,5 MBq/kg je aplikováno nemocnému přísně intravenózně, během podání a po něm je vyhodnocen klinický stav nemocného.

PET/CT zobrazovací protokol

PET/CT provádíme pomocí přístroje PET/CT s integrovaným CT subsystémem s možností akvizice 128 datových stop na jednu otáčku a PET subsystémem s možností využití technik rekonstrukce dat time-of-flight a point-spread-function (Biograph mCT 128 ultraHD, Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Vlastní vyšetření je zahájeno

akvizicí dat CT s použitím submilimetrové akvizice dat v rozsahu hlava až kolena v poloze s horními končetinami nad hlavou, v případě dozimetrického zobrazení před léčbou radiopeptidy toto vyšetření zahrnuje zobrazení celého těla v poloze na zádech s horními končetinami podél těla. Pokud tomu nejsou kontraindikace (alergická anamnéza po podání jódové kontrastní látky, nebo renální insuficience), provádíme vyšetření po podání jódové kontrastní látky iopromidu s koncentrací 370 mgI/ml (Ultravist 370, Bayer Pharma, Berlín, Německo). Kontrastní látku podáváme v objemu 80 ml, průtokem 4 ml/s. Rekonstrukce CT dat zahrnuje datový set pro korekci atenuace, dále pak pro diagnostiku CT zobrazení v šíři 0,75 mm s inkrementem 0,5 mm algoritmem pro měkké tkáně a dále pro skelet a plicní parenchym. Pro rekonstrukci dat pro zobrazení plicní tkáně užíváme rekonstrukci v menším zobrazovacím poli tak, abychom získali maximální rozlišení v kvalitě HRCT. Data pozitronové emisní tomografie jsou získávána technikou step-and-go v jednotlivých pozicích v počtu 7 až 12 dle rozsahu vyšetření. Akviziční čas pro jednu pozici jsou 2,5 minut, obrazy rekonstruujeme technikou time-of-flight a současně point-spread-function a získáváme po korekci atenuace dvě datové sady o šíři 3 mm s vyšším prostorovým rozlišením s maticí 400 × 400 bodů v poli 500 mm, dále druhou s nižším rozlišením prostorovým s maticí 256 × 256 bodů v celém field-of-view přístroje, tedy 700 mm.

PET/MR zobrazovací protokol

PET/MR provádíme na integrovaném přístroji PET/MR (Biograph mMRI, Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Zobrazovací protokol PET/MR zahrnuje cílené zobrazení vlastní prostaty a pánve a následným zobrazením hlavy a trupu přehledným zobrazením technikou step-and-go. Cílené pánevní zobrazení je zaměřeno na zobrazení prostaty a pánevních uzlin s vysokým rozlišením – jak pomocí magnetické rezonance, tak pomocí pozitronové emisní tomografie. Vlastní cílené zobrazení zahajuje akvizice sekvencí pro výpočet modelu tkáně, který je užíván pro korekci atenuace. Jde o T1 váženou gradientní sekvenci Dixonovou technikou typu VIBE s akcelerací náběru dat CAIPIRINHA. s použitím obrazů TSE T2

v axiální, sagitální rovině, dále difúzně váženými obrazy (DWI) s b hodnotou 0, 400 a 800 s/mm² s kalkulací mapy difúzního aparentního koeficientu (ADC) a výpočtu mapy hodnoty b. Následuje dynamické po aplikaci 4 ml jednomolární gadoliniové kontrastní látky gadobutrol (Gadovist, Bayer Pharma, Berlín, Německo), pro které využíváme 27 cyklů T1 vážené sekvence gradientního echa VIBE po dobu 5 minut. V pánevní oblasti je zhotoven cílený datový náběr pro PET po dobu 15 minut v rozsahu 250 mm v ose a rekonstrukci dat pomocí point-spread-function v poli v matici 256 × 256 bodů.

Následuje vyšetření celotrupové v pěti až sedmi pozicích v jednotlivých polohách. Vždy je provedeno vyšetření T1 váženou gradientní sekvencí Dixonovou technikou typu VIBE s načítáním dat se dvěma TE, současně s akcelerací náběru dat CAIPIRINHA. Tato akvizice dat probíhá v transverzální rovině, z ní je kalkulován tkáňový model pro výpočet korekce atenuace dat pozitronové emisní tomografie, dále rekonstrukce zobrazení v šíři 3 mm s vysokým rozlišením v transverzální rovině a kalkulací rekonstruovaných zobrazení „in-phase“, „opposed-phase“, „water“ a „fat“. VIBE CAIPIRINHA zobrazení je provedeno také v koronární rovině s kalkulací obrazů „water“ a „fat“. V transverzální rovině je současně zhotovena série DWI na pohyb korigovanými zobrazeními s b hodnotou 50 a 800 s/mm² a výpočtem ADC mapy i mapy hodnoty b. V každé z pozic je načítán také datový soubor pro PET, kdy doba akvizice je adaptována na dobu akvizice MR obrazů, pohybuje se mezi 3–4 minutami. Celková doba vyšetření dosahuje u PET/MR celkem 45–55 minut.

Hodnocení nálezů

PET/MR i PET/CT vyšetření byla hodnocena pomocí multimodálního rozhraní SyngoVia molecular multimodality imaging (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Použita byla fúze zobrazení PET a CT, resp. PET a MR s možností paralelního zobrazení fúze mezi jednotlivými rekonstrukcemi CT obrazů nebo sekvencemi magnetické rezonance. Hodnocení probíhalo standardizovaným popisem s posouzením lokálního nálezu, uzlinového, kostního případně jiného vzdáleného postižení s doplněním nálezu ostatních patologií.

Při zobrazení PET/CT byla většina nálezů zaměřena především na uzlinovou a skeletální diseminaci, méně často šlo o vynucené hodnocení lokálního stágingu při nemožnosti provést MR i primárně diagnostikovaného Ca. Při hodnocení stágingu pomocí PET/MR byla hodnocena kritéria lokálního postižení prostaty pomocí PIRADS verze 2.1. Vždy byla hodnocena restrikce difuze jako výraz celularity pomocí DWI, dále extrakapsulární extenze, infiltrace nervově-cévních svazků, infiltrace semenných váčků, močového měchýře, rekta nebo svalů pánevního dna jako u regulérně provedeného vyšetření magnetickou rezonancí. Hodnocení morfologické bylo kombinováno s hodnocením farmakokinetickým pomocí Patlakova modelu. U všech vyšetření byla dále hodnocena dále diseminace v uzlinách a kostech pomocí jednak PET zobrazení, dále i pomocí difuzně vážených obrazů i zobrazení na „water“ a „fat“ obrazech.

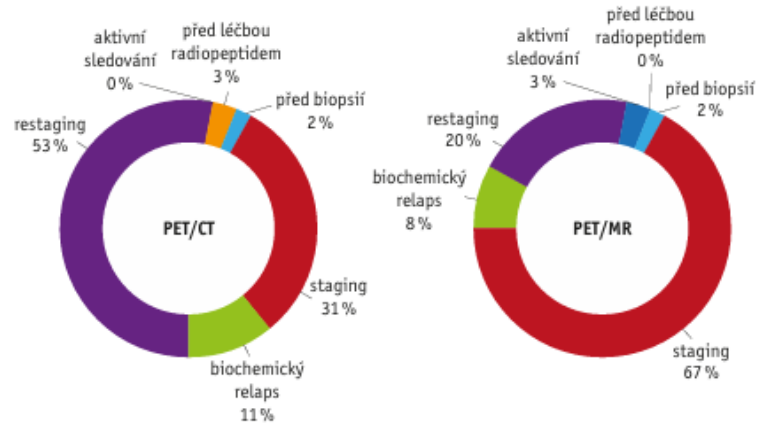
VÝSLEDKY

Indikace k zobrazení a volba techniky vyšetření

Celkově jsme provedli 200 vyšetření PET/CT a 300 vyšetření PET/MR pomocí ⁶⁸Ga-PSMA-11 a to celkově u 449 mužů. Opakovaná vyšetření byla provedena u 43 mužů. U 15 mužů bylo provedeno ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT 2krát, u pěti mužů 3krát. ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR bylo provedeno u 14 mužů 2krát a u tří mužů 3krát. Konečně u šesti mužů bylo provedeno PET/MR dále následně PET/CT. Shrnutí a porovnání jednotlivých indikací k vyšetření u obou metod je v grafu 1.

Při porovnání indikací PET/CT a PET/MR jsou zřetelné některé významné rozdíly v zastoupení. Pro PET/CT vyšetření bylo jednoznačně nejčastější indikací stanovení stupně diseminace nebo změny rozsahu postižení pro restaging onemocnění při posouzení efektu zavedené léčby nebo při rozhodování o změně strategie terapie u nemocných. Taková vyšetření tvořila 53% PET/C, naproti tomu u PET/MR pouze 20%.

Staging onemocnění u nemocných s prvně stanovenou diagnózou byl častěji prováděn pomocí PET/MR, kdy stágingové vyšetření tvořila více než 2/3 indikací (67%). PET/CT stágingové

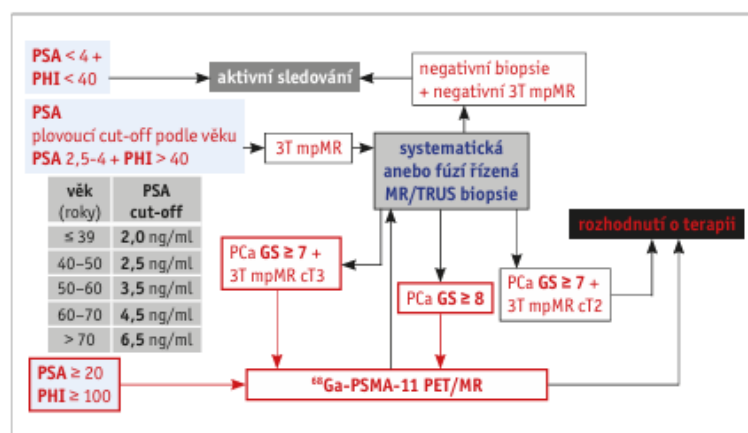


Graf 1. Grafy porovnávají zastoupení indikací u vyšetření PET/CT a PET/MR s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11
Graph 1. Graphs to compare the indication ratios of the PET/CT and PET/MRI with the application of ⁶⁸Ga-PSMA-11

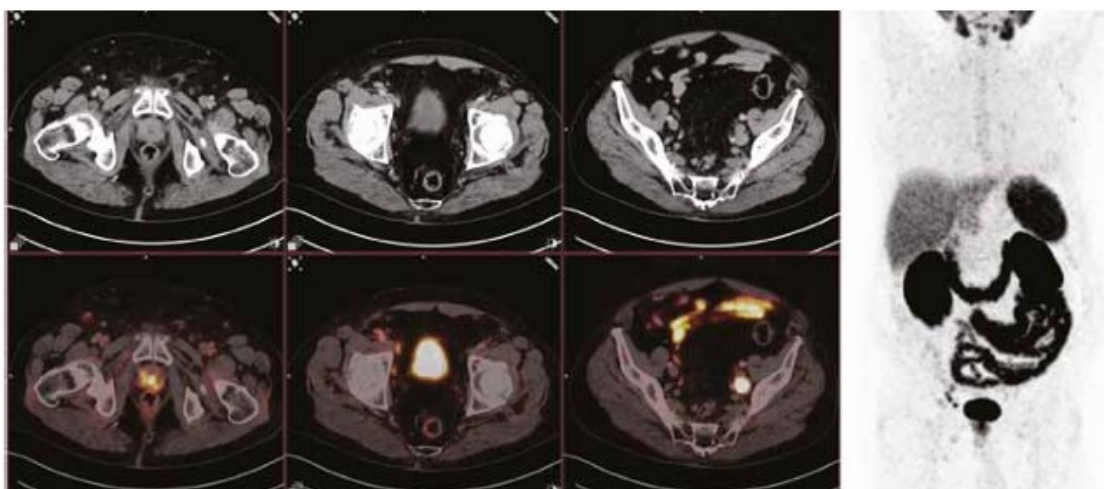
vyšetření tvořila jen méně než 1/3 (31%), vyšetření byla prováděna jen u nemocných, kde byla již z předchozího vyšetření zjevná diseminace onemocnění ve skeletu nebo uzlinách na vyšetření magnetickou rezonancí, nebo u nemocného nebylo možné z kontraindikace možné PET/MR provést. V návaznosti na klinické zkušenosti při diagnostice karcinomu prostaty byl v spolupráci pracovišť Kliniky zobrazovacích metod, Urologické kliniky, Onkologické a radioterapeutické kliniky a Oddělení imunodiagnostiky FN Plzeň vytvořen diagnostický algoritmus pro primární diagnostiku rizikového karcinomu prostaty, kde je ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/

MR pevně zařazeno do diagnostického schématu. Schéma zařazení vyšetření do algoritmu ukazuje obrázek 1. ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR je indikováno primárně v případě hodnot PSA více než 20 ng/ml nebo s hodnotou indexu zdravé prostaty (PHI) nad 100 jako sekundární zobrazovací metoda po provedení biopsie, je-li po biopsii a provedení multiparametrického MR stanoveno GS ≥ 7 a současně velikost tumoru větší než cT3 (dle 8. revize TNM), anebo u jakékoliv velikosti tumoru cT v rámci TNM stágingu, pokud Gleasonovo skóre dosáhne hodnoty 8 a více.

Podobný podíl na indikacích u obou modalit měla vyšetření u biochemického



1 Schéma ukazuje postavení ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR u nově diagnostikovaného karcinomu prostaty ve Fakultní nemocnici v Plzni
Flow-chart of the work-up of the newly diagnosed prostatic carcinoma using ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MRI



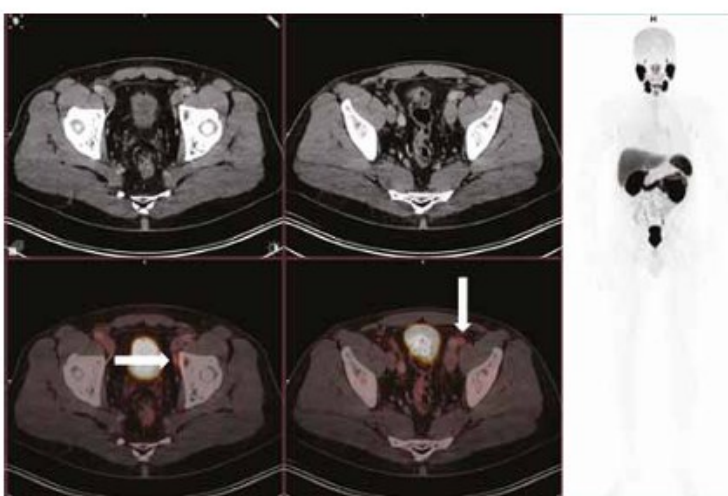
2 Stagingové ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT zobrazující uzlinové metastázy s nestejnou akumulací radiofarmaka vpravo v zevním ilickém traktu a vlevo ve vnitřním ilickém traktu, je zřejmé limitované zobrazení lokálního postižení ve smyslu extrakapsulární extenze
⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT in staging, different accumulation of ⁶⁸Ga-PSMA-11 within the lymph node metastases on the left and right half of the pelvis. The limitation of PET/CT in the extracapsular extension assessment is evident

relapsu onemocnění – u PET/CT tvořila vyšetření 11 %, u PET/MR 8 %. U vyšetření před cílením biopsie u nemocného s laboratorně jednoznačnou přítomností Ca, při původně negativní biopsii, byl poměr shodný – jednalo se o 2 % vyšetření shodně u obou skupin. Jednoznačnou odlišnost k indikaci je vidět u dvou skupin. Zobrazení k dosimetrii před zvažovanou terapií ¹⁷⁷Lu-značeným PSMA analogem jsme na vyžádání univerzitní kliniky v Heidelbergu provedli u šesti nemocných, vzhledem k nutnosti

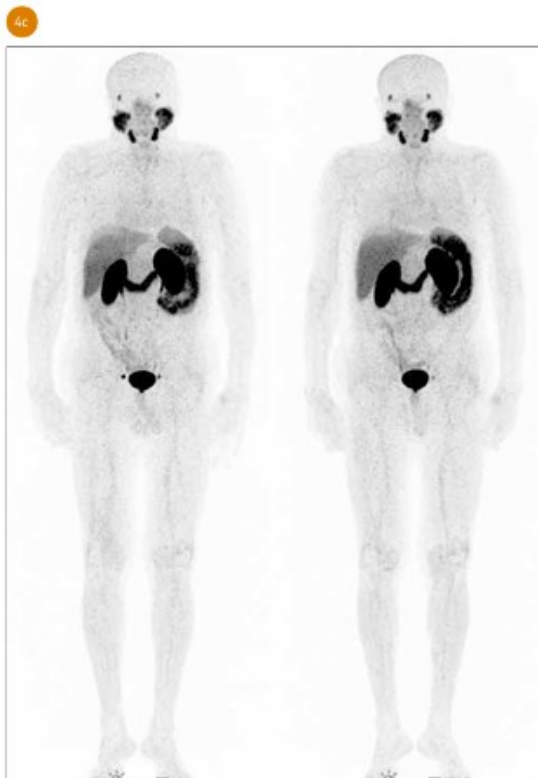
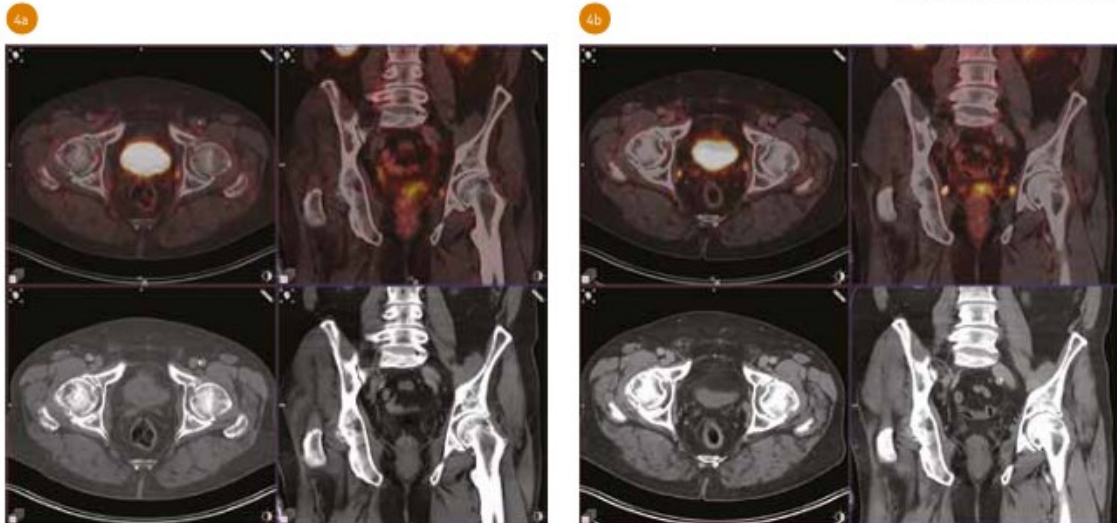
provést celotělové zobrazení v širokém field-of-view jsme tato vyšetření prováděli výhradně pomocí PET/CT. Naproti tomu u devíti vyšetření jsme provedli zobrazení pomocí PET/MR v indikaci aktivního sledování (active surveillance) u nemocných se známým karcinomem prostaty limitovaného rozsahu s nízkým stupněm rizika. Jednalo se o celkem o šest mužů, u nichž nebyla podávána žádná terapie, pouze byl monitorován jejich klinický stav a hladiny PSA a index zdravé prostaty PHI. U všech

nemocných bylo původně stagingové vyšetření provedeno pomocí ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR, u tří mužů jsme následně provedli dvě kontroly, u dalších tří mužů tři kontroly.

U PET/CT jsme volili techniku vyšetření v celotělovém rozsahu s vyšetřením od vertexu po celé dolní končetiny včetně nohou u nemocných, u nichž je vyšetření indikováno z důvodu biochemického relapsu, nebo při vyšetření před a po terapii ¹⁷⁷Lu-značeným PSMA analogem, jednalo se celkem o 28



3 Vyšetření u biochemického relapsu po robotické prostatektomii s postupně rostoucí hladinou PSA až na 0,2 ng/mL. ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT zobrazuje nevětšené uzliny v zevním ilickém traktu vlevo s mírnou akumulací ⁶⁸Ga-PSMA-11, původní Gleasonovo skóre bylo 3 + 3, po cíleném ozáření pokles hladiny k nule.
Biochemical relapse, original Gleason score 3 + 3, after robotic prostatectomy, serum PSA levels slowly grow to 0.2 ng/mL. ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT shows two faintly accumulating lymph nodes on the left external iliac tract, after irradiation the serum level of PSA dropped to zero.



4 Vyšetření u biochemického relapsu s hladinou PSA 2 ng/mL. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT zobrazuje nezhvětšené uzliny s výraznou akumulací ^{68}Ga -PSMA-11 v pánvi, po jedné v obturatorní uzlině vlevo i vpravo (a), původní Gleasonovo skóre bylo 3 + 3, po cíleném ozáření pokles hladiny k nule, později opět vzestup, další vyšetření (b) s odstupem roku se vzestupem hladiny PSA na 0,7 ng/ml ukazuje opětovnou akumulaci jen vlevo, porovnání celotělových záznamů PET (c).

Biochemical relapse, original Gleason score 3 + 3, after robotic prostatectomy, serum PSA levels slowly grow to 2 ng/mL. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT shows two lymph nodes with high accumulation in obturator group (a), one node on each side. One year (b) after irradiation the serum level of PSA grew again to 0.7 ng/mL. The accumulation visible on the left sided lymph node only shows recurrent disease (c).

vyšetření. U ostatních indikací vyšetření jsme provedli v rozsahu hlava, trup až po horní polovinu stehen (172 vyšetření).

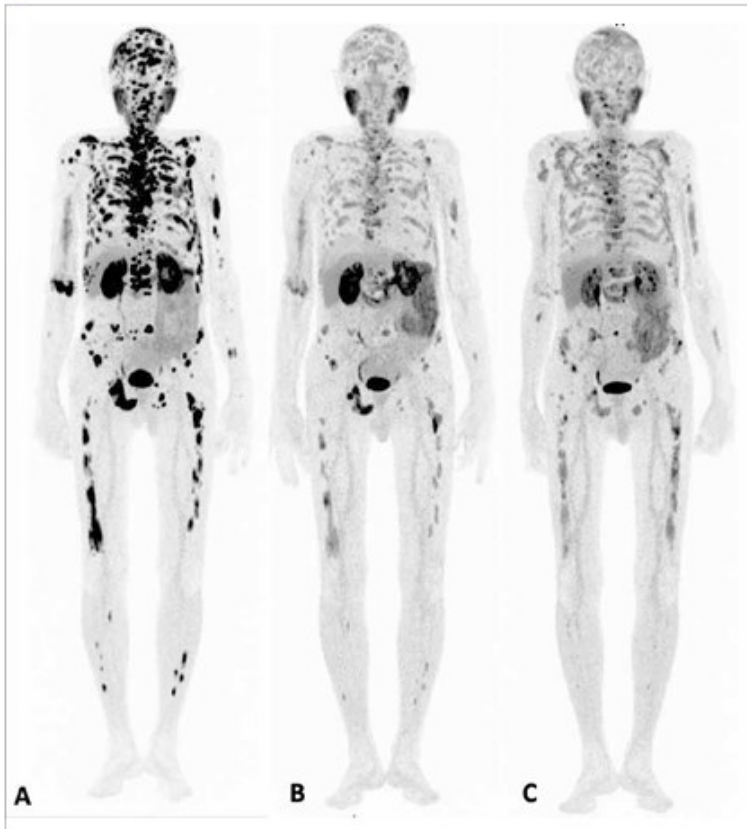
Odlišnosti techniky u PET/MR vyšetření byly předmětem volby mezi vyšetřeními nemocných, u nichž byla provedena radikální prostatektomie a u těch, kde je prostata zachována, nebo jde o vyšetření stagingové. U nemocných po prostatektomii bylo provedeno vyšetření jen celého trupu s hlavou, celkem šlo o 76 vyšetření, u všech ostatních 224 vyšetření šlo o vyšetření s provedením cíleného vyšetření prostaty, s následným vyšetřením hlavy a trupu.

Bezpečnostní charakteristiky vyšetření

Ani u jednoho z vyšetřených mužů se neobjevily po podání radiofarmaka závažné život ohrožující komplikace, u celkem pěti mužů došlo v navazujícím období ke zhoršení renálních funkcí s elevací kreatininu a urey. Nezaznamenali jsme žádné bezprostřední život ohrožující komplikace do 30 dnů po podání radiofarmaka, jak již bylo uvedeno v předběžném reportu v roce 2018. Jedno úmrtí na plicní embolii bylo zaznamenáno u nemocného, u něhož byla překvapivým nálezem PET/CT rozsáhlá diseminace Ca prostaty. K úmrtí došlo do 32 dní po podání radiofarmaka, u nemocného byly jako projev pokročilosti onemocnění nalezeny metastázy v mozku a v játrech.

Z hlediska kontroly bezpečnosti označení prekursoru radionuklidem,

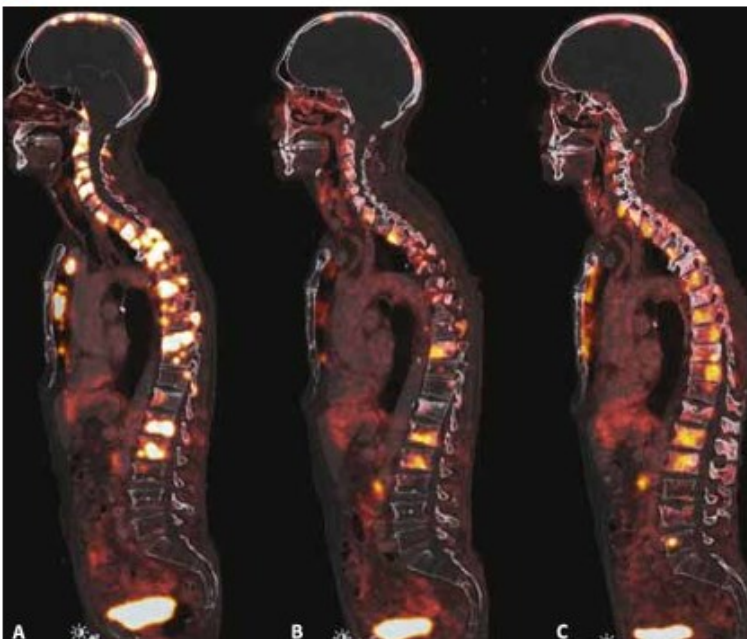
5a



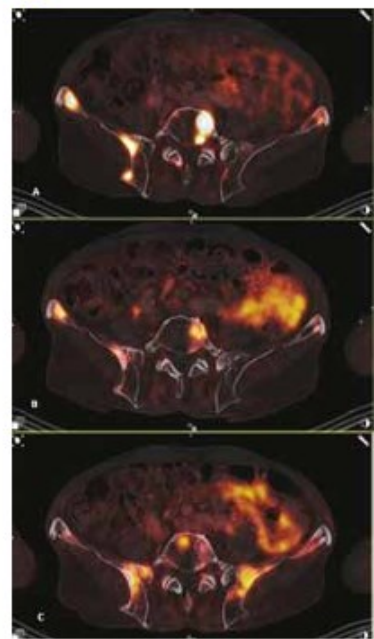
5 Vyšetření před aplikací $^{177}\text{Lu-PSMA-607}$ (A), po první (B) a druhé dávce terapie (C). (a) celotělové záznamy; (b) sagitální rekonstrukce zobrazení páteře; (c) zobrazení v úrovni pánve. Je vidět výrazný efekt po první dávce terapie, po druhé přetrvávající efekt vůči bazálnímu vyšetření, ale pomalou progresi dřeňového postižení. Vyšetření prováděna ve Fakultní nemocnici v Plzni, terapie aplikována v Univerzitní nemocnici v Heidelbergu.

$^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ examination before therapy with $^{177}\text{Lu-PSMA-607}$ (A), after first treatment (B), and after second treatment (C). (a) whole-body PET images; (b) sagittal fused spinal imaging; (c) axial pelvic imaging. The treatment response after first application was marked, after second treatment is visible the faint increased growth of the medullar infiltration. All imaging made in University Hospital Pilsen, treatment provided and led completely by the University Hospital Heidelberg.

5b



5c



nebyla za celou dobu obou programů zaznamenána žádná událost, která by znamenala nedostatečnou radiochemickou čistotu farmaka, a tedy nemožnost uvolnit látku pro podání nemocným.

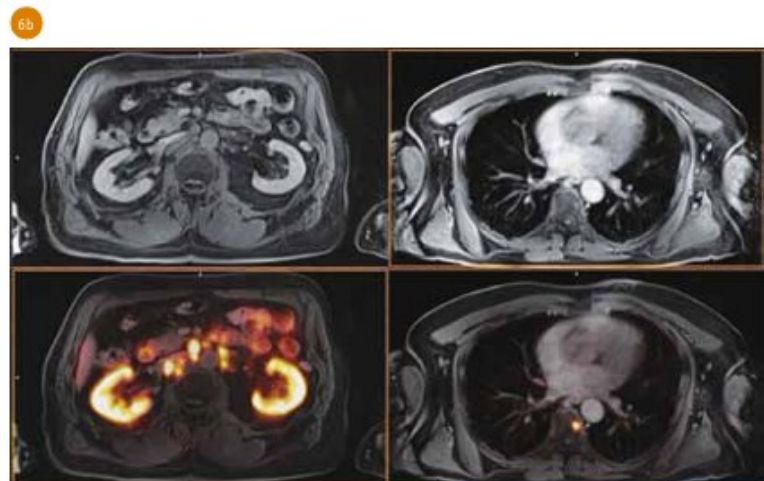
Logistika přípravy radiofarmaka

Významným faktorem, který ovlivňuje možnosti nasazení diagnostiky ^{68}Ga -PSMA-11 do rutinního provozu, je výtěžnost eluce generátoru po dobu jeho životnosti. Po dobu klinického zkoušení v roce 2018 a 2019 jsme prováděli vyšetření s frekvencí dvou termínů v týdnu. Při tomto tempu frekvence vyšetření jsme byli schopni připravovat v prvních 3 měsících roční životnosti generátoru dostatečnou aktivitu radiofarmaka pro čtyři vyšetření z jedné přípravy, v následujících 8 měsících pro tři vyšetření, v posledních 3 měsících byla výtěžnost jedné přípravy dvou vyšetření. Po dobu trvání Specifického léčebného programu v roce 2020 jsme zvýšili počet termínů přípravy na tři až pět příprav v týdnu a tímto došlo k významnému zvýšení výtěžnosti eluce, že bylo možné v prvních 4 měsících připravovat radiofarmakum pro pět vyšetření z jedné eluce, v dalších 6 měsících pro čtyři vyšetření a v posledních 2 měsících pro tři vyšetření.

DISKUSE

Logistické aspekty přípravy a použití ^{68}Ga -PSMA-11

Hlavním cílem naší prospektivní studie bylo posoudit v klinickém nasazení možnosti diagnostiky CAP pomocí radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11, a to v neselektované populaci nemocných. Naše zkušenosti ukázaly na vysokou bezpečnost a logistickou spolehlivost proveditelnosti vyšetření ve všech indikacích zobrazení u karcinomu prostaty. Logistika vyšetření s ^{68}Ga -PSMA-11 v porovnání s vyšetřením pomocí ^{18}F -fluorocholinu ukazuje na několik zásadních výhod vzhledem k organizaci vyšetření (1, 2, 10, 11). Místní příprava radiofarmaka dovoluje pružně reagovat na požadavky na vyšetření u nemocných s karcinomem prostaty – jak v indikacích k vyšetření stágingu při rozhodování o radikální prostatektomii, nebo radikální radioterapii –, současně

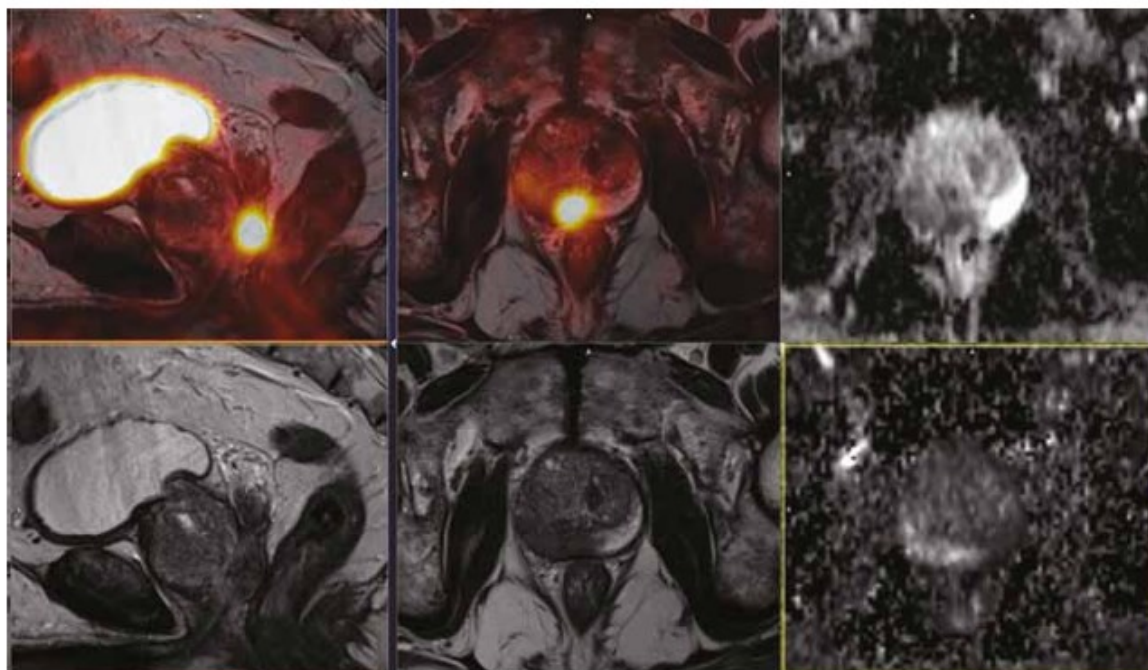


6 Staging karcinomu prostaty s vysokým rizikem. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MR ukazuje extrakapsulární extenzi a pánevní uzlinové metastázy (a), vzdálené retroperitoneální metastázy a kostní metastázu (b).

Staging of the high-risk prostatic carcinoma using ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MRI, the tumor exhibits extra-prostatic extension, and also the lymph node metastatic spread in multiple groups (a), also into retroperitoneal distant lymph nodes, and finally also into skeleton (b).

dovolí zařazovat do programu pravidelně nemocné s biochemickým relapsem po původně nulových hodnotách PSA po radikální léčbě. Vyšetření v indikaci u chronického rekurentního onemocnění při postupném nasazování jednotlivých linií léčby, a to včetně léčby metastatického kastrálně rezistentního

onemocnění. Omezené výrobní kapacity ^{18}F -fluorocholinu a problémy s transportem a také v některých obdobích i nespolehlivosti dodávek často limitovaly přístup nemocných k vyšetření v dostatečném množství. Příprava na místě tyto nedostatky zcela odstraňuje. Možnost připravovat radiofarmakum



7 ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR ukazuje komplementární roli MR a PET. Vyšetření neukazuje celý rozsah vyšetření, část tumoru u nemocného s Gleasonovým skóre 5 + 4 nevykazuje zvýšenou vazbu radiofarmaka, současně v této oblasti extrakapsulární extenze nádoru s infiltrací nervové cévního svazku.
⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MRI shows complementary roles of PET and MRI, the tumor has a part where ⁶⁸Ga-PSMA-11 accumulation is absent, this part of the tumor was classified by biopsy as Gleason pattern 5, Gleason score in patient was 5 + 4. The non-accumulating part of the tumor has pronounced extracapsular extension with the spread into the neurovascular bundle.

i následně další eluce po 3 hodinách umožní provést v jeden den až deset vyšetření na začátku životnosti generátoru, na konci jeho životnosti ještě šest vyšetření denně, je-li prováděno vyšetření s vysokou frekvencí, minimálně čtyři eluce týdně.

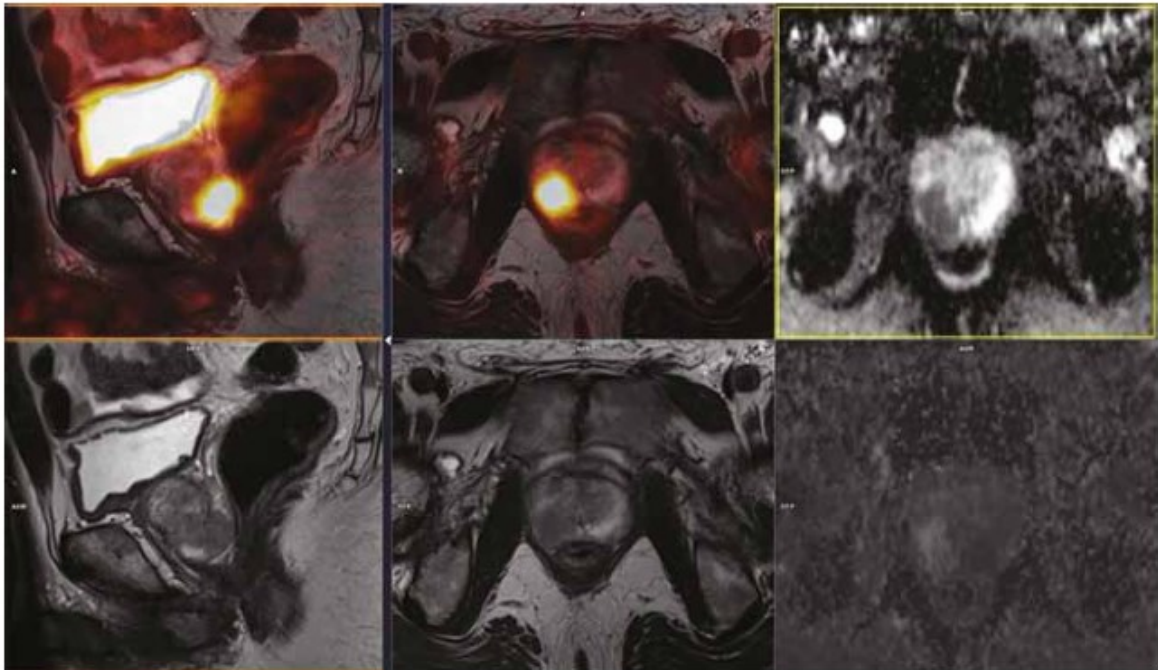
Východiska použití ⁶⁸Ga-PSMA-11

CAP buňky typicky vykazují zvýšenou expresi genu pro PSMA, proto je možné tohoto faktu využít pro cílené zobrazení. U ⁶⁸Ga-PSMA-11 (Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC; HBED = N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)]) byla opakovaně prokázána vysoká afinita k vazbě na PSMA při použití PET/CT s tímto radiofarmakem. Obecně, dostatečné vychytávání radiofarmaka je podmínkou vizualizace nádorové tkáně jako primární, tak i sekundární, a to zejména ve vztahu k normální tkáni vlastního orgánu, tedy prostaty. Ačkoliv u normálního epitelu prostaty, ale i v místech benigní hyperplazie prostaty byla imunohistochemicky

prokázána také exprese PSMA, intenzita exprese je studii udávána nižší, než je tomu u karcinomu prostaty. Zatímco v normální tkáni prostaty byla úroveň akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11 v hladinách SUV_{max} mediánu mezi 2,4 až 3,9, s maximem SUV_{max} od 6,6 do 8,6, v nádorové tkáni primárního tumoru se pohybují ve studii udávané akumulace do od 2,7 do 90,7. Nižší úroveň akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11 jsou typicky u nádorů, které nemají metastázy ani v uzlinách ani ve skeletu (12). Ve skupině 130 nemocných s intermediálně až vysoce rizikovým CAP, kde byl prováděn staging onemocnění, bylo zjištěno, že jen 8,4 % CAP nevykazuje zvýšení akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11, nebo je její zvýšení jen minimální (12, 13). Podobné výsledky udávají i další studie 7,1 % (14, 15). V této studii s 90 karcinomy prostaty bylo nemožné odlišit tkáň CAP od benigní tkáně až v osmi případech (8,9 %), naproti tomu v 82 případech (91,9 %) byla hodnota SUV_{max} vyšší než v normální tkáni. Zajímavé je sdělení, že jen 65 primárních nádorů (72,2 %)

dosahovalo vyšší hodnotu SUV_{max} než 6,6. Zajímavá je právě hodnota SUV_{max} 6,6, jež byla také nejvyšší hodnota SUV_{max} benigní tkáně zachycené v celém souboru. Jak je vidět z daných výsledků, provedení PET/CT při stagingu onemocnění lokálně v oblasti prostaty trpí vážnými problémy možná až v ¼ případů. Lze tedy konstatovat, že lokální staging pomocí PET/CT s ⁶⁸Ga-PSMA-11 trpí významnými nedostatky, které nedovolují jej využít namísto provedení magnetické rezonance k odlišení tumoru a benigní hyperplazie, nehledě na další zcela podstatnou závedu PET/CT, tj. nemožnost posoudit lokální extrakapsulární extenzi nádorů. PET/MR významně přispívá k vyšší diagnostické přesnosti a výtěžnosti při primárním stagingu z pohledu lokálního nálezu postižení prostaty i extrakapsulárního šíření (16, 17).

Výhoda PET/MR pochopitelně tkví v jednoznačně spolehlivější zobrazení nádorové tkáně v prostatě. U PET/MR je možné využít všech možností zobrazení CAP, včetně T2 vážených obrazů

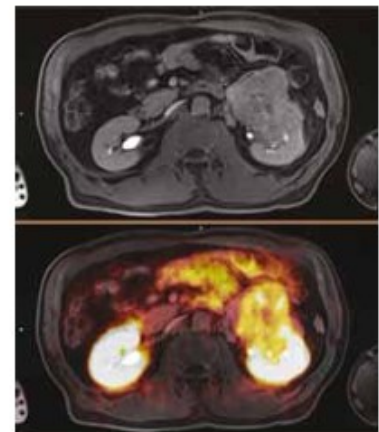


8 ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR ukazuje komplementární roli MR a PET. Pomocí MR zobrazení je možné identifikovat extrakapsulární extenzi, v nádorové tkáni je výrazná restrikce difuze.
⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MRI shows the fitting the accumulation and MRI image within the small carcinoma, but only MRI T2 image showed extracapsular extension, DWI image shows high-grade cellularity with the diffusion restriction.

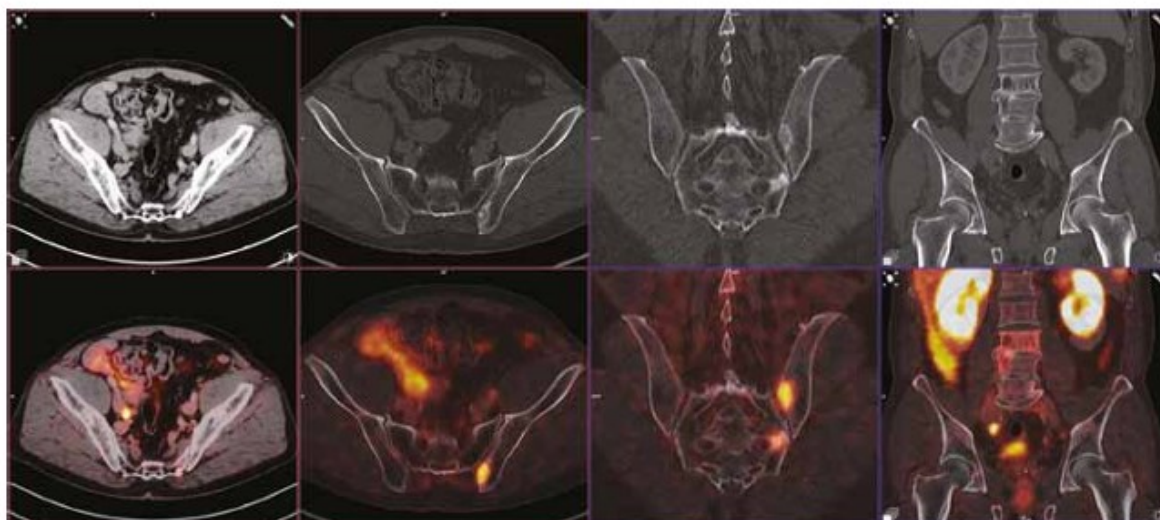
s vysokým rozlišením, které dovolují odlišit často i diskretní infiltrace přesahující pseudokapsulu (tzv. extrakapsulární extenzi), dále infiltracei nervově-cévního svazku, semenných váčků i okolních extraprostatických struktur. Pomocí difuzního zobrazení je významně zvýšena možnost odhalení nádorů prostaty, které, ač mají vysokou hodnotu Gleasonova skóre 8 a více s minimálně v jedné poloze součtu s pattern 5, mohou mít v některých případech jen nevelké nebo i zcela absentující zvýšené akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-1. I když takový nádor dále nevykazuje zvýšenou akumulaci ⁶⁸Ga-PSMA-11, je možné nádorovou tkáň identifikovat, neboť tyto nádory jsou typicky vysoce buněčné a je v nich výrazná míra estrikce difuze. Hodnocení je pak významně zejména pomocí kvantifikace aparentního difuzního koeficientu (ADC), kdy hodnota ADC_{min} pak klesá často až k hodnotám pod 600 · 10⁻⁶ mm²/s.

Metastázy CAP u primárního stáginu onemocnění, tedy u nádoru k léčbě naivnímu, mají velmi podobnou afinitu

k radiofarmaku jako primární nádory v daném okamžiku. Jsou-li nádory primární vysoce akumulující ⁶⁸Ga-PSMA-11, pak jejich metastázy také akumulují vysoce, naopak málo akumulující nádory mají málo akumulující metastázy (2, 14, 18–20). Ve vztahu ke stáginu CAP je tedy nutné zdůraznit značnou potřebu provedení stáginového PET vyšetření s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11 i z důvodu možného posuzování recurence onemocnění, nebo posuzování léčebné odpovědi. Je to ostatně velice podobné jako u onemocnění jiných, u nichž je používána ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy. Problematické se zdá provádění ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET u nemocných s biochemickým relapsem bez znalosti původní akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11, a u nemocných, u nichž byl původní nádor s Gleasonovým skóre 3 + 3 nebo 3 + 4. Studie totiž prokazují, že u malého objemu metastatické tkáně, a navíc u nádorových procesů dobře diferencovaných s nízkým Gleasonovým skóre, je pravděpodobnost detekce uzlinových metastáz nízká, zejména je-li použita antiandrogenní léčba, která



9 Náhodný nález renálního karcinomu u ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR; v tkáni nádoru ledviny zvýšená vazba radiofarmaka
 Incidental finding of ⁶⁸Ga-PSMA-11 accumulation renal cell carcinoma of the left kidney



10 **Koincidence metastatického postižení uzliny v pravé polovině pánve a křížové a kyčelní kosti vlevo metastázami a současně nenádorové postižení charakteru Pagetovy nemoci v oblasti bederní páteře, která se také vyznačuje vysokou vazbou ^{68}Ga -PSMA-11, CT obraz umožňuje rozzeznat metastázy a pagetoidní přestavbu**
Coincidence of the ^{68}Ga -PSMA-11 accumulation lymph node metastasis in the right half of the pelvis, bone metastases in left part of the sacral bone, left iliac bone, and ^{68}Ga -PSMA-11 accumulation within lumbar vertebrae due to the Paget disease. Only the knowledge of CT Paget disease appearance enables to differentiate both type of the involvement.

je v daném okamžiku účinná alespoň v limitované úrovni (7). Naproti tomu u nádorů s velmi vysokým vychytáváním ^{68}Ga -PSMA-11 je možné odhalit i mikrometastázy v nevětvených uzlinách v rámci stagingu. Bylo prokázáno, že vztah akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 k hladině PSA i Gleasonovu skóre není vždy zcela těsný, i když ve studii UPRIMNY bylo zjištěno, že skóre 7B, 8, 9 a 10 má tendenci mít vysokou akumulaci ^{68}Ga -PSMA-11. Z důvodu nejisté akumulace v primárním nádoru je tedy vhodné, zejména u nemocných s rizikovým CAP, provést stagingové vyšetření pomocí ^{68}Ga -PSMA-11 i s ohledem na budoucí očekávanou možnost restagingu pomocí PET. Přesto byla v více studiích prokázána vyšší spolehlivost ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT při průkazu příčiny biochemického relapsu, a to jak vyšší senzitivitou, tak specifitou v porovnání s použitím CT nebo PET/CT s podáním ^{18}F -FCH. Tyto výsledky nepřekvapují, protože pomocí ^{68}Ga -PSMA-11 nedochází k častému zobrazení uzlin falešně pozitivně, jako je tomu vlivem aktivace germinativních center u vyšetření s cholinovými radiofarmaky. Podobně tomu je tak i u zobrazování kostní dřeně, která v některých případech aktivace vykazuje vysoký obrát cholinu z důvodu vysoké proliferativní a růstové aktivity, nikoliv

z důvodu růstu metastatické tkáně. Význam použití ^{68}Ga -PSMA-11 stoupá se vznikem rezistence na antiandrogenní léčbu, dále pak i s přítomností chemorezistence na terapii například taxany. Jelikož u rezistentní tkáně se současně projevuje stoupající exprese PSMA v buňkách proliferujícího nádorového klonu, stoupá i schopnost vázat PSMA ligandy.

^{68}Ga -PSMA-11 se považuje za vhodné farmakum k posouzení afinity k terapeutickému partnerovi ^{177}Lu -PSMA-607, nebo k dalším látkám s navázaným zářičem ^{228}Ac . Předmětem klinického zkoušení je stále správné nasazení této terapie v sekvenci dalších možností léčby, ale jednoznačně lze ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT v celotělovém rozsahu použít jako dozimetrické vyšetření. Celotělové vyšetření dovolí zhodnotit možný účinek terapie, a to včetně odhadnutí případných nežádoucích účinků, jakými je hlavně xerostomie a atrofická tracheo-bronchitida.

^{68}Ga -PSMA-11 akumulace mimo prostatu

Za zmínku stojí také fyziologická distribuce ^{68}Ga -PSMA-11 ve tkáních s vysokou koncentrací PSMA. Nejvyšší úrovně akumulace byly zaznamenány ve žlázových

orgánech, jakými jsou slinné žlázy – glandula parotis, glandula sublingualis, glandula submandibularis, a dále slzná žláza. Dokonce vzhledem k akumulaci ^{68}Ga -PSMA-11 v oblasti kolem ústí tubae pharyngotympanicae byly objeveny slinné žlázy i v epipharyngu (1, 2). Často jsou vysoké úrovně akumulace přítomné také v nosní sliznici a sliznici tracheální a průduškové. Intraabdominální orgány akumulují zvýšeně také ^{68}Ga -PSMA-11, především oblast ústí duodena, dále v játrech a ledvinách.

Zvýšená vazba ^{68}Ga -PSMA-11 se vyskytuje také v neurogenických strukturách, nesmí být zaměněna za uzlinové postižení – především v gangliích hrudního sympatiku, např. v ganglion stellatum, dále pak v sympatických gangliích coeliacých, mezenterických, renálních a plexus solaris a plexus aorticus (21).

Z patologických procesů byla prokázána zvýšená akumulace v mnoha nádorových procesech, melanomu, mozkových nádorech, cholangiogenních tumorech, renálním karcinomu apod. Podstatné pro staging a restaging onemocnění je také akumulace PSMA ligandů v Pagetově nemoci, kde radiologický obraz a jeho znalost hraje velmi zásadní diferenciativní diagnostickou roli (22).

PET/CT a PET/MR s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11

Při porovnání významu PET/MR a PET/CT u karcinomu prostaty je velmi důležitých několik aspektů – primární otázka vedoucí k indikaci musí být položena jasně. Pokud jde o staging onemocnění, kdy je podstatnou informací charakter a rozsah postižení v prostatě s nutností posoudit i extrakapsulární šíření nádoru, pak je jednoznačná indikace k PET/MR. Na druhou stranu, pokud jde o nemocného po radikální prostatektomii a dochází k biochemickému relapsu, je v prvoplánové úvaze optimální vyšetření celotělově pomocí PET/CT, nicméně velice vzácně jde o přítomnost solitárního metastatického postižení mimo oblast vyšetření od hlavy po proximální třetinu steh. Proto je indikace obou metod možná. Pokud se neprovádí vyšetření v celotělovém rozsahu a neprovádí se současně cílené vyšetření pánve, je potom doba vyšetření trupu s hlavou relativně srovnatelná – PET/MR šest pozic po 4 minutách, tedy 24 minut, u PET/CT sedm pozic po 2,5 minutách, tedy 17,5 minut. U celotělových vyšetření a vyšetření s cíleným zobrazením pánve se pak doby vyšetření už liší podstatně, kdy PET/CT v celotělovém rozsahu trvá přibližně 30 minut, avšak PET/MR kolem 50 minut. Jednoznačnou indikací celotělového vyšetření je jediné zvážení indikace podání SPMA ligandu s ¹⁷⁷Lu nebo ²²⁵Ac, u ostatních je možné zvážit obě techniky. Z hlediska plánování terapie včetně radioterapie lze využít obě metody (23, 24).

Ostatní farmaka ve srovnání s ⁶⁸Ga-PSMA-11

Natrium fluorid, resp. ¹⁸F⁻, fluoridový iont je radiofarmakum, které lze velice dobře využít k zobrazení kostních metastáz se zvýšenou osteoblastickou aktivitou, selhává však zčásti u diseminace karcinomu prostaty při vzniklé chemorezistenci. U chemorezistentních tehdy již antiandrogen-rezistentních onemocnění metastázy již nejsou schopny ovlivňovat tkáňovými faktory osteoblasty a navíc jsou osteoblasty zbaveny androgenní stimulace (podobně jako vlastní nádorové buňky karcinomu) a nejsou schopny osteosklerotickou tkáň tvořit. Kde fluoridový iont selhává zcela, je uzlinová nebo orgánová diseminace. Proti ⁶⁸Ga-PSMA-11 nemá ¹⁸F žádnou výhodu.

Již byly zmíněny výhody logistické i vazební ve srovnání s cholinovými farmaky. Odlišnost ⁶⁸Ga-PSMA-11 od cholinu lze shrnout zejména ve vztahu k silnější vazbě ⁶⁸Ga-PSMA-11 se stoupající rezistencí k léčbě a nižším úrovním vazby ve tkáních, jako jsou normální uzliny a normální kostní dřev. Cholinová farmaka jsou sice především markery lipidového metabolismu, zprostředkovávají tedy proliferace tkání s výstavbou bifosfolipidových buněčných membrán, ale jsou distribuována také v závislosti na úrovni perfuze. Protože u tkání, kde je velmi vysoké prokrvení, dochází k velmi rychlé vazbě farmaka, dochází tak k neúměrně vyšší akumulaci cholinového radiofarmaka ve tkáních, jako jsou játra, ale i překrvené aktivované uzliny, nebo adenomyomatózní hyperplastická tkáň v prostatě. Tyto nevýhody ⁶⁸Ga-PSMA-11 postrádá.

¹⁸F-fluciclovin je v současnosti radiofarmakum registrované a dostupné pro zobrazení prostatického karcinomu (1, 2). Jeho zásadní nevýhodou je však jeho vlastní povaha látky mapující proteosyntézu. ¹⁸F-fluciclovin (anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid – FACBC) je syntetická aminokyselina značená ¹⁸F, která je analogem aminokyseliny L-leucinu. Akumulace v tkáních a také v nádorové tkáni je vyjádřením aktivity dvou membránových přenašečů aminokyseliny – větší afinitu má k na sodík závislým přenašeči, méně k na sodík nezávislým přenašeči. Podobně jako jiné fluorované substance nedovoluje struktura fluciclovinu projít celým řetězcem syntézy proteinů. Fyziologicky se látka akumuluje v jaterním parenchymu a v tkáni pankreatu, dále také v aktivní kostní dřev. Hlavní indikace pro použití fluciclovinu je karcinom prostaty, především biochemický relaps karcinomu prostaty a obecně zobrazení jeho uzlinových metastáz. Naproti tomu jeho využití u kostní metastatické diseminace je omezené a je jeho hlavní nevýhodou. Hlavním problémem použití fluciclovinu je jeho nízká afinita ke kostním metastázám, a to zejména k metastázám s vysokým podílem osteosklerotické složky. V tomto ohledu není optimálním radiofarmakem pro definitivní posouzení rozsahu metastatické diseminace karcinomu prostaty. Tato nevýhoda fluciclovinu je jednoznačná ve srovnání s PSMA-ligandy. Horší detekce kostních metastáz je u fluciclovinu i při srovnání

s fluorocholinem, který se v části studií vyznačuje nižší senzitivitou k odhalení uzlinového postižení.

Kromě ⁶⁸Ga-PSMA-11 jsou v současnosti klinicky testovány i jiné ligandy PSMA s možností označit je jako ⁶⁸Ga, ale i ¹⁸F. Fluorované ligandy nabízejí několik výhod z hlediska akvizice dat. Kratší poločas rozpadu významně ovlivňuje četnost registrovaných kvantitativních měření s ubíhajícím časem po aplikaci, dále pak fyzikální vlastnosti – energie pozitronu – je u ¹⁸F příznivější vzhledem k jeho doletu ve tkáni. Z hlediska PET techniky akvizice dat je tedy obecně ¹⁸F příznivějším (vlastně optimálním) radioizotopem, proto je kvalita zobrazení vyšší. Technické problémy s akvizicí je možné ovlivnit přípravou, ale také akviziční a rekonstrukční technikou, jde zejména o haló efekt kolem močového měchýře a ledvin (25). Problematické je však to, že až na výjimky není možné připravovat radiofarmakum ad hoc na místě použití, výroba fluorovaných PSMA ligandů je tedy vázána na výrobu radiofarmak se všemi konsekvencemi – jednak kontroly kvality finálního produktu, tak pravděpodobně výsledné ceny radiofarmaka pro jednu aplikaci nemocnému.

ZÁVĚR

Výsledky vyšetření s ⁶⁸Ga-PSMA-11 a logistické zkušenosti s provedením 200 vyšetření PET/CT a 300 vyšetření PET/MR ukazují na mnohočetné přednosti při diagnostice karcinomu prostaty. Hlavní předností použití PET/MR je v případech rozhodování o následné terapii při primárně diagnostikovaném karcinomu, u vyšetření restagingového je snadnější a vhodnější vyšetření pomocí PET/CT. U onemocnění původně léčeného radikální chirurgickou nebo radioterapeutickou procedurou je vyšetření oběma metodami podobně proveditelné. Naše zkušenosti ukazují, že ⁶⁸Ga-PSMA-11 je farmakum bezpečné, jeho příprava z cold-kitu je bez problémů a ve srovnání s ¹⁸F-fluorocholinem je snadnější logistika, flexibilita a i diagnostická kvalita vyšetření je vyšší. Vyšetření ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT i PET/MR se stalo pevnou součástí diagnostických algoritmů u karcinomu prostaty ve Fakultní nemocnici Plzeň. ●

LITERATURA

1. **Alberts IL, Seide SE, Mingels C, et al.** Comparing the diagnostic performance of radiotracers in recurrent prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021 Feb 6. doi: 10.1007/s00259-021-05210-9 [Epub ahead of print].
2. **Kuten J, Fahoum I, Savin Z, et al.** Head-to-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 with 18F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as a Reference Standard. *J Nucl Med* 2020; 61(4): 527–532.
3. **Satapathy S, Singh H, Kumar R, Mittal BR.** Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT for Initial Detection in Patients With Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* 2021; 216(3): 599–607.
4. **Hoffmann MA, Buchholz HG, Wieler HJ, et al.** Diagnostic Performance of 68Ga-PSMA-11 Positron-emission-tomography/Computed-tomography in a Large Cohort of Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Carcinoma. *Health Phys* 2020; 119(1): 141–147.
5. **Guberina N, Hetkamp P, Ruebben H, et al.** Whole-Body Integrated 68Ga-PSMA-11-PET/MRI in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol* 2020; 22(3): 788–796.
6. **Emmett L, Metser U, Bauman G, et al.** Prospective, Multisite, International Comparison of 18F-Fluoromethylcholine PET/CT, Multiparametric MRI, and 68Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med* 2019; 60(6): 794–800.
7. **Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Siepe G, Lambertini A, Schiavina R, Lodi F, Morganti AG, Fanti S.** 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA < 0.5 ng/mL. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(1): 11–19.
8. **Emmett L, Yin C, Crumbaker M, et al.** Rapid Modulation of PSMA Expression by Androgen Deprivation: Serial 68Ga-PSMA-11 PET in Men with Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Prostate Cancer Commencing Androgen Blockade. *J Nucl Med* 2019; 60(7): 950–954.
9. **Kesler M, Druckmann I, Levine C, et al.** 68Ga-PSMA-11 PET/CT Follow-Up of Patients with Prostate Cancer with Bone Metastases Who Had Reduced Bone Density after Androgen Deprivation Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(2): 277–282.
10. **Damjanovic J, Janssen JC, Prasad V, et al.** 68Ga-PSMA-PET/CT for the evaluation of liver metastases in patients with prostate cancer. *Cancer Imaging* 2019; 19(1): 37. doi: 10.1186/s40644-019-0220-x. PMID: 31186052; PMCID: PMC6560719.
11. **Schmidt Hegemann NS, Rogowski P, Eze C, et al.** Outcome After 68Ga-PSMA-11 versus Choline PET-Based Salvage Radiotherapy in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11): 3395. doi: 10.3390/cancers12113395
12. **Uprimny C, Svirydenka A, Fritz J, et al.** Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT with 18FNaF PET/CT in the evaluation of bone metastases in metastatic prostate cancer patients prior to radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(11): 1873–1883.
13. **Maurer T, Gesterkamp H, Nguyen N, et al.** 68Ga-PSMA-11 PET/mpMRI zur Lokal detektion des primären Prostatakarzinoms bei Männern mit negativer Vorbiopsie [68Ga-PSMA-11 PET/mpMRI for local detection of primary prostate cancer in men with a negative prior biopsy]. *Aktuelle Urol* 2020 Aug 27. German. doi: 10.1055/a-1198-2305 [Epub ahead of print]. PMID: 32854128.
14. **Hicks RM, Simko JP, Westphalen AC, et al.** Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/MRI compared with multiparametric MRI in the detection of prostate cancer. *Radiology* 2018; 289: 730–757.
15. **Muehlenmatter UJ, Burger IA, Becker AS, et al.** Diagnostic accuracy of multiparametric MRI versus 68Ga-PSMA-11 PET/MRI for extracapsular extension and seminal vesicle invasion in patients with prostate cancer. *Radiology* 2019; 293: 350–358.
16. **Olde Heuvel J, de Wit-van der Veen BJ, Sinaasappel M, Slump CH, Stokkel MPM.** Early differences in dynamic uptake of 68Ga-PSMA-11 in primary prostate cancer: A test-retest study. *PLoS One* 2021; 16(2): e0246394. doi: 10.1371
17. **Muehlenmatter UJ, Rupp NJ, Mueller J, Eberli D, Burger IA.** 68Ga-PSMA PET/MR-Positive, Histopathology-Proven Prostate Cancer in a Patient With Negative Multiparametric Prostate MRI. *Clin Nucl Med* 2018; 43(8): e282–e284. doi: 10.1097/RLU.0000000000002143
18. **Petersen LJ, Nielsen JB, Langkilde NC, et al.** 68Ga-PSMA PET/CT compared with MRI/CT and diffusion-weighted MRI for primary lymph node staging prior to definitive radiotherapy in prostate cancer: a prospective diagnostic test accuracy study. *World J Urol* 2020; 38(4): 939–948.
19. **Ferraro DA, Rupp NJ, Donati OF, et al.** 68Ga-PSMA-11 PET/MR Can Be False Positive in Normal Prostatic Tissue. *Clin Nucl Med* 2019; 44(4): e291–e293. doi: 10.1097/RLU.0000000000002473
20. **Nandurkar R, van Leeuwen P, Stricker P, et al.** 68Ga-HBEDD PSMA-11 PET/CT staging prior to radical prostatectomy in prostate cancer patients: Diagnostic and predictive value for the biochemical response to surgery. *Br J Radiol* 2019; 92(1095): 20180667. doi: 10.1259/bjr.20180667 [Epub 2019 Jan 23].
21. **Schweighofer Zwink G, Rendl G, Schmeller N, Pirich C.** Para-aortal Ganglion Mimicking a Lymph Node Metastases on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2020; 45(11): 883–885. doi: 10.1097/RLU.0000000000003247
22. **Engur CO, Turoglu HT, Ozguven S, Tanidir Y, Erdil TY.** 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET-Positive Paget Bone Disease With Metastatic Prostatic Carcinoma. *Clin Nucl Med* 2020; 45(9): e425–e426. doi: 1097/RLU.0000000000003198
23. **Schiller K, Devecka M, Maurer T, et al.** Impact of 68Ga-PSMA-PET imaging on target volume definition and guidelines in radiation oncology – a patterns of failure analysis in patients with primary diagnosis of prostate cancer. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 36. doi: 10.1186/s13014-018-0977-2
24. **Kalinauskaitė G, Senger C, Kluge A, et al.** 68Ga-PSMA-PET/CT-based radiosurgery and stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer. *PLoS One* 2020; 15(10): e0240892. doi: 10.1371/journal.pone.0240892
25. **Wangerin K, Igaru A.** Improved Scatter Correction to Eliminate Halo Artifacts for 68Ga-Labeled Radiopharmaceuticals in PET Imaging. *J Nucl Med* 2019; 60(9): 1334. doi: 10.2967/jnumed.119.230557 [Epub 2019 May 10].