

**Univerzita Karlova v Praze, Lékařská Fakulta v Plzni
Urologická klinika**



Diagnostický algoritmus karcinomu prostaty

Prostate cancer diagnostic algorithm

MUDr. Hana Sedláčková
Doktorská dizertační práce

Plzeň červenec 2021

Obor: Chirurgie

Školitel: prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA

Abstrakt v českém jazyce

Cíl: Cílem práce je implementace nejnovějších vědeckých poznatků v diagnostice karcinomu prostaty (KP). Zaměřili jsme se na laboratorní markery, zobrazovací metody, metodiku biopsie prostaty a sestrojili jsme diagnostický algoritmus založený na přehledu současné literatury v kombinaci s našimi vlastními zkušenostmi.

Materiál a metody: Algoritmus je členěn na několik odvětví, které byly jednotlivě podrobeny klinickým studiím. Vzhledem k nízké senzitivitě a specifitě PSA, byl v první stratifikaci pacienta přidán index zdravé prostaty (PHI). Primárně bylo vyšetřeno a následně podstoupilo radikální prostatektomii 787 pacientů. Hladiny PHI byly porovnány s definitivním stagingem a gradingem. Byly stanoveny cut-off hodnoty pro detekci KP, ale též pro další stratifikaci high-risk včetně lokálně pokročilého KP. V další studii bylo 320 pacientů, kteří podstoupili biopsii prostaty a následně radikální prostatektomii. Soubor byl dále rozdělen do dvou podskupin, pacienti s GS = 6 a pacienti s GS > 6. PHI bylo hodnoceno s cílem odlišení signifikantního a insignifikantního KP. V multicentrické studii se 395 pacienty bylo posuzováno PHI s dalšími markery (tPSA, PSAD) a s multiparametrickou magnetickou rezonancí (mpMR) prostaty. V další studii o 472 pacientech byl PHI hodnocen s ostatními laboratorními markery (tPSA, fPSA, poměr fPSA / PSA, poměr [-2] proPSA / fPSA) v predikci signifikantního KP, upgradu definitivního GS, extrakapsulární extenze tumoru (pT3) a přítomnosti pozitivních chirurgických okrajů. Dalším krokem v algoritmu jsou zobrazovací metody. Důraz je kladen především na provedení mpMR prostaty ještě před biopsií. Také jsme se zaměřili na hybridní zobrazení PET / MR s ⁶⁸Ga-PSMA-11. Tracer byl dostupný v České republice pouze v naší nemocnici díky klinické studii resp. specifickému léčebnému programu. Vyšetření ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MR bylo provedeno u 145 pacientů. V algoritmu je tento vysoce specializovaný staging indikován u high-risk karcinomu prostaty a navíc i jako primární zobrazení před histologickou verifikací u pacientů z nejrizikovější skupiny podle laboratorních markerů. Posledním krokem v algoritmu je biopsie prostaty. Nejeftektivnějším provedením biopsie prostaty je cílená biopsie prostaty softwarovou fúzí MR / TRUS. Takto bylo vyšetřeno 495 pacientů. V případě primobiopsie byla cílená biopsie prostaty doplněna o biopsii systematickou ke komplexní histologické verifikaci.

Výsledky: Práce je komentovaným souborem článků publikovaných v recenzovaných časopisech včetně časopisů s IF. Prezentované výzkumy jsou součástí multicentrických studií a dále našich vlastních souborů. V první stratifikaci pacienta, byla nastavena cut-off hodnota pro PHI > 40 jako suspektní z KP a PSA podle věkově specifických hladin, hodnota PHI > 100 jako suspektní pro high-risk a lokálně pokročilý KP. Výsledky jsou z naší studie 787 pacientů po radikální prostatektomii. V souboru 320 pacientů k radikální prostatektomii byly výsledky PHI statisticky významné pro rozlišení skupiny GS = 6 a GS > 6 v porovnání s ostatními parametry, jak po biopsii prostaty (P=0,0005), tak v definitivní histologii (P<0,0001).

Nejlepší plochy pod křivkou (AUC) bylo dosaženo u PHI (0,7496) v podskupině podle definitivního GS. Další studie s 395 muži podstupujícími biopsii prostaty, kde dohromady hodnocené parametry PHI a mpMR významně zvýšily přesnost predikce signifikantního KP ($p=0,007$). Výsledek z multicentrické studie u 472 pacientů podstupujících radikální prostatektomii zjistil, že přidání PHI do základního modelu s více proměnnými významně zvyšuje přesnost predikce patologického GS o 4 % ($p = 0,015$) a upgradingu GS a 5 % ($p = 0,025$). Ze 145 pacientů vyšetřených ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR, bylo 88 plánováno k radikální prostatektomii, ale operováno bylo pouze 60 (68 %), u 18 pacientů (20,5 %) vedlo toto vyšetření ke změně v terapeutickém postupu. Pánevní lymfadenektomie byla provedena u 47 pacientů (78 %), metastázy do lymfatických uzlin byly histologicky verifikovány u dvou, a pouze u jednoho byly zobrazeny též dle ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR. V souboru pacientů podstupujících ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR před biopsií prostaty bylo zachyceno GS 6 v 46 %, lokálně pokročilý KP v 33 % a metastatický KP v 25 %. V souboru cílených biopsií prostaty MR / TRUS softwarovou fúzí je vysoká detekce KP v 61,5 %, u primobiopsie 64,2 % a u re-biopsie 57,8 %.

Závěr: Z provedených studií vyplývá, že PHI dokáže odlišit signifikantní KP od insignifikantního, předpovědět horší staging, upgrading definitivního GS a přítomnost pozitivních chirurgických okrajů po radikální prostatektomii. Vyšetření ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR je dobrým stagingovým zobrazením. V našem souboru pacientů vedlo toto vyšetření ke změně terapeutického postupu u 20,5 %. Začleněním cílené biopsie prostaty MR / TRUS softwarovou fúzí do vyšetřovacího schématu, vede k vysokému zachytu KP a tím i ke snížení opakovaných biopsií. Na základě těchto výsledků byl sestaven diagnostický algoritmus, umožňující rychlý a efektivní postup u pacienta s podezřením na KP dle nejnovějších dostupných metod.

Abstract

Prostate cancer diagnostic algorithm

Aim: The aim of the study is to implement the latest scientific knowledge in the diagnosis of prostate cancer (PC). We focused on tumor markers, imaging methods, prostate biopsy methodology and we created a diagnostic algorithm based on a review of current literature in combination with our own experience.

Material and methods: The algorithm is divided into several branches, which have been individually subjected to clinical studies. Due to the low sensitivity and specificity of PSA, prostate health index (PHI) was added to the first line of patient stratification. 787 patients were primarily examined and these subsequently underwent radical prostatectomy. PHI levels were compared with definitive staging and grading. Cut-off values for PC detection and high-risk stratification, including locally advanced PC were determined. Next, 320 patients underwent prostate biopsy followed by radical prostatectomy. The cohort was further divided into two subgroups, patients with GS = 6 and patients with GS > 6. The ability of PHI to distinguish between insignificant and significant prostate cancer was evaluated. In a multicentric study with 395 patients, PHI with additional markers (tPSA, PSAD) and multiparametric magnetic resonance imaging of prostate (mpMRI) was assessed. In another study with 472 patients, the ability of PHI and other markers (tPSA, fPSA, fPSA / PSA ratio, [-2] proPSA / fPSA ratio) to predict the presence of significant PC, GS upgrading, extracapsular extension (pT3), and the presence of positive surgical margins was analyzed. Emphasis is placed primarily on performing mpMRI of the prostate before biopsy. Our attention was focused on PET / MRI with ⁶⁸Ga-PSMA-11. Our hospital is the only one in the whole Czech republic with access to this tracer. It was available for patients enrolled in a specific clinical trial treatment plan. 145 patients underwent ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MRI examination. This highly-specialized imaging study had its specific place in our diagnostic algorithm - it was indicated for patients diagnosed with high-risk prostate cancer as well as for patients, in whom prostate cancer was not histologically confirmed yet, but who were in the highest-risk marker group. The last step in the algorithm is a prostate biopsy. The most effective prostate biopsy is MRI / TRUS fusion software-based targeted biopsy of the prostate. Thus, 495 patients were examined. In the case of biopsy naïve men systematic biopsy was added to targeted biopsy for comprehensive histological verification.

Results: The Ph.D. thesis is a collection of commented articles published in peer-reviewed journals, including journals with IF. The presented studies are a part of multicentric trials and of our own cohorts as well. In the first stratification of the patient, a cut-off value was set for PHI > 40 as suspected from PC and PSA according to age-specific levels, a PHI value > 100 as suspected for high-risk and locally advanced PC. We based these values on the results of our study with 787 patients after radical prostatectomy.

In a study with 320 patients for radical prostatectomy, the results of PHI were statistically significant for distinguishing between the GS = 6 and GS > 6 groups compared to other parameters, both after prostate biopsy (P = 0.0005) and in definitive histology (P < 0.0001). The best area under the curve (AUC) was achieved for PHI (0.7496) in the subgroup according to the definitive GS. In a study with 395 men undergoing prostate biopsy, combined PHI and mpMRI significantly increased the accuracy of predicting significant PC (p = 0.007). A result from a multicentric study in 472 patients undergoing radical prostatectomy found that the addition of PHI to a baseline multivariate model significantly increased the accuracy of pathological GS prediction by 4 % (p = 0.015) and GS upgrading by 5 % (p = 0.025). 88 out of 145 patients examined with ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MRI were scheduled for radical prostatectomy, but only 60 (68 %) underwent the operation. This imaging study led to a change therapeutic approach in 18 patients (20.5 %). Pelvic lymphadenectomy was performed in 47 patients (78 %), lymph node metastases were histologically verified in two patients, ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MRI detected only one N+ patient. In the group of patients undergoing ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MRI before prostate biopsy, GS 6 was detected in 46 %, locally advanced PC in 33 % and metastatic PC in 25 %. In the group of patient undergoing MRI / TRUS fusion software-based targeted biopsy of the prostate, the detection of PC is high, 61.5 %, in biopsy naïve men 64.2 % and in re-biopsy 57.8 %.

Conclusion: The studies show that PHI can distinguish significant PC from insignificant, predict worse staging, upgrading in definitive GS and the presence of positive surgical margins after radical prostatectomy. The ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MRI is a good staging examination. In our cohort, this examination led to a change in the therapeutic strategy in 20.5 %. Incorporating a MRI / TRUS fusion software-based targeted biopsy of prostate into the examination scheme leads to a high detection of PC and thus to a reduction of repeated biopsies. Based on these results, a diagnostic algorithm was created, enabling a fast and effective procedure in a patient with suspected PC according to the latest available methods.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto dizertační práci psala samostatně, byly citovány všechny prameny, ze kterých jsem čerpala. Souhlasím s uložením elektronické verze mé práce v databázi UK LF Plzeň.

V Plzni

MUDr. Hana Sedláčková

Poděkování

Touto cestou bych chtěla poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Milanovi Horovi, Ph.D., MBA za odborné vedení, za poskytnutou příležitost se podílet na problematice tématu, za cenné připomínky a svatou trpělivost, se kterou mě vedl během mého doktorského studia.

Zvláštní poděkování patří MUDr. Olze Dolejšové, Ph.D, FEBU z Urologické kliniky FN Plzeň, prof. MUDr. Ondřejovi Topolčanovi, CSc. a prof. RNDr. Radku Kučerovy, Ph.D z Oddělení imunochemické diagnostiky FN Plzeň za pomoc, vstřícný přístup, dobré rady a možnost zapojení se do projektů.

Také bych chtěla poděkovat celému kolektivu Urologické kliniky, Kliniky zobrazovacích metod a Šiklova ústavu patologie FN Plzeň za spolupráci, pomoc a kolegiálnítu.

Poděkování patří mé rodině a mým nejbližším za podporu a trpělivost v průběhu celého postgraduálního studia.

Obsah

1 Úvod	5
2 Cíl práce.....	6
3 Epidemiologie a etiologie karcinomu prostaty	7
4 Histopatologie karcinomu prostaty.....	11
4.1 Histologické varianty karcinomu prostaty.....	11
4.2 Grading karcinomu prostaty	12
5 TNM klasifikace karcinomu prostaty.....	15
6 Diagnostika karcinomu prostaty	17
6.1 Laboratorní nádorové markery.....	17
6.1.1 Prostatický specifický antigen (PSA).....	17
6.1.2 Poměr volného a celkového PSA (%f/t PSA).....	18
6.1.3 PSA denzita (PSAD)	19
6.1.4 PSA doubling time (PSA-DT).....	19
6.1.5 PSA velocita (PSAV).....	19
6.1.6 Věkově specifické PSA.....	19
6.1.7 proPSA	19
6.1.8 Index zdravé prostaty (Prostate Health Index, PHI).....	20
6.1.7 Další markery karcinomu prostaty.....	21
6.2 Zobrazovací metody karcinomu prostaty	22
6.2.1 Ultrasonografické vyšetření prostaty	23
6.2.2 Magnetická rezonance prostaty.....	24
6.2.3 Hybridní zobrazovací metody u karcinomu prostaty	30
6.3 Histologická verifikace karcinomu prostaty – biopsie prostaty.....	34
6.3.1 Systematická biopsie prostaty	35
6.3.2 Cílená biopsie prostaty	37
7 Praktická část.....	42
7.1 Diagnostický algoritmus karcinomu prostaty – nástroj pro stratifikaci, staging a posouzení agresivity.....	42
7.2 Postup u pacienta v diagnostickém algoritmu	43
7.3 Algoritmus je založený na našich zkušenostech, výsledcích a znalostech	43
7.4 PHI v počáteční stratifikaci pacienta	44
7.4.1 The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate	45

7.4.2 PHI (Prostate Health Index) as a predictor of positive biopsy in prostate cancer ..	46
7.4.3. The predictive value of the prostate health index vs. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy.....	47
7.4.4. Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading	48
7.5. Zobrazovací metody na cestě za správným rozhodnutím o léčbě	48
7.6. Role biopsie prostaty při verifikaci karcinomu prostaty	51
8 Diskuze	54
9 Závěr	60
10 Seznam použité literatury	62
11 Publikace autora, které jsou podkladem dizertační práce	72
12 Seznam publikací autora v recenzovaných časopisech	73
13 Seznam knižních publikací autora.....	75
14 Publikovaná abstrakta prezentovaná na vědeckých konferencích	76
15 Přílohy	79
15.1 Prostate Cancer Diagnostic Algorithm as a „Road Map“	79
15.2 The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients with Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6.....	88
15.3 PHI as a predictor of positive biopsy in prostate cancer: Results from multicentric study	94
15.4 The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imagine of prostate cancer diagnosis in prostate biopsy.....	95
15.5 Preoperative prostate health index predicts adverse patalogy and Gleason score upgrading after radiál prostatectomy for prostate cancer.....	104

Seznam použitých zkratk

ADC – apparent diffusion coefficient, aparentní difuzní koeficient

AUC - area under the curve, plocha pod křivkou

BPH - benign prostatic hyperplasia, benigní hyperplazie prostaty

bpMR - biparametrická magnetická rezonance

CEUS – contrast enhanced ultrasound – kontrastní ultasonografie

CT – computed tomography, počítačová tomografie

DCE – dynamic contrast enhancement, dynamické kontrastní zobrazení

DWI – diffusion weighted imaging, difúzně vážené zobrazení

EAU - European Association of Urology, Evropská urologická asociace

FDG – fluorodeoxyglukóza

GS – Gleason score

HDI - Human development index, index lidského rozvoje

hK2 – human kallikrein 2, lidský žlázový kalikrein 2

ISUP - International Society for Urothology, Mezinárodní společnost pro uropatologii

LUTS – lower urinary tract symptoms , příznaky dolních močových cest

M – metastáza

MiPS - Mi(chigan)Prostate Score

MR/TRUS – fúze magnetické rezonance a transrektální ultrasonografie

MRS - magnetic resonance spectroscopy, spektroskopie

MUS - High resolution Micro-Utrasound

N – nodi, uzlina

PCA 3 – prostate cancer gene 3

PI-RADS – Prostate Imaging-Reporting and Data System

PRI-MUS prostate risk identification using micro-ultrasound

PSAD – denzita prostatického specifického antigenu

PSAT – denzita prostatického specifického antigenu pouze tranzitorní zóny prostaty

PSAV – velocita prostatického specifického antigenu

PSMA – prostatická specifický membránový antigen

T – tumor

T1WI – T1 vážené obrazy

T2WI – T2 vážené obrazy

tPSA – totální (celkový) prostatický specifický antigen

TRUS – transrektální ultrasonografie

Wb-MR – whole-body magnetic resonance, celotělová magnetická rezonance

1 Úvod

Diagnostika karcinomu prostaty (KP) je velmi diskutovaným tématem, už jen proto, že KP je jedním z nejčastějších maligních onemocnění u mužů. Představuje asi 15 % všech diagnostikovaných karcinomů. Toto onemocnění má nejvyšší incidenci ve vyspělých zemích, zatímco mortalita je nejčastější v zemích rozvojových. Rozdíly v incidenci celosvětově odrážejí především rozdíly v používání diagnostických testů. Je známo, že riziko karcinomu prostaty se zvyšuje s věkem a většina nově zjištěných případů je u mužů starších 65 let. Výjimku tvoří dědičná forma KP, která je spojena s nástupem onemocnění o 6 až 7 let dříve, ale není známo, že by se agresivita a klinický průběh lišily.

Karcinom prostaty je velice heterogenní malignita, zahrnuje jednotky klinicky nevýznamné, které pacienta neohrozí na životě, až po vysoce agresivní typ s rychlou progresí stavu. Na základě určení typu tumoru se odvíjí i terapeutický postup, od pouhého aktivního sledování, přes chirurgickou intervenci nebo radioterapii, po vysoce specializovanou onkologickou léčbu.

Přesná a včasná diagnostika karcinomu prostaty hraje klíčovou roli v rozhodnutí o terapeutické strategii. V současné době stojí diagnostika na třech pilířích: laboratorní vyšetřovací markery, zobrazovací metody a histologická verifikace tj. biopsie prostaty. Základním laboratorním parametrem je stanovení hladiny celkového prostatického specifického antigenu (PSA), jenž je užíván v klinické praxi od 80. let 20. století. Vzhledem k omezené senzitivě a specifitě PSA pro detenci KP byly nalezeny nové markery ke zlepšení diagnostiky jako je index zdravé prostaty (PHI), proPSA, vyšetřované ze séra, nebo prostate cancer gene 3 (PCA 3) stanovený z moči.

Velkou pozornost si zasloužily zobrazovací metody a to zejména multiparametrická magnetická rezonance (mpMR) se silou magnetického pole 3 Tesla, která je schopna provést kvalitní vyšetření prostaty bez endorektální cívky a identifikovat suspektní ložisko tumoru prostaty, tím zpřesnit histologickou verifikaci a minimalizovat počet odebraných vzorků při biopsii prostaty. Hybridní spojení pozitronové emisní tomografie s výpočetní tomografií nebo magnetickou rezonancí (PET / CT, PET / MR) umožní celotělový staging. V současné době jsou stále zkoumány nové radiotraccery, které mají schopnost se navázat pouze na nádorové buňky a tím přesně stanovit rozsah onemocnění.

2 Cíl práce

Diagnostika KP je předmětem mnoha studií a dynamicky se rozvíjejícím odvětvím uroonkologie, už jen pro to, že KP je onemocnění s vysokou incidencí. Cílem této práce je navrhnout standardizovaný postup, jak pacienta rychle, komplexně a přesně vyšetřit za pomoci nejmodernějších diagnostických metod. Stratifikovat pacienta do rizikových skupin je základním krokem pro provedení dalšího dovyšetření, aby byl správně určen rozsah onemocnění a následně vybrána léčebná strategie.

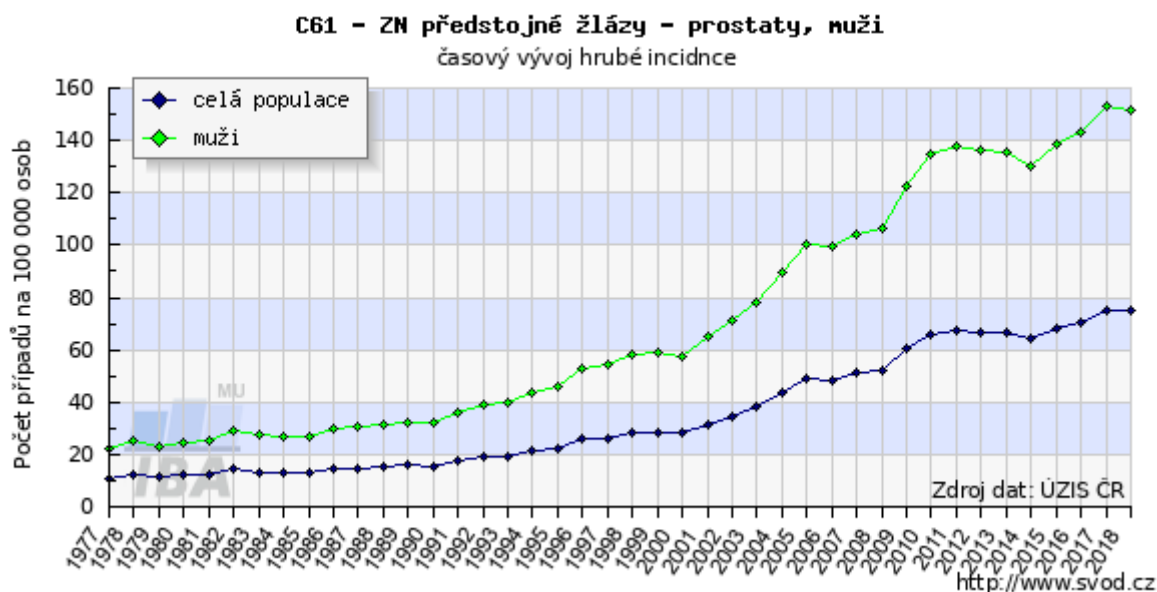
Hlavním cílem je implementace nejnovějších vědeckých poznatků ohledně laboratorních markerů, grafických metod a techniky provedení biopsie prostaty. Zejména začlenění PHI, jako standardního laboratorního parametru již v první stratifikaci pacienta, k zhodnocení jak agresivity onemocnění, tak jeho stadia. Další nedílnou součástí je grafické vyšetření. Především provedení 3 Tesla mpMRI u pacienta před biopsií prostaty, která dokáže zobrazit ložisko suspektní z karcinomu prostaty. Pak mohou být tyto snímky využity k přesnému cílení do podezřelého ložiska v průběhu biopsie prostaty, ale též k rozhodnutí o operabilitě nálezu a rozsahu operace (nervy šetřící vs. nešetřící výkon, pánevní lymfadenektomie). V indikaci pánevní lymfadenektomie je možné využití Brigantiho nomogramu predikce postižení uzlin z roku 2019 (je nutné znát cT kategorii, velikost ložiska dle MR, hladinu PSA, počet pozitivních vzorků a ISUP grade)¹. Zlatým standardem ve stagingu KP je provedení výpočetní tomografie (CT) plic, břicha a pánve a scintigrafie kostí. Nicméně v posledních letech se do popředí dostávají hybridní zobrazovací metody PET / CT a PET / MR s použitím cholinu. Dle nejnovějších klinických studií je nejpřesnější v zobrazení uzlinových, ale i vzdálených metastáz ligand prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) vázaný na Galium nebo Fluor (⁶⁸Ga-PSMA, ¹⁸F-PSMA). Toto vysoce specializované, nejnovější vyšetření bylo začleněno do prezentovaného diagnostického algoritmu u přísně indikované skupiny pacientů v předoperačním stagingu, dokonce již před histologickou verifikací KP, též díky klinické studii zahájené v naší nemocnici od ledna 2018.

Na základě všech výše zmíněných vyšetřovacích metod byl vytvořen diagnostický algoritmus jako mapa vedoucí od počáteční stratifikace pacienta ke konečnému rozhodnutí o léčbě.

3 Epidemiologie a etiologie karcinomu prostaty

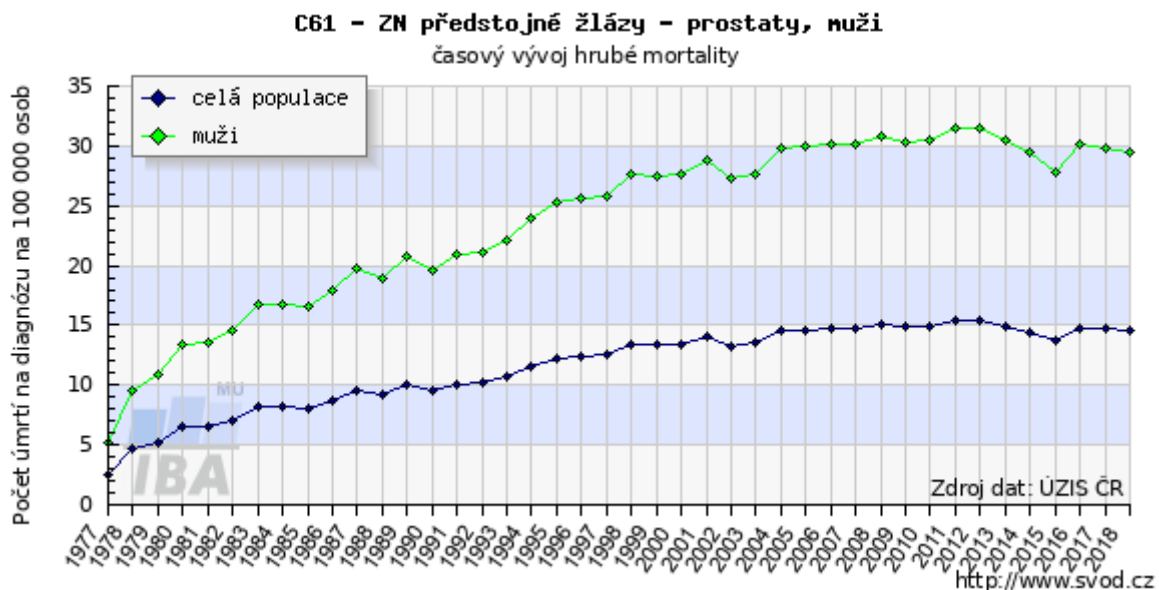
KP (C61) je nejčastějším maligním onemocněním u mužů. Podle Mezinárodní agentury pro výzkum nádorových onemocnění (The International Agency for Research on Cancer - IARC) bylo v roce 2020 na celém světě hlášeno 1 414 259 nových případů KP a 375 304 mužů zemřelo na KP². Incidence a mortalita KP souvisí s indexem lidského rozvoje (Human development index, HDI). Toto onemocnění je nejčastější v rozvinutých zemích, zatímco jeho úmrtnost je nejvyšší v zemích s nízkým HDI³.

V České republice byla v roce 2018 incidence 151,77 na 100 000 mužů, což představovalo 7938 nových případů a zemřelo 1540 mužů, z toho vyplývá, že mortalita je 29,44 na 100 000 mužů. Ve srovnání incidence s ostatními zeměmi světa je Česká republika na 31. místě⁴. Podrobný přehled incidence a mortality shrnují obrázky 1 - 4. Regionální přehled incidence v krajích České republiky zobrazuje obrázek 5. Riziko KP se zvyšuje s věkem. Většina případů KP je diagnostikována u mužů starších 65 let⁵.



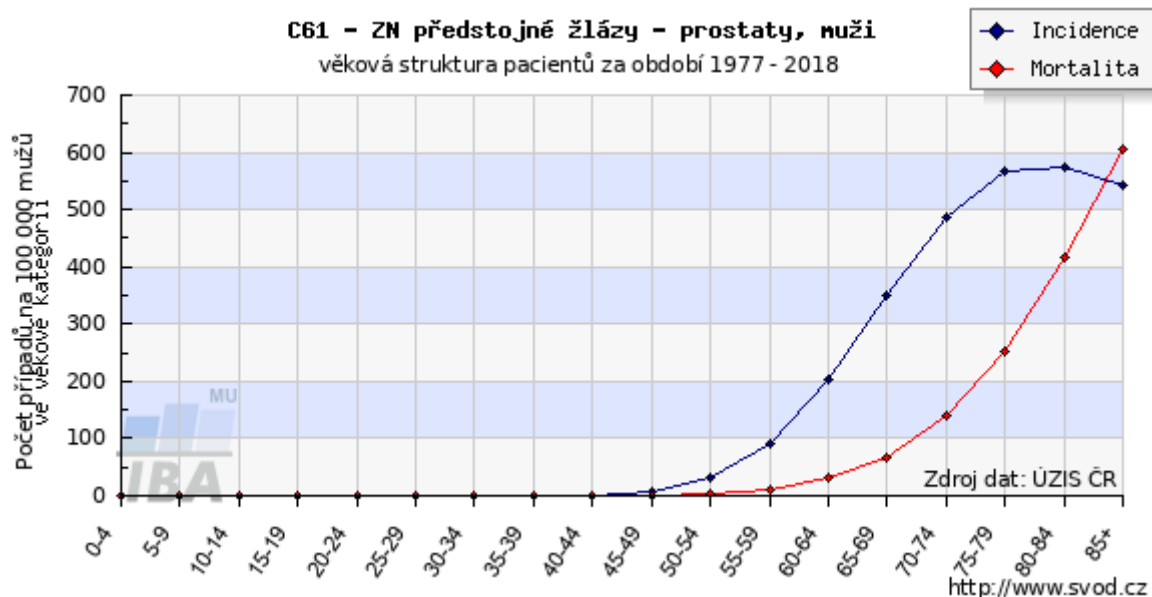
Obrázek 1 - Incidence karcinomu prostaty v České republice

(Zdroj *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. Dostupné na <http://www.svod.cz>)



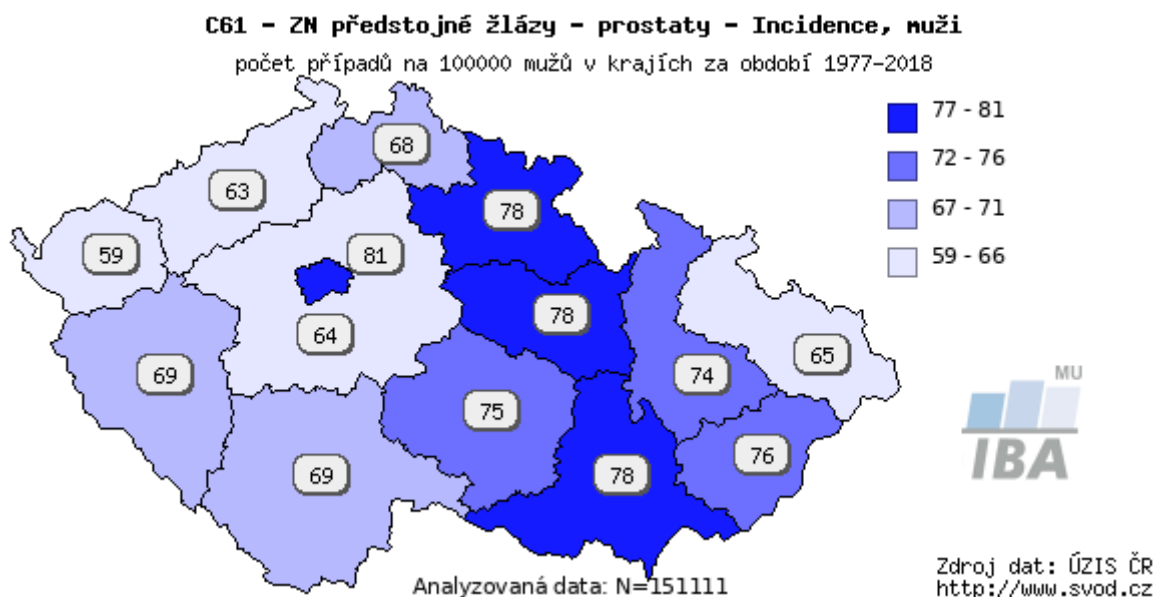
Obrázek 2 - Mortalita na karcinom prostaty v České republice

(Zdroj *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. Dostupné na <http://www.svod.cz>)



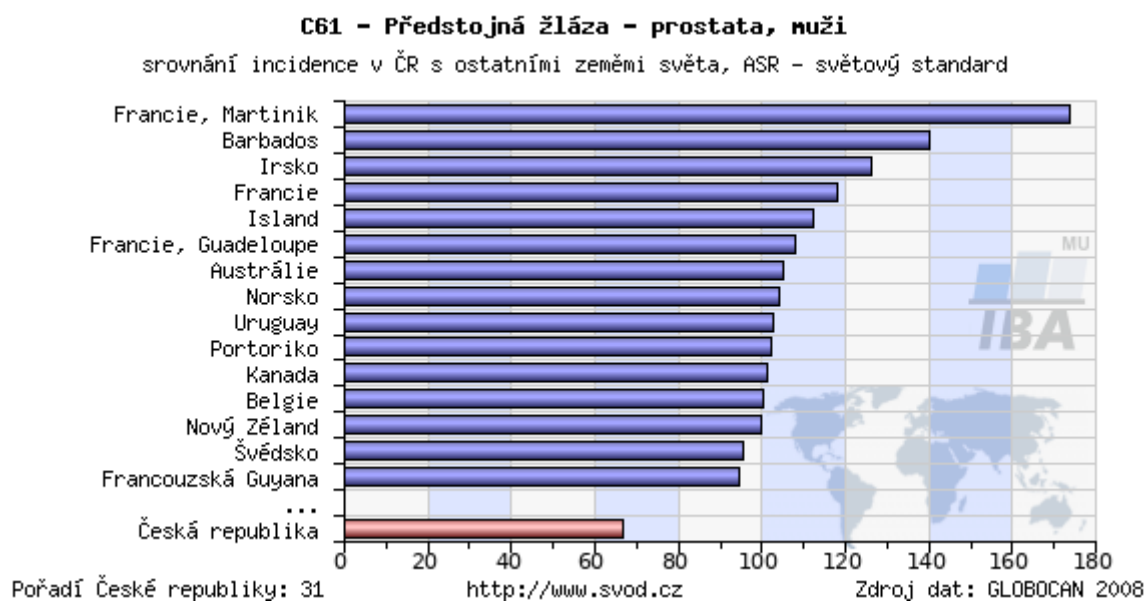
Obrázek 3 - Porovnání incidence a mortality ohledně věkového zastoupení pacientů s karcinomem prostaty

(Zdroj *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*, Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. Dostupné na <http://www.svod.cz>)



Obrázek 4 - Regionální přehled incidence karcinomu prostaty v krajích České republiky

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



Obrázek 5 - Česká republika je na 31. místě v incidenci karcinomu prostaty v porovnání ostatními zeměmi světa

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

Vyšší riziko KP je spojeno s pozitivní rodinnou anamnézou a také jsou pozorovány výrazné rasové rozdíly, což naznačuje genetickou predispozici. Dědičná forma KP je spojena s nástupem onemocnění o šest až sedm let dříve, ale nezdá se, že by se agresivita onemocnění a klinický průběh lišily jinými způsoby. Dále je důležité zmínit význam genetických mutací spojených s hereditárním KP, jedná se především o mutaci v genech BRCA1 a BRCA2. Tato mutace je spojena s agresivním KP, často diagnostikovaným již v metastatickém stadiu. S ohledem na rasu je nejvyšší riziko u Afroameričanů v USA a na karibských ostrovech, naopak nejnižší incidence na světě je v Japonsku a v Číně⁶.

4 Histopatologie karcinomu prostaty

KP je vysoce heterogenní onemocnění, od klinicky nevýznamného, který vyžaduje pouze aktivní sledování, až po vysoce agresivní typ nádoru rezistentní na kastraci, který vyžaduje rychlý a radikální postup. Vyšetření vzorku tkáně prostaty je zásadní pro stanovení diagnózy KP. V současné době je základem mikroskopické vyšetření s barvením hematoxylinem a eosinem.

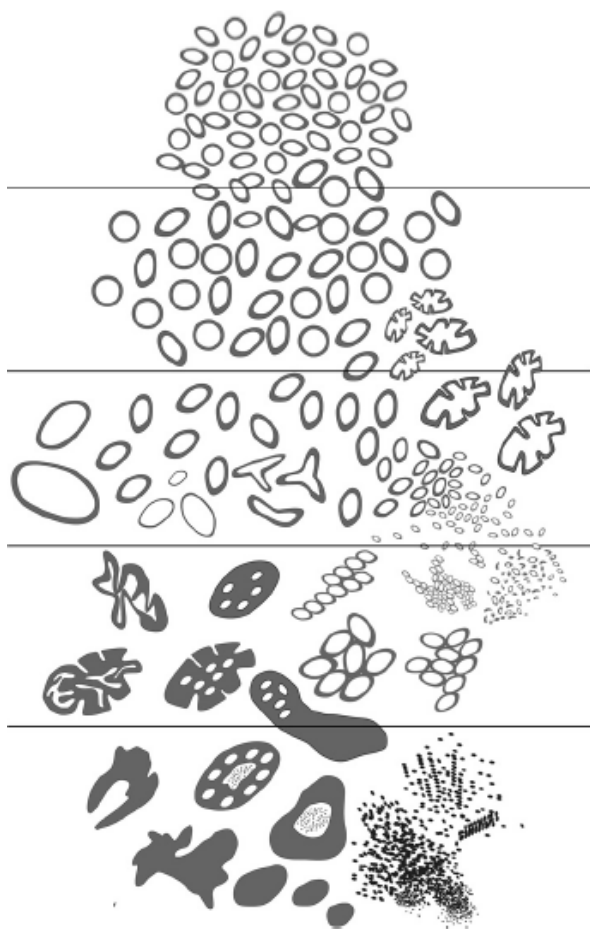
4.1 Histologické varianty karcinomu prostaty

Zhoubný novotvar prostaty je v drtivé většině epiteliálního původu, jedná se tedy o karcinom. Jsou popisovány i vzácné maligní novotvary, jako jsou sarkomy nebo lymfomy. Typický je acinární adenokarcinom prostaty, který má své histopatologické varianty. Rozlišení těchto variant má dopad, jak prognostický, je známkou správné znalosti morfologie KP patologem, tak terapeutický, jako indikátor odpovědi na léčbu. Mezi varianty acinárního adenokarcinomu prostaty řadíme atrofickou, pseudohyperplastickou, onkocytární, acinózní variantu, tzn. „foamy“ variantu a karcinom z buněk tvaru pečetního prstenu (signet ring). Diagnostika atrofické, pseudohyperplastické a „foamy“ varianty je velice svízelná. Často je zprvu hodnocen vzorek tkáně jako benigní. Mucinózní varianta acinárního adenokarcinomu prostaty může mít horší prognózu než obvyklý acinární adenokarcinom. Varianta karcinomu buněk tvaru pečetního prstenu (signet ring) je vzácná a měla by být podle Gleason grade hodnocena jako high-grade pattern 5 a je proto spojena se špatnou odpovědí na léčbu, reakce na androgen deprivační terapii je minimální a průměrné přežití pacientů je 28 měsíců.

Druhou skupinu KP tvoří non-acinární KP, které zaujímají okolo 5-10 % všech KP a řadíme zde sarkomatoidní karcinom, duktální adenokarcinom, uroteliální, skvamozní, bazocelulární a malobuněčný karcinom. Sarkomatoidní karcinom prostaty (karcinosarkom) je vzácný, v literatuře bylo popsáno pouze přibližně 100 případů. Tento typ karcinomu je spojen se špatnou prognózou, střední doba přežití je udávána 3 roky, chová se agresivně s tvorbou metastáz mimo jiné i do kůže, pobříšnice a nadledvin. Duktální adenokarcinom (papilární duktální, endometriální) je běžná histologická varianta KP, tvoří 3,2 % všech KP a to ve formě čistě duktální a nebo smíšeného duktálně-acinárního KP. Často je diagnostikován jako pokročilý, s kostními metastázami a stovkovými až tisícovými hodnotami PSA. Je popisováno, že duktální adenokarcinom má sklon metastazovat do varlat, penisu a plic. Skvamozní KP je vzácný, incidence je udávána < 1 % všech KP. Zajímavostí je, že nezvyšuje hladinu PSA. Malobuněčný karcinom je vzácný, ale extrémně agresivní, který se často projeví jako diseminované onemocnění. Mezi charakteristické rysy patří vyšší procento mužů, kteří nemají elevaci PSA, navzdory pokročilému stadiu onemocnění. Malobuněčný KP má sklon k rychlé diseminaci onemocnění včetně tvorby viscerálních metastáz, nedostatečnou odpovědí na kastrovační terapii a krátkou dobou přežití.⁷

4.2 Grading karcinomu prostaty

K určení stupně diferenciacie nádorových buněk se užívá Gleason Grading systém, tak zvané Gleason skóre (GS), které slouží k určení agresivity KP. Tento systém je pojmenován podle patologa Dr. Donalda F. Gleasona, který jej v 60. letech 20. století popsal. Buňky jsou klasifikovány na stupnici od jedné do pěti, přičemž buňky prvního stupně se podobají normální tkáni prostaty, jsou dobře diferencované, zatímco buňky pátého stupně jsou hodnoceny jako high-grade, špatně diferencované. Architektonika nádorových buněk je zobrazena na obrázku č. 6. Pro vyslovení diagnózy KP jsou buňky hodnoceny od stupně diferenciacie 3 až 5. Vždy jsou hodnocena dvě různá místa ze vzorků po biopsii prostaty a součet dvou nejvyšších (nejobjemnějších) zastoupených stupňů diferenciacie buněk vytváří GS. Pokud je přítomen jeden vzorek, pak je nutné ho zdvojnásobit, abychom dostali GS. V případě zachycení tří stupňů diferenciacie buněk je GS vypočteno z nejrozsáhlejšího gradu a nejvyššího gradu bez ohledu na jeho rozsah. To znamená, že přiřazené GS se bude pohybovat od 6 do 10, kde 6 znamená low grade KP, 7 je intermediate grade KP a 8 a výše high grade KP. Low grade KP roste pomaleji a je méně pravděpodobné jeho vzdálené šíření oproti high grade KP.



Obrázek 6 - Gleason grade systém karcinomu prostaty (*Adaptováno podle The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours, Humphrey, Peter A. et al., European Urology, Volume 70, Issue 1, 106 – 119*)

V roce 2014 byla provedena poslední revize Gleason Grading systému Mezinárodní společnosti urologické patologie (International Society of Urological Pathology – ISUP), kde došlo k nové klasifikaci, která slouží k přesnější stratifikaci KP. Klasifikace zjednodušila počet kategorií do skupin 1 až 5, kde nejnižší stupeň je 1, ne 6 jako u GS. Nový systém klasifikace se nazývá Grade group a může být současně použit s původním Gleason systémem, poté definitivní patologický popis KP může vypadat jako Gleason skóre 3+3=6, Grade group 1. Tabulka 1 znázorňuje patologickou klasifikaci KP. Tento nový systém klasifikační terminologie byl rovněž přijat Světovou zdravotnickou organizací pro vydání Patologie a genetiky: Nádory močového systému a mužských pohlavních orgánů z roku 2016.

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

Tabulka 1 - Systém klasifikace (skupina) Mezinárodní společnosti pro urologickou patologii 2014 (převzato 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.*)

5 TNM klasifikace karcinomu prostaty

Slouží k popisu anatomického rozsahu daného onemocnění, které se určuje pomocí třech ukazatelů: T (tumor) jako rozsah primárního nádoru, N (nodi) jako přítomnost/nepřítomnost a rozsah metastáz do regionálních mízních uzlin a M (metastázy) jako přítomnost/nepřítomnost vzdálených metastáz. TNM klasifikace je určována buď jako klinická (c) na základně klinických vyšetření, jak fyzikálních, tak zobrazovacích a patologická (p) založena na histopatologickém hodnocení tkáně definitivního preparátu, jedná se o hodnocení KP po radikální prostatektomi. Klinická klasifikace tumoru je založena pouze na nálezu per rektum vyšetření, ač zobrazovací metody, zejména magnetická rezonance prostaty se v diagnostice dostávají do popředí, tak tyto nálezy nejsou v klasifikaci tumoru brány v úvahu. Na základě TNM klasifikace, buď klinického a/nebo patologického je odvozeno stádium onemocnění. Klasifikační příručka je pravidelně vydávána Unií pro mezinárodní kontrolu zhoubných novotvarů (The Union for International Cancer Control – UICC). V České republice je aktuálně používáno 8. vydání TNM klasifikace zhoubných nádorů (TNM-8), které vešlo v účinnost od 1. ledna 2018. Tabulka 2 přesně definuje klinickou TNM klasifikaci KP. KP ještě můžeme rozdělit do rizikových skupin pro biochemickou recidivu lokalizovaného lokálně pokročilého KP, znázorněno v tabulce 3

T primární tumor (založeno pouze na per rektum vyšetření)
TX Primární nádor nelze posoudit
T0 Žádný důkaz pro primární nádor
T1 Klinicky nezjistitelný nádor, není hmatný
<i>T1a náhodně histologicky verifikovaný nádor při resekci v 5% nebo méně</i>
<i>T1b náhodně histologicky verifikovaný nádor při resekci ve více než 5%</i>
<i>T1c nádor identifikovaný biopsií prostaty, která byla provedena pro elevaci PSA</i>
T2 Nádor, který je hmatatelný a omezený na prostatu
<i>T2a nádor postihuje polovinu jednoho laloku nebo méně</i>
<i>T2b nádor postihuje více než polovinu jednoho laloku, ale ne oba laloky</i>
<i>T2c nádor postihuje oba laloky</i>
T3 Nádor prochází prostatickou kapsulou
<i>T3a extrakapsulární extenze, jedno nebo oboustranná</i>
<i>T3b nádor prorůstá do semenného vaku/ů</i>
T4 Nádor je fixován nebo prorůstá do ostatních orgánů : 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
<i>M1a metastázy do neregionálních lymfatických uzlin</i>
<i>M1b kostní metastázy</i>
<i>M1c metastázy do ostatních oblastí</i>

Tabulka 2 - Klinická TNM klasifikace karcinomu prostaty

Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10ng/ml	PSA 10 - 20ng/ml	PSA > 20ng/ml	jakékoliv PSA
a GS < 7 (ISUP grade 1)	GS 7 (ISUP grade 2/3)	GS > 7 (ISUP grade 4/5)	jakékoliv GS (ISUP grade)
a cT1- 2a	cT2b	cT2c	cT3-4 nebo cN1
Lokalizované onemocnění			Lokálně pokročilé onemocnění

Tabulka 3 - Rozdělení karcinomu prostaty dle rizikivosti k biochemické recidivě
(Převzato z guideline EAU 2021⁶)

6 Diagnostika karcinomu prostaty

Každé vyšetření pacienta je zahájeno anamnézou. Klademe důraz na rodinnou anamnézu a to zejména výskyt KP u přímých příbuzných – otce, dědečka, bratra. V osobní anamnéze pátráme po mikčních obtížích ve smyslu příznaků dolních močových cest (LUTS – Lower urinary tract symptoms), kam jsou zařazeny jímací symptomy (polakisurie, nykturie, urgence, inkontinence moči) symptomy mikční (slabý a přerušovaný proud moči, rozstřkování moči, retardace startu mikce, terminální driblink) a postmikční symptomy (pocit neúplného vyprázdnění, postmikční driblink). Ovšem tyto příznaky nejsou pro KP jasně typické a velké množství pacientů je bezpříznakových. Celkové příznaky ve smyslu hubnutí, anemie, skeletální bolesti jsou spjatý již s generalizací onemocnění.

Klinické vyšetření prostaty spočívá ve vyšetření per rektum, kde hodnotíme velikost prostaty, její ohrazení, elasticitu, pohyblivost vůči rektu a zejména pátráme po hmatném ložisku karcinomu prostaty, pro které je typická tuhá, hrbolatá rezistence. Pomocí vyšetření per rektum palpujeme pouze dorzální část prostaty a to zejména periferní zónu. Jedná se o lokalitu, kde se karcinom prostaty vyskytuje nejčastěji.

V diagnostice KP hrají velkou roli laboratorní nádorové markery, zejména PSA, nicméně vzhledem k jeho nízké senzitivitě i specifitě se dostávají do popředí nové biomarkery, například PHI. V poslední době získávají na popularitě zobrazovací metody. Provedení magnetické rezonance prostaty nám poskytuje informace jak o anatomii prostaty a okolních orgánů, tak dokáže detekovat ložisko podezřelé z karcinomu prostaty. V celotělovém stagingu je zaměřena pozornost zvláště na hybridní zobrazovací metody PET / CT a PET / MR. Obzvláště jsou předmětem klinických studií nové radiotracer, které si kladou za úkol najít ideální radiofarmaku, které bude vychytávané jen v buňkách KP. Diagnostika KP je proto velice dynamicky se rozvíjející odvětví s řadou nových slibných postupů.

6.1 Laboratorní nádorové markery

6.1.1 Prostatický specifický antigen (PSA)

Prostatický specifický antigen, také známý jako lidský kallikrein 3, patří do rodiny proteáz nazývaných jako kallikreiny kódované skupinou genů na 19q13 chromozomu. PSA je serinová protéza skládající se z 237 aminokyselin a je produkována duktálním a acinárním epitelem prostaty. PSA je hlavním proteinem v ejakulátu, štěpí seminogelinu a fibronektin a tím zkapalňuje seminální tekutinu, čímž umožňuje pohyb spermií. Je vylučován do prostatických kanálků jako neaktivní proenzym proPSA. V plazmě se váže na alfa-1-antichymotrypsin a alfa-2-makroglobulin, zbytek se vyskytuje ve volné formě. V séru můžeme detekovat PSA celkové, volné PSA a vázané na alfa-1-antichymotrypsin. PSA vázaný na alfa-2-makroglobulin nelze imunochemickými metodami detekovat, jelikož molekula PSA je kompletně uzavřená v této bílkovině. PSA byl poprvé objeven Harou a kol. v roce

1969, ale v klinické praxi se začal využívat začátkem 80. let 20. století.^{8,9} Prostatický specifický antigen je specifický pro tkáň prostaty, ale ne nádorově specifický. PSA je produkován i některými typy nádoru prsu, ale je také produkován zdravou tkání prostaty a jeho hladiny mohou být též zvýšené při benigní hyperplazii prostaty, při akutní i chronické prostatitidě nebo po ejakulaci a cystoskopii.

Stanovení hladiny celkového PSA je považováno za standardní vyšetření při diagnostice KP. Při vstupu do klinické praxe se významně zvýšil záchyt KP. Stanovení cut-off hladin je velice svízelné a nepřesné, ale obecně považujeme hladiny nad 4ng/ml za suspektní. Za tak zvanou šedou zónu jsou pokládány hladiny - v rozmezí 4-10ng/ml. Navzdory nízké hladině PSA mohou být i tito muži ohroženi KP, jak indolentním, tak signifikantním. Tabulka 4 zobrazuje procentuální riziko výskytu KP všeobecně a signifikantního KP.

Hladina PSA (ng/ml)	Riziko KP (%)	Riziko KP ISUP grade \geq 2 (%)
0.0– 0.5	6.6	0.8
0.6 – 1.0	10.1	1.0.
1.1 – 2.0	17.0	2.0
2.1 – 3.0	23.9	4.6
3.1 - 4.0	26.9	6.7

Tabulka 4 - Riziko karcinomu prostaty identifikované systematickou biopsií prostaty ve vztahu k hladinám PSA (Převzato z guideline EAU 2021)⁶

Senzitivita a specificita PSA pro detekci KP se pohybuje okolo 68-80 %, respektive 49-90 %¹⁰⁻¹². Snahy o zlepšení senzitivity a specificity PSA vedly k použití dalších markerů odvozených od PSA, řadíme sem věkově specifické PSA, poměr volného a celkového PSA, PSA denzitu a PSA velocitu.

PSA se také široce používá k monitorování odpovědi na terapii, je nejcitlivější a nejspolehlivější při detekci reziduálního tumoru, možné recidivy nebo progresse onemocnění po léčbě, bez ohledu na způsob léčby.

6.1.2 Poměr volného a celkového PSA (%f/t PSA)

Měření volného PSA se uplatňuje k odlišení mezi KP a benigní hyperplázií prostaty (BPH) při hladinách celkového PSA 4-10ng/ml. Poměr volného a celkového PSA nemá žádné klinické využití, pokud je celkového PSA >10ng/ml a při sledování onemocnění KP. Fyziologická hladina volné frakce PSA byla stanovena na více než 25 %, kde senzitivita dosahuje 95 % při hladinách celkového PSA 4-10ng/ml. Hodnota poměru f/t PSA je ovlivněna velikostí prostaty, u prostat objemu 75ccm a vyšší ztrácí význam v detekci KP.^{13,14} Stanovení poměru f/t PSA zvyšuje specificitu PSA vyšetření k detekci KP a snižuje počet zbytečně provedených biopsií prostaty u pacientů s hladinami PSA 4-10ng/ml a negativním per rektum vyšetřením.

6.1.3 PSA denzita (PSAD)

Jedná se o hodnotu celkového PSA v ng/ml k objemu prostaty v ml měřeném transrektální ultrasonografií (TRUS) nebo nověji mpMR. Hranice PSAD je dle několika prací rozdílná a to od 0,10 – 0,20 ng/ml/ml.^{15,16} Nicméně specifická a senzitivita tohoto testu je nízká, proto byla zkoumána ještě PSA denzita pouze tranzitorní zóny prostaty (PSAT), která se vypočte jako PSA/objem tranzitorní zóny prostaty.¹⁷

6.1.4 PSA doubling time (PSA-DT)

Jedná se o čas, za který se zdvojnásobí původní hodnota PSA uváděný v časových jednotkách (dny, týdny, měsíce nebo roky). PSA-DT má hlavně prognostickou roli při léčbě KP. Je známo, že při biochemické recidivě KP se buňky množí exponenciálně, takže PSA-DT má významnou roli ve stanovení prognózy pacientů. Zatímco v diagnostice omezené použití. Hodnota PSA-DT je nezávislá na hodnotě původního PSA^{18–20}.

6.1.5 PSA velocita (PSAV)

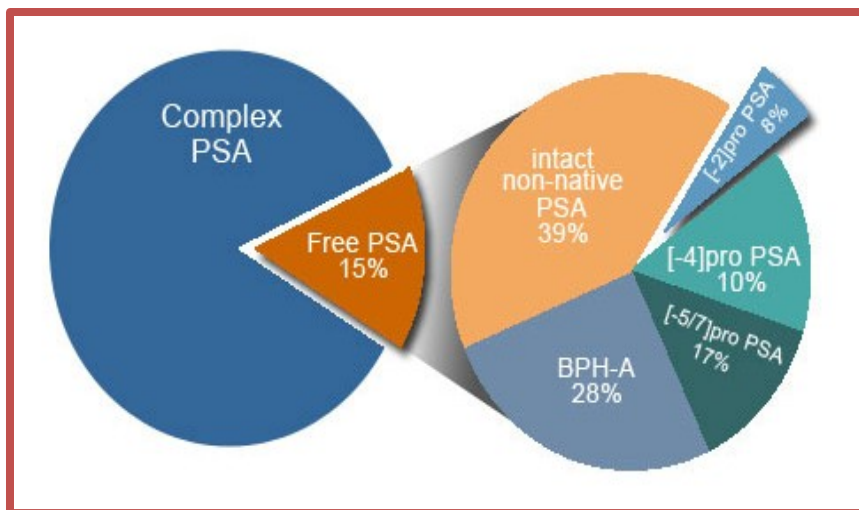
PSAV je absolutní roční nárůst sérové hladiny PSA (ng/ml/rok). Výpočet vyžaduje tři po sobě jdoucí stanovení hladin PSA během 1,5 až 2 let, vypočte se tedy jako $((PSA_2 - PSA_1) + (PSA_3 - PSA_2) / \text{čas}_2)$. Senzitivita 72 % a specifická 90 % je udávána pro hodnotu PSAV 0,75ng/ml/rok.²¹ Stanovení PSAV má největší význam u pacientů s normální nebo postupně stoupající hladinou PSA.

6.1.6 Věkově specifické PSA

Mnoho studií poukázalo na souvislost hladin PSA s věkem pacienta. Celkový nárůst PSA byl stanoven na 3,2 % za rok, to je 0,04 ng/ml/rok. Rozmezí PSA bylo navrženo u věkové skupiny pacientů 40-49 let na 0 – 2,5 ng/ml, u pacientů 50-59 let na 0 – 3,5 ng/ml, 0 – 4,5 ng/ml u věkové skupiny mužů 60-69 let a 0 – 6,5 ng/ml u pacientů mezi 70 a 79 lety.²² Standardně jsou tyto hodnoty uváděny většinou laboratoří.

6.1.7 proPSA

ProPSA je jedna z forem volného PSA, která se v séru nachází v několika izoformách, ty jsou nazývány podle počtu aminokyselin v peptidové sekvenci. Jedná se o izoformy [-2]proPSA, [-4]proPSA, [-5]proPSA a [-7]proPSA. Přičemž nejzajímavější pro KP je [-2]proPSA, které se predominantně vyskytuje v periferní zóně prostaty, kde je detekováno nejvíce KP. Zatímco v tranzitorní zóně prostaty, která je spojována s BPH je [-2]proPSA prakticky neměřitelné.²³ Jednotlivé formy PSA zobrazuje obrázek 7. Klinické studie odhalily, že proPSA významně zvyšuje specifitu KP zejména v rozmezí PSA 2-4ng/ml. proPSA tedy představuje více nádorově specifickou formu PSA, která lépe rozliší KP od BPH²⁴.



Obrázek 7 - Jednotlivé formy PSA (převzato Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. Keio J Med. 2003;52(2):86–91.)

6.1.8 Index zdravé prostaty (Prostate Health Index, PHI)

Nadále byly hledány jiné nádorové markery, které by zvýšily senzitivitu a specifitu PSA a zatím jako nejlépe hodnocené se do popředí řadí kombinace markerů, které společně vytvářejí panel, kde se senzitivity a specifity jednotlivých složek násobí. Výše zmíněné formy PSA byly základem pro vytvoření indexu zdravé prostaty (PHI). Výpočet PHI je stanoven z [-2]proPSA, fPSA a tPSA vzorcem $([-2]proPSA/fPSA) \cdot \sqrt{tPSA}$. Catalona a kol. publikovali v roce 2011 první multicentrickou studii, kde hodnotí efekt PHI v detekci KP. PHI prokázal větší specifitu ve srovnání s ostatními markery. Při dané 95 % senzitivě byla specifita PHI 16 %, zatímco pro [-2]proPSA 7,6 %, 6,5 % u tPSA a 3,5 % pro fPSA. Tabulka 5 zobrazuje senzitivity a specifity pro hodnoty PHI. Též AUC pro detekci KP byla signifikantně vyšší pro PHI než [-2]proPSA, tPSA a fPSA. PHI měl také významný vztah s GS verifikovaným při biopsii prostaty²⁵. Řada dalších studií zkoumala efekt PHI v diagnostice KP a souhrnně lze tedy říci, že PHI vede ke zvýšení detekce KP, riziko KP se přímo úměrně zvyšuje se zvyšujícími se hodnotami PHI. Též se zvyšujícím se GS se zvyšuje hladina PHI, což vede k detekci zejména signifikantního KP a tím pádem PHI koreluje s agresivitou karcinomu prostaty a může být užitečný ke snížení počtu zbytečných biopsií. Další studie poukazují také na vyšší hodnoty PHI u pacientů s lokálně pokročilým KP léčených radikální prostatektomií, z toho vyplývá, že PHI může též předurčit klinické stadium KP. V neposlední řadě je jistou výhodou nezávislost hladin PHI na objemu prostaty a věku pacienta^{25–29}. PHI test je dostupný od firmy Beckman Coulter od roku 2010 a od roku 2017 je toto vyšetření hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. Byly stanoveny cut-off hodnoty PHI, kde hodnota <30 je považována za benigní, hodnota >40 suspektní pro KP a hladiny mezi 30 – 40 jako tak zvaná šedá zóna^{24,26,30,31}.

% senzitivita	PHI cutoff	% specificita
99	17.2	5.2
98	18.4	8.4
95	21.3	16.0
90	24.1	26.2
89.1	25.0	29.4
85	27.2	39.0
80	29.3	45.2
75	31.1	52.6
70	33.4	60.0
65	35.0	65.2
60	37.95	70.3
55	39.1	74.2
50	42.2	79.0
45	44.3	82.7
40	46.7	85.7
35	49.3	87.4
30	52.6	90.7
25	55.9	91.8
20	61.9	93.7
15	67.6	95.2
10	78.1	97.6
5	104.2	100

Tabulka 5 - Senzitivita a specificita pro karcinom prostaty s využitím různých mezních hodnot PHI u mužů s negativním per rektum vyšetřením (*Upraveno podle Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, Slawin KM, Marks LS, Loeb S, Broyles DL, Shin SS, Cruz AB, Chan DW, Sokoll LJ, Roberts WL, van Schaik RH, Mizrahi IA. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol. 2011 May;185(5):1650-5. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.032. Epub 2011 Mar 17. Erratum in: J Urol. 2011 Jul;186(1):354. PMID: 21419439; PMCID: PMC3140702*)

6.1.7 Další markery karcinomu prostaty

Dalším testem kombinujícím, izoformy PSA vyšetřovaných ze séra je skóre čtyř kalikreinů – **4K skóre test**. Měří volné, intaktní, celkové PSA a kalikrein-like peptidázu 2 (hK2) kombinované s klinickým vyšetřením per rektum a věkem. Cílem vyšetření je snížit počet zbytečných biopsií prostaty. Stejně jako PHI zlepšuje predikci signifikantního KP zejména u mužů s hladinou PSA mezi 2-10 ng/ml.^{32,33}

Prostate cancer gene 3 (PCA3) je biomarker detekovatelný v močovém sedimentu po masáži prostaty per rektum, Jedná se o prostatickou specifickou nekódující microRNA. Komerčně dostupný test se nazývá Progenza®. V současné době je hlavní indikací testu Progenza® rozhodnutí o nutnosti opakování biopsie prostaty po předchozím negativním výsledku.^{34,35} PCA3 detekoval více KP, ale pro detekci klinicky signifikantního onemocnění, definovaného jako ISUP grade >2 se PHI ukázalo jako lepší³⁶.

Dalším biomarkerem izolovaným z moči je SelectMDX™ test, je podobně založen na izolaci HOXC6 a DLX1 mRNA. Poskytuje odhad rizika přítomnosti KP v biopsii, ale též přítomnost vysoce rizikového KP ³⁷.

Další biomarkery jsou podrobovány klinickým studiím, mezi něž řadíme například Mi(chigan)Prostate Score (MiPS), který se skládá z detekce fúzního genu TMPRSS2-ERG v moči, exprese PCA3 a hladiny PSA v séru nebo ExoDx Prostate IntelliScore test, který se skládá z exprese PCA3, TMPRSS2:ERG a SPDEF a mezi nimi vypočítaného algoritmu. Oba testy slouží k predikci KP a to zejména high-grade lézí (GS≥7)^{38,39}.

Prognostické tkáňové markery (Oncotype®, Prolaris®, ProMark™) jsou užívány spíše ve Spojených státech, většímu rozšíření brání vysoká cena. Slouží k predikci biochemické recidivy a metastatického postižení po radikální prostatektomii^{19,40}. Přehledný souhrn těchto markerů je v tabulce 6.

Název testu	Vyšetřovaný vzorek	Detekce
Progenesa®	Moč po masáži prostaty	lncRNA PCA3
Select MDX™	Moč po masáži prostaty	mRNA HOXC6, DLX1
PHI	Sérum	tPSA, fPSA, [-2]proPSA
4Kskore Test	Sérum	tPSA, fPSA, intaktníPSA, hK2
ConfirmMDX	Vzorek benigní tkáně prostaty	hladina methylace promotorových oblastí tří genů (methylovaný APC, RASSF1 a GSTP1)

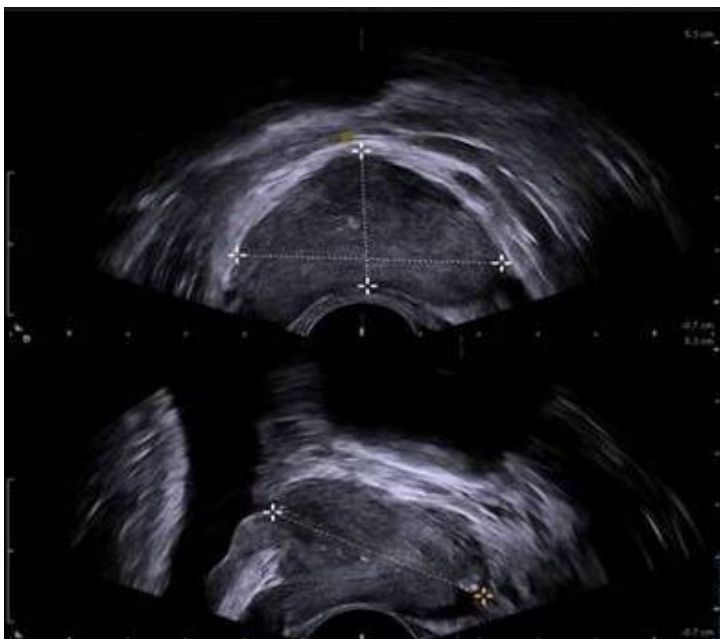
Tabulka 6 - Přehled doplňujících markerů ve zpřesnění diagnostiky karcinomu prostaty (upraveno podle EAU Guidelines ⁶)

6.2 Zobrazovací metody karcinomu prostaty

Zobrazení prostaty, jak ložiska KP přímo v prostatě, tak jeho šíření do lymfatických uzlin i vzdálených orgánů je v radiologii stěžejním úkolem. Základním zobrazovacím vyšetřením je ultrasonografie zejména transrektálním přístupem k zjištění velikosti prostaty. Ložisko KP je sonograficky limitovaně zobrazitelné. Konvenčním zobrazením pro šíření do lymfatických uzlin a k detekci vzdálených metastáz je kontrastní CT. A však senzitivita i specifita, zejména pro detekci uzlinových metastáz, které jsou jako suspektní považovány jen dle velikosti, je nízká a nedostatečná zvláště v moderní medicíně 21. století. Stejně tak scintigrafie skeletu s ^{99m}Tc MDP jako základní a dobře dostupná metoda v diagnostice kostních metastáz má svou limitaci. Diagnostický výsledek je významně ovlivněn hladinou PSA, klinickým stádiem a stupněm diferenciacie nádoru. Udávaná senzitivita je 59 % a specifita je 75 % na úrovni léze⁴¹. V přesném stagingu selhávají metody zobrazení, které jsou obvyklé u jiných nádorů a tak vlastní staging onemocnění je pro zobrazení velice nesnadný. Využití hybridních zobrazovacích metod PET / CT a PET / MR s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (FDG), které má dobrou detekci u ostatních maligních onemocnění, u KP nefunguje. Často je tedy nutné využívat metody odlišující se od konvenčního zobrazování většiny nádorů.

6.2.1 Ultrasonografické vyšetření prostaty

Za standardní vyšetření, v současnosti používané prakticky pouze při biopsii prostaty, je transrektální ultrasonografie (TRUS), která má ovšem při detekci KP velice omezené možnosti. Prvně byla transrektální sonografie provedena v roce 1975, od té doby je to dobře dostupná, rychlá metoda využívaná též k zjištění objemu prostaty. Standardně se používá biplanární sonda, která zobrazí prostatu v rovině podélné a příčné. Snímek TRUS prostaty na obrázku 8. Ložiska KP jsou většinou zobrazena jako hypoechogenní léze, ta však nejsou specifické jen pro KP. Mohou být tvořena uzly hyperplastické prostatické tkáně, prostatitidou, atrofií nebo infarktem prostaty⁴².

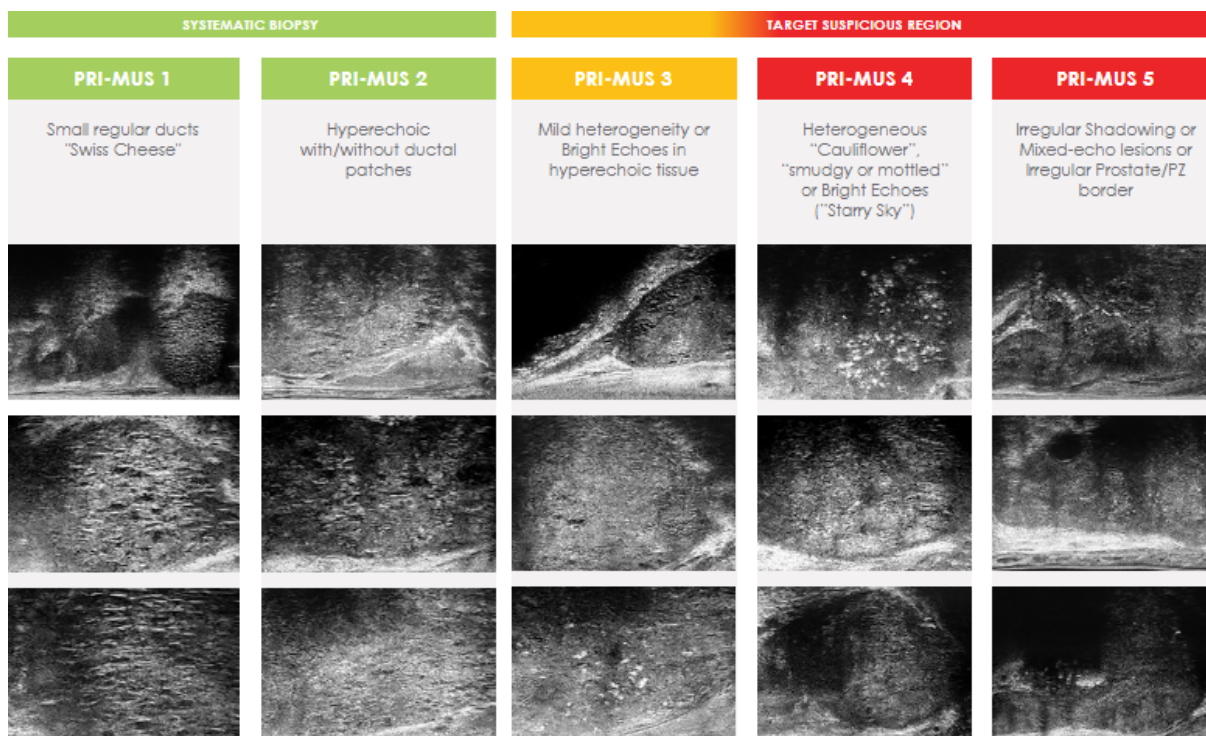


Obrázek 8 – Transrektální ultrasonografie prostaty, nahoře řez axiální, dole řez sagitální

Novější metody ultrasonografického vyšetření jako je například HistoScanningTM nebo sonografické vyšetření za použití echokontrastních látek (Contrast-Enhanced Ultrasound – CEUS) zlepšují diagnostiku, ale výsledky nejsou ideální. Zlepšení detekce ložiska KP může poskytnout Dopplerovské zobrazení, jelikož nádorová tkáň je spojena s hypervaskularizací. Při hodnocení extraprostatického šíření KP je zkoušena power Dopplersonografie s 3D rekonstrukcí (3D-PDS), kde senzitivita a specifita je 59 % resp. 94 %⁴³. Díky 3D prostorové rekonstrukci lze vyšetřit prostatu i v rovině koronární, což je výhodné k posouzení invaze přes pouzdro prostaty.

Největší novinkou v sonografickém zobrazení prostaty je **High resolution Micro-Ultrasound (MUS)** využívající 29MHz transrektální sondu, ve srovnání s tradičními ultrazvukovými systémy, které pracují na frekvencích 6-9MHz. Má schopnost zobrazit KP na základě detekce změn v duktální anatomii analogicky k mpMR. Zejména je využívána k cílené biopsii prostaty v reálném čase. Stejně tak jako u mpMR jsou léze

hodnoceny pomocí PI-RADS skóre (Prostate Imaging-Reporting and Data System), u MUS je pro identifikaci léze skórovací systém PRI-MUS (prostate risk identification using micro-ultrasound). Obrázek 9 shrnuje nálezy na MUS do pěti kategorií. Dle dostupných klinických studií jsou popisovány senzitivity a specifity v porovnání s mpMR. Senzitivita pro MUS 94 % resp. pro mpMR 90 % a specifita pro MUS a mpMR byla stejná 22 %⁴⁴⁻⁴⁶. Ovšem tyto techniky mají stále omezenou klinickou použitelnost kvůli nedostatečné standardizaci, nedostatečnému rozsáhlému vyhodnocení variability a nejasným výsledkům v tranzitorní zóně prostaty. Proto jsou zatím předmětem klinických studií.



Obrázek 9 - Schéma skórovacího systému PRI-MUS k hodnocení nálezů na High resolution Micro-Ultrasound (Převzato z <https://www.exactimaging.com/primus-protocol>)

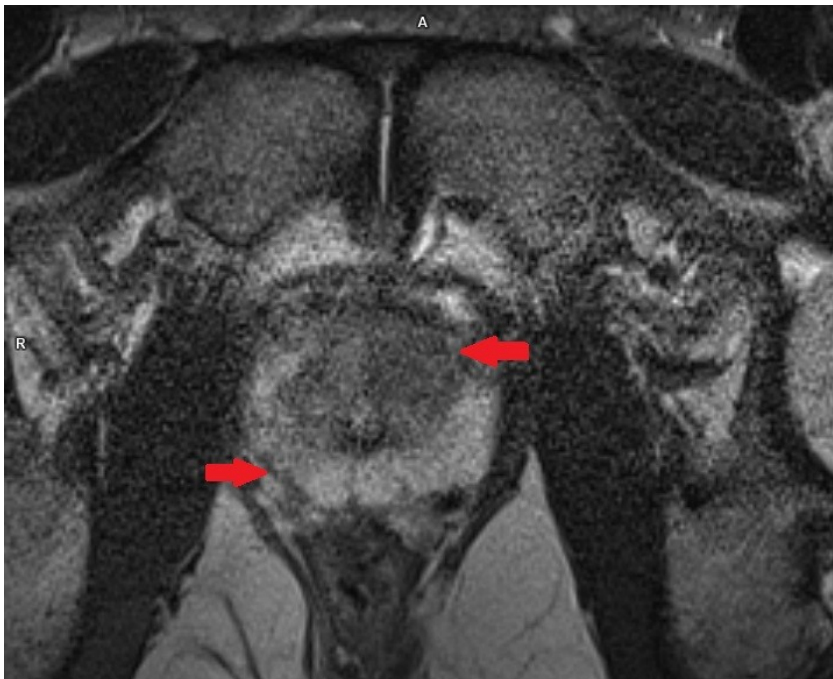
6.2.2 Magnetická rezonance prostaty

Provedení magnetické rezonance pro zobrazení prostaty bylo zahájeno v roce 1984. Jedná se o neinvazivní zobrazovací vyšetření bez radiační zátěže. MR nejprve sloužila pouze pro anatomické zobrazení tkáně. Od svého uvedení do praxe prošla značným vývojem až k dnes prováděné mpMR. Dle nejnovějších dostupných údajů může dojít ke zkrácení protokolu v biparametrickou magnetickou rezonanci (bpMR) při zachování srovnatelné detekce. Dříve používané endorektální cívky se silou pole 1,5 Tesla jsou nahrazeny povrchovou cívkou se zesíleným magnetickým polem 3 Tesla, což zvýší kvalitu rozlišení při snížení poměru signál / šum⁴⁷. MR rozliší normální tkáň prostaty od tkáně postižené KP, dokáže detekovat extrakapsulární šíření, invazi do semenných váčků, pánevní lymfadenopatii a též je schopna zhodnotit metastázy do kostí pánve. Zásadní výhodou oproti ostatním vyšetřením je, že MR je schopna zobrazit zonální anatomii prostaty. Kontraindikací MR je přítomnost kardiostimulátoru, kochleárního implantátu a kovových svorek intrakraniálně.

V dnešní době jsou často implantovány kardiostimulátory – defibrilátory kompatibilní s MR, je zde ale nutná asistence kardiologického technika. Mezi relativní kontraindikace patří klaustrofobie, přítomnost kovových kloubních náhrad, i když nejmodernější endoprotézy nejsou jasnou kontraindikací MR vyšetření, musíme vždy přistupovat individuálně.

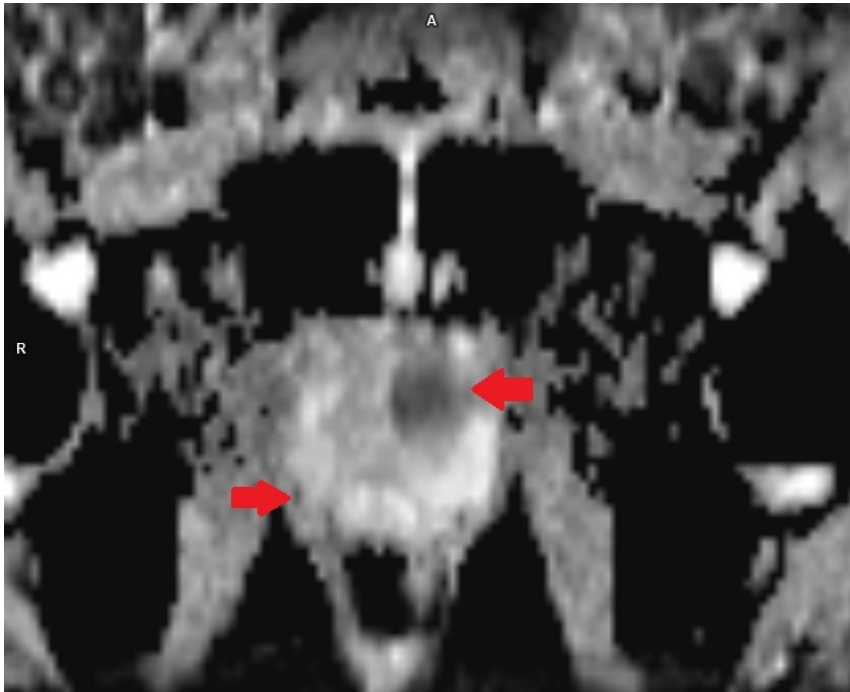
MpMR znamená zobrazení prostaty v T1 a T2 vážených obrazech (T1WI,T2WI), které nám dávají informace o anatomii, funkční zobrazení pomocí dynamicky kontrastně vážených obrazů a difuzně vážených obrazů (DCE,DWI) a metabolické informace MR spektroskopií (MRS). T1WI jsou používány pro přehledné zobrazení celé pánve, zejména pánevních uzlin. Zatímco prostata a semenné vajíčky vypadají na T1WI uniformně, tak zobrazení neurovaskulárních posterolaterálních svazků je dobře patrné, což je velice důležité pro plánování operačního výkonu ve smyslu nervy šetřící radikální prostatektomie.

Pro zobrazení prostaty jsou nejlepší T2WI, kde je nejlépe viditelná zonální anatomie prostaty a semenných vajíček. Periferní zóna prostaty má charakter homogenní hyperintenzity, zatímco centrální a tranzitorní zóna jsou mírně hypointenzivní. KP se v T2WI projevuje jako snížení intenzity v jinak hyperintenzivní periferní zóně. V tomto případě je důležité v diferenciální diagnostice odlišit lézi KP od fibrózy, prostatitidy, hemoragie po předchozí biopsii a reakci prostatické tkáně na hormonální terapii a radioterapii, která je zobrazována též jako snížení intenzity. Limitované je hodnocení signálu v T2WI v centrální a tranzitorní zóně pro KP^{48,49}. Obrázek 10 zobrazuje malé hypointenzivní ložisko KP v jinak hyperintenzivní PZ.



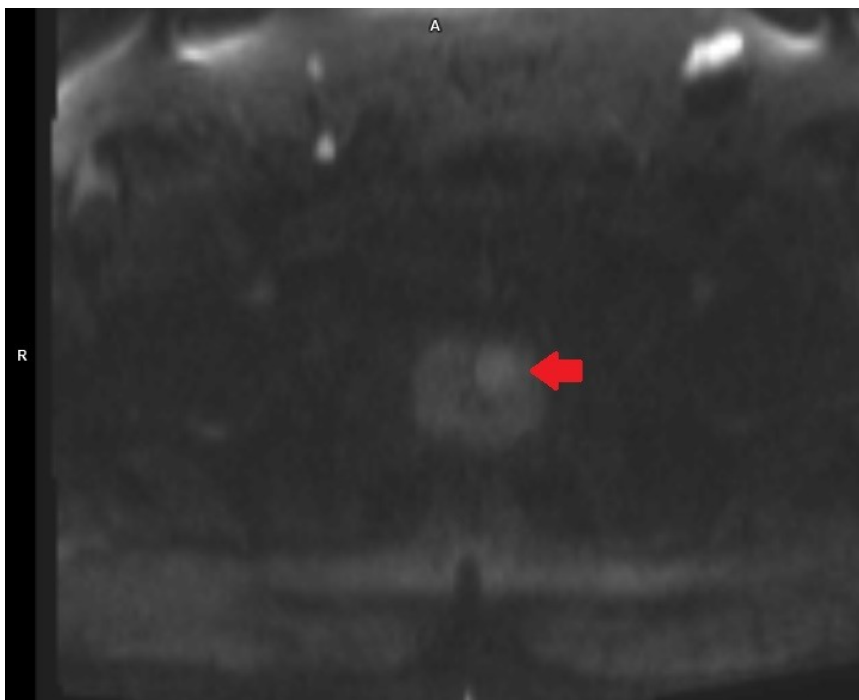
Obrázek 10 – T2 vážené obrazy (T2WI) mpMR prostaty, šipky zobrazují ložiska karcinomu prostaty

Při hodnocení centrální a tranzitorní zóny se pak uplatňuje zobrazení pomocí DWI založené na vychytávání difuze vody ve vyšetřované tkáni. U KP dochází k restrikci difuze extracelulární vody infiltrací hypercelulárním nádorem, což k přidání k T2WI vede k zvýšení detekce KP i v tranzitorní zóně^{50,51}. Obrázek 11 demonstruje sníženou restrikci difuze v ložiscích KP.

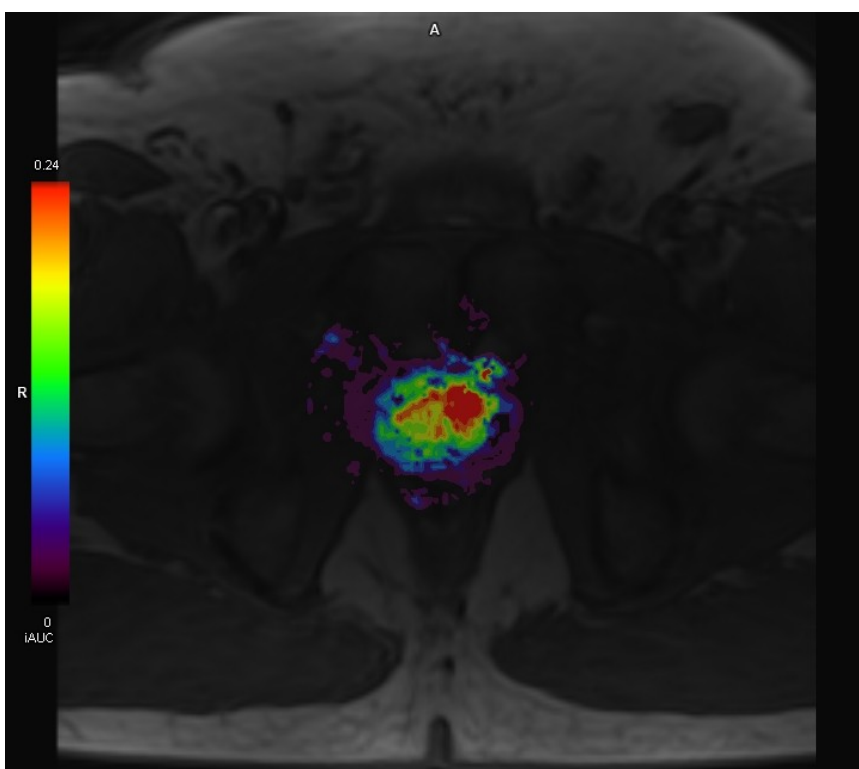


Obrázek 11 – Difuzně vážené obrázky (DWI) v ADC mapách mpMR prostaty, šipky zobrazují ložiska karcinomu prostaty s restrikcí difuze

Zobrazení KP pomocí DCE je založeno na detekci neovaskularizace tumorem změněné tkáně pomocí bolusu kontrastní látky - gadolinia. Nádor se zobrazí jako časné zesílení kontrastu (Obrázek 12). Na mapách farmakodynamických parametrů dochází u KP k rychlejšímu přestupu kontrastní látky od intersticia (wash-in) a také k rychlejší eliminaci zpět do krevního oběhu (wash-out). Svě postavení má v odlišení hypervaskularizovaných uzlů BPH a v detekci KP, které na T2WI není jasné⁵² (obrázek 13).



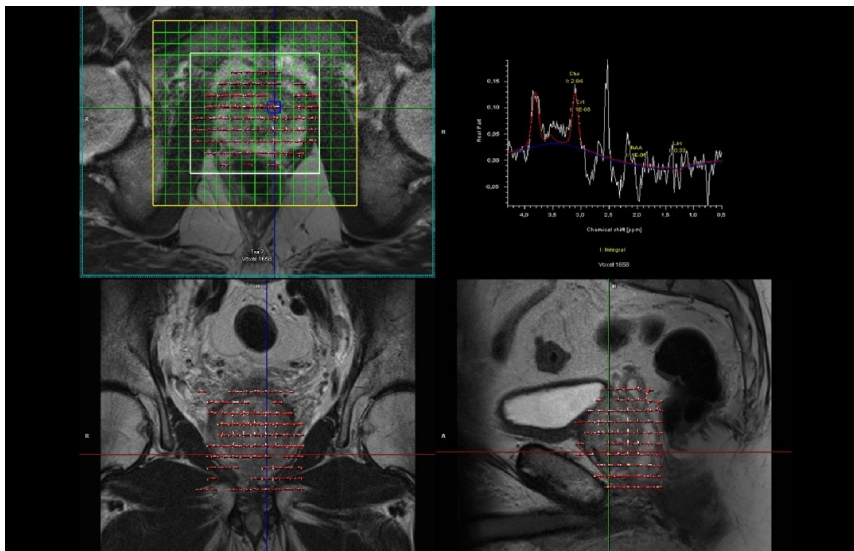
Obrázek 12 – dynamicky kontrastně vážené obrazy (DCE) mpMR prostaty šipky zobrazují ložisko karcinomu prostaty se zvýšeným sycením kontrastní látkou



Obrázek 13 – Dynamické kontrastní zobrazení mpMR prostaty, hypervaskularizace v nádorové tkáni z barevných map průtok/objem

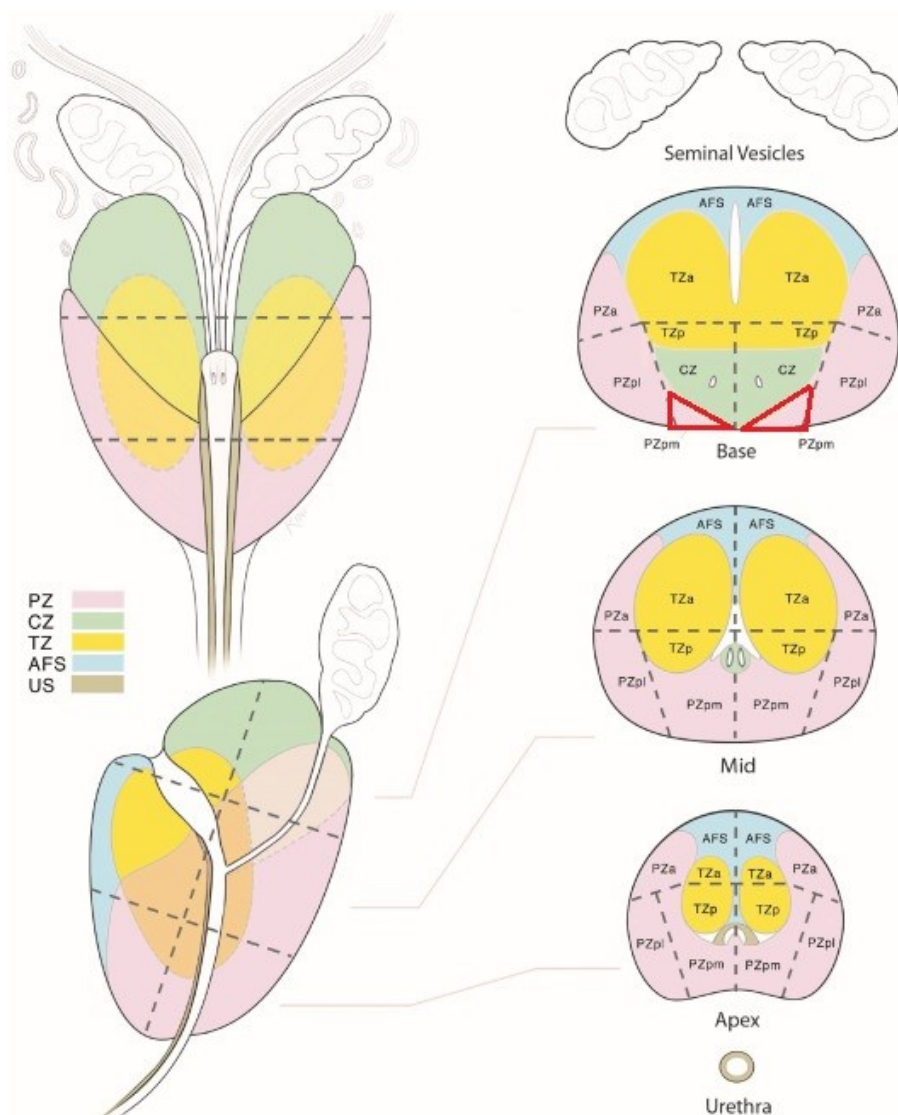
Poslední velice významnou komponentou mpMR je MRS. Podává nám informace o metabolismu tkáně prostaty na základě poměru koncentrace metabolitů v buňce, cytoplazmě a mezibuněčném prostoru. Tím dokáže rozlišit normální tkáň prostaty od BPH a KP. U KP dochází ke snížení citrátu a u špatně diferencovaných typů

prakticky chybí, zároveň dochází ke zvýšení cholinu, takže se zvyšuje poměr cholin/citrát^{49,51} (Obrázek 14). Výhodou MRS je zvýšení záchytu KP mimo periferní zónu.



Obrázek 14 – MR spektroskopie, vysoký podíl cholinu a snížení citrátu v nádorovém ložisku

Pravděpodobnost detekce malignity pomocí na MR identifikovaných lézí byla standardizována použitím PI-RADS skóre, které bylo již několikrát aktualizováno od jeho zavedení v roce 2012. Jedná se o strukturovaný schematický způsob hodnocení a popisu MR prostaty. Můžeme ho chápat jako komunikační nástroj mezi radiology, urology, onkology a patology vyjadřující vztah mezi morfologickým nálezem a pravděpodobností postižení prostaty tumorem, kterému budou rozumět kdekoliv na světě. Nyní je používána verze PI-RADS 2.1. Nálezy na MR prostaty jsou klasifikovány do pětibodové škály rizika přítomnosti KP, které jsou získány a hodnoceny z jednotlivých kroků mpMR, tzn. v T2WI, v DWI včetně hodnocení map aparentního difuzního koeficientu (ADC) a DCE. Je ale nutné na každou podezřelou lézi provést hodnocení zvlášť. Pětibodová škála PI-RADS v2.1 zahrnuje léze hodnocené jako PI-RADS 1 a 2 velmi málo a málo pravděpodobný klinicky signifikantní KP, kategorie PI-RADS 3 suspektní klinicky signifikantní KP a PI-RADS 4 a PI-RADS 5 jako pravděpodobný a velmi pravděpodobný klinicky signifikantní KP. Pro hodnocení je používána sektorová mapa. Představuje segmentární model prostaty zahrnující 41 sektorů - 38 oblastí prostaty, dvě oblasti pro semenné váčky a jeden segment pro membranózní část uretry. Sektorový model prostaty PI-RADS v2.1 je na obrázku 15. Ve verzi PI-RADS 2.0 byl opomenut sektor posteromediální na bazi prostaty (PZpm). Součástí vyšetřovacího protokolu jsou T2WI, které musí být provedeny v axiální rovině a dále minimálně v sagitální a/nebo koronární rovině, není doporučeno používání endorektální cívky. Tento standardizovaný systém hodnocení má zjednodušit hodnocení, jasně určit, kde popisované ložisko je, jak je velké a jak se chová – jestli se šíří přes pseudokapsulu nebo invaduje do nervově-cévního svazku či semenného váčku^{53,54}.



Obrázek 15 - Sektorový model prostaty pro verzi 2.1 PI-RADS dle MR prostaty - přibyl sektor PZpm v bazi 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>.)
 Poznámka: PZ – periferní zóna, CZ – centrální zóna, TZ – tranzitorní zóna, AFS – přední fibromuskulární stroma, a – ateriorní segment, p – posteriorní segment, pl – posterolaterální segment, pm – posteromediální segment.

Využití zobrazení prostaty pomocí MR je hlavně pro cílenou biopsii prostaty, kde jsou označena suspektní ložiska z KP a následně fúzí obrazů, buď kognitivně, lékařem zprostředkovanou nebo ještě přesněji softwarem provedenou. Korelace se vzorky po radikální prostatektomii ukazují, že MR má dobrou citlivost pro detekci a lokalizaci KP ISUP > 2 zvláště, když ložisko je větší než 10mm⁵⁵. V nedávné metaanalýze je udávána souhrnná senzitivita 91 % (83-95 %) a specificita 37 % (29-46 %) pro ISUP grade >2. Pro ISUP grade >3 byla senzitivita a specificita 95 % (87-99 %) resp. 35 % (26-46 %) ⁵⁶. Podíl maligních lézí dle MR hodnocené pomocí PI-RADS skóre v porovnání s ISUP grade groups ukazuje tabulka 7⁵⁷.

PI-RADS v.2	Celkový počet lézí	ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP ≥4
3	707	14 %	9,3 %	1,5 %	0,7 %
4	886	21 %	27,7 %	7,7 %	10,8 %
5	495	12 %	33,5 %	15,7 %	23 %

Tabulka 7 - Podíl maligních lézí na MR dle PI-RADS v.2 podle ISUP grade group (Upraveno dle *EAU Guidelines*⁶)

MR ve stagingu tumoru zlepšuje predikci stadia KP a zvyšuje citlivost detekce extraprostatického šíření a invaze do semenných váčků, takže umožňuje rozlišení v T2 a T3 kategorii a tím je i užitečná pro plánování léčby^{58,59}. Částečně se MR uplatňuje i ve stagingu lymfatických uzlin, kde invaze je nepřímo hodnocena podle velikosti a morfologie. Obvykle jsou lymfatické uzliny větší než 8mm v pánvi a větší než 10mm vně pánve považovány za maligní, ale senzitivita je nižší než 40 %⁶⁰. Difúzně vážené obrazy MR můžou detekovat metastázy v nezvětšených lymfatických uzlinách, ale negativní nález nemůže vyloučit jejich přítomnost⁶¹. MR je možné využít i při detekci kostních metastáz a to v režimu celotělové MR s DWI, kde je popisována vyšší citlivost než u kostní scintigrafie u pacientů s high-risk KP. Nehledě na to, že celotělová MR s DWI detekuje i viscerální metastázy⁶².

6.2.3 Hybridní zobrazovací metody u karcinomu prostaty

Stále častěji jsou hledány přesnější diagnostické metody ve stagingu KP, jelikož konvenční zobrazování má nedostatečnou senzitivitu a specificitu. Zásadní krok při výběru správné terapeutické modalit je přesně definovat rozsah a lokalizaci tumoru v prostatě, uzlinové, kostní nebo viscerální metastázy. V současné době je za standardní vyšetření považováno CT břicha a pánve a scintigrafie kostí, avšak tyto modalit mají omezenou diagnostickou přesnost, zejména při detekci subcentimetrových uzlinových metastáz. Proto je nutné hledat nové možnosti zobrazování lišící se od konvenčních přístupů při zobrazování ostatních malignit. Jistou změnou bylo začlenění hybridních zobrazovacích metod, mezi něž řadíme PET / CT a PET / MR. Všeobecně nejpoužívanějším tracerem je ¹⁸F-FDG, která ale pro zobrazení KP není vhodná vzhledem k nízkému uptakeu v tumoru, který je typický pro pomalu rostoucí a dobře diferencované nádory, zvýšenou akumulaci ¹⁸F-FDG můžeme vidět u high-grade KP⁶³.

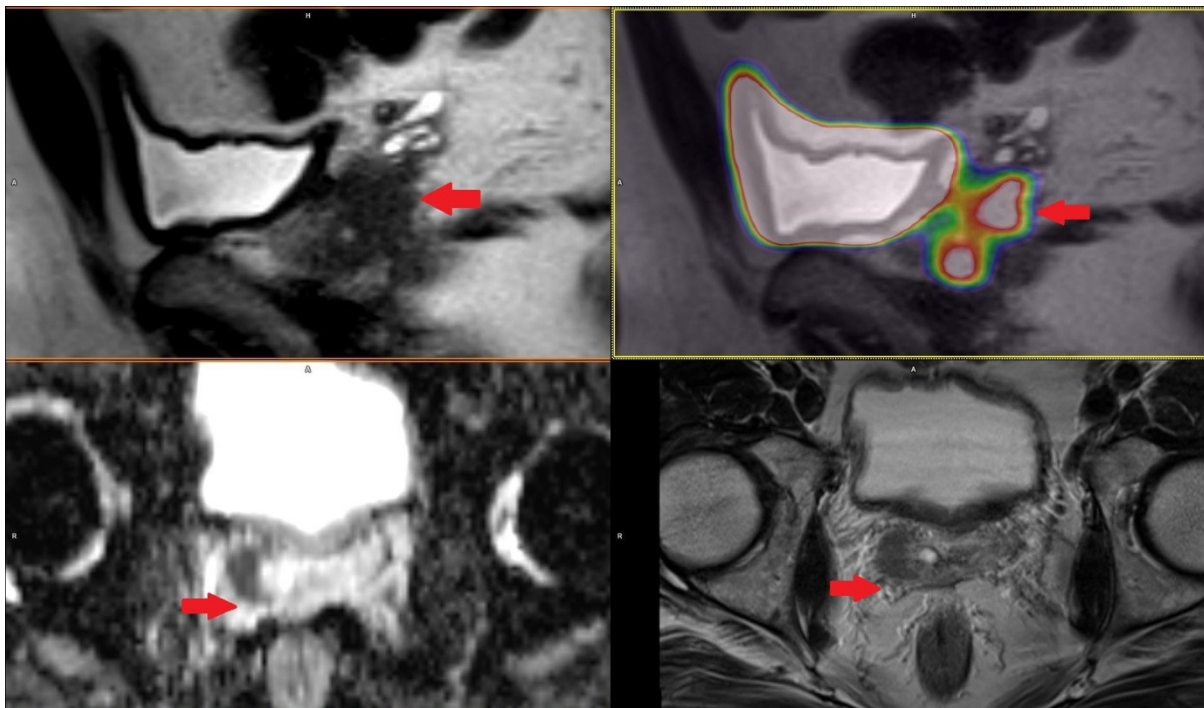
U KP je nadměrně exprimována cholinkináza a buňky používají cholin k syntéze fosfatidylcholinu, takže radiofarmaka na základě cholinu byla jako první použita u zobrazování KP. Radiofarmaka s cholinovými deriváty jsou ¹¹C-Cholin a ¹⁸F-Flourometylcholin. Nevýhodou ¹¹C-Cholinu je jeho krátký poločas rozpadu (20min) a management využití tohoto traceru je omezen na centra s cyklotronem, kde je krátký interval mezi syntézou, aplikací a akvizicí a je tedy méně vhodný pro pozdní zobrazování. Na druhé straně vykazuje nízkou renální exkreci, což se uplatní při zobrazení lůžka prostaty a detekci nádoru v prostatě. ¹⁸F-Flourocholin je více dostupný pro jeho stabilitu a delší poločas rozpadu (110min), lze ho tedy připravit

komerčně a distribuovat. Naproti tomu je zvýšeně vylučován do moči a jeho vysoká akumulace v močovém měchýři zkresluje hodnocení nádoru v prostatě a též je pozorována jeho nespecifická akumulace v zánětlivých ložiscích, což snižuje specifitu vyšetření pro lokální detekci KP.^{64,65} V meta analýze byla senzitivita a specifita cholinového PET / CT pro detekci metastáz do lymfatických uzlin 62 % resp. 92 %⁶⁶ Díky své nízké citlivosti nedosahuje cholin PET / CT klinicky přijatelné diagnostické přesnosti pro detekci metastáz do lymfatických uzlin a na základě toho vyloučení nelze opomenout pánevní lymfadenektomii u pacientů na základě rizikových faktorů a nomogramů.⁶ Stran hodnocení kostních metastáz zůstává nejasné, zda cholin PET / CT je citlivější než kostní scintigrafie, ale má vyšší specifitu s nižší detekcí neurčitých kostních lézí⁶⁷.

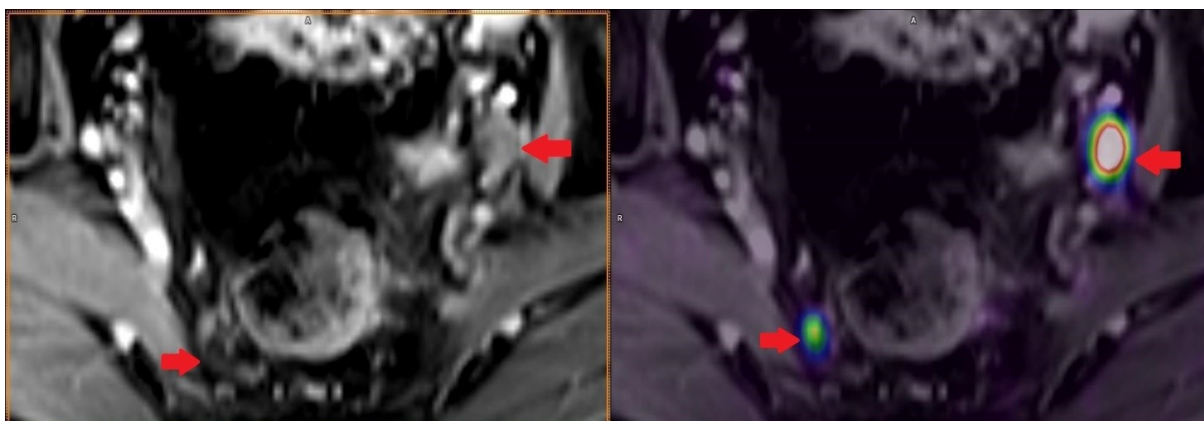
Dalším radiotracerem používaným hlavně k zobrazování kostních metastáz je ¹⁸F-NaF. ¹⁸F-NaF se k zobrazení kostí začal používat v šedesátých letech 20. století Principem je, že se fluoridový iont díky své malé velikosti rychle dostává difúzí přes kostní kapiláry do kostního extracelulárního prostoru a následně k povrchu nově se tvořícího kostního minerálu. Úroveň akumulace v kostní tkáni je závislá na vaskularizaci kosti, probíhající remodelaci s vystupňovaným metabolickým obratem v závislosti na vysoké aktivitě osteoblastů.⁶⁸ Váže se na místa nových kostních formací a představuje tak osteoblastickou aktivitu. Poločas rozpadu ¹⁸F-NaF je přibližně 110minut a je vylučován močí. ¹⁸F-NaF PET / CT je indikován k hodnocení primárních kostních malignit, metastatického postižení kostí, při monitorování léčby a k objasnění abnormálních zobrazovacích nebo laboratorních nálezů. Ve srovnání s běžnou scintigrafií kostí je výhodou menší vazba na plazmatické bílkoviny a tím vyšší absorpce v kostech, vyšší citlivost a větší kvalita obrazu, může také detekovat jak osteolytické, tak osteoplastické metastázy.⁶⁹ Dle posledních studií je udávána senzitivita v rozmezí 86-92 % a specifita 83-97 %⁷⁰.

Počátkem roku 2012 ¹⁸F a ⁶⁸Ga značené inhibitory prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) vstoupily do klinického vývoje a prokázaly okamžitou naději v zobrazování KP. PSMA je transmembránový glykoprotein typu II s intracelulární částí, transmembránovou doménou a rozsáhlou extracelulární částí. PSMA má signifikantně zvýšenou expresi v buňkách KP ve srovnání s jinými tkáněmi exprimující PSMA, jako jsou ledviny, proximální tenké střevo nebo slinné žlázy. Minimální exprese je také pozorována v mozku. Neočekávané místo exprese PSMA je neovaskularizace u všech solidních tumorů, zatímco v normálních cévách exprese PSMA není přítomna. Nadměrná exprese u KP je popisována 100-1000x větší než exprese v normálních buňkách prostaty, slinných žláz, tenkého střeva a renálních tubulech. Je několik typů ligandů PSMA, nejrozšířenější je PSMA-11 (PSMA-BBED-CC), který lze snadno označit izotopem ⁶⁸Ga s dobrou stabilitou a vysokou koncentrací i v malých ložiscích KP. Dále byly představeny ¹⁸F značené inhibitory PSMA, které mají lepší zobrazení než ⁶⁸Ga značené a snadnou dostupnost, nevýhodou je ale delší poločas rozpadu (110 vs. 68 minut). Bylo prokázáno, že radiofarmaka na bázi PSMA detekují metastatické léze s vynikající

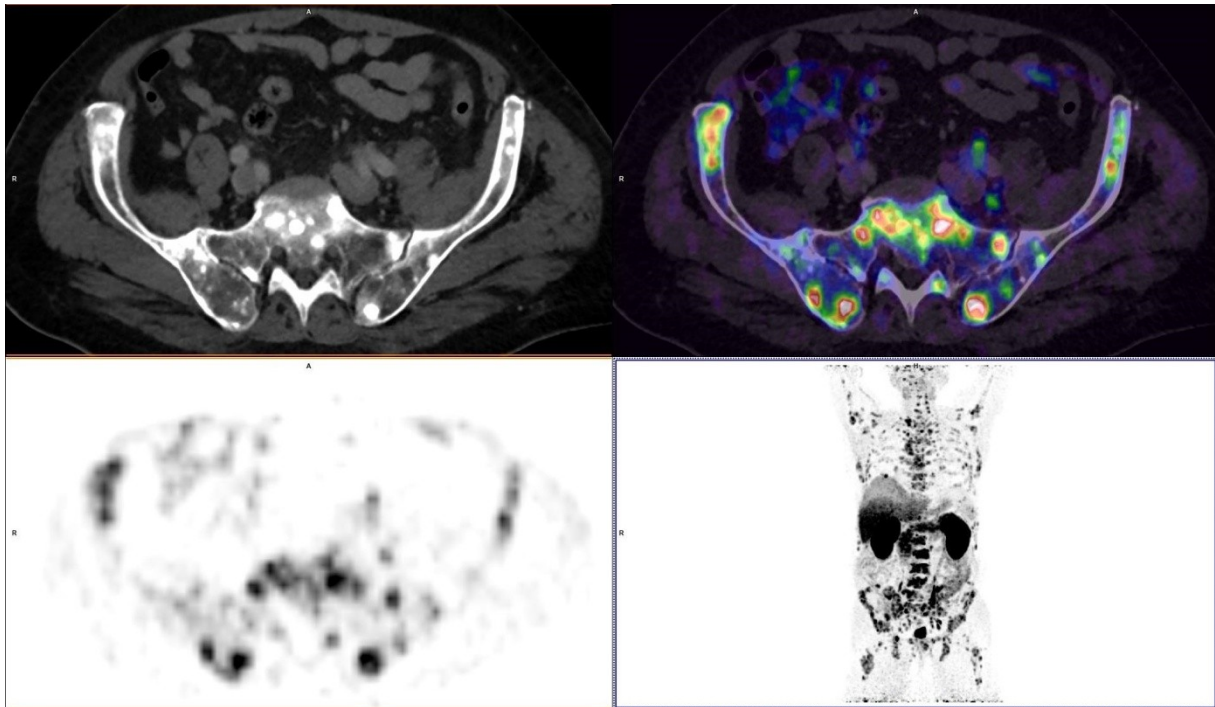
zobrazením a ve vysoké míře. Zprvu bylo vyšetření PSMA-PET používáno při biochemické recidivě KP, kde tato technologie je schopná detekovat metastatické postižení i při nízkých hladinách PSA, méně než 0,5ng/ml. V celosvětovém měřítku se stále častěji používá k posouzení lokálního, tak metastatického šíření KP, jak ve stagingu, tak restagingu. Zejména pak staging high-risk lokalizovaného, pokročilého a metastatického KP se stává čím dál tím více důležitějším pro správné vedení lokální, ale i systémové terapie⁷¹⁻⁷⁴. Snímky zobrazení KP pomocí ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MR dokumentují obrázky 16-18.



Obrázek 16 – Karcinom prostaty v pravém laloku prostaty se šířením do semenného váčku cT3b dle vyšetření ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR



Obrázek 17 – Metastázy do pánevních lymfatických uzlin u karcinomu prostaty zobrazené pomocí ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MR



Obrázek 18 – Vícečetné kostní metastázy karcinomu prostaty zobrazené na ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR

Stejně tak jako u MR prostaty byl pro PSMA PET / CT (PET/MR) navrženo strukturované schéma standardizace popisu nazývajícím se PSMA-RADS. Jde o uspořádání snímků, kde nálezy jsou řazeny do kategorií, které odrážejí pravděpodobnost přítomnosti KP. Systém je optimalizován pro nálezy mimo prostatu a není určen k nahrazení PI-RADS pro kategorizaci nálezů na MR prostaty. PSMA-RADS představuje pětibodovou stupnici, přičemž vyšší čísla udávají větší pravděpodobnost KP. Celková kategorie snímků odpovídá nejvyšší určené hodnotě⁷⁵. Přehled klasifikace PSMA-RADS je přehledně zpracován v tabulce 8.

Klasifikace PSMA-RADS verze 1.0	
Definitivně benigní/pravděpodobně benigní	
PSMA-RADS-1	
PSMA-RADS-1a	Léze bez vychytávání radiotraceru, která je definitivně benigní
PSMA-RADS-1b	Léze s vychytáváním radiotraceru, která je definitivně benigní
PSMA-RADS-2	Nízké vychytávání radiotraceru v kostech nebo měkkých tkáních, které jsou atypické pro metastatický PCa
Nejasný nález	
PSMA-RADS-3	
PSMA-RADS-3a	Nejasné vychytávání radiotraceru v měkkých tkáních jako jsou lymfatické uzliny v typické lokalizaci pro PCa
PSMA-RADS-3b	Nejasné vychytávání radiotraceru v kostech, které není jasně benigní
PSMA-RADS-3c	Léze, které jsou atypické pro PCa, ale mají vysoké vychytávání radiotraceru a mohou reprezentovat jinou malignitu
PSMA-RADS-3d	Léze s vysokým vychytáváním radiotraceru, které jsou suspektní pro PCa nebo jinou malignitu
Pravděpodobně maligní/definitivně maligní	
PSMA-RADS-4	Léze s vysokým vychytáváním radiotraceru typické pro PCa, ale bez anatomické abnormality
PSMA-RADS-5	Léze s vysokým vychytáváním radiotraceru a s odpovídajícími anatomickými abnormalitami, které svědčí pro PCa

Obrázek 8 - Přehled klasifikace PSMA-RADS (Upraveno podle Rowe, S. P.; Pienta, K. J.; Pomper, M. G.; Gorin, M. A. PSMA-RADS Version 1.0: A Step Towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA-Targeted PET Imaging Studies. *European Urology* 2018, 73 (4), 485–487)

Systematický přehled zahrnující 12 studií dokumentuje senzitivitu a specifitu pro iniciační staging v širokém rozmezí 66-91 % resp. 67-99 %⁷⁶. Roach a kol. sledovali potenciál ⁶⁸Ga-PSMA PET / CT na změnu v managementu léčby a u 21 % pacientů došlo ke změně v terapeutickém postupu a u 27 % byl operační výkon rozšířen a pánevní lymfadenektomií⁷⁷. Další studie poukazuje na to, že toto vyšetření upravilo vedení léčby u 54 % pacientů⁷⁸. Stran zobrazení metastáz do lymfatických uzlin pomocí ligandu PSMA v kombinaci s PET / MR včetně farmakokinetické analýzy nálezu v prostatě a difuzním zobrazením v rozsahu trupu vede k možnosti detekovat přítomnost tkáně karcinomu i v nezvětšených lymfatických uzlinách⁷⁹. Z výše uvedeného vyplývá, že pro staging onemocnění KP se zdá být nejlepším vyšetřením hybridní zobrazení PET / CT popř. PET / MR s ligandy PSMA.

6.3 Histologická verifikace karcinomu prostaty – biopsie prostaty

Biopsie prostaty je nedílnou součástí diagnostiky KP. K tomu, aby mohla být zahájena terapie, musí být KP histologicky prokázán. I přes poměrně dobré laboratorní markery a zejména zavedením zobrazovacích metod, které dokážou spolehlivě detekovat ložisko KP v prostatě, ale také jeho šíření do lymfatických uzlin i

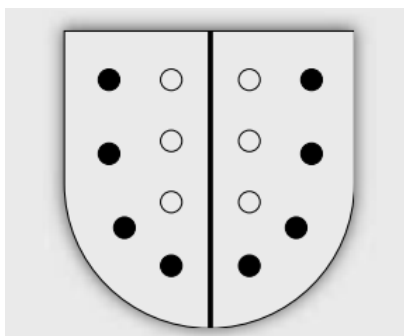
vzdálené metastázy, je konečná diagnóza KP postavena na histologickém zpracování tkáně prostaty a prokázání buněk KP ve vzorku. Vlastní odběr vzorků prošel velkým vývojem od jeho zahájení začátkem 20. století do současně prováděné cílené biopsie softwarovou fúzí magnetické rezonance a transrektální ultrasonografie (MR/TRUS) s odběrem vzorku transrektálně nebo nyní s trendem provádět biopsie transperineálním přístupem.

Jako první byl používán transperineální přístup, kde byla excidovaná tkáň prostaty. Toto provedení bylo zvoleno pro anatomickou přístupnost prostaty bez toho, aby byla porušena sliznice rektu. Při hledání nových metod v provedení biopsie prostaty, byl tento postup nahrazen punkční technikou, díky její menší invazivitě. První punkční biopsie prostaty byla provedena transperineálně v roce 1930 a následně v roce 1937 transrektálním přístupem. Obě metody byly provedeny pod digitální kontrolou – prst zavedený v konečníku. S nástupem ultrasonografie a jeho postupným vývojem s dutinovými sondami s vyšší frekvencí bylo možné zobrazit strukturu prostaty a tak použít sonografii k navádění při odběru vzorků z prostaty. Vývojem prošla i technologie jehel typu tru-cut s automatickým bioptickým mechanismem a vystřelovací jehlou a standardem se stala transrektálně ultrasonograficky naváděná biopsie prostaty^{80,81}.

6.3.1 Systematická biopsie prostaty

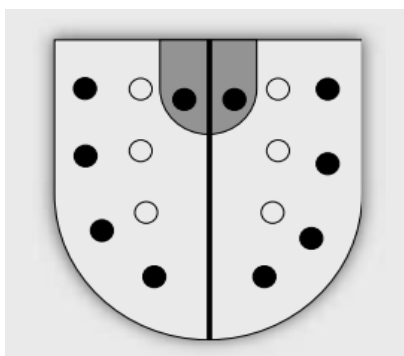
Dříve byla většina KP verifikována v pokročilém stadiu a stačil odběr jen několika vzorků z míst palpačně typických pro KP. S vývojem jak laboratorních vyšetřovacích markerů – PSA, tak hlavně TRUS vedla k posunu v zobrazení anatomie prostaty a tak provedení biopsie pod zrakovou kontrolou. Díky dobrému zobrazení celé prostaty se odběr vzorků začal provádět systematicky.

I počet odebíraných vzorků prošel vývojem. Prvně bylo popsáno schéma sextantové biopsie prostaty. Vzorky byly odebírány z baze, střední části a apexu prostaty z obou laloků. Ač sextantová biopsie znamenala přelom v diagnostice KP v devadesátých letech se postupem času ukázala jako nedostatečná s malým pozitivním zachytem a nutností opakovaní vyšetření. Hlavním cílem je periferní zóna, kde se vyskytuje nejvíce KP. Jistým zlepšením ve vedení biopsie byl odběr vzorků laterálně a dorzálně, kde byl vyšší počet pozitivních vzorků i větší objem karcinomu ve vzorku⁸². Ve strategii počtu odebraných vzorků byla brána v potaz i velikost prostaty, jako optimální u prostaty pod 50g byl doporučen odběr 8 vzorků a u prostaty nad 50g 10-12 vzorků^{83,84}. Schéma pro biopsii 8, 10 a 12 vzorky je znázorněno na obrázcích 19 – 21⁴². Systematická biopsie prostaty prováděná transrektálně nebo transperineálním přístupem má detekci KP srovnatelnou⁸⁵. Standardem je tedy TRUS naváděná systematická biopsie s odběrem 14-16 vzorků⁸⁶. Při první systematické biopsii s odběrem 12 vzorků je zachyceno 30-50 % KP. Systematická biopsie prostaty ve významném procentu může KP minout nebo zachytit jen méně agresivní oblast ložiska a tak detekovat klinicky insignifikantní KP. Takže systematická biopsie vede často k nutnosti opětovných biopsií.



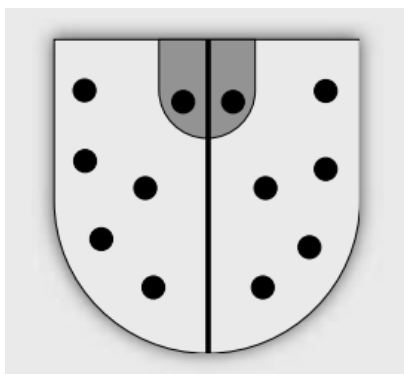
Obrázek 19 - Schéma biopsie prostaty 8 vzorků

(Převzato z Čermák, A., & Pacík, D. (2002). *Diagnostika karcinomu prostaty - současné možnosti a limitace transrektální ultrazvukem vedené biopsie prostaty*. *Solen*, 3(4), 142-149)



Obrázek 20 - Schéma biopsie prostaty 10 vzorků

(Převzato z Čermák, A., & Pacík, D. (2002). *Diagnostika karcinomu prostaty - současné možnosti a limitace transrektální ultrazvukem vedené biopsie prostaty*. *Solen*, 3(4), 142-149)



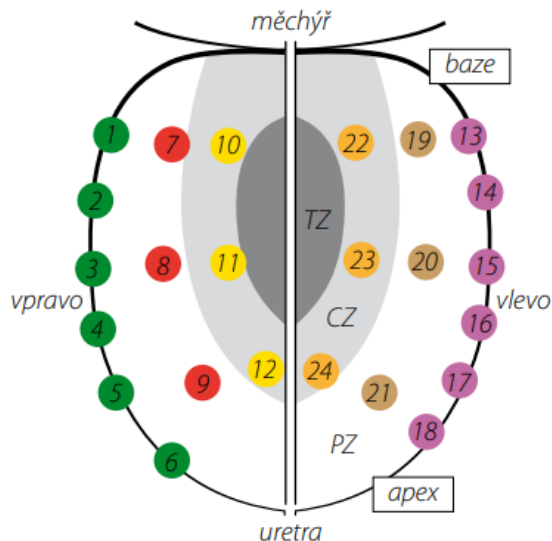
Obrázek 21 - Schéma biopsie prostaty 12 vzorků

(Převzato z Čermák, A., & Pacík, D. (2002). *Diagnostika karcinomu prostaty - současné možnosti a limitace transrektální ultrazvukem vedené biopsie prostaty*. *Solen*, 3(4), 142-149)

Indikace k biopsii semenných váčků není přesně definována, ale může být užitečná, pokud má rozhodující vliv na léčbu ve smyslu vyloučení operability nebo potenciálu k následné radioterapii.

Indikací pro opakovanou biopsii prostaty je rostoucí nebo trvale zvýšené PSA, suspektní per rektum vyšetření, detekce atypické proliferace malých acinů nebo extenzivní high-grade prostatické intraepiteliální léze⁶. Alternativou v provedení rebiopsie prostaty je tzv. saturační biopsie prostaty. Jedná se o podrobné bioptické vyšetření prostaty, jeden vpich na 3-5ml tkáně, takže odběr > 20 vzorků. Kolektiv

českých autorů zkoumal záchyt KP v saturační biopsii v porovnání s kontrolní skupinou pacientů rebiopovaných standardně. Bylo odebráno průměrně 24 vzorků. V souboru saturačních biopsií bylo diagnostikováno vyšší procento KP v porovnání s kontrolním souborem (33 % vs. 22 %), ale výsledek nebyl statisticky signifikantní. Schéma při odběru vzorků saturační biopsií dokumentuje obrázek 22⁸⁷.



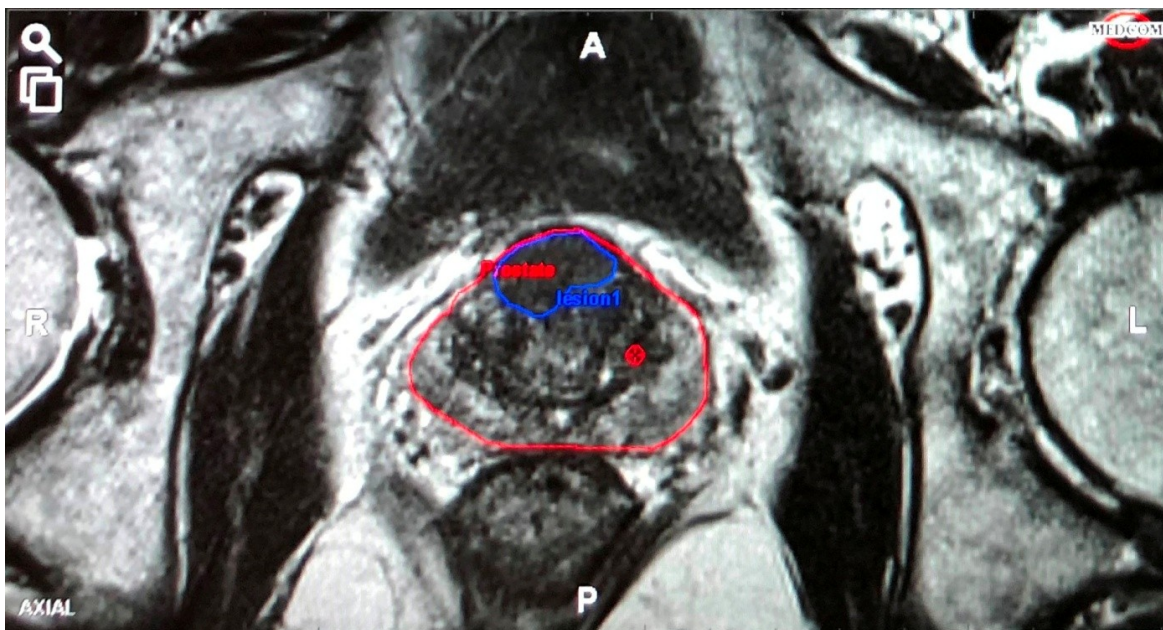
Obrázek 22 - Schéma rozmístění vzorků při saturační biopsii prostaty (Převzato z Čapoun, O., Sobotka, R., Macek, P., & Hanuš, T. (2012). *Prediktivní parametry záchytu karcinomu prostaty v saturační biopsii prostaty. Ces Urol, 16(3), 163-170*)

6.3.2 Cílená biopsie prostaty

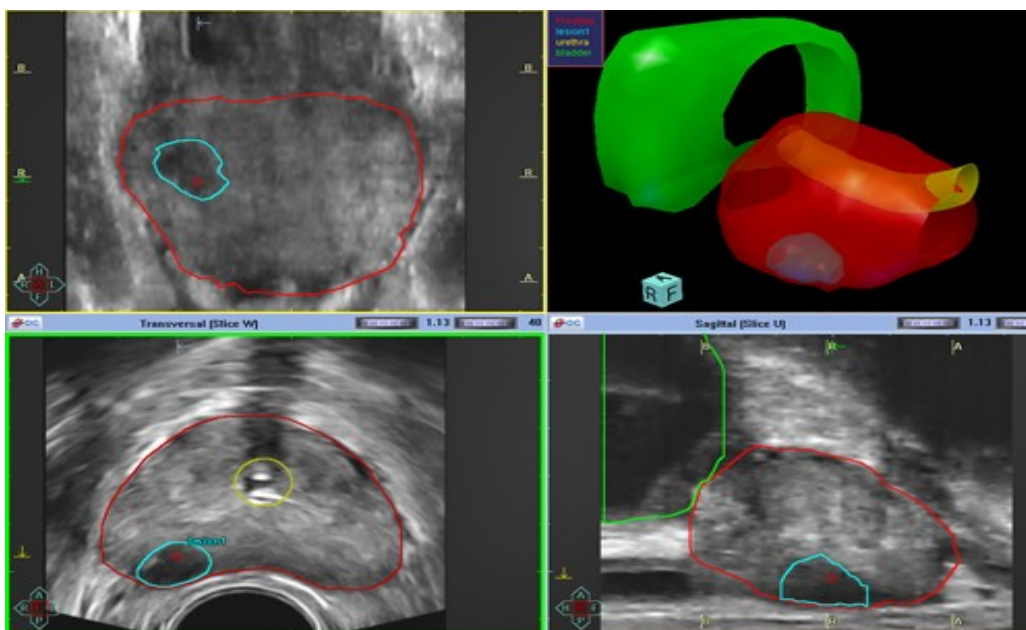
S uvedením MR prostaty do praxe se změnil i přístup k biopsii prostaty. V porovnání se vzorky po radikální prostatektomii se ukazuje, že MR má dobrou citlivost pro detekci a lokalizaci KP, zejména signifikantního KP ISUP grade >2 a to hlavně, když je ložisko větší než 10mm. Zatímco pro detekci insignifikantního KP ISUP grade 1 je MR méně citlivá. Kromě toho nádory viditelné na MR mají molekulární znaky agresivity ve srovnání s nedetekovatelnými lézemi, z toho vyplývá, že MR detekuje agresivní nádory. Díky vědomosti/nevědomosti ložisku KP na MR může cílená biopsie snížit počet vzorků a riziko nutnosti další biopsie. U cílené biopsie je tedy známo ložisko KP dle MR a odběry vzorků jsou situovány do tohoto suspektního ložiska za TRUS kontroly. Spojení obrazů TRUS a MR může být provedeno kognitivně nebo lépe pomocí softwarové fúze MR / TRUS.

Cílená biopsie prostaty pomocí kognitivní fúze je spojení obrazů zprostředkované operátorem, není zapotřebí speciálního vybavení. Lékař si nejprve prohlédne snímky z MR, kde je radiologem označena suspektní léze a následně provede biopsii prostaty za TRUS kontroly a jehla je operátorem naváděna do ložiska. Je zde nutná dobrá znalost popisu jak MR, tak provedení a orientace v TRUS obraze, takže learning curve je zde delší. Souhrnně dle výsledků lze říci, že cílená biopsie kognitivní fúzí dosahuje lepších výsledků ve verifikaci KP než biopsie systematická⁸⁸. Naproti tomu softwarově provedená fúze MR / TRUS je za pomoci softwaru

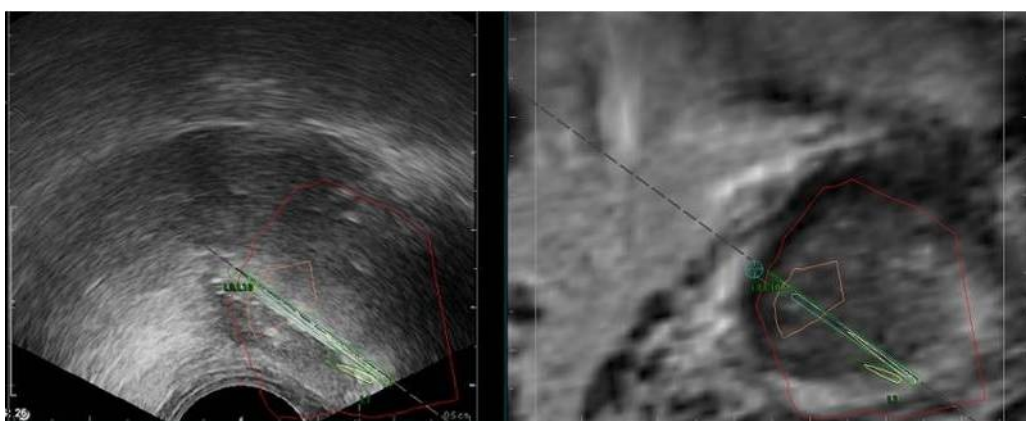
provedená synchronizace obrazů TRUS a MR a obrazy z ultrazvukového vyšetření a předem provedené MR jsou zobrazovány současně. Je několik systémů, které se liší v typu registrace, navádění jehly nebo provádění záznamu. Softwarová fúze biopsie může být elastická nebo rigidní. Elastická fúze je velice sofistikovaná, kompenzuje totiž změny tvaru prostaty v reálném čase a obraz tak není deformován ultrazvukovou transrektální sondou, jelikož tvar prostaty na MR a při TRUS se liší. A tak obraz MR je v reálném čase upravován podle pozice ultrazvukové sondy. Zatímco rigidní fúze zarovnává obrazy MR a TRUS rotací, zvětšením nebo dohromady.⁸⁸ Avšak nebyly pozorovány významné rozdíly mezi jednotlivými technikami fúze v detekci KP, obě metody ale překonaly biopsii systematickou⁸⁹. Snímky shrnující průběh cílené biopsie softwarovou fúzí MR / TRUS jsou na obrázcích 23-26.



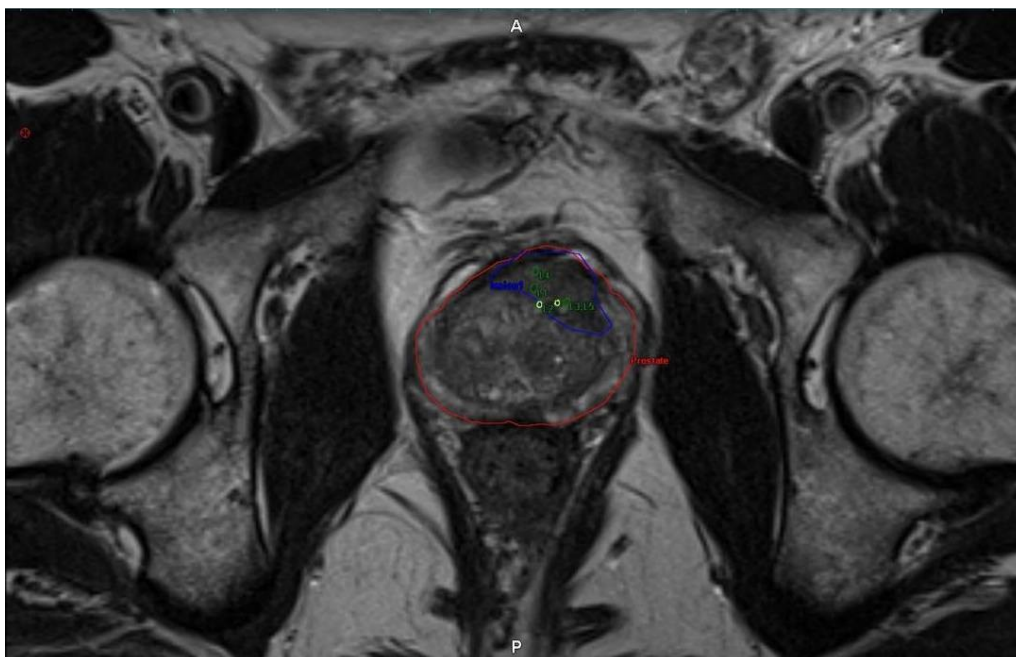
Obrázek 23 – Konturace prostaty (červeně) a suspektní léze (modře) na T2W obrazech mpMR prostaty při zahájení softwarové fúze MR / TRUS cílené biopsie



Obrázek 24 – Registrace konturovaného obrazu na MR přeneseno do sonografického obrazu v koronární, axiální a sagitální rovině, vpravo nahoře 3D model - močový měchýř (zeleně), prostata (červeně), uretra (žlutě), suspektní ložisko karcinomu prostaty (modře)



Obrázek 25 – Vlastní provedení cílené biopsie softwarovou fúzí MR / TRUS – vlevo snímek TRUS a vpravo MR, oba v sagitálním řezu



Obrázek 26 – Výsledný report cílené biopsie – prostata (červeně), ložisko (modře), jehly cílené do ložiska (žlutě)

Speciálním typem cílené biopsie prostaty je tzv. **In-Bore biopsie prostaty**. Jedná se o provedení biopsie prostaty přímo v gantry MR. Musí být použita nemagnetická jehla, přístup je možný transrektálně i transperineálně. Vzhledem ke své časové, technické i finanční náročnosti není In-Bore biopsie standardně prováděna⁹⁰. Dvě prospektivní studie PRECISION a MRI-FIRST potvrdily zvýšenou detekci signifikantního KP (ISUP grade >2) u cílené MR navigované biopsie prostaty v porovnání se systematickou biopsií^{91,92}. Dle výsledků je známo, že provedení pouze cílené biopsie snižuje overdiagnostiku nízkorizikového KP ve srovnání se systematickou biopsií^{91,93}.

Cílenou biopsii pomocí MR lze použít ve dvou diagnostických cestách. První je přístup kombinovaný, kde pacienti s pozitivní MR podstupují kombinovanou biopsii prostaty, to je cílená plus systematická, a pacienti s negativní MR podstupují systematickou biopsii. Druhý přístup je cestou magnetické rezonance, kde pacienti MR pozitivní podstoupí pouze cílenou biopsii a pacienti s negativní MR biopsování nejsou vůbec⁶.

Pouze cílená MR biopsie detekovala u jednoho prokázaného ložiska 73,5-85,5 % všech signifikantních KP, biopsie cílená v kombinaci se systematickou detekovala 96-96,4 % signifikantních KP^{94,95}. Je doporučeno 3-5 cílených vzorků na ložisko ke snížení rizika chybění nebo podhodnocení léze⁶.

S rychlým nástupem ligandů PSMA při hybridním zobrazení PET / MR je i toto vysoce specializované vyšetření předmětem klinických studií ve vztahu k biopsii prostaty. Buď jako využití části MR ke klasické cílené softwarové fúzní biopsii MR /

TRUS nebo na podkladě experimentálního zkoumání jako trimodální fúze PSMA PET / MR / TRUS cílená biopsie prostaty pomocí speciálního softwaru^{96,97}.

Dle posledních doporučení Evropské urologické asociace (EAU) je nyní preferováno provedení biopsie prostaty transperineálním přístupem. Hlavním úskalím transrektálně vedené biopsie prostaty jsou infekční komplikace, nutná příprava pacienta ve smyslu prázdnění konečníku a antibiotická profylaxe, ale také horší dostupnost ložisek zejména v anteriorní zóně prostaty a přednímu fibromuskulárnímu stromatu. Komplikace po transrektální biopsii zmiňuje tabulka 9. Dosud je v České republice transperineální biopsie volena spíše jako alternativa transrektálního přístupu, nebo u pacientů indikovaných k opakování biopsie.

Komplikace	Procento postižených pacientů
Hematospermie	37,4 %
Hematurie >1den	14,5 %
Krvácení z konečníku <2dny	2,2 %
Prostatitida	1 %
Febrilie >38,5°C	0,8 %
Epididymitida	0,7 %
Krvácení z konečníku>2dny s/bez chirurgické intervence	0,7 %
Retence močová	0,2 %
Ostatní komplikace vyžadující hospitalizaci	0,3 %

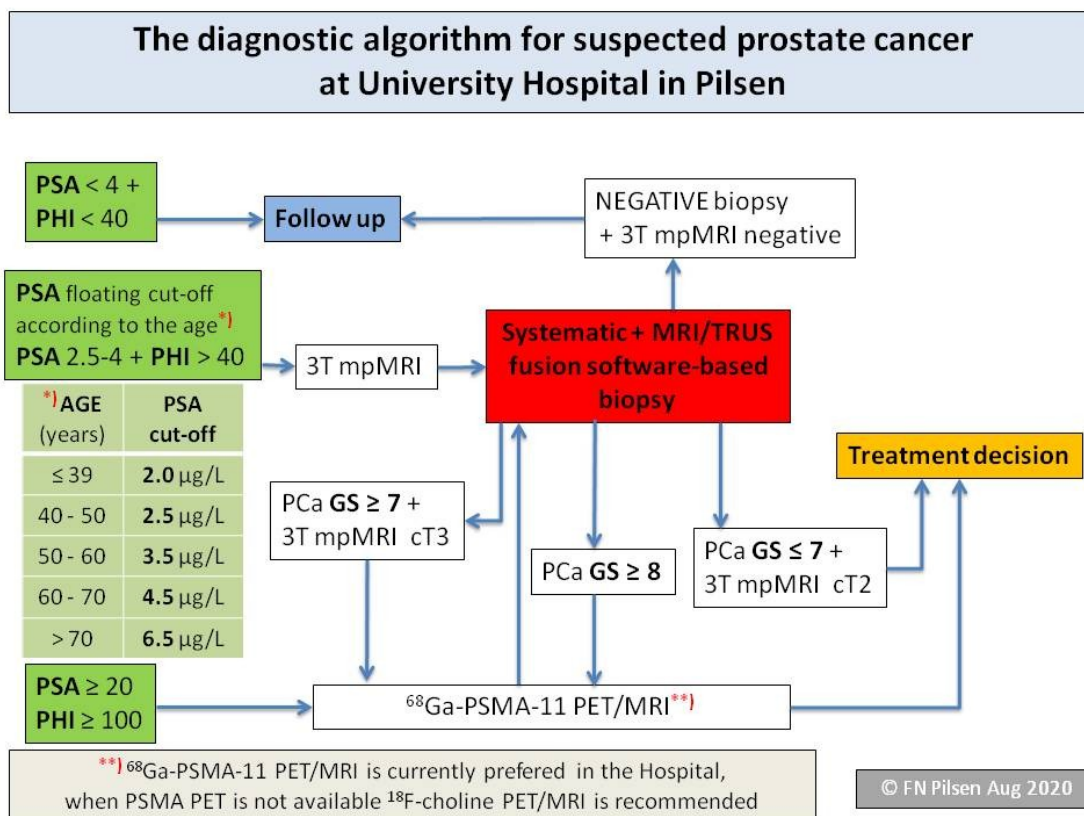
Tabulka 9 - Procento komplikací po TRUS biopsii prostaty (převzato z *EAU Guidelines*⁶)

7 Praktická část

7.1 Diagnostický algoritmus karcinomu prostaty – nástroj pro stratifikaci, staging a posouzení agresivity

Sedláčková, H.; Dolejšová, O.; Hora, M.; Ferda, J.; Hes, O.; Topolčan, O.; Fuchsová, R.; Kučera, R. Prostate Cancer Diagnostic Algorithm as a “Road Map” from the First Stratification of the Patient to the Final Treatment Decision. *Life* 2021, 11 (4), 324. <https://doi.org/10.3390/life11040324>. Celý text práce dostupný v příloze na straně 79.

Na základě dynamicky se rozvíjejících diagnostických metod, nových možností v zobrazování a v použití laboratorních testů jsme navrhli diagnostický algoritmus. Ve své podstatě se jedná o mapu, jak postupovat při detekci KP. Skládá se z provedení jednotlivých kroků, které na sebe smysluplně navazují za použití nejnovějších metod. První algoritmus byl vytvořen roce 2016. Od té doby byl každoročně doplňován novými znalostmi a zavedenými novými diagnostickými postupy do klinické praxe. To zajišťuje, že algoritmus i nadále odráží nejaktuálnější postupy, které se v naší nemocnici používají. Všechny kroky v algoritmu jsou vědomě koordinovány a optimalizovány, aby byla zajištěna individualizace terapeutického postupu. Diagnostický algoritmus KP je tvořen laboratorními markery – PSA a zejména PHI v první linii stratifikace pacienta, následným krokem je provedení zobrazovacího vyšetření a biopsie prostaty k verifikaci KP nebo při negativním výsledku je pacient dále sledován, posledním krokem je rozhodnutí o správné léčbě. Schéma algoritmu dokumentuje obrázek 27.



Obrázek 27 – Schéma diagnostického algoritmu karcinomu prostaty

7.2 Postup u pacienta v diagnostickém algoritmu

Prvním krokem je rozdělení pacientů do tří skupin dle hladin PSA a PHI. Pokud jsou hladiny markerů nízké, pod cut off hodnotou, jsou pacienti hodnoceni jako benigní, ale stále by měli být sledováni podle doporučených postupů, zpravidla jednou za půl roku.

Pokud je hladina PSA nad referenčním rozmezím pro věkovou skupinu pacienta a / nebo hladina PHI je vyšší než 40, je druhým krokem provedení zobrazovacích metod. Standardní je provedení 3T mpMR prostaty jak k lokalizaci léze, tak k zobrazení podrobnější anatomie k ev. plánování operační léčby. U vybrané skupiny pacientů je provedeno ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR v rámci komplexního stagingu již před histologickou verifikací KP nebo u pacientů z rizikových skupin. To jsou pacienti s high-risk KP nebo s lokálně pokročilým KP, kde celotělový staging může vést ke změně terapeutického postupu.

Biopsie prostaty k histologické verifikaci KP má klíčovou pozici uprostřed algoritmu. Pro dosažení nejlepších výsledků je prováděna cílená biopsie prostaty pomocí softwarové fúze MR / TRUS. Pokud se jedná o pacienta, který nikdy biopsii prostaty nepodstoupil, tak je k cílené biopsii provedena též biopsie systematická k určení přesného rozsahu onemocnění, což může být nápomocné při operační rozvaze ohledně nervy šetřícího výkonu a plánování pánevní lymfadenektomie.

Na konci algoritmu je učiněno rozhodnutí o léčbě. Na základě výsledků histologie, hodnocené pomocí GS (ISUP grade grou) a zobrazovacích vyšetření je zvolena vhodná metoda léčby podle stadia onemocnění.

7.3 Algoritmus je založený na našich zkušenostech, výsledcích a znalostech

Cut-off hladiny PHI byly ověřeny u pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii. Celkový počet 787 pacientů byl vyšetřen a následně operován v období od 1/2013 do 12/2019. Bylo stanoveno konečné GG. Hodnoty PHI byly porovnány s definitivním stagingem a gradingem. Studie potvrdila velmi dobrou schopnost PHI rozlišit mezi nízkorizikovým (GS <7) a vysoce rizikovým (GS >7) KP. Proto bylo PHI přidáno k první linii biochemického hodnocení agresivity nádoru.

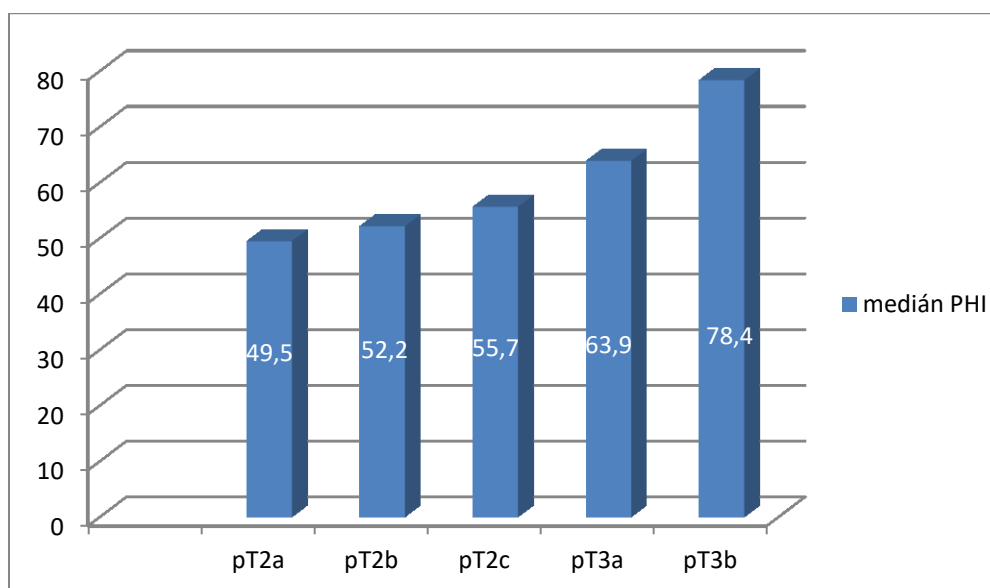
Od roku 2012 je 3T mpMR prostaty prováděna jako standardní zobrazovací vyšetření v předoperační hodnocení, stejně tak jako k detekci ložiska KP před histologickou verifikací. Tento krok vzhledem k predominantní detekci signifikantního KP, snižuje overdiagnostiku KP. Vyšetření ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR bylo do algoritmu zařazeno od ledna 2018 a do února 2020 bylo vyšetřeno 145 pacientů jako součást komplexního stagingu. Toto vyšetření je v naší nemocnici dostupné díky klinické studii, resp. specifickému léčebnému programu a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň je jediným pracovištěm v České republice mající ligand PSMA.

Cílená biopsie prostaty softwarovou fúzí MR/TRUS byla zahájena ve FN Plzeň od 1/2017 a do 12/2019 bylo takto vyšetřeno 495 pacientů. Podrobnější výsledky z publikovaných studií jsou zmíněny v jednotlivých podkapitolách.

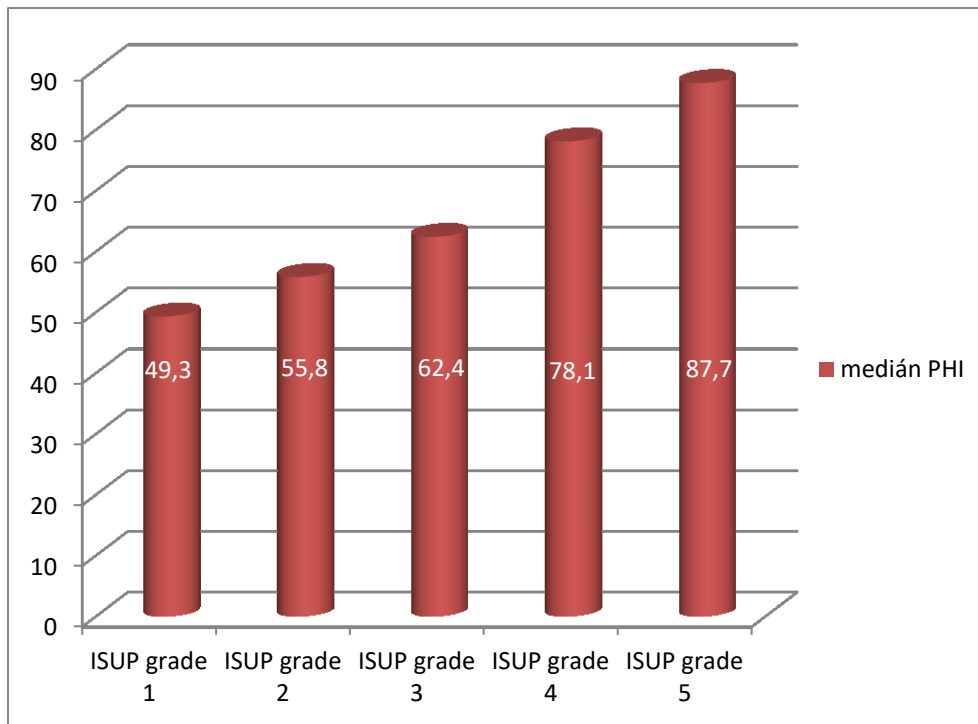
7.4 PHI v počáteční stratifikaci pacienta

K přesnému stanovení cut-off hodnot PHI a následně na jejich základě implementování PHI do algoritmu bylo primárně vyšetřeno a následně operováno 787 pacientů v období od 1/2013 do 12/2019. Předoperačně byla u každého pacienta odebrána žilní krev a byly stanoveny hodnoty tPSA, fPSA a [-2]pro PSA a vypočítána hodnota PHI ze vzorce $([-2]proPSA/fPSA) * \sqrt{tPSA}$. Průměrný věk nemocných byl 64,8let (41,7-81,8). V tomto souboru nemocných byl medián tPSA 7,84ng/ml (1,01-55,42) a medián PHI 57,50 (13,02-292,74). Vzorky po laparoskopické radikální prostatektomii byly zpracovány patologem metodou celoplošných obřích řezů (whole-mouth section). Bylo stanoveno definitivní GS a nálezy byly klasifikovány podle TNM klasifikace. Hodnoty PHI byly porovnány s definitivním gradingem a stagingem.

11,8 % pacientů bylo zařazeno do kategorie pT2a, kde medián PHI byl 49,5. Kategorie pT2b byla stanovena u 1,9 % pacientů a zde byl medián PHI 52,2. Patologická T2c kategorie byla verifikována u 57,9 % pacientů mediánem PHI 55,7. 15,5 % pacientů bylo v kategorii pT3a a zde byl změřen medián PHI 63,9, u pT3b kategorie byl medián PHI 78,4 a tvořilo ho 12,1 % pacientů. Do kategorie pT4 bylo zařazeno pouze 0,8 % pacientů s mediánem PHI 53,3, bylo to 6 pacientů, takže hodnoty nepřinášejí validní výsledky. Dále byl také hodnocen ISUP grade a jeho ovlivnění hladin PHI. Pro ISUP grade 1 byl medián PHI 49,3, pro ISUP grade 2 medián PHI byl 55,8, 62,4 byl medián PHI pro ISUP grade 3, pro ISUP grade 4 78,1 a pro ISUP grade 5 byl medián PHI 87,7. Dále byl vypočítán i medián PHI pro skupinu pacientů, která podstoupila pánevní lymfadenektomii a hodnota byla 95,8. Jednotlivé výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu 1 a 2.



Graf 1: Medián PHI pro jednotlivé patologické klasifikace tumoru u souboru 787 pacientů po laparoskopické radikální prostatektomii v období od 1/2013 do 12/2019



Graf 2: Mediány PHI vztažené k ISUP grade u souboru 787 pacientů po laparoskopické radikální prostatektomii v období od 1/2013 do 12/2019

Ve výzkumu PHI bylo dále pokračováno, cílem bylo zjistit, zda PHI je schopen předurčit agresivitu KP a ovlivnit tak indikaci pro možnosti léčby. Další 3 práce věnující se vlivu PHI na diagnostiku KP byly provedené v rámci multicentrické studie a jejich cíle byly: zhodnotit PHI jako prediktivní marker pozitivní biopsie prostaty, porovnat schopnost PHI diagnostikovat signifikantní KP s tPSA, PSAD, mpMR prostaty a úlohu PHI v možnosti predikce vyššího GS a jeho upgradingu v definitivní histologii po radikální prostatektomii.

7.4.1 The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate

Dolejšova, O.; Kucera, R.; Fuchsova, R.; Topolcan, O.; Svobodova, H.; Hes, O.; Eret, V.; Pecen, L.; Hora, M. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6—A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technology in Cancer Research & Treatment* **2018**, *17*, 153303381878737. <https://doi.org/10.1177/1533033818787377>. Celý text práce dostupný v příloze na straně 88.

V této práci je PHI zkoumán jako marker agresivity nádoru v biopsii prostaty. Soubor se skládal z 320 pacientů indikovaných k radikální prostatektomii. Předoperačně byly stanoveny hodnoty tPSA, fPSA a [-2]proPSA a vypočítána hodnota %freePSA a PHI. Stanoveno bioptické GSa definitivní, po radikální prostatektomii. Dále byli pacienti rozděleni do dvou podskupin podle GS. První skupina byli pacienti s GS 6 a druhá s GS >6. Toto rozdělení bylo jak ve vzorcích bioptických, tak ve vzorcích definitivních. Porovnávali jsme tPSA, [-2]proPSA, %freePSA a PHI. Při hodnocení podskupin GS 6 a GS >6, kde shoda mezi bioptickým a definitivním GS byla pouze ve 45,3% případů. Ve výsledcích pacientů po biopsii prostaty při porovnání podskupiny GS 6 a GS >6 byly výsledky pro [-2]proPSA a PHI statisticky významné ($P=0,0003$, $P=0,0005$). Stejně tak ve skupině podle definitivní histologie byly markery PHI a [-2]proPSA statisticky významné pro odlišení GS 6 a GS >6 ($P<0,0001$, $P<0,0001$). Nejlepší plochy pod křivkou bylo dosaženo u PHI (0,7496) u podskupiny podle definitivního GS. Z našich výsledků vyplývá, že PHI se jeví jako nejlepší z testovaných markerů pro rozlišení signifikantního a insignifikantního KP a tím se podílí na rozhodnutí o definitivní terapii.

7.4.2 PHI (Prostate Health Index) as a predictor of positive biopsy in prostate cancer

Dolejšová, O.; Eret, V.; Svobodová, H.; Topolčan, O.; Fuchsová, R.; Hes, O.; Novák, V.; Fiala, V.; Čapoun, O.; Stejskal, J.; Záleský, M.; Veselý, Š.; Hora, M. 55 - PHI (Prostate Health Index) as a Predictor of Positive Biopsy in Prostate Cancer: Results from Multicentric Study. *European Urology Supplements* **2017**, *16* (11), e2873. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(17\)32015-8](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(17)32015-8) Celý text v práci dostupný v příloze na straně 94.

V rámci výzkumu úlohy PHI v diagnostice KP jsme se účastnili multicentrické studie. Tato práce je prvním výstupem a prezentuje, jak hodnoty PHI ovlivní výsledek biopsie prostaty. Soubor studie tvořilo 874 pacientů ze čtyř hlavních center v České republice. Celkové PSA, fPSA a [-2]proPSA byly stanoveny pomocí chemiluminiscenčního zařízení Dxl 800 (Beckman Coulter, Brea, Kalifornie, USA) a kalibrace Hybritech a PHI bylo vypočítáno ze vzorce $(-2\text{proPSA} / \text{freePSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}$. Všichni pacienti podstoupili TRUS biopsii prostaty a vzorky byly hodnoceny urogenitálními patologi. Byl také sledován počet předchozích negativních biopsií a počet pozitivních vzorků. Z 874 pacientů, kteří podstoupili biopsii prostaty, jich 373 bylo s negativním histologickým výsledkem [PSA 6,292 (SD 5,232), fPSA 0,992 (SD 1,043), -2proPSA 17,766 (SD 12,638) PHI 46,633 (SD 24,205)]. S pozitivním výsledkem biopsie bylo 501 pacientů [PSA 9,843 (SD 9,618) fPSA 1,533 (SD 4,628) -2proPSA 30,074 (SD 58,124) PHI 70,019 (SD 50,669)]. Soubor byl poté rozdělen do dvou podskupin – primobiopsie a re-biopsie prostaty. U skupiny primobiopsií bylo 316

pacientů pozitivních a 166 s negativním výsledkem. Zatímco u skupiny re-biopsie bylo 183 s pozitivním výsledkem a s negativní histologií 206 pacientů. 3 pacienti byli vyřazeni pro nekompletní data. Ve skupině re-biopsií prediktivní schopnost PSA a korelace s počtem pozitivních vzorků klesá ve srovnání s PHI [Spearmanův koeficient korelace PSA 0,203 ($p=0,000$), PHI 0,354 ($p=0,000$)]. Touto studií bylo potvrzeno, že PHI je obecně silnějším prediktorem pozitivního výsledku biopsie prostaty než PSA (PHI AUC 70.725). Také má PHI lepší prediktivní schopnost a koreluje s počtem pozitivních vzorků než PSA u podskupiny re-biopsie.

7.4.3. The predictive value of the prostate health index vs. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy

Stejskal, J.; Adamcová, V.; Záleský, M.; Novák, V.; Čapoun, O.; Fiala, V.; Dolejšová, O.; Sedláčková, H.; Veselý, Š.; Zachoval, R. The Predictive Value of the Prostate Health Index vs. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Prostate Biopsy. *World Journal of Urology* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03397-4>. Celý text dostupný v příloze na straně 95.

Cílem druhé studie bylo porovnat schopnost PHI diagnostikovat signifikantní KP v komparaci s tPSA, PSAD a mpMR prostaty. Studie obsahovala 395 mužů indikovaných k biopsii prostaty, kteří podstoupili mpMR prostaty hodnocené podle kritérií PIRADS verze 1. U všech pacientů byly stanoveny hodnoty PHI. U pacientů se suspektní lézí na mpMR prostaty byla nejdříve provedena cílená biopsie prostaty pomocí softwarové fúze MR/TRUS a dále byla provedena systematická biopsie se schématem 12 vzorků u všech pacientů. Následně provedení ROC analýza v detekci KP pro tPSA, PSAD, PIRADS skóre a PHI s křivkou AUC vypočítanou pro všechny kritéria a pro kombinaci PHI a PIRADS skóre. Pacienti byli rozděleni do podskupin primobiopsie a re-biopsie prostaty. Křivka AUC pro predikci přítomnosti signifikantního KP u všech pacientů byla 59,5 pro tPSA, 69,7 pro PHI, 64,9 pro PSAD a 62,5 pro PIRADS skóre. U pacientů podstupujících primobiopsii prostaty byla AUC 61,6 pro tPSA, 68,9 pro PHI, 64,6 pro PSAD a 63,1 pro PIRADS skóre. Pacienti s předchozí negativní biopsií prostaty (re-biopsie) měli AUC pro tPSA, PHI, PSAD a PIRADS skóre 55,4; 71,2; 64,4 a 69,3. Přidání PHI k PIRADS skóre významně zvýšilo přesnost predikce signifikantního KP ($p=0,007$). PHI může předvídat detekci signifikantního KP. Stejného výsledku dochází ve srovnání s mpMR. Nicméně PHI není nápomocný k vedení cílené biopsie prostaty a jeho hlavní použití je proto v třídění pacientů před mpMR a biopsií prostaty.

7.4.4. Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading

Novak, V.; Vesely, S.; Luksanová, H.; Prusa, R.; Capoun, O.; Fiala, V.; Dolejšová, O.; Sedlacková, H.; Kucera, R.; Stejskal, J.; Zalesky, M.; Babjuk, M. Preoperative Prostate Health Index Predicts Adverse Pathology and Gleason Score Upgrading after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *BMC Urol* 2020, 20 (1), 144–144. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00711-5>. Celý text dostupný v příloze na straně 102.

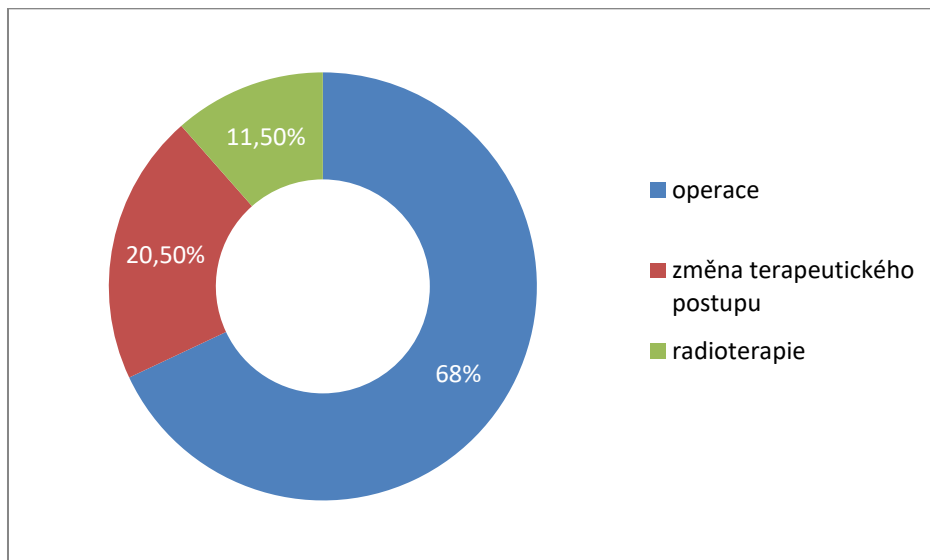
Posledním bodem této multicentrické studie bylo zhodnotit úlohu PHI v předpovědi definitivního histologického výsledku u pacientů po radikální prostatektomii. Předoperační vzorky krve byly prospektivně analyzovány od 472 pacientů podstupujících radikální prostatektomii pro lokalizovaný KP ve čtyřech urologických centrech. Hodnocené parametry byly tPSA, fPSA, poměr fPSA / PSA, poměr [-2] proPSA / fPSA a PHI. Byly použity modely logistické regrese pro stanovení přesnosti testovaných markerů pro predikci GS ≥ 7 , upgradu definitivního GS, extrakapsulární extenze tumoru (pT3) a přítomnosti pozitivních chirurgických okrajů. Ze 472 pacientů podstupujících radikální prostatektomii bylo zjištěno, že 339 (72 %) mělo GS ≥ 7 , z nich 178 (53 %) mělo zaznamenáno upgrading GS v definitivní histologii oproti bioptickému GS 6. Nález extrakapsulární extenze byl přítomen u 132 pacientů (28 %) a pozitivní chirurgické okraje byly ve 133 (28 %) případech. Při neměnné analýze všech předoperačních parametrů byl PHI nejpresnějším prediktorem pro GS ≥ 7 , upgradu definitivního GS, detekce extrakapsulární extenze a přítomnosti pozitivních chirurgických okrajů. Přidání PHI do základního modelu s více proměnnými významně zvýšilo přesnost predikce patologického GS o 4 % ($p = 0,015$) a upgradu GS a 5 % ($p = 0,025$). PHI poskytuje nejvyšší přesnost v predikci agresivity KP. Schopnost PHI předpovídat riziko upgradu definitivního GS umožní identifikovat potenciálně vysoce rizikové pacienty, u kterých byl biopticky verifikován insignifikantní KP.

7.5. Zobrazovací metody na cestě za správným rozhodnutím o léčbě

K rámci klinické studie s novým radiotracerem ^{68}Ga -PSMA-11 jsme jako první v České republice mohli pacienty indikovat k tomuto vysoce specializovanému vyšetření. Vyšetřování bylo zahájeno od 1/2018 a do 2/2020 bylo vyšetřeno 145 pacientů pomocí ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR. Indikace byly přísně rozděleny na pacienty s high-risk KP (PSA > 20ng/ml, PHI > 100, GS ≥ 8 , cT3) v primárním stagingu před zahájením terapie a dále pak na pacienty v biochemické recidivě (PSA > 0,2ng/ml). Pacienti v primárním stagingu byly dále rozděleny na dvě podskupiny. První podskupinou jsou pacienti k doplnění celotělového stagingu před radikální prostatektomií a druzí jsou pacienti ke komplexnímu celotělovému stagingu ještě před histologickou verifikací. Vzhledem k tématu diagnostiky KP nebude skupina pacientů s biochemickou recidivou zmiňována. V primárním stagingu bylo zařazeno 119 pacientů, medián PSA byl 14,04ng/ml (2,28 – 90,2ng/ml) a medián PHI 102,7 (25,5 – 350).

V podskupině plánovaných k radikální prostatektomii bylo 88 pacientů. Operováno bylo 60 pacientů (68 %), u 18 pacientů (20,5 %) vedlo vyšetření ^{68}Ga -PSMA-11 PET

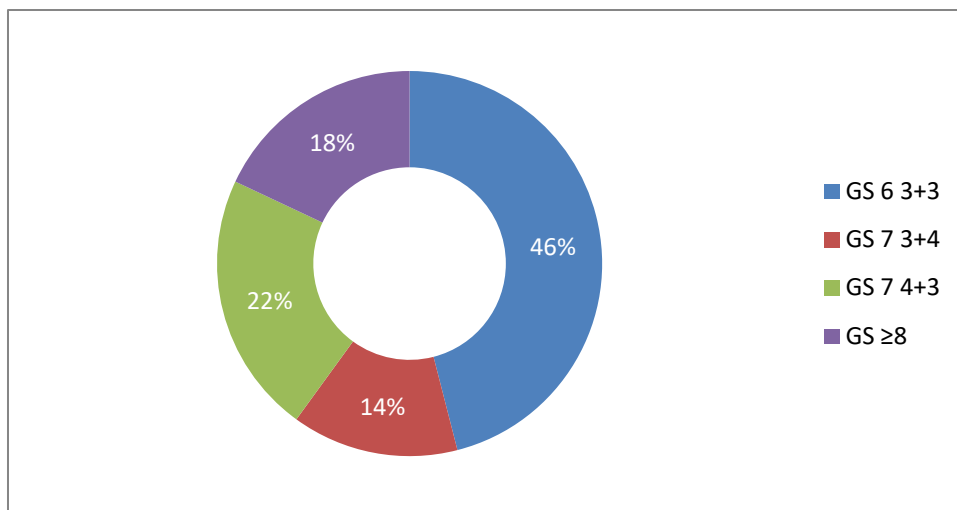
/ MR ke změně v terapeutickém postupu pro změnu klasifikace v lokálně pokročilý, inoperabilní nález a nebo pro diseminaci onemocnění. Zbýlých 10 pacientů (11,5 %) preferovalo jako metodu léčby radioterapii. U dvou pacientů byla incidentálně nalezena nádorová duplicita vyjma KP + renální karcinom, KP + adenokarcinom rekta. Graf 3 znázorňuje léčebnou strategii pacientů v primárním stagingu.



Graf 3: Terapeutická strategie u 88 pacientů postupujících ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR v primárním stagingu v období od 1/2018 a do 2/2020

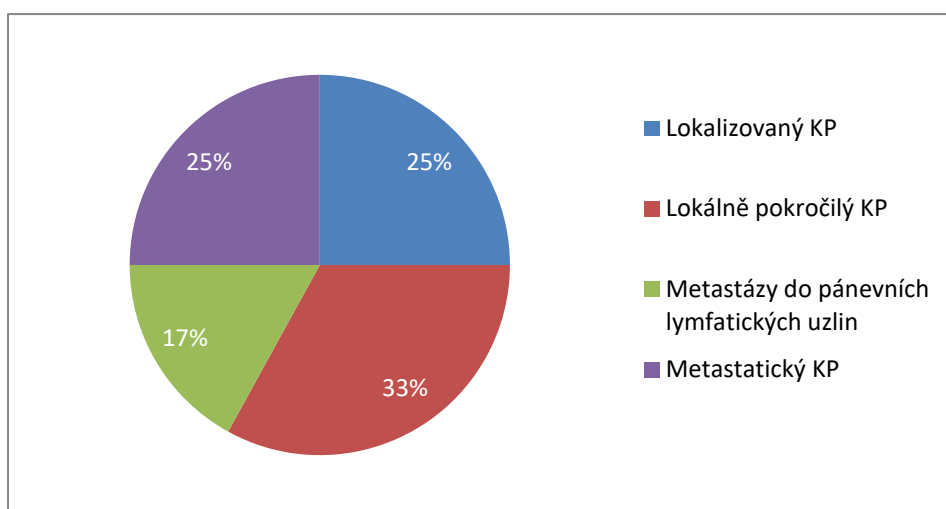
Pánevní lymfadenektomie byla provedena u 47 pacientů (78 %) v rámci laparoskopické radikální prostatektomie. U 11 pacientů podstupujících operaci byla dle ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR suspekce na metastázu do lymfatických uzlin. Pouze u dvou pacientů (4%) byly histologicky verifikovány metastázy do lymfatických uzlin. Přičemž u prvního pacienta byly detekovány metastázy do lymfatických uzlin i dle vyšetření ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR. Ale u druhého pacienta bylo ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR negativní, v tomto případě se jednalo o mikrometastázy (< 5mm). Dále byl hodnocen upgrading definitivního GS, který byl prokázán u 20 operovaných pacientů (33 %).

Druhá podskupina pacientů, kde ^{68}Ga -PSMA-11 PET / MR bylo provedeno jako komplexní vyšetření ještě před histologickou verifikací, obsahovala 31 pacientů. Jednalo se o prospektivně vyhledané pacienty, u kterých dle laboratorních hodnot byl očekáván high-risk KP a nebo lokálně pokročilý KP. Medián PSA v této kohortě byl 24,6ng/ml (7,14 – 90,2ng/ml) a medián PHI byl 107,4 (28,3 – 350). Následně pacienti podstoupili cílenou biopsii prostaty pomocí MR / TRUS softwarové fúze, snímky MR prostaty byly využity z hybridního vyšetření PET / MR. V případě pacientů podstupujících primobiopsii prostaty byla cílená biopsie doplněna i o biopsii systematickou. Karcinom prostaty byl verifikován u 24 pacientů (77,5 %). Záchyt jednotlivých GS dokumentuje graf 4.



Graf 4: Procentuální záchyt Gleason skóre u 31 pacientů po cílené biopsii prostaty pomocí softwarové fúze MR / TRUS vyšetřovaných ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MR v období od 1/2018 a do 2/2020

Pouze 3 pacienti byli operováni a ve všech případech došlo k upgradingu definitivního Gleason skóre. Výsledky stagingu u pacientů s pozitivní biopsií podle vyšetření ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MR demonstruje graf 5.



Graf 5: Staging 31 pacientů dle ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MR v rámci komplexní diagnostiky před histologickou verifikací karcinomu prostaty v období od 1/2018 a do 2/2020

Staging pomocí ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MR se zdá být nejlepší dostupnou zobrazovací metodikou v detekci KP. Jak v zhodnocení lokalizace tumoru v prostatě, tak k detekci vzdálených metastáz. V našem souboru jsme ale neprokázali zlepšení detekce uzlinových metastáz a to zejména detekce mikrometastáz (< 5mm). Důležité je zmínit, že takto provedený staging vede ke změně terapeutického postupu a to hlavně v lokalizaci vzdálených metastáz, které by nebyly konvenčními zobrazovacími metodami zjištěny a pacient by tak nebyl adekvátně léčen dle svého stádia onemocnění. Podle míry upgradingu GS po operaci je také zřejmé, že ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / MR dokáže zobrazit zejména high-risk KP. Toto specializované vyšetření

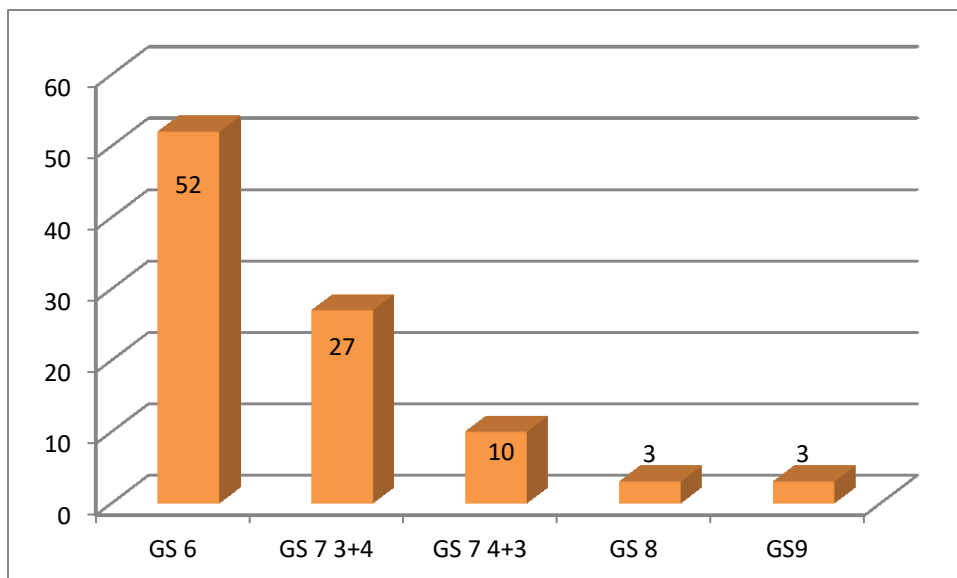
má své místo i v úzké skupině pacientů, kteří dle laboratorních metod jsou suspektní na high-risk nebo lokálně pokročilý KP a provedení jednoho celotělového stagingu může být použito k vedení biopsie prostaty a následně k rozhodnutí o správné léčbě.

7.6. Role biopsie prostaty při verifikaci karcinomu prostaty

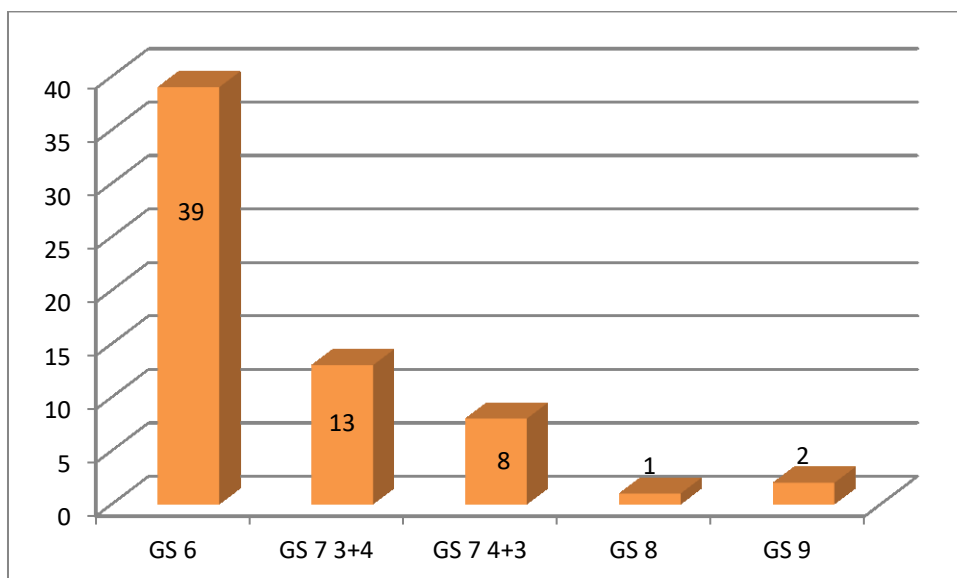
Jedním z hlavních kroků v diagnostice KP je histologická verifikace KP. Od ledna 2017 jsme zahájili provedení cílené biopsie prostaty pomocí MR / TRUS softwarové fúze. Pilotní projekt zahrnoval 128 biotovaných pacientů, zařazení byli jak pacienti k primobiopsii, tak pacienti po opakovaných negativních biopsiích prostaty k re-biopsii. Prvotní výsledky byly hodnocené v období od 1/2017- 3/2018. Pacienti byli do studie zařazení podle kritérií. Kritéria u pacienta k primobiopsii byla elevace PSA (minimálně 3,5ng/ml) a suspektní ložisko dle 3T mpMR prostaty PIRADS kategorie alespoň 3 ve verzi 2. Kritéria u pacienta k re-biopsii byla postupná progresse PSA, předchozí negativní biopsie prostaty a též ložisko dle 3T mpMRI PIRADS kategorie verze 2 \geq 3. Soubor obsahoval 22 pacientů k primobiopsii a 106 pacientů k re-biopsii. Transrektální ultrasonografie byla provedena přístrojem BK Medical FlexFocus 800[®] s biplanární sondou 8808e BK Medical[®] za použití softwaru Biopsee2[®] Medcom Darmstadt Německo.

Ze všech 128 pacientů byl histologicky verifikován KP u 72 pacientů (60,2 %). V naše souboru jsme detekovali vysoký počet low-risk KP (GS=6) u 50 pacientů (65 %). KP GS 7 (3+4) byl zachycen u 19 pacientů (24,7 %), GS 7 (4+3) bylo diagnostikováno u pěti pacientů (6,5 %), 2 pacienti (2,5 %) byly hodnoceni jako GS 8 (4+4) a u jednoho pacienta (1,3 %) byl verifikován KP GS 9 (4+5). U pacientů podstupujících primobiopsii prostaty byl KP histologicky verifikován u 14 z 22 (63,6 %) a ve skupině re-biopsií byl záchyt KP u 63 pacientů ze 106 (59,4 %).

Tento počáteční soubor byl dále rozšířen na 257 pacientů, kteří byly vyšetřeni v období od 1/2017 do 12/2018, 148 pacientů podstupovalo primobiopsii a 109 re-biopsii prostaty. V tomto souboru byl medián PSA 8,6ng/ml a medián PHI 58,7. Pozitivní histologie byla u 158 pacientů (61,5 %), ve skupině primobiopsií byl KP verifikován u 95 pacientů (64,2 %) a u re-biopsií to bylo 63 pacientů (57,8 %). V obou skupinách jak primobiopsií, tak re-biopsií byl zachycen ve vysoké míře nízkorizikový KP, graf 6 a 7.

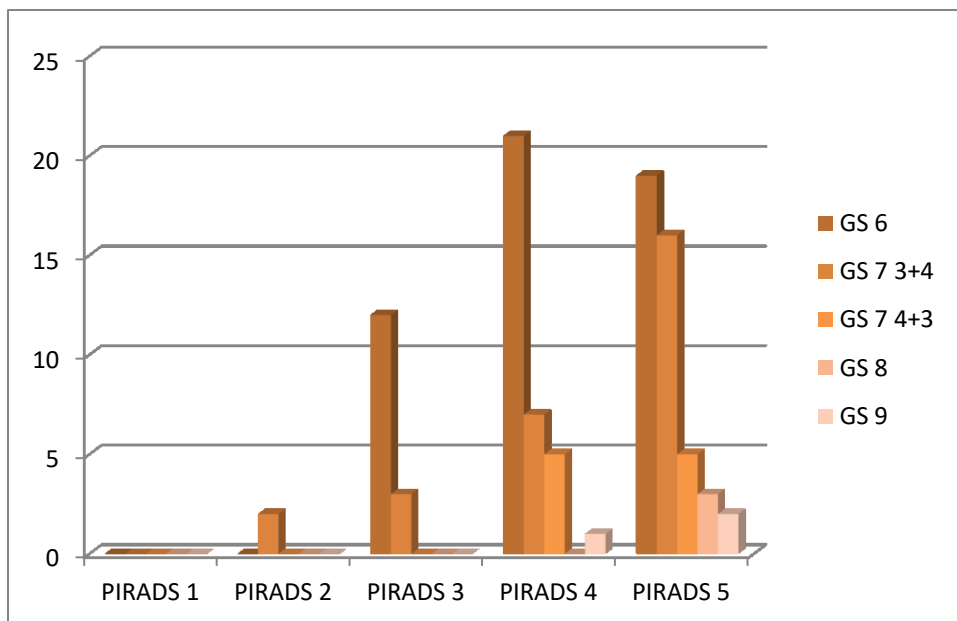


Graf 6: Záchet KP dle Gleason skóre u skupiny 148 pacientů podstupujících primobiopsii prostaty pomocí cílené biopsie prostaty MR / TRUS softwarovou fúzí v období od 1/2017 do 12/2018

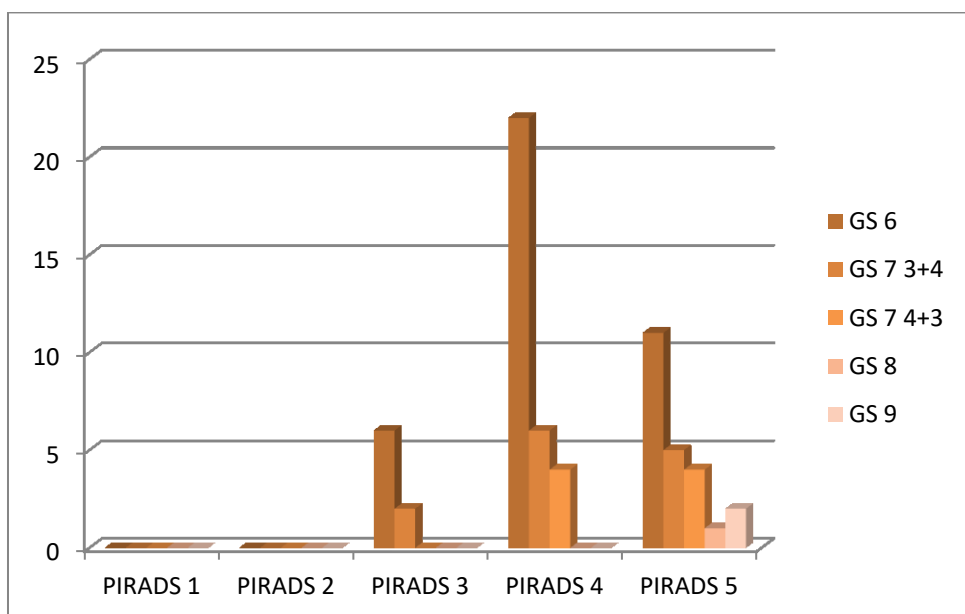


Graf 7: Záchet KP dle Gleason skóre u skupiny 109 pacientů podstupujících re-biopsii prostaty pomocí cílené biopsie prostaty MR / TRUS softwarovou fúzí v období od 1/2017 do 12/2018

Dále byl hodnocen záchet KP pro jednotlivé kategorie PIRADS verze 2 u obou skupin. Výsledky znázorňují grafy 8 a 9. Je patrný trend vzrůstající detekce signifikantního KP s vyšší kategorií PIRADS, což potvrzuje výsledky světových studií, že MR prostaty dokáže zobrazit zejména KP s $GS \geq 7$.



Graf 8: Zastoupení jednotlivých Gleason skóre dle PIRADS kategorie verze 2 u skupiny 148 pacientů po primobiopsii prostaty pomocí cílené biopsie prostaty MR / TRUS softwarovou fúzí v období od 1/2017 do 12/2018

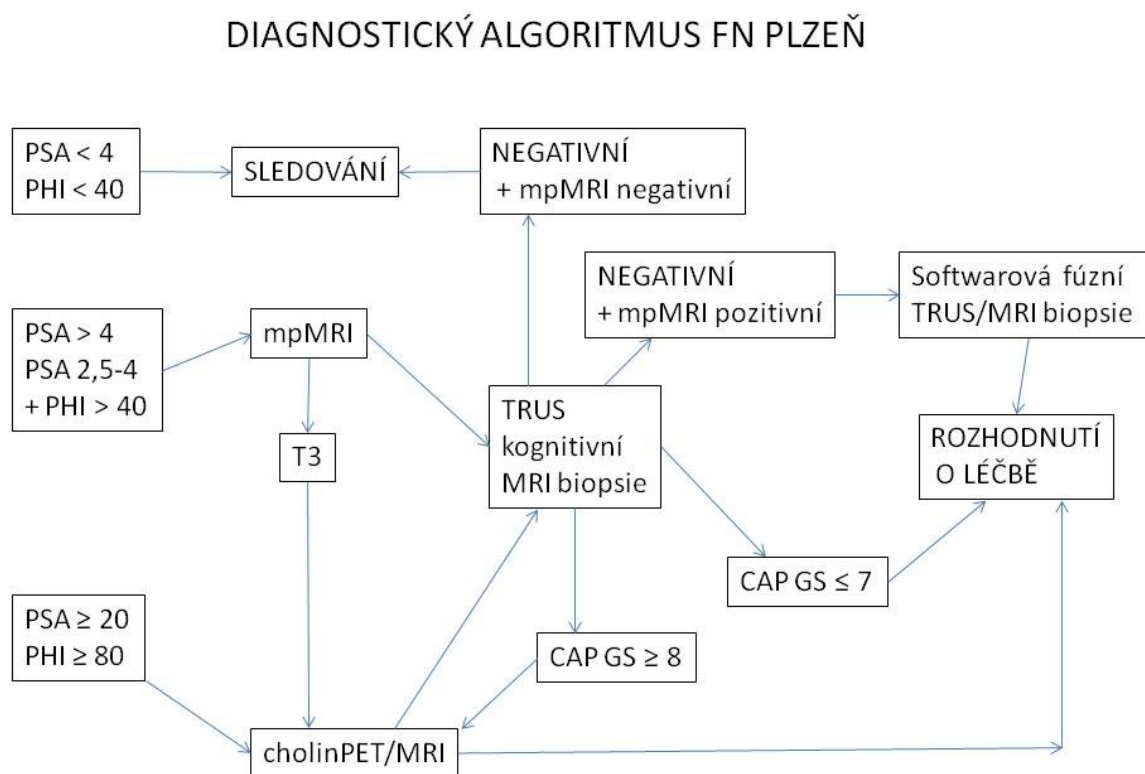


Graf 9: Zastoupení jednotlivých Gleason skóre dle PIRADS kategorie verze 2 u skupiny 109 pacientů po re-biopsii prostaty pomocí cílené biopsie prostaty MR / TRUS softwarovou fúzí v období od 1/2017 do 12/2018

Cílená biopsie prostaty softwarovou fúzí MR / TRUS se stala standardem k detekci KP na našem pracovišti a do 12/2019 bylo takto vyšetřeno již 495 pacientů. Odlišujeme se od světové literatury ve vysokém zachytu nízkorizikového KP (GS=6). Vysvětlujeme si to velkou zkušeností radiologů v popisech 3T mpMR prostaty, které je standardně prováděno již od roku 2012 a díky perfektnímu označení suspektních ložisek jsme schopni cílit biopsii i do míst s nižší aktivitou.

8 Diskuze

Vzhledem k variabilní agresivitě KP je přesná a precizní diagnostika zásadní. Se zavedením PSA do klinické praxe se zvýšila detekce KP zejména v nižších stádiích. Moderní diagnostika je ovšem cílena na záchyt signifikantního KP. Pacienti proto musejí být řádně stratifikováni, k čemuž je potřeba dalších specifických testů. Na tomto podkladě jsme se rozhodli sestavit algoritmus, který má napomoci k rychlé a jasné detekci KP. První algoritmus byl sestaven již v roce 2016 (obrázek 28).



Obrázek 28: Schéma prvního diagnostického algoritmu u karcinomu prostaty z roku 2016

K základnímu laboratornímu vyšetření pomocí PSA jsme se rozhodli přidat PHI s cílem lépe rozlišit pacienty, kteří by měli být dále vyšetřováni a snížit tak počet opakovaných biopsií prostaty a zmírnit overdiagnostiku KP. PHI jsme začali používat v roce 2010 a byla publikována pilotní studie s cílem zlepšit celkovou senzitivitu a specificitu v porovnání se standardními markery (PSA, freePSA) a navrhnout cut-off hladinu pro PHI v časně detekci KP. Studie potvrdila, že PHI významně zpřesní diferenciální diagnostickou rozvahu mezi BPH a KP. Byla nastavena cut-off hodnota PHI pro detekci KP ≥ 40 ⁹⁸. Postupem času se PHI začalo používat i na ostatních urologických pracovištích. Fiala a kol. publikovali práci zaměřenou na využití PHI v diagnostice KP u pacientů s elevací PSA. PHI bylo stanoveno u 217 pacientů a výsledky ukázaly, že PHI zpřesňuje indikaci k provedení re-biopsie, redukuje počet pacientů k biopsii na nezbytně nutný a tím i snižuje výskyt přidružených komplikací

spjatých s odběrem biopsie⁹⁹. Další práce z České republiky hodnotila senzitivitu PHI pro predikci pozitivní biopsie prostaty a záchyt high-risk KP ve srovnání s PSA. Hodnota mediánu PHI u pacientů s KP byla statisticky signifikantně vyšší než ve skupině bez KP (63,0 vs. 33,9). V predikci přítomnosti KP v biopsii byla senzitivita i specifická PHI významně vyšší než u PSA¹⁰⁰.

Cut-off hladina PHI pro detekci KP v algoritmu byla stanovena na ≥ 40 , zatímco hladina pro high-risk nebo lokálně pokročilý KP byla podrobena úpravám. Podle našeho posledního objemného souboru pacientů po radikální prostatektomii (787 pacientů) byly hladiny ≥ 80 upraveny na ≥ 100 jako signifikantní pro GS ≥ 8 nebo kategorii pT3.

PHI se zdá být vhodným markerem k detekci signifikantního KP a tak stratifikaci pacienta v dalším vyšetřování. Konkurovat mu může 4K skóre test. Parekh a kol. hodnotili 4K skóre test v predikci KP GS ≥ 7 , vyšetřili 1012 mužů před biopsií prostaty. U 46% mužů byl diagnostikován KP, z toho u 23% GS ≥ 7 , takže je též užitečný k detekci signifikantního KP. Zároveň 4K skóre test prokázal schopnost redukovat počet zbytečných biopsií o 30 – 58 %¹⁰¹. 4K skóre test byl také hodnocen ve spojitosti s mpMR prostaty. Marzouk a kol. prokázali, že použití tohoto testu u pacientů ještě před mpMR prostaty, dokáže redukovat nutnost provedení mpMR prostaty u 26% pacientů¹⁰². V detekci signifikantního KP mají PHI a 4K skóre test srovnatelné výsledky (AUC 0,71 vs. 0,72), ale finanční náklady na provedení 4K skóre jsou významně vyšší¹⁰³.

Hodnota PHI je detekována krevním testem, kde mohou být současně stanoveny i ostatní parametry (PSA, fPSA, [-2]proPSA) jako tzn. panel PSA. Stanovení PHI je v České republice od roku 2017 hrazeno z veřejného zdravotního pojištění a proto se nabízí jako nejlepší možný doplňující marker. Na rozdíl například od stanovení PCA 3 genu, který je detekován z moči, po masáži prostaty, nevystavuje PHI pacienta dalším vyšetřovacím metodám.

Zobrazení prostaty s cílem detekovat KP je v radiodiagnostice problematickým odvětvím. MR prostaty se stala nejlepší metodou, jak zobrazit morfologii prostaty, ale i detekovat suspektní ložisko z KP. První zobrazení prostaty pomocí MR bylo popsáno již v roce 1984. Od té doby si protokol MR prostaty prošel mnoha změnami do dnešní podoby mpMR. Nejprve byly do klinické praxe zavedeny endorektální cívky za účelem zvýšit rozlišení a sjetit signál, ale za cenu vyšší invazivity vyšetření. Postupně byly zavedeny systémy s vyšší magnetickou indukcí, z 1,5T se začaly používat 3T přístroje. Díky zlepšené rozlišovací kvalitě bylo odstoupeno od používání endorektálních cívek a místo nich se používají cívky povrchové se zachováním kvality obrazu¹⁰⁴.

Jedna z prvních českých prací hodnotících MR prostaty v detekci KP byla publikována v České urologii, kde MR prostaty bylo provedeno u pacientů s histologicky ověřeným KP indikovaných k radikální prostatektomii a byly srovnávány výsledky definitivního histologického preparátu s výsledky z MR. Nález

na MR se s histologickým nálezem shodoval v 73 % případů se senzitivitou 76 % a specificitou 80 %. Další porovnání bylo u pacientů s předchozí negativní biopsií prostaty a trvajícím elevací PSA. Shoda MR a histologického nálezu byla u 61 % pacientů. Třetím soubor obsahoval pacienty po radikální prostatektomii s biochemickou recidivou s cílem prokázat lokální recidivu KP. Dle MR nebyla detekována žádná lokální recidiva a výsledky byly potvrzené cílenou biopsií¹⁰⁵. Na našem pracovišti byly hodnoceny první zkušenosti s využitím 3T mpMR prostaty v porovnání s výsledky TRUS biopsie prostaty ve dvou obdobích (4/2011 – 4/2013, 5/2013 – 12/2013). Byla hodnocena senzitivita a specificita 3T mpMRI prostaty v detekci KP. V prvním období byla senzitivita 87,6 % a specificita 56,5 %, zatímco ve druhé období 81,4 % resp. 68,4 %. Byl zde zaznamenán i rozdíl v úspěšnosti jednotlivých radiologů, kde významný podíl má jeho zkušenost s popisy tohoto vyšetření. Vyšetření MR prostaty je vhodnou metodou k zobrazení suspektních ložisek KP a jeho následnému cílení při biopsii prostaty, ale též je možné využít MR prostaty u pacientů s již verifikovaným KP k zpřesnění stagingu a k rozhodnutí o typu léčby¹⁰⁶. MpMR prostaty má své využití i u pacientů s KP v režimu active surveillance. Provedení mpMR prostaty v rámci sledování a následná cílená biopsie vede k zvýšení detekce rizikového KP a tak k ukončení režimu active surveillance a zahájení radikální terapie a tím zvýší bezpečnost této strategie pro pacienty¹⁰⁷.

V našem algoritmu je MR prostaty postavená v druhé kroku vyšetřování a to ještě před biopsií prostaty. Což má vést k další triáži pacientů ve smyslu potvrzení nebo vyvrácení přítomnosti suspektního ložiska, ale též ke zhodnocení ev. zvětšených lymfatických uzlin a celé anatomie malé pánve v případě plánování radikální prostatektomie.

V poslední době je rozvíjející se trend v kombinaci molekulárních markerů a MR prostaty, který vede ke zlepšení diagnostiky než vyšetření provedená samostatně. Gnanapragasam a kol. publikovali, že přidání PHI ve vyšetřovacím schématu u pacientů indikovaných k opakované biopsii prostaty (n= 279), kteří měli suspektní ložisko na MR prostaty zlepšilo predikci signifikantního KP (AUC 0,75) ve srovnání s PSA a MR samostatně (AUC 0,69)¹⁰⁸. Ve studii PRIM použití PHI a mpMRI prostaty dohromady, před rozhodnutím o biopsii, redukovalo počet biopsií o 40%¹⁰⁹.

Zobrazovací metody KP prodělaly v posledních letech mimořádný vývoj a to hlavně na poli hybridního zobrazení pomocí PET / CT a PET / MR. Pro vlastní zobrazení nádoru, ale i pro hodnocení uzlinových a kostních metastáz byl nejprve využit cholin značený fluorem 18. Dalším radiofarmakem k detekci skeletových metastáz u KP je možné použití ¹⁸F-NAF, který je schopen zobrazit osteoblastickou aktivitu metastatických ložisek. V algoritmu byl tento celotělový staging nejprve zařazen s ¹⁸F-cholinem. Od roku 2015 byly k ¹⁸F-cholin PET / MR indikováni pacienti s high-risk KP před radikální prostatektomií s pánevní lymfadenektomií. Následně byly výsledky ze zobrazovacího vyšetření porovnány s výsledky definitivní histologie. Vyšetření ¹⁸F-cholin PET / MR nedokázalo detekovat mikrometastázy do lymfatických uzlin, ale vedlo ke změně v terapeutickém postupu. V takovém případě

se jednalo o detekci vícečetných uzlinových metastáz nebo kostních metastáz¹¹⁰. Další využití cholinového PET / CT bylo publikováno autory Kudláčková a kol., kde ¹⁸F-Cholin PET / CT bylo provedeno u pacientů s opakovaně negativní biopsií prostaty a trvajícím podezřením na KP. Snímky z ¹⁸F-cholin PET / CT byly využity k cílené biopsii prostaty. KP byl zachycen u 46 % pacientů a ve všech případech bylo verifikováno GS > 7¹¹¹.

S uvedením radiofarmaka ⁶⁸Ga-PSMA-11 pro zobrazování pomocí PET / CT a méně často PET / MR do klinické praxe došlo k významnému zvratu v diagnostice KP. Popisovaná vysoká senzitivita i specificita odstartovala nárůst v počtu klinických studií zabývajících se, jak primárním stagingem, tak restagingem při biochemické recidivě KP. A vyšetření ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET / CT prakticky vytěsnilo dříve používaný ¹⁸F-cholin⁷⁴. Proto i v našem algoritmu bylo u přísně indikované skupiny pacientů PET / MR s ¹⁸F-cholinem nahrazeno ⁶⁸Ga-PSMA-11.

Cílená biopsie prostaty softwarovou fúzí je nyní doporučována odbornými společnostmi už jako standardní metoda k histologické verifikaci KP, minimálně při indikaci re-biopsie prostaty. Všeobecně častěji užívaný přístup je transrektální, ale v poslední době roste na popularitě provádění biopsie transperineálně. Je to jistě dáno obavou z infekčních komplikací a s tím spojené antibiotické profylaxe a náročnější přípravy pacienta. V jednom z největších systematických přehledů zaměřeném na infekční komplikace po biopsii prostaty popisuje Bennett a kol. prevalenci sepse 0,8 % u transrektálního přístupu a 0,1 % u přístupu transperineálního a prevalence hospitalizace byla 1,1 % vs. 0,9 %¹¹². Významná studie podporující preferenci transperineální biopsie „TREXIT 2020“, která popisuje vysoký výskyt infekcí spojených s transrektální biopsií až v 10 % včetně záchytu multirezistentních bakterií s mortalitou 0,13 %. V souvislosti s infekčními komplikacemi má transrektální biopsie prostaty i finanční zátěž. Dále je popisována srovnatelná detekce signifikantního KP, jak u biopsie transrektální, tak transperineální¹¹³. Někteří autoři uvádějí zvýšenou míru akutní močové retence při přístupu transperineálním jako argument proti jejímu používání. Objemná studie z North York General Hospital v Torontu, v Kanadě uvádí pouze 1,6 % akutních močových retencí¹¹⁴, zatímco ve studii PICTURE byla akutní močová retence až v 24 %¹¹⁵. Až do nedávné doby byla nejvíce odrazující logistika provedení transperineální biopsie, která vyžadovala celkovou anestezii. Se zlepšením přístrojové techniky je možno provést transperineální biopsii již v místním znecitlivění. Dle doporučených postupů Evropské urologické společnosti pro rok 2021 je transperineální biopsie prostaty preferovaným přístupem v souvislosti se snížením rizika infekčních komplikací a s nutností rutinní chirurgické desinfekce kůže hráze⁶.

Výsledky ze zahraničních studií potvrzují i práce českých autorů, kteří provedli 208 cílených MR / TRUS fúzí biopsií prostaty transperineálním přístupem. Bylo zachyceno 52,9 % KP ve skupině primobiopsií a 53,6 % KP u pacientů podstupujících re-biopsii prostaty. Stran infekčních komplikací, byly zaznamenány pouze 2 pacienti mající dysurické obtíže, nicméně bez průkazu bakteriální infekce¹¹⁶.

Na našem pracovišti je zatím prováděna biopsie prostaty pouze transrektálně. Dle recentní literatury je transperineální biopsie doporučována u pacientů s vyšším rizikem infekčních komplikací a též je výhodná k cílení do ložisek v anteriorních segmentech prostaty. Jak bylo výše zmíněno, algoritmus je pravidelně upravován na základě nejnovějších poznatků a začlenění transperineální biopsie jistě bude jednou z nich.

Výše popsaný diagnostický algoritmus KP má i několik omezení. Při použití vysoce specifických zobrazovacích metod s nejnovějšími radiotracerami, může dojít k tomu, že tato radiofarmaka nejsou široce dostupná. Algoritmus byl nicméně navržen právě s cílem začlenit tyto nejmodernější diagnostické metody a jejich zavedení do klinické praxe za účelem dosažení jasné indikace.

Vzhledem k nízké dostupnosti hybridních skenerů PET / MR, lze toho vyšetření nahradit PET / CT. V takovém případě však ztrácíme možnost použití snímků MR pro cílenou biopsii prostaty a jsme nuceni provést další vyšetření v podobě mpMR prostaty, což oddaluje další rozhodnutí a zahájení léčby. Dále hybridní zobrazovací metoda PET / MR má výhodu snížené dávky záření ve srovnání s PET / CT.

Přestože se PSMA-PET jeví jako výborná zobrazovací metoda, jeho dostupnost je omezená a je spojena se značnými náklady. Kromě toho, že pacienti již obvykle podstoupí mpMR prostaty, existuje zde možnost jednorázové stagingové modality ve formě celotělové magnetické rezonance (whole-body, Wb-MR). Dle doporučených postupů Evropské urologické asociace má Wb-MR větší senzitivitu než konvenční zobrazovací metody, ale i než cholin PET / CT při detekci kostních metastáz. Avšak cholin PET / CT měl vyšší specifitu pro diagnostické hodnocení⁶. Wb-MR s DWI je efektivní metoda v celkovém stagingu KP, jelikož dokáže detekovat metastázy v nezvětšených lymfatických uzlinách a časně intramedulární kostní metastázy před objevením kortikální destrukce nebo reaktivních procesů¹¹⁷. Studie LOCATE navržená pro srovnání detekce KP pomocí konvenčních zobrazovacích metod s Wb-MR jistě přinese slibné výsledky¹¹⁸. Vzhledem k tomu, že Wb-MR není standardní zobrazovací metodou v naší nemocnici, nebyla tato alternativa vzata v potaz při tvorbě diagnostického algoritmu.

V současné době je mpMR prostaty standardní metoda v zobrazování KP a hraje důležitou roli v detekci suspektních lézí, k využití pro cílenou biopsii prostaty, lokálnímu stagingu a zhodnocení rizikovosti KP. Mnoho studií srovnávalo zobrazovací protokol biparametrické MR (bpMR) skládající se z T2WI a DWI se standardním multiparametrickým zobrazovacím protokolem pro detekci KP a nebyl nalezen signifikantní rozdíl v detekci KP^{119–121}. Naše nemocnice se drží standardu v provedení mpMR prostaty. Což je založeno na získaných znalostech ze zkušeností, že DCE může v některých případech pomoci detekovat KP v periferní i tranzitorní zóně. DCE se též někdy označuje jako záložní sekvence, zvláště tehdy, když je DWI se zhoršenou kvalitou díky artefaktům⁵⁴. Ve verzi 2.1 PIRADS klasifikace je DCE

použito k rozlišení skóre 3 a 4 v periferní zóně. Pokud máme skóre 3 na DWI a je přítomno časné sycení kontrastní látkou, nález je upgradován na skóre 4, což může pomoci dosáhnout přesnější klasifikaci agresivity a následně individualizované léčby KP⁵³.

Pevně věříme, že námi navržený algoritmus povede ke zlepšení přežití pacientů s KP. Díky opětovným úpravám o nejaktuálnější poznatky se snažíme nabídnout pacientům co nejlepší diagnostiku se důrazem na individualizovaný přístup.

9 Závěr

Námi navržený diagnostický algoritmus KP má sloužit jako nástroj k počáteční stratifikaci pacienta a dle zařazení do podskupin k provedení zobrazovacích vyšetření a následně specializované biopsii prostaty k nejrychlejší a nejpřesnější detekci KP. Takto navržený postup vede ke správnému rozhodnutí o terapeutické modalitě. Byl použit široký soubor pacientů pro jednotlivé kroky v algoritmu k ověření vyšetřovacích postupů. V našich souborech PHI prokázalo dobrou detekci KP, ale též dokáže filtrovat pacienty se signifikantním KP, je silným prediktorem agresivního typu KP a ve spojení s PSA tvoří první krok k zařazení nebo naopak vyřazení pacienta v dalším diagnostickém postupu. PHI byl též cíleně vybrán jako doplňující marker také vzhledem k jeho všeobecné dostupnosti a financování z veřejného zdravotního pojištění.

V dalším kroku provedením 3T mpMR prostaty dokážeme dále rozčlenit pacienty a indikovat je k pouhému sledování či biopsii prostaty. Tu provádíme na základě mpMR, je-li nalezena léze, tak cílně, u primobiopsí vždy dolněná o systemickou, kvůli komplexnímu histologickému zhodnocení. Dle výsledků je zřejmé, že mpMR prostaty hodnocená pomocí PIRADS kategorie je schopna určit rozsah onemocnění, lokalizovat ložisko suspektní z KP, ale též hraje důležitou roli v plánování operačního postupu díky perfektnímu anatomickému zobrazení pánevních orgánů. Dokáže zhodnotit objem prostaty se zobrazením event. středního laloku prostaty s prominencí endovesikálně, posoudí sílu stěny močového měchýře, určí vzdálenost močového měchýře od semenných váčků, vztah ureterálních ústí k prostatě, objem pediklů prostaty a neovově cévních svazků, vztah prostaty k rektu apod. Nápomocná je též kategorizace nálezů pomocí PIRADS, kde kategorie 5 je velice suspektní pro nález KP všeobecně, ale hlavně pro detekci signifikantního KP. Zařazení vyššího stupně zobrazování pomocí ⁶⁸Ga-PSMA PET / MR nám poskytne informace o celkovém rozsahu onemocnění a také pomůže při rozhodování o terapii. To je zejména důležité u pacientů s high-risk KP, kde nález původně indikovaný k operačnímu řešení může být lokálně pokročilý a nebo již generalizovaný a v takovém případě by pacient nebyl adekvátně léčen dle jeho stadia onemocnění. Výsledky také nasvědčují, že toto vyšetření provedené v první stratifikaci pacienta na základě významně elevovaných hladin PSA a PHI, může být použito jak k provedení biopsie prostaty, tak současně ke zhodnocení operability nálezu a tím samozřejmě k definitivnímu rozhodnutí o léčbě. A tak se poměrně finančně náročné vyšetření se stává tzn. „one-stop shop“ diagnostickou modalitou, která je ve výsledku méně náročná jak pro pacienta, tak časově a v neposlední řadě i finančně ve srovnání s konvenčními zobrazovacími metodami (CT plic, břicha a pánve, scintigrafie kostí). Zavedením cílené biopsie prostaty do praxe, došlo ke snížení počtu odebraných vzorků a zejména k vysoké detekci KP a tak se snížil i počet pacientů podstupujících re-biopsie prostaty. Proto je důležité takto vedenou cílenou biopsii prostaty zařadit v dalším kroku diagnostického postupu již u pacientů podstupující první biopsii prostaty. V medicíně 21. století není již místo k provádění biopsií prostaty pouze systematicky, „naslepo“, aniž bychom věděli, kde a jestli vůbec je přítomno ložisko KP. Diagnostický algoritmus má sloužit ke komplexnímu zhodnocení problematiky

KP, za použití pokročilých diagnostických metod nám umožňuje vyspělou úroveň péče zaměřenou na individualizaci diagnostiky i terapie pacientů.

10 Seznam použité literatury

- (1) Gandaglia, G.; Ploussard, G.; Valerio, M.; Mattei, A.; Fiori, C.; Fossati, N.; Stabile, A.; Beauval, J.-B.; Malavaud, B.; Roumiguié, M.; Robesti, D.; Dell'Oglio, P.; Moschini, M.; Zamboni, S.; Rakauskas, A.; De Cobelli, F.; Porpiglia, F.; Montorsi, F.; Briganti, A. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-Targeted and Systematic Biopsies. *European Urology* **2019**, *75* (3), 506–514. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.012>.
- (2) 1. GLOBOCAN Database, <https://gco.iarc.fr/Today/Data/Factsheets/Cancers/27-Prostate-Fact-Sheet.Pdf>, Accessed on January 30th, 2020.
- (3) Kucera, R.; Pecen, L.; Topolcan, O.; Dahal, A. R.; Costigliola, V.; Giordano, F. A.; Golubnitschaja, O. Prostate Cancer Management: Long-Term Beliefs, Epidemic Developments in the Early Twenty-First Century and 3PM Dimensional Solutions. *EPMA Journal* **2020**, *11* (3), 399–418. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00214-1>.
- (4) SVOD Report <https://svod.cz/report.php?diag=C61> (accessed 2021 -04 -11).
- (5) Catalona, W. J. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am* **2018**, *102* (2), 199–214. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.11.001>.
- (6) Mottet, N.; van den Bergh, R. C. N.; Briers, E.; Van den Broeck, T.; Cumberbatch, M. G.; De Santis, M.; Fanti, S.; Fossati, N.; Gandaglia, G.; Gillissen, S.; Grivas, N.; Grummet, J.; Henry, A. M.; van der Kwast, T. H.; Lam, T. B.; Lardas, M.; Liew, M.; Mason, M. D.; Moris, L.; Oprea-Lager, D. E.; van der Poel, H. G.; Rouvière, O.; Schoots, I. G.; Tilki, D.; Wiegel, T.; Willemse, P.-P. M.; Cornford, P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* **2021**, *79* (2), 243–262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>.
- (7) Humphrey, P. A. Histological Variants of Prostatic Carcinoma and Their Significance. *Histopathology* **2012**, *60* (1), 59–74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x>.
- (8) Balk, S. P.; Ko, Y.-J.; Bubley, G. J. Biology of Prostate-Specific Antigen. *JCO* **2003**, *21* (2), 383–391. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.083>.
- (9) Stamey, T. A.; Yang, N.; Hay, A. R.; McNeal, J. E.; Freiha, F. S.; Redwine, E. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *N Engl J Med* **1987**, *317* (15), 909–916. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710083171501>.
- (10) Catalona, W. J.; Smith, D. S.; Ratliff, T. L.; Basler, J. W. Detection of Organ-Confined Prostate Cancer Is Increased Through Prostate-Specific Antigen—Based Screening. *JAMA* **1993**, *270* (8), 948–954. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510080052031>.
- (11) Catalona William J.; Richie Jerome P.; Ahmann Frederick R.; Hudson M'Liss A.; Scardino Peter T.; Flanigan Robert C.; Dekernion Jean B.; Ratliff Timothy L.; Kavoussi Louis R.; Dalkin Bruce L.; Waters W. Bedford; Macfarlane Michael T.; Southwick Paula C. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *Journal of Urology* **1994**, *151* (5), 1283–1290. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35233-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35233-3).
- (12) Gann, P.; Hennekens, C.; Stampfer, M. A Prospective Evaluation of Plasma Prostate-Specific Antigen for Detection of Prostatic Cancer. *JAMA* **1995**, *273* (4), 289–294. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520280035036>.
- (13) Šafařík L, Novák K, Stolz J, Novák J, Dvořáček J. Detekce Karcinomu Prostaty Transrektální Biopsií: Porovnání Senzitivity Při Odběru 8 a 10 Vzorků a Při Opakované Biopsii pro Předchozí Negativní Výsledek. *Czech urology* **2000**, *4* (3), 5–44.
- (14) Partin, A. W.; Catalona, W. J.; Southwick, P. C.; Subong, E. N. P.; Gasior, G. H.; Chan, D. W. Analysis of Percent Free Prostate-Specific Antigen (PSA) for Prostate Cancer Detection: Influence of Total Psa, Prostate Volume, and Age. *Urology* **1996**, *48* (6, Supplement 1), 55–61. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(96\)00611-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00611-5).

- (15) Catalona, W. J.; Richie, J. P.; deKernion, J. B.; Ahmann, F. R.; Ratliff, T. L.; Dalkin, B. L.; Kavoussi, L. R.; MacFarlane, M. T.; Southwick, P. C. Comparison of Prostate Specific Antigen Concentration Versus Prostate Specific Antigen Density in the Early Detection of Prostate Cancer: Receiver Operating Characteristic Curves. *The Journal of Urology* **1994**, *152* (6, Part 1), 2031–2036. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)32299-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)32299-1).
- (16) Hansen, N. L.; Barrett, T.; Koo, B.; Doble, A.; Gnanapragasam, V.; Warren, A.; Kastner, C.; Bratt, O. The Influence of Prostate-Specific Antigen Density on Positive and Negative Predictive Values of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Detect Gleason Score 7–10 Prostate Cancer in a Repeat Biopsy Setting. *BJU International* **2017**, *119* (5), 724–730. <https://doi.org/10.1111/bju.13619>.
- (17) Kalish, J.; Cooner, W. H.; Graham, S. D. Serum PSA Adjusted for Volume of Transition Zone (PSAT) Is More Accurate than PSA Adjusted for Total Gland Volume (PSAD) in Detecting Adenocarcinoma of the Prostate. *Urology* **1994**, *43* (5), 601–606. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(94\)90170-8](https://doi.org/10.1016/0090-4295(94)90170-8).
- (18) Hradil, D.; Student, V.; Kral, M. Diagnostika a Staging Karcinomu Prostaty. *Oncology* **2014**, *8* (1), 15–18.
- (19) Novak, V.; Vesely, S. PSA a Jeho Izoformy Jako Moderni Markery Karcinomu Prostaty. *Czech urology* **2019**, *23* (3), 194–202.
- (20) Belej, K.; Kaplan, O.; Kohler, O.; Kocarek, J.; Drlik, P. Hodnoceni Zmen Prostatickeho Specifickeho Antigenu v Case. *Urology for Practice* **2011**, *12* (4), 208–212.
- (21) Carter, H. B.; Pearson, J. D.; Metter, E. J.; Brant, L. J.; Chan, D. W.; Andres, R.; Fozard, J. L.; Walsh, P. C. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *JAMA* **1992**, *267* (16), 2215–2220. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480160073037>.
- (22) Oesterling, J. E.; Jacobsen, S. J.; Chute, C. G.; Guess, H. A.; Girman, C. J.; Panser, L. A.; Lieber, M. M. Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men: Establishment of Age-Specific Reference Ranges. *JAMA* **1993**, *270* (7), 860–864. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510070082041>.
- (23) Mikolajczyk, S. D.; Catalona, W. J.; Evans, C. L.; Linton, H. J.; Millar, L. S.; Marker, K. M.; Katir, D.; Amirkhan, A.; Rittenhouse, H. G. Proenzyme Forms of Prostate-Specific Antigen in Serum Improve the Detection of Prostate Cancer. *Clinical Chemistry* **2004**, *50* (6), 1017–1025. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.026823>.
- (24) Mikolajczyk, S. D.; Rittenhouse, H. G. Pro PSA: A More Cancer Specific Form of Prostate Specific Antigen for the Early Detection of Prostate Cancer. *The Keio Journal of Medicine* **2003**, *52* (2), 86–91. <https://doi.org/10.2302/kjm.52.86>.
- (25) Catalona, W. J.; Partin, A. W.; Sanda, M. G.; Wei, J. T.; Klee, G. G.; Bangma, C. H.; Slawin, K. M.; Marks, L. S.; Loeb, S.; Broyles, D. L.; Shin, S. S.; Cruz, A. B.; Chan, D. W.; Sokoll, L. J.; Roberts, W. L.; van Schaik, R. H. N.; Mizrahi, I. A. A Multicenter Study of [-2]pro-Prostate Specific Antigen Combined with Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 Ng/MI Prostate Specific Antigen Range. *J Urol* **2011**, *185* (5), 1650–1655. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>.
- (26) Loeb, S.; Catalona, W. The Prostate Health Index: A New Test for the Detection of Prostate Cancer. *Therapeutic advances in urology* **2014**, *6*, 74–77. <https://doi.org/10.1177/1756287213513488>.
- (27) Fossati, N.; Buffi, N. M.; Haese, A.; Stephan, C.; Larcher, A.; McNicholas, T.; de la Taille, A.; Freschi, M.; Lughezzani, G.; Abrate, A.; Bini, V.; Palou Redorta, J.; Graefen, M.; Guazzoni, G.; Lazzeri, M. Preoperative Prostate-Specific Antigen Isoform P2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *European Urology* **2015**, *68* (1), 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.034>.

- (28) Guazzoni, G.; Nava, L.; Lazzeri, M.; Scattoni, V.; Lughezzani, G.; Maccagnano, C.; Dorigatti, F.; Ceriotti, F.; Pontillo, M.; Bini, V.; Freschi, M.; Montorsi, F.; Rigatti, P. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform P2PSA Significantly Improves the Prediction of Prostate Cancer at Initial Extended Prostate Biopsies in Patients with Total PSA Between 2.0 and 10 Ng/ML: Results of a Prospective Study in a Clinical Setting. *European Urology* **2011**, *60* (2), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.052>.
- (29) Lazzeri, M.; Haese, A.; Abrate, A.; de la Taille, A.; Redorta, J. P.; McNicholas, T.; Lughezzani, G.; Lista, G.; Larcher, A.; Bini, V.; Cestari, A.; Buffi, N.; Graefen, M.; Bosset, O.; Corvoisier, P. L.; Breda, A.; de la Torre, P.; Fowler, L.; Roux, J.; Guazzoni, G. Clinical Performance of Serum Prostate-Specific Antigen Isoform [-2]ProPSA (P2PSA) and Its Derivatives, %p2PSA and the Prostate Health Index (PHI), in Men with a Family History of Prostate Cancer: Results from a Multicentre European Study, the PROMetheuS Project. *BJU International* **2013**, *112* (3), 313–321. <https://doi.org/10.1111/bju.12217>.
- (30) Semjonow, A.; Köpke, T.; Eltze, E.; Pepping-Schefers, B.; Bürgel, H.; Darte, C. Pre-Analytical in-Vitro Stability of [-2]ProPSA in Blood and Serum. *Clinical Biochemistry* **2010**, *43* (10), 926–928. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.04.062>.
- (31) Fuchsova, R.; Topolcan, O.; Windrichova, J.; Hora, M.; Dolejsova, O.; Pecen, L.; Kasik, P.; Novak, J.; Casova, M.; Smejkal, J. PHI in the Early Detection of Prostate Cancer. 3.
- (32) Vickers, A. J.; Cronin, A. M.; Aus, G.; Pihl, C.-G.; Becker, C.; Pettersson, K.; Scardino, P. T.; Hugosson, J.; Lilja, H. A Panel of Kallikrein Markers Can Reduce Unnecessary Biopsy for Prostate Cancer: Data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Medicine* **2008**, *6* (1), 19. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-6-19>.
- (33) Russo, G. I.; Regis, F.; Castelli, T.; Favilla, V.; Privitera, S.; Giardina, R.; Cimino, S.; Morgia, G. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-Grade Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* **2017**, *15* (4), 429-439.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.022>.
- (34) Deras Ina L.; Aubin Sheila M.J.; Blase Amy; Day John R.; Koo Seongjoon; Partin Alan W.; Ellis William J.; Marks Leonard S.; Fradet Yves; Rittenhouse Harry; Groskopf Jack. PCA3: A Molecular Urine Assay for Predicting Prostate Biopsy Outcome. *Journal of Urology* **2008**, *179* (4), 1587–1592. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.038>.
- (35) Nicholson, A.; Mahon, J.; Boland, A.; Beale, S.; Dwan, K.; Fleeman, N.; Hockenhull, J.; Dundar, Y. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of the PROGENSA® Prostate Cancer Antigen 3 Assay and the Prostate Health Index in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol Assess* **2015**, *19* (87). <https://doi.org/10.3310/hta19870>.
- (36) Seisen, T.; Rouprêt, M.; Brault, D.; Léon, P.; Cancel-Tassin, G.; Compérat, E.; Renard-Penna, R.; Mozer, P.; Guechot, J.; Cussenot, O. Accuracy of the Prostate Health Index versus the Urinary Prostate Cancer Antigen 3 Score to Predict Overall and Significant Prostate Cancer at Initial Biopsy. *The Prostate* **2015**, *75* (1), 103–111. <https://doi.org/10.1002/pros.22898>.
- (37) Van Neste, L.; Hendriks, R. J.; Dijkstra, S.; Trooskens, G.; Cornel, E. B.; Jannink, S. A.; de Jong, H.; Hessels, D.; Smit, F. P.; Melchers, W. J. G.; Leyten, G. H. J. M.; de Reijke, T. M.; Vergunst, H.; Kil, P.; Knipscheer, B. C.; Hulsbergen-van de Kaa, C. A.; Mulders, P. F. A.; van Oort, I. M.; Van Criekinge, W.; Schalken, J. A. Detection of High-Grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *European Urology* **2016**, *70* (5), 740–748. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.012>.
- (38) McKiernan, J.; Donovan, M. J.; O’Neill, V.; Bentink, S.; Noerholm, M.; Belzer, S.; Skog, J.; Kattan, M. W.; Partin, A.; Andriole, G.; Brown, G.; Wei, J. T.; Thompson, I. M., Jr; Carroll, P. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-Grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncology* **2016**, *2* (7), 882–889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0097>.
- (39) Tomlins, S. A.; Day, J. R.; Lonigro, R. J.; Hovelson, D. H.; Siddiqui, J.; Kunju, L. P.; Dunn, R. L.; Meyer, S.; Hodge, P.; Groskopf, J.; Wei, J. T.; Chinnaiyan, A. M. Urine TMPRSS2:ERG Plus

- PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *European Urology* **2016**, *70* (1), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.039>.
- (40) Lamy, P.-J.; Allory, Y.; Gauchez, A.-S.; Asselain, B.; Beuzebec, P.; de Cremoux, P.; Fontugne, J.; Georges, A.; Hennequin, C.; Lehmann-Che, J.; Massard, C.; Millet, I.; Murez, T.; Schlageter, M.-H.; Rouvière, O.; Kassab-Chahmi, D.; Rozet, F.; Descotes, J.-L.; Rébillard, X. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *European Urology Focus* **2018**, *4* (6), 790–803. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.017>.
- (41) Shen, G.; Deng, H.; Hu, S.; Jia, Z. Comparison of Choline-PET/CT, MRI, SPECT, and Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Skeletal Radiology* **2014**, *43* (11), 1503–1513. <https://doi.org/10.1007/s00256-014-1903-9>.
- (42) Cermak, A.; Pacik, D. Diagnostika Karcinomu Prostaty - Soucasne Moznosti a Limitace Transrektalni Ultrazvukem Vedene Biopsie Prostaty. *Urology for Practice* **2002**, *3* (4), 142–149.
- (43) Mitterberger, M.; Pinggera, G.-M.; Pallwein, L.; Gradl, J.; Frauscher, F.; Bartsch, G.; Strasser, H.; Akkad, T.; Horninger, W. The Value of Three-Dimensional Transrectal Ultrasonography in Staging Prostate Cancer. *BJU International* **2007**, *100* (1), 47–50. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06845.x>.
- (44) Ghai Sangeet; Eure Gregg; Fradet Vincent; Hyndman Matthew E.; McGrath Theresa; Wodlinger Brian; Pavlovich Christian P. Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification. *Journal of Urology* **2016**, *196* (2), 562–569. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.093>.
- (45) Klotz, L.; Lughezzani, G.; Maffei, D.; Sánchez, A.; Pereira, J. G.; Staerman, F.; Cash, H.; Luger, F.; Lopez, L.; Sanchez-Salas, R.; Abouassaly, R.; Shore, N. D.; Eure, G.; Paciotti, M.; Astobieta, A.; Wiemer, L.; Hofbauer, S.; Heckmann, R.; Gusenleitner, A.; Kaar, J.; Mayr, C.; Loidl, W.; Rouffilange, J.; Gaston, R.; Cathelineau, X.; Klein, E. Comparison of Micro-Ultrasound and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: A Multicenter, Prospective Analysis. *Can Urol Assoc J* **2021**, *15* (1), E11–E16. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6712>.
- (46) Laurence Klotz, C. M. Can High Resolution Micro-Ultrasound Replace MRI in the Diagnosis of Prostate Cancer? *European Urology Focus* **2020**, *6* (2), 419–423. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.11.006>.
- (47) Heijmink, S. W. T. P. J.; Fütterer, J. J.; Hambrock, T.; Takahashi, S.; Scheenen, T. W. J.; Huisman, H. J.; Hulsbergen–Van de Kaa, C. A.; Knipscheer, B. C.; Kiemeny, L. A. L. M.; Witjes, J. A.; Barentsz, J. O. Prostate Cancer: Body-Array versus Endorectal Coil MR Imaging at 3 T—Comparison of Image Quality, Localization, and Staging Performance. *Radiology* **2007**, *244* (1), 184–195. <https://doi.org/10.1148/radiol.2441060425>.
- (48) Kirkham, A. P. S.; Emberton, M.; Allen, C. How Good Is MRI at Detecting and Characterising Cancer within the Prostate? *European Urology* **2006**, *50* (6), 1163–1175. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.06.025>.
- (49) Hou, A. H.; Swanson, D.; Barqawi, A. B. Modalities for Imaging of Prostate Cancer. *Adv Urol* **2009**, *2009*, 818065–818065. <https://doi.org/10.1155/2009/818065>.
- (50) Naiki T, Okamura T, Nagata D, Mori Y, Kawai N, Ogawa K, Akita H, Hashimoto Y, Tozawa K, Kohri K. Preoperative Prediction of Neurovascular Bundle Involvement of Localized Prostate Cancer by Combined T2 and Diffusionweighted Imaging of Magnetic Resonance Imaging, Number of Positive Biopsy Cores, and Gleason Score. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **2011**, *12* (4), 909–913.
- (51) Ferda, J.; Hora, M.; Hes, O.; Kastner, J.; Ferdová, E.; Mírka, H.; Baxa, J.; Heidenreich, F.; Fínek, J.; Kreuzberg, B. Prostate imaging with 3T MRI in patients with elevated PSA levels. 9.
- (52) Hara, N.; Okuizumi, M.; Koike, H.; Kawaguchi, M.; Bilim, V. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (DCE-MRI) Is a Useful Modality for the Precise Detection and

- Staging of Early Prostate Cancer. *The Prostate* **2005**, *62* (2), 140–147. <https://doi.org/10.1002/pros.20124>.
- (53) 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>.
- (54) Pernický, J.; Tupý, R.; Cibulková, J.; Ferda, J. Changes in the prostate assessment using classification PI-RADS 2.1. *Ces Radiol* **2020**, *74*(1), 47–54.
- (55) Bratan, F.; Niaf, E.; Melodelima, C.; Chesnais, A. L.; Souchon, R.; Mège-Lechevallier, F.; Colombel, M.; Rouvière, O. Influence of Imaging and Histological Factors on Prostate Cancer Detection and Localisation on Multiparametric MRI: A Prospective Study. *European Radiology* **2013**, *23* (7), 2019–2029. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2795-0>.
- (56) Drost, F.-J. H.; Osses, D. F.; Nieboer, D.; Steyerberg, E. W.; Bangma, C. H.; Roobol, M. J.; Schoots, I. G. Prostate MRI, with or without MRI-Targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *4* (4), CD012663–CD012663. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012663.pub2>.
- (57) Barkovich, E. J.; Shankar, P. R.; Westphalen, A. C. 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. *American Journal of Roentgenology* **2019**, *212* (4), 847–854. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20571>.
- (58) de Rooij, M.; Hamoen, E. H. J.; Witjes, J. A.; Barentsz, J. O.; Rovers, M. M. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. *European Urology* **2016**, *70* (2), 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.029>.
- (59) Dell’Oglio, P.; Stabile, A.; Dias, B. H.; Gandaglia, G.; Mazzone, E.; Fossati, N.; Cucchiara, V.; Zaffuto, E.; Mirone, V.; Suardi, N.; Mottrie, A.; Montorsi, F.; Briganti, A. Impact of Multiparametric MRI and MRI-Targeted Biopsy on Pre-Therapeutic Risk Assessment in Prostate Cancer Patients Candidate for Radical Prostatectomy. *World Journal of Urology* **2019**, *37* (2), 221–234. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2360-1>.
- (60) Hövels, A. M.; Heesakkers, R. A. M.; Adang, E. M.; Jager, G. J.; Strum, S.; Hoogeveen, Y. L.; Severens, J. L.; Barentsz, J. O. The Diagnostic Accuracy of CT and MRI in the Staging of Pelvic Lymph Nodes in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Clinical Radiology* **2008**, *63* (4), 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.05.022>.
- (61) Thoeny, H. C.; Froehlich, J. M.; Triantafyllou, M.; Huesler, J.; Bains, L. J.; Vermathen, P.; Fleischmann, A.; Studer, U. E. Metastases in Normal-Sized Pelvic Lymph Nodes: Detection with Diffusion-Weighted MR Imaging. *Radiology* **2014**, *273* (1), 125–135. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132921>.
- (62) Pasoglou, V.; Larbi, A.; Collette, L.; Annet, L.; Jamar, F.; Machiels, J.-P.; Michoux, N.; Berg, B. C. V.; Tombal, B.; Lecouvet, F. E. One-Step TNM Staging of High-Risk Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging (MRI): Toward an Upfront Simplified “All-in-One” Imaging Approach? *The Prostate* **2014**, *74* (5), 469–477. <https://doi.org/10.1002/pros.22764>.
- (63) Sanz, G.; Robles, J.; Giménez, M.; Arocena, J.; Sánchez, D.; Rodríguez-Rubio, F.; Rosell, D.; Richter, J.; Berrián, J. Positron Emission Tomography with 18fluorine-Labelled Deoxyglucose: Utility in Localized and Advanced Prostate Cancer. *BJU international* **1999**, *84* (9), 1028–1031. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00349.x>.
- (64) Chondrogiannis, S.; Marzola, M. C.; Grassetto, G.; Maffione, A. M.; Rampin, L.; Veronese, E.; Massaro, A.; Rubello, D. New Acquisition Protocol of 18F-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients: Review of the Literature about Methodology and Proposal of Standardization. *Biomed Res Int* **2014**, *2014*, 215650–215650. <https://doi.org/10.1155/2014/215650>.

- (65) Cuccurullo, V.; Di Stasio, G. D.; Mansi, L. Nuclear Medicine in Prostate Cancer: A New Era for Radiotracers. *World J Nucl Med* **2018**, *17* (2), 70–78. https://doi.org/10.4103/wjnm.WJNM_54_17.
- (66) von Eyben, F. E.; Kairemo, K. Meta-Analysis of 11C-Choline and 18F-Choline PET/CT for Management of Patients with Prostate Cancer. *Nuclear Medicine Communications* **2014**, *35* (3).
- (67) Picchio, M.; Spinapolice, E. G.; Fallanca, F.; Crivellaro, C.; Giovacchini, G.; Gianolli, L.; Messa, C. [11C]Choline PET/CT Detection of Bone Metastases in Patients with PSA Progression after Primary Treatment for Prostate Cancer: Comparison with Bone Scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2012**, *39* (1), 13–26. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1920-z>.
- (68) Ferdová, E.; Ferda, J.; Matějka, M. V.; Fínek, J. Imaging of the bone metastase with 18F-NaF-PET/CT. *Ces Radiol* **2011**; *65*(1): 51–60, 10.
- (69) Langsteger, W.; Rezaee, A.; Pirich, C.; Beheshti, M. 18F-NaF-PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Seminars in Nuclear Medicine* **2016**, *46* (6), 491–501. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.003>.
- (70) Zacho, H. D.; Fonager, R. F.; Nielsen, J. B.; Haarmark, C.; Hendel, H. W.; Johansen, M. B.; Mortensen, J. C.; Petersen, L. J. Observer Agreement and Accuracy of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT in the Diagnosis of Bone Metastases in Prostate Cancer. *J Nucl Med* **2020**, *61* (3), 344–349. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.232686>.
- (71) Ghosh, A.; Heston, W. D. W. Tumor Target Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) and Its Regulation in Prostate Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* **2004**, *91* (3), 528–539. <https://doi.org/10.1002/jcb.10661>.
- (72) Eiber, M.; Herrmann, K.; Calais, J.; Hadaschik, B.; Giesel, F. L.; Hartenbach, M.; Hope, T.; Reiter, R.; Maurer, T.; Weber, W. A.; Fendler, W. P. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed MITNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine* **2018**, *59* (3), 469–478. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.198119>.
- (73) Zaman, M.; Fatima, N.; Zaman, A.; Sajid, M.; Zaman, U.; Zaman, S. Diagnostic Challenges in Prostate Cancer and 68Ga-PSMA PET Imaging: A Game Changer? *Asian Pac J Cancer Prev* **2017**, *18* (10). <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2625>.
- (74) Sedlackova, H.; Dolejsova, O.; Pitra, T.; Ferda, J.; Ferdova, E.; Baxa, J.; Hora, M. Možnosti Využití Ligandu Prostatickeho Specifického Membranového Antigenu (PSMA) v Diagnostice a Léčbě Karcinomu Prostaty. *Czech urology* **2020**, *24* (4), 247–260.
- (75) Rowe, S. P.; Pienta, K. J.; Pomper, M. G.; Gorin, M. A. PSMA-RADS Version 1.0: A Step Towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA-Targeted PET Imaging Studies. *European Urology* **2018**, *73* (4), 485–487. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.027>.
- (76) Corfield, J.; Perera, M.; Bolton, D.; Lawrentschuk, N. 68Ga-Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) for Primary Staging of High-Risk Prostate Cancer: A Systematic Review. *World Journal of Urology* **2018**, *36* (4), 519–527. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2182-1>.
- (77) Roach, P. J.; Francis, R.; Emmett, L.; Hsiao, E.; Kneebone, A.; Hruby, G.; Eade, T.; Nguyen, Q. A.; Thompson, B. D.; Cusick, T.; McCarthy, M.; Tang, C.; Ho, B.; Stricker, P. D.; Scott, A. M. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *Journal of Nuclear Medicine* **2018**, *59* (1), 82–88. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197160>.
- (78) Han, S.; Woo, S.; Kim, Y. J.; Suh, C. H. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology* **2018**, *74* (2), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.030>.
- (79) Ferda, J.; Ferdová, E.; Tupý, R.; Baxa, J. Hybridní zobrazení PET/MR u karcinomu prostaty. *Čas. Lék. čes.* **2018**; *157*: 169-174 6.

- (80) Cooner William H.; Mosley B.R.; Rutherford Charles L.; Beard Jeff H.; Pond Harry S.; Terry William J.; Igel Todd C.; Kidd Donald D. Prostate Cancer Detection in a Clinical Urological Practice by Ultrasonography, Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen. *Journal of Urology* **1990**, *143* (6), 1146–1152. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)40211-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)40211-4).
- (81) Hodge, K.; McNeal, J.; Terris, M.; Stamey, T. Random Systematic versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate. *The Journal of urology* **1989**, *142* (1), 71–74; discussion 74-5. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38664-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38664-0).
- (82) Terris, M. K.; Wallen, E. M.; Stamey, T. A. Comparison of Mid-Lobe versus Lateral Systematic Sextant Biopsies in the Detection of Prostate Cancer. *Urologia Internationalis* **1997**, *59* (4), 239–242. <https://doi.org/10.1159/000283071>.
- (83) VASHI APOORVA R.; WOJNO KIRK J.; GILLESPIE BRENDA; OESTERLING JOSEPH E. A MODEL FOR THE NUMBER OF CORES PER PROSTATE BIOPSY BASED ON PATIENT AGE AND PROSTATE GLAND VOLUME. *Journal of Urology* **1998**, *159* (3), 920–924. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63771-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63771-6).
- (84) Djavan, B. Prostate Biopsies and the Vienna Nomograms. *European Urology Supplements* **2006**, *5* (6), 500–510. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2006.02.018>.
- (85) Xue, J.; Qin, Z.; Cai, H.; Zhang, C.; Li, X.; Xu, W.; Wang, J.; Xu, Z.; Yu, B.; Xu, T.; Zou, Q. Comparison between Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy for Detection of Prostate Cancer: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Oncotarget* **2017**, *8* (14), 23322–23336. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15056>.
- (86) Eichler Klaus; Hempel Susanne; Wilby Jennifer; Myers Lindsey; Bachmann Lucas M.; Kleijnen Jos. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Journal of Urology* **2006**, *175* (5), 1605–1612. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00957-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00957-2).
- (87) Capoun, O.; Sobotka, R.; Macek, P.; Hanus, T. Prediktivni Parametry Zachytu Karcinomu Prostaty v Saturacni Biopsii Prostaty. *Czech urology* **2012**, *16* (3), 163–170.
- (88) Stejskal, J.; Jaskova, V.; Pavlicko, A.; Votrubova, J.; Matej, R.; Zalesky, M.; Zachoval, R. Diagnostika Karcinomu Prostaty Pomoci Fuzni Biopsie. *Czech urology* **2018**, *22* (2), 87–98.
- (89) Venderink, W.; de Rooij, M.; Sedelaar, J. P. M.; Huisman, H. J.; Fütterer, J. J. Elastic Versus Rigid Image Registration in Magnetic Resonance Imaging–Transrectal Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology Focus* **2018**, *4* (2), 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.07.003>.
- (90) Quentin Michael; Blondin Dirk; Arsov Christian; Schimmöller Lars; Hiester Andreas; Godehardt Erhard; Albers Peter; Antoch Gerald; Rabenalt Robert. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Guided In-Bore Prostate Biopsy versus Systematic Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy in Biopsy Naïve Men with Elevated Prostate Specific Antigen. *Journal of Urology* **2014**, *192* (5), 1374–1379. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.090>.
- (91) Rouvière, O.; Puech, P.; Renard-Penna, R.; Claudon, M.; Roy, C.; Mège-Lechevallier, F.; Decaussin-Petrucci, M.; Dubreuil-Chambardel, M.; Magaud, L.; Remontet, L.; Ruffion, A.; Colombel, M.; Crouzet, S.; Schott, A.-M.; Lemaitre, L.; Rabilloud, M.; Grenier, N.; Barry Delongchamps, N.; Boutier, R.; Bratan, F.; Brunelle, S.; Camparo, P.; Colin, P.; Corrêas, J.-M.; Cornélis, F.; Cornud, F.; Cros, F.; Descotes, J.-L.; Eschwege, P.; Fiard, G.; Fendler, J.-P.; Habchi, H.; Hallouin, P.; Khairoune, A.; Lang, H.; Lebras, Y.; Lefèvre, F.; Malavaud, B.; Moldovan, P. C.; Mottet, N.; Mozer, P.; Nevoux, P.; Pagnoux, G.; Pasticier, G.; Portalez, D.; Potiron, E.; Thammavong, A. S.; Timsit, M.-O.; Viller, A.; Walz, J. Use of Prostate Systematic and Targeted Biopsy on the Basis of Multiparametric MRI in Biopsy-Naïve Patients (MRI-FIRST): A Prospective, Multicentre, Paired Diagnostic Study. *The Lancet Oncology* **2019**, *20* (1), 100–109. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2).
- (92) Kasivisvanathan, V.; Rannikko, A. S.; Borghi, M.; Panebianco, V.; Mynderse, L. A.; Vaarala, M. H.; Briganti, A.; Budäus, L.; Hellawell, G.; Hindley, R. G.; Roobol, M. J.; Eggener, S.; Ghei, M.;

- Villers, A.; Bladou, F.; Villeirs, G. M.; Viridi, J.; Boxler, S.; Robert, G.; Singh, P. B.; Venderink, W.; Hadaschik, B. A.; Ruffion, A.; Hu, J. C.; Margolis, D.; Crouzet, S.; Klotz, L.; Taneja, S. S.; Pinto, P.; Gill, I.; Allen, C.; Giganti, F.; Freeman, A.; Morris, S.; Punwani, S.; Williams, N. R.; Brew-Graves, C.; Deeks, J.; Takwoingi, Y.; Emberton, M.; Moore, C. M. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* **2018**, *378* (19), 1767–1777. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801993>.
- (93) van der Leest, M.; Cornel, E.; Israël, B.; Hendriks, R.; Padhani, A. R.; Hoogenboom, M.; Zamecnik, P.; Bakker, D.; Setiasti, A. Y.; Veltman, J.; van den Hout, H.; van der Lelij, H.; van Oort, I.; Klaver, S.; Debruyne, F.; Sedelaar, M.; Hannink, G.; Rovers, M.; Hulsbergen-van de Kaa, C.; Barentsz, J. O. Head-to-Head Comparison of Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-Guided Biopsy in Biopsy-Naïve Men with Elevated Prostate-Specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European Urology* **2019**, *75* (4), 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.023>.
- (94) Bryk, D. J.; Llukani, E.; Taneja, S. S.; Rosenkrantz, A. B.; Huang, W. C.; Lepor, H. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Targeted Prostate Biopsy. *Urology* **2017**, *102*, 178–182. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.11.017>.
- (95) Freifeld, Y.; Xi, Y.; Passoni, N.; Woldu, S.; Hornberger, B.; Goldberg, K.; Bagrodia, A.; Raj, G.; Margulis, V.; Cadeddu, J. A.; Lotan, Y.; Francis, F.; Pedrosa, I.; G. Roehrborn, C.; Costa, D. N. Optimal Sampling Scheme in Men with Abnormal Multiparametric MRI Undergoing MRI-TRUS Fusion Prostate Biopsy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **2019**, *37* (1), 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.009>.
- (96) Zettinig, O.; Shah, A.; Hennersperger, C.; Eiber, M.; Kroll, C.; Kübler, H.; Maurer, T.; Milletari, F.; Rackerseder, J.; Schulte zu Berge, C.; Storz, E.; Frisch, B.; Navab, N. Multimodal Image-Guided Prostate Fusion Biopsy Based on Automatic Deformable Registration. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* **2015**, *10* (12), 1997–2007. <https://doi.org/10.1007/s11548-015-1233-y>.
- (97) Storz, E.; Shah, A.; Zettinig, O.; Eiber, M.; Wester, H.-J.; Kübler, H.; Gschwend, J. E.; Schwaiger, M.; Frisch, B.; Maurer, T. 217 PSMA-PET/MRI-Guided Transrectal Fusion Biopsy for the Detection of Prostate Cancer. *European Urology Supplements* **2015**, *14*, e217. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(15\)60217-2](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(15)60217-2).
- (98) Fuchsova, R.; Topolcan, O.; Vrzalova, J.; Hora, M.; Dolejsova, O.; Klecka, J.; Kasik, P. Prinos Stanoveni [-2]ProPSA v Diferencialni Diagnostice Karcinomu Prostaty. *Czech urology* **2014**, *18* (1), 21–25.
- (99) Fiala, V.; Sobotka, R.; Valova, Z.; Pesl, M.; Hradec, T.; Hanus, T.; Capoun, O. Zkusenosti s Pouzitim Indexu Zdravi Prostaty v Klinicke Praxi. *Czech urology* **2017**, *21* (4), 284–288.
- (100) Rysankova, K.; Bartos, V.; Krhut, J.; Albinova, T.; Safarcik, K.; Havranek, O.; Tomanova, R. (-2)ProPSA a Index Zdrave Prostaty (PHI) v Predikci Vyskytu Karcinomu Prostaty v Transrektalnich Biopsiich. *Czech urology* **2018**, *22* (1), 40–47.
- (101) Parekh, D. J.; Punnen, S.; Sjoberg, D. D.; Asroff, S. W.; Bailen, J. L.; Cochran, J. S.; Concepcion, R.; David, R. D.; Deck, K. B.; Dumbadze, I.; Gambla, M.; Grable, M. S.; Henderson, R. J.; Karsh, L.; Krisch, E. B.; Langford, T. D.; Lin, D. W.; McGee, S. M.; Munoz, J. J.; Pieczonka, C. M.; Rieger-Christ, K.; Saltzstein, D. R.; Scott, J. W.; Shore, N. D.; Sieber, P. R.; Waldmann, T. M.; Wolk, F. N.; Zappala, S. M. A Multi-Institutional Prospective Trial in the USA Confirms That the 4Kscore Accurately Identifies Men with High-Grade Prostate Cancer. *European Urology* **2015**, *68* (3), 464–470. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.021>.
- (102) Marzouk, K.; Ehdaie, B.; Vertosick, E.; Zappala, S.; Vickers, A. Developing an Effective Strategy to Improve the Detection of Significant Prostate Cancer by Combining the 4Kscore and Multiparametric MRI. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **2019**, *37* (10), 672–677. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.07.010>.

- (103) Nordström, T.; Vickers, A.; Assel, M.; Lilja, H.; Grönberg, H.; Eklund, M. Comparison Between the Four-Kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *European Urology* **2015**, *68* (1), 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.010>.
- (104) Ryznarová, Z.; Horák, M.; Dvořák, J.; Mašek, M.; Adamová, M.; Kašpar, M. THE COMBINATION OF THE MR IMAGING, DWI AND MR SPECTROSCOPY ENABLES TO EXTEND THE METHOD PROVIDING THE INFORMATION ON CELL AND TISSUE METABOLISM. **2009**, *Ces Radiol* **2009**; *63*(1): 80–88, 9.
- (105) Barta, J.; Ryznarova, Z.; Klezl, P.; Zatura, F.; Adamova, M.; Kaspar, M.; Novak, J. Postaveni Magnetické Rezonance a Magnetické Rezonanční Spektroskopie Při Detekci Karcinomu Prostаты. *Czech urology* **2010**, *14* (3), 186–196.
- (106) Sobrova, A.; Eret, V.; Dolejšova, O.; Ferda, J.; Kastner, J.; Hes, O.; Pivovarcikova, K.; Hora, M. Komparace Multiparametrické Magnetické Rezonance Se Silou Magnetického Pole 3 Tesla s Transrektální Sonografií Navadenou Biopsií Prostаты. *Czech urology* **2014**, *18* (3), 225–233.
- (107) Kudlackova, S.; Kral, M.; Kurfurstova, D.; Zatura, F.; Hruska, F.; Hartmann, I.; Student, V. Role Multiparametrické Magnetické Rezonance v Režimu Active Surveillance Karcinomu Prostаты. *Czech urology* **2017**, *21* (3), 225–230.
- (108) Gnanapragasam, V. J.; Burling, K.; George, A.; Stearn, S.; Warren, A.; Barrett, T.; Koo, B.; Gallagher, F. A.; Doble, A.; Kastner, C.; Parker, R. A. The Prostate Health Index Adds Predictive Value to Multi-Parametric MRI in Detecting Significant Prostate Cancers in a Repeat Biopsy Population. *Scientific Reports* **2016**, *6* (1), 35364. <https://doi.org/10.1038/srep35364>.
- (109) Gnanapragasam, V.; Barrett, T.; Starling, L.; George, A.; Burling, K.; Saeb-Parsy, K.; Kastner, C.; Lamb, B.; Kim, L. Use of the PHI Assay as a First Line Triaging Test in an Image-Guided Prostate Cancer Diagnostic Pathway. The PHI in Refining MRI (PRIM) Study. *European Urology Supplements* **2019**, *18*, e129. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(19\)30099-5](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(19)30099-5).
- (110) Dolejšová, O.; Eret, V.; Hora, M.; Ferda, J.; Baxa, J.; Hes, O.; Fuchsová, R.; Topolčan, O. 5 - PET/MRI in Prostate Cancer. *European Urology Supplements* **2016**, *15* (11), e1348. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(16\)30213-5](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(16)30213-5).
- (111) Kudlackova, S.; Kral, M.; Koranda, P.; Student, V. 18-F Cholin PET CT v Primodiagnostice Karcinomu Prostаты. *Czech urology* **2016**, *20* (1), 57–64.
- (112) BENNETT, H. Y.; ROBERTS, M. J.; DOI, S. A. R.; GARDINER, R. A. The Global Burden of Major Infectious Complications Following Prostate Biopsy. *Epidemiology and Infection* **2016**, *144* (8), 1784–1791. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002885>.
- (113) Grummet, J.; Gorin, M. A.; Popert, R.; O'Brien, T.; Lamb, A. D.; Hadaschik, B.; Radtke, J. P.; Wagenlehner, F.; Baco, E.; Moore, C. M.; Emberton, M.; George, A. K.; Davis, J. W.; Szabo, R. J.; Buckley, R.; Loblaw, A.; Allaway, M.; Kastner, C.; Briers, E.; Royce, P. L.; Frydenberg, M.; Murphy, D. G.; Woo, H. H. "TREXIT 2020": Why the Time to Abandon Transrectal Prostate Biopsy Starts Now. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* **2020**, *23* (1), 62–65. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0204-8>.
- (114) Stefanova Veselina; Buckley Roger; Flax Stanley; Spevack Les; Hajek David; Tunis Adam; Lai Enoch; Loblaw Andrew. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *Journal of Urology* **2019**, *201* (6), 1121–1126. <https://doi.org/10.1097/JU.000000000000156>.
- (115) Miah Saiful; Eldred-Evans David; Simmons Lucy A.M.; Shah Taimur T.; Kanthabalan Abi; Arya Mani; Winkler Mathias; McCartan Neil; Freeman Alex; Punwani Shonit; Moore Caroline M.; Emberton Mark; Ahmed Hashim U. Patient Reported Outcome Measures for Transperineal Template Prostate Mapping Biopsies in the PICTURE Study. *Journal of Urology* **2018**, *200* (6), 1235–1240. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.06.033>.
- (116) Rysankova, K.; Hanzlikova, P.; Vrtkova, A.; Albinova, T.; Jendrejek, M.; Krhut, J. Transperineálne Provádene Fúzni US/MRI Navigovane Biopsie Prostаты. *Czech urology* **2021**, *25* (1), 27–34.

- (117) Anttinen, M.; Ettala, O.; Malaspina, S.; Jambor, I.; Sandell, M.; Kajander, S.; Rinta-Kiikka, I.; Schildt, J.; Saukko, E.; Rautio, P.; Timonen, K. L.; Matikainen, T.; Nojonen, T.; Saunavaara, J.; Löyttyniemi, E.; Taimen, P.; Kemppainen, J.; Dean, P. B.; Blanco Sequeiros, R.; Aronen, H. J.; Seppänen, M.; Boström, P. J. A Prospective Comparison of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-Body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-Weighted Imaging, and Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). *European Urology Oncology* **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.06.012>.
- (118) Adeleke, S.; Latifoltojar, A.; Sidhu, H.; Galazi, M.; Shah, T. T.; Clemente, J.; Davda, R.; Payne, H. A.; Chouhan, M. D.; Lioumi, M.; Chua, S.; Freeman, A.; Rodriguez-Justo, M.; Coolen, A.; Vadgama, S.; Morris, S.; Cook, G. J.; Bomanji, J.; Arya, M.; Chowdhury, S.; Wan, S.; Haroon, A.; Ng, T.; Ahmed, H. U.; Punwani, S. Localising Occult Prostate Cancer Metastasis with Advanced Imaging Techniques (LOCATE Trial): A Prospective Cohort, Observational Diagnostic Accuracy Trial Investigating Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Radio-Recurrent Prostate Cancer. *BMC Medical Imaging* **2019**, *19* (1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0380-y>.
- (119) Campi, E.; Delli Pizzi, A.; Seccia, B.; Cianci, R.; d'Annibale, M.; Antonella, C.; Cinalli, S.; Castellani, P.; Navarra, R.; Iantorno, R.; Gabrielli, D.; Buffone, A.; Caulo, M.; Basilico, R. Diagnostic Accuracy of Biparametric vs Multiparametric MRI in Clinically Significant Prostate Cancer: Comparison between Readers with Different Experience. *European Journal of Radiology* **2018**, *101*. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.028>.
- (120) Xu, L.; Zhang, G.; Shi, B.; Liu, Y.; Zou, T.; Yan, W.; Xiao, Y.; Xue, H.; Feng, F.; Lei, J.; Jin, Z.; Sun, H. Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Cancer Imaging* **2019**, *19* (1), 90. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0274-9>.
- (121) Alabousi, M.; Salameh, J.-P.; Gusenbauer, K.; Samoilo, L.; Jafri, A.; Yu, H.; Alabousi, A. Biparametric vs Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Prostate Cancer in Treatment-Naïve Patients: A Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-Analysis. *BJU International* **2019**, *124* (2), 209–220. <https://doi.org/10.1111/bju.14759>.

11 Publikace autora, které jsou podkladem dizertační práce

- (1) Sedláčková, H.; Dolejšová, O.; Hora, M.; Ferda, J.; Hes, O.; Topolčan, O.; Fuchsová, R.; Kučera, R. Prostate Cancer Diagnostic Algorithm as a “Road Map” from the First Stratification of the Patient to the Final Treatment Decision. *Life* **2021**, *11* (4), 324. <https://doi.org/10.3390/life11040324>
- (2) Dolejšova, O.; Kucera, R.; Fuchsova, R.; Topolcan, O.; Svobodova, H.; Hes, O.; Eret, V.; Pecen, L.; Hora, M. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6—A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technology in Cancer Research & Treatment* **2018**, *17*, 153303381878737. <https://doi.org/10.1177/1533033818787377>
- (3) Stejskal, J.; Adamcová, V.; Záleský, M.; Novák, V.; Čapoun, O.; Fiala, V.; Dolejšová, O.; Sedláčková, H.; Veselý, Š.; Zachoval, R. The Predictive Value of the Prostate Health Index vs. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Prostate Biopsy. *World Journal of Urology* **2020**. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03397-4>
- (4) Novak, V.; Vesely, S.; Luksanová, H.; Prusa, R.; Capoun, O.; Fiala, V.; Dolejšová, O.; Sedlacková, H.; Kucera, R.; Stejskal, J.; Zalesky, M.; Babjuk, M. Preoperative Prostate Health Index Predicts Adverse Pathology and Gleason Score Upgrading after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *BMC Urol* **2020**, *20* (1), 144–144. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00711-5>

12 Seznam publikací autora v recenzovaných časopisech

- (1) Hora, M.; Stransky, P.; Urge, T.; Dolejšova, O.; Sedlackova, H.; Pitra, T.; Travnicek, I.; Ferda, J. Laparoskopická Resekce Stenozy Ureteru - Video. *Czech urology* **2017**, 21 (3), 207–209.
- (2) Pitra, T.; Pivovarcikova, K.; Sedlackova, H.; Hes, O.; Hora, M.; Daum, O. Lynchuv Syndrom v Rukach Urologa. *Czech urology* **2017**, 21 (4), 272–279
- (3) Ferda, J.; Vokurka, S.; Ferdová, E.; Baxa, J.; Bílková, Z.; Sedláčková, H.; Fínek, J. The application of the prostatic specific membrane antigene ligand 68Ga-PSMA-11 in imaging of prostatic tumors using PET/ CT and PET/MRI – initial experience with tolerance of the applied substance and imaging quality. *Ces Radiol* **2018**; 72(1): 51–57, 7
- (4) Vavrik, T.; Dolejšova, O.; Sedlackova, H.; Mrkos, D.; Ferda, J.; Kastner, J.; Fuchsova, R.; Topolcan, O.; Hes, O.; Hora, M. Vyuziti Softwarove Fuze Multiparametricke Magnetické Rezonance a Transrektalni Ultrasonografie Pri Cilene Biopsii Nejen Signifikantního Karcinomu Prostaty. *Czech urology* **2018**, 22 (4), 257–265
- (5) Dolejšova, O.; Kucera, R.; Fuchsova, R.; Topolcan, O.; Svobodova, H.; Hes, O.; Eret, V.; Pecen, L.; Hora, M. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6—A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technology in Cancer Research & Treatment* **2018**, 17, 153303381878737. <https://doi.org/10.1177/1533033818787377>
- (6) Stransky, P.; Urge, T.; Travnicek, I.; Pitra, T.; Sedlackova, H.; Hora, M. Plastika Triselne Kily a Laparoskopicka Radikalni Extraperitonealni Prostatektomie. *Czech urology* **2019**, 23 (4), 333–340
- (7) Kolar, J.; Pitra, T.; Pivovarcikova, K.; Jaklova, R.; Zavoral, T.; Travnicek, I.; Sedlackova, H.; Prochazkova, K.; Vanecek, T.; Hes, O.; Hora, M. Hereditarni Renalni Nadorove Syndromy. *Czech urology* **2020**, 24 (1), 26–41
- (8) Novak, V.; Vesely, S.; Luksanová, H.; Prusa, R.; Capoun, O.; Fiala, V.; Dolejšová, O.; Sedláčková, H.; Kucera, R.; Stejskal, J.; Zalesky, M.; Babjuk, M. Preoperative Prostate Health Index Predicts Adverse Pathology and Gleason Score Upgrading after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *BMC Urol* **2020**, 20 (1), 144–144. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00711-5>
- (9) Stejskal, J.; Adamcová, V.; Záleský, M.; Novák, V.; Čapoun, O.; Fiala, V.; Dolejšová, O.; Sedláčková, H.; Veselý, Š.; Zchoval, R. The Predictive Value of the Prostate Health Index vs. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in

Prostate Biopsy. *World Journal of Urology* **2020**. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03397-4>

- (10) Dolejšova, O.; Sladkova, E.; Sedlackova, H.; Bendova, B. Litiáza u Deti a Adolescentu. *Urology for Practice* **2020**, *21* (3), 110–112.
- (11) Hora, M.; Travnicek, I.; Kolar, J.; Sedlackova, H.; Mlynarcik, M.; Ferda, J. Fraktura Penisu - Diagnostika a Lecba. *Czech urology* **2020**, *24* (4), 303–304
- (12) Sedlackova, H.; Dolejšova, O.; Pitra, T.; Ferda, J.; Ferdova, E.; Baxa, J.; Hora, M. Možnosti Vyuziti Ligandu Prostatickeho Specifickeho Membranoveho Antigenu (PSMA) v Diagnostice a Lecbe Karcinomu Prostaty. *Czech urology* **2020**, *24* (4), 247–260
- (13) Hora, M.; Stransky, P.; Sedlackova, H.; Ferda, J.; Hes, O. Oboustranna Inguinalni Hernie Resena Sitkou Behem Extraperitonealni Roboticky Asistovane Radikalni Prostataktomie. *Czech urology* **2021**
- (14) Sedláčková, H.; Dolejšová, O.; Hora, M.; Ferda, J.; Hes, O.; Topolčan, O.; Fuchsová, R.; Kučera, R. Prostate Cancer Diagnostic Algorithm as a “Road Map” from the First Stratification of the Patient to the Final Treatment Decision. *Life* **2021**, *11* (4), 324. <https://doi.org/10.3390/life11040324>

13 Seznam knižních publikací autora

- (1) Hora, M.; Dolejšová, O. *Urologie pro Studenty Všeobecného Lékařství*; Karolinum, 2020. ISBN 8024645440

14 Publikovaná abstrakta prezentovaná na vědeckých konferencích

2017 – Přednáškový večer Urologické kliniky LF UK v Plzni, 1.2.2017

Přednáška: Vavřík T., Mrkos D., Dolejšová O., **Svobodová H.**, Hora M. Transrektální biopsie prostaty pomocí softwarové fúze MRI/USG (systém Biopsee®)

2017 - 57. Studentská vědecká konference, 17.5.2017, Plzeň

Prezentace: **H. Svobodová**, V.Eret, O. Dolejšová, M. Hora, R. Fuchsová, O. Topolčan, O. Hes Role PHI v klasifikaci karcinomu prostaty – výsledky ve čtyřletém období u pacientů po radikální prostatektomii

2017 - 57. Studentská vědecká konference, 17.5.2017, Plzeň

Prezentace: O. Dolejšová, V. Eret, **H. Svobodová**, M. Hora, J. Ferda, J. Baxa, O. Hes, R. Fuchsová, O. Topolčan Využití fúzního vyšetření pozitronové emisní tomografie a magnetické rezonance (PET/MRI) indexu zdraví prostaty (PHI) v předoperační diagnostice high risk karcinomu prostaty

2017 - 24. výroční konferencia Slovenskej urologickej spoločnosti, 7.-9.6.2017, Trenčianske Teplice, Slovenská republika

Poster: O. Dolejšová, V. Eret, **H.Svobodová**, M. Hora, J. Ferda, J.Baxa, O. Hes, R. Fuchsová, O. Topolčan Využití fúzního vyšetření pozitronové emisní tomografie a magnetické rezonance (PET/MRI) a indexu zdraví prostaty (PHI) v předoperační diagnostice high risk karcinomu prostaty

2017 - 24. výroční konferencia Slovenskej urologickej spoločnosti, 7.-9.6.2017, Trenčianske Teplice, Slovenská republika

Poster: **H. Svobodová**, V. Eret, O. Dolejšová, M. Hora, R. Fuchsová, O. Topolčan, O. Hes Role indexu zdraví prostaty v klasifikaci karcinomu prostaty – výsledky ve čtyřletém období u pacientů po radikální prostatektomii

2017 - EAU 17th Central European meeting, 19.-20.10.2017, Plzeň, Česká republika

Poster: **H. Svobodová**, O. Dolejšová, J. Ferda, J. Baxa, O.Hes, R. Fuchsová, O. Topolčan, M. Hora Prospective comparison of 18F-Cholin PET MRI (fusion of positron emission tomography and magnetic resonance imagine (PET/MRI) and extensive pelvic lymph node dissection (LND) in high-risk prostate cancer. Role of prostate health index in indication of PET MRI and LND

2017 - EAU 17th Central European meeting, 19.-20.10.2017, Plzeň, Česká republika

Poster: **H. Svobodová**, T. Vavřík, O. Dolejšová, D. Mrkos, J. Ferda, J. Kastner, O. Topolčan, R. Fuchsová, O. Hes, M. Hora Multiparametric 3T magnetic resonance paging – transrectal ultrasonography fusion software-based targeted biopsy of prostate – single center experiences and results

2017 - EAU 17th Central European meeting, 19.-20.10.2017, Plzeň, Česká republika

Poster: Dolejšová O., Eret V., **Svobodová H.**, Hora M., Topolčan O., Fuchsová R., Hes O., Novák V., Fiala V., Čapoun O., Stejskal J., Záleský M., Veselý Š. PHI(Prostate Health Index) as a predictor of positive biopsy in prostate cancer - results from multicentric study

2018 - Přednáškový večer Urologické kliniky LF UK v Plzni, 7.2.2018

Přednáška: **H. Svobodová** Fúzní biopsie v diagnostice karcinomu prostaty

2018 - 58. Studentská vědecká konference, 30.5.2018, Plzeň

Prezentace: **H. Sedláčková**, T. Vavřík, O. Dolejšová, J. Ferda, R. Fuchsová, O. Topolčan, O. Hes, M. Hora Softwarová fúze 3T mp magnetické rezonance a transrektální ultrasonografie (MR/TRUS) při cílené biopsii prostaty

2018 - 25. Výročná konferencia Slovenskej urologickej spoločnosti, 6.-8.6.2018, Tále, Slovenská republika

Poster: **H. Sedláčková**, O. Dolejšová, J. Ferda, R. Fuchsová, O. Topolčan, O. Hes, M. Hora 68Gallium značený prostatický specifický membránový antigen (68Ga-PSMA-11) sľibný radiotracer pro hybridní vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie a magnetické rezonance (počítačové tomografie) PET/MR (CT) v detekci karcinomu prostaty

2018 - EAU 18th Central European meeting, 11.-12.10.2018, Cluj-Napoca, Rumunsko

Poster: **H. Sedláčková**, O. Dolejšová, J. Ferda, O. Hes, R. Fuchsová, O. Topolčan, M. Hora 68 Gallium-labelled prostate-specific membrane antigen ligand (68Ga-PSMA-11) promising radiotracer for positron emission tomography (PET)/magnetic resonance imaging (MRI) or computer tomography (CT) of prostate cancer

2018 – 64. Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, 17.-19.10.2018, Ostrava, Česká republika

Poster: **H. Sedláčková**, O. Dolejšová, J. Ferda, R. Fuchsová, O. Topolčan, O. Hes, M. Hora 68Gallium značený prostatický specifický membránový antigen (68Ga-PSMA-11) sľibný radiotracer pro hybridní vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie a magnetické rezonance (počítačové tomografie) PET/MR (CT) v detekci karcinomu prostaty

2019 - Přednáškový večer Urologické kliniky LF UK v Plzni, 13.2.2019

Přednáška: **Sedláčková H.**, Dolejšová O., Hora M., Ferda J.: Využití Ga PSMA u karcinomu prostaty

2019 – 59. Studentská vědecká konference, 21.5.2019, Plzeň, Česká republika

Prezentace: **H. Sedláčková**, O. Dolejšová, J. Ferda, O. Topolčan, O. Hes, M. Hora Využití 68Ga-PSMA-11 PET/MR při cílené biopsii prostaty pomocí MR/TRUS softwarové fúze

2019 - 26. Výročná konferencia Slovenskej urologickej spoločnosti, 5.-7.6.2019, Martin, Slovenská republika

Poster: **H. Sedláčková**, O. Dolejšová, J. Ferda, O. Hes, R. Fuchsová, O. Topolčan, M. Hora Využití 68Ga-PSMA-11 PET/MR při cílené biopsii prostaty pomocí MR/TRUS softwarové fúze

2019 – EAU 19th Central European meeting, 9.-10.5.2019, Vídeň, Rakousko

Poster: **H. Sedláčková**, O. Dolejšová, J. Ferda, O. Hes, R. Fuchsová, O. Topolčan, M. Hora Use of 68Ga-PSMA-11 PET/MRi for MRI/TRUS fusion software-based targeted biopsy of prostate

2019 – 65. Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, 17.-18.10.2019, Praha, Česká republika

Přednáška: **H.Sedláčková** Podezření na karcinom prostaty u pacienta po negativní biopsii – algoritmus dalšího postupu

Poster: **Sedláčková H.**, Dolejšová O., Ferda J., Hes O., Fuchsová R., Topolčan O., Hora M. Využití 68Ga-PSMA-11 PET/MR při cílené biopsii prostaty pomocí MR/TRUS softwarové fúze

Poster: **Sedláčková H.**, Dolejšová O., Ferda J., Hes O., Fuchsová R., Topolčan O., Hora M. Využití 68Ga-PSMA-11 PET/MR (PET/CT) v detekci biochemické recidivy u karcinomu prostaty

2020 - Přednáškový večer Urologické kliniky LF UK v Plzni, 12.2.2020

Přednáška: Polák M., **Sedláčková H.**, Mlynarčík M., Mrkos D.: Cílená biopsie prostaty - softwarová fúze (MR/TRUS)

2020 – 66. Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, 14.-15.10.2020, Praha, Česká republika

Poster: **Sedláčková H.**, Dolejšová O., Ferda J., Ferdová E., Baxa J., Hes O., Pivovarčíková K., Kučera R., Topolčan O., Hora M. Primární staging u pacientů s intermediate a high-risk karcinomem prostaty pomocí 68Ga-PSMA-11 PET/MR

Poster: **Sedláčková H.**, Dolejšová O., Ferda J., Ferdová E., Baxa J., Hes O., Kučera R., Fuchsová R., Topolčan O., Hora M. Diagnostický algoritmus karcinomu prostaty- od první stratifikace pacienta po rozhodnutí o konečné léčbě



Article

Prostate Cancer Diagnostic Algorithm as a “Road Map” from the First Stratification of the Patient to the Final Treatment Decision

Hana Sedláčková¹ , Olga Dolejšová¹, Milan Hora¹ , Jiří Ferda², Ondřej Hes³, Ondřej Topolčan⁴, Radka Fuchsová⁴ and Radek Kučera^{4,5,*}

- ¹ Department of Urology, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital, 305 99 Pilsen, Czech Republic; sedlakovah@fnplzen.cz (H.S.); dolejsovao@fnplzen.cz (O.D.); horam@fnplzen.cz (M.H.)
- ² Department of Medical Imaging, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital, 304 60 Pilsen, Czech Republic; ferda@fnplzen.cz
- ³ Department of Pathology, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital, 305 99 Pilsen, Czech Republic; HES@fnplzen.cz
- ⁴ Department of Immunochemistry Diagnostics, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital, 305 99 Pilsen, Czech Republic; topolcan@fnplzen.cz (O.T.); fuchsovar@fnplzen.cz (R.F.)
- ⁵ Institute of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty in Pilsen, Charles University, 304 60 Pilsen, Czech Republic
- * Correspondence: KUCERAR@fnplzen.cz; Tel.: +420-603456958



Citation: Sedláčková, H.; Dolejšová, O.; Hora, M.; Ferda, J.; Hes, O.; Topolčan, O.; Fuchsová, R.; Kučera, R. Prostate Cancer Diagnostic Algorithm as a “Road Map” from the First Stratification of the Patient to the Final Treatment Decision. *Life* 2021, 11, 324. <https://doi.org/10.3390/life11040324>

Academic Editors: David Maruš and Ana Faustino

Received: 28 February 2021
Accepted: 6 April 2021
Published: 7 April 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The diagnostics of prostate cancer are currently based on three pillars: prostate biomarker panel, imaging techniques, and histological verification. This paper presents a diagnostic algorithm that can serve as a “road map”: from initial patient stratification to the final decision regarding treatment. The algorithm is based on a review of the current literature combined with our own experience. Diagnostic algorithms are a feature of an advanced healthcare system in which all steps are consciously coordinated and optimized to ensure the proper individualization of the treatment process. The prostate cancer diagnostic algorithm was created using the prostate specific antigen and in particular the Prostate Health Index in the first line of patient stratification. It then continued on the diagnostic pathway via imaging techniques, biopsy, or active surveillance, and then on to the treatment decision itself. In conclusion, the prostate cancer diagnostic algorithm presented here is a functional tool for initial patient stratification, comprehensive staging, and aggressiveness assessment. Above all, emphasis is placed on the use of the Prostate Health Index (PHI) in the first stratification of the patients as a predictor of aggressiveness and clinical stage of prostate cancer (PCa). The inclusion of PHI in the algorithm significantly increases the accuracy and speed of the diagnostic procedure and allows to choose the optimal pathway just from the beginning. The use of advanced diagnostic techniques allows us to move towards a more advanced level of cancer care. This diagnostics algorithm has become a standard of care in our hospital. The algorithm is continuously validated and modified based on our results.

Keywords: prostate cancer; diagnostic algorithm; prostate health index; biopsy; Gleason score; magnetic resonance; positron emission tomography; diagnosis; imaging; prostate-specific membrane antigen

1. Introduction

Prostate cancer (PCa) is the most frequent malignant disease to occur in men. According to The International Agency for Research on Cancer (IARC), 1,414,259 new cases of PCa were reported and 375,304 men died of PCa worldwide in 2020 [1]. PCa's incidence and mortality are connected to the human development index (HDI). The disease is most prevalent in developed countries, while its mortality rate is highest in low-HDI countries [2]. The risk of PCa increases with age. The majority of PCa cases are diagnosed

in men older than 65 [3]. PCa is a highly heterogeneous disease, ranging from a clinically insignificant manifestation that requires only active surveillance, to a highly aggressive castration-resistant type of tumor that requires a quick and radical course of action. Differences in the incidence rate of PCa worldwide primarily reflect differences in the use of diagnostic testing. Accurate diagnostics and PCa staging are imperative for the selection of the most appropriate therapeutic strategy [4].

The diagnostics of PCa are currently based on three pillars: prostate biomarker panel, imaging techniques, and histological verification. This paper presents a diagnostic algorithm that can serve as a “road map” delineating the course of treatment: from initial patient stratification to the final decision regarding treatment. The algorithm is based on a review of the current literature combined with our own experience.

2. Diagnostic Algorithm

2.1. PCa Diagnostic Algorithm—A Tool for Patient Stratification, Staging and Aggressiveness Assessment

The first algorithm was created a few years ago. Since then, the algorithm has been supplemented every year with new knowledge and new diagnostic procedures introduced into clinical practice. This was done to ensure that the algorithm continues to reflect the most current procedures that are applied in our university hospital.

Diagnostic algorithms are a feature of an advanced healthcare system in which all steps are consciously coordinated and optimized to ensure the proper individualization of the treatment process. The PCa diagnostic algorithm was created using the prostate specific antigen (PSA) and in particular the Prostate Health Index (PHI) in the first line of patient stratification. It then continued on the diagnostic pathway via imaging techniques, biopsy, or active surveillance, and then on to the treatment decision itself (Figure 1).

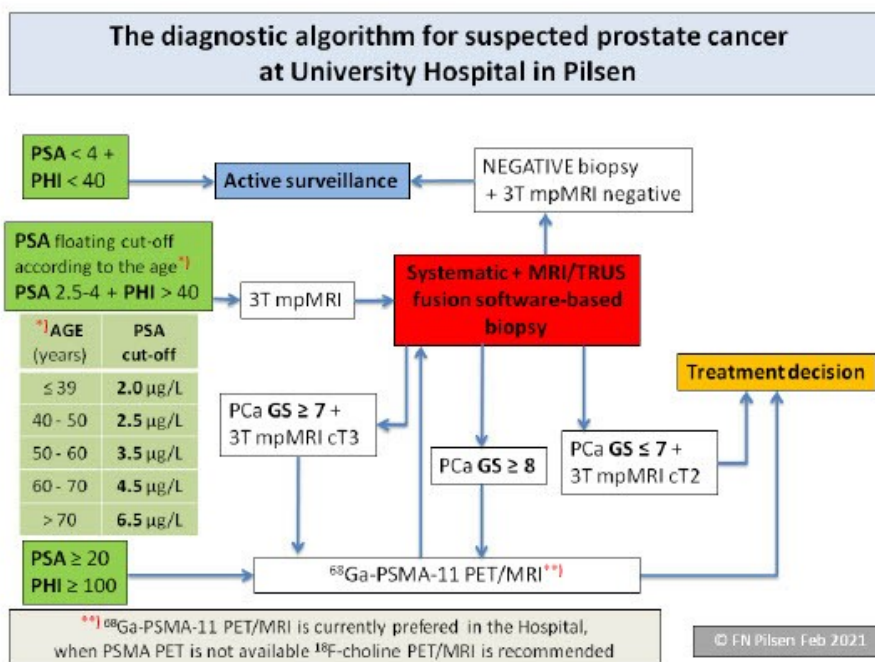


Figure 1. Prostate cancer diagnostic algorithm.

The first step is to have patients stratified into three groups according to PSA and PHI levels. If the PSA and PHI levels are low, patients are rated as benign: they will still be monitored and will be tested again, usually after six months.

If the level of PSA is above the reference ranges for the patient's age group, and/or the PHI level is over 40, the second step is to perform imaging techniques. We use multi-parametric magnetic resonance imaging (mpMRI) to localize the lesion, but also to evaluate a more detailed anatomy before surgery. We performed ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI as part of the comprehensive staging in a selected group of patients before radical prostatectomy, as well as in primary diagnostics before histological verification. This is done in cases where there is a strong suspicion that the patient has a high-risk of developing PCa, or has locally advanced PCa and the extensive staging leads to a change in treatment management. In the middle of the algorithm, the current status of the PCa is proved using biopsy, in order to achieve that each patient with suspected PCa undergoes an mpMRI.

The biopsy holds a key position located in the middle of the algorithm. In order to achieve the best results in histological verification of significant PCa, we perform an MRI/transrectal ultrasound-guided (TRUS) fusion software-based targeted biopsy of the prostate. If the man is biopsy naïve, an additional systematic biopsy will be performed to determine the extent of the tumor and to help in planning the surgery-nerve sparing or not.

Finally, at the end of the algorithm, a treatment decision is made. Based on the results of histology, evaluated using the Gleason score and the imaging examinations, the appropriate method of treatment is selected according to the stage of the disease. As a relatively new approach, active surveillance is also incorporated into the algorithm.

2.2. The Algorithm Is Based on Our Experience, Results and Knowledge

It has been our experience that the value of PHI level can be used for validation in patients after radical prostatectomy. A total of 787 patients were examined and subsequently operated from 1/2013 to 12/2019. A definitive Gleason score was determined. PHI values were compared with definitive staging and grading. The study confirmed a very good ability of PHI to distinguish $\text{GS} < 7$ (low aggressiveness) and $\text{GS} \geq 7$ (higher aggressiveness) prostate tumors and thus, PHI was added to the first line of biochemical assessment of the tumor aggressiveness [5].

We have performed 3T mpMRI to detect PCa lesions as a standard method from 2012. This step also decreases the over diagnosis of PCa. From 1/2018 to 2/2020, 150 patients underwent ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI as part of comprehensive staging; this examination is the only one under the clinical trial in our country.

Magnetic resonance imaging and targeted biopsy (MRI/TBx) were performed from 1/2017 to 12/2019 in the examination of 450 patients.

2.3. PHI as a Tool for the First (Initial) Stratification of the Patient

PCa diagnostics using biomarkers started in the 1980s with the total PSA (tPSA) measurement. Total PSA has a limited sensitivity and specificity for PCa detection [6]. Seeking better sensitivity and specificity, free PSA (fPSA) was introduced and then (2))proPSA. These developments enabled physicians not only to start using biomarkers, but also to calculate parameters; namely, the percentage of fPSA ($\% \text{freePSA} = (\text{fPSA}/\text{tPSA}) * 100$) and Prostate Health Index, PHI ($\text{PHI} = (([-2])\text{proPSA}/\text{fPSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}$). These parameters, PHI especially, contributed to PCa aggressiveness assessment using biochemical methods [7]. One of the largest recent studies carried out by PROMETHEUS, a Multicentric European Study, confirmed PHI as one of the strongest predictors of PCa, correlating with the Gleason Score (GS). In our own studies, firstly monocentric [5,8] and later on multicentric (with our partners) [9,10], we proved the PHI's ability to distinguish between PCa $\text{GS} < 7$ (low aggressiveness) and $\text{GS} \geq 7$ (higher aggressiveness).

2.4. The Key Role of Imaging Techniques in Staging and Surgical Navigation

A pathway with mpMRI combining T2-weighted, dynamic contrast-enhanced (DCE) and diffusion weighted imaging (DWI) has been shown to be accurate in significant PCa. Prostate anatomy is best assessed by T1 and T2 weighted images, with the DCE and DWI contributing functional information. There is also evidence that mpMRI tends to detect higher risk disease, which makes it attractive as a potential triage test [11]. mpMRI in the diagnostics of PCa is very often used for its high sensitivity and specificity. Sensitivity increases especially with tumor size and aggressiveness. The results are excellent, especially for significant tumors: tumor volume ≥ 0.5 mL or GS ≥ 7 [12]. Imaging with mpMRI plays two roles in PCa diagnostics. Firstly, it functions as a secondary screening test, exempting men with nonsuspicious tests from biopsy. MRI reduced the need for biopsy by 68% in men with PSA $3.0 \mu\text{g/L}$. The second function of MRI is to provide an image of the lesion(s), so that sampling can be more precise [11].

As part of the unification of the MRI description, the European Society for Uroradiology (ESUR) introduced the PI-RADS (Prostate imaging reporting and data system) classification system. This prostate sector diagram employs forty-one sectors/regions: thirty-eight for the prostate, two for the seminal vesicles and one for the external urethral sphincter [13,14].

PET/CT with radiolabeled choline analogs is widely used in clinical practice for prostate cancer staging. ^{18}F -fluoroethylcholine PET demonstrated higher accuracy than MRI for the detection of primary prostate cancer; specificity was however limited by choline uptake in benign lesions [15]. Since 2012, ^{18}F - and ^{68}Ga -labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) entered early clinical development for PET imaging of PCa and showed immediate promise for sensitive and specific identification of local and distant sites of disease [16,17]. Results from ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI and PET/CT in Figures 2–4. To summarize, according to the available systematic reviews and clinical trials, the sensitivity and specificity in primary staging of PCa using PSMA ligands is usually above 40% and over 85%, respectively. The impact on therapy planning was also investigated, performing PET/CT or, less frequently, PET/MRI using PSMA ligands, the therapeutic procedure changes in approximately 21% of patients in the primary staging [18,19].

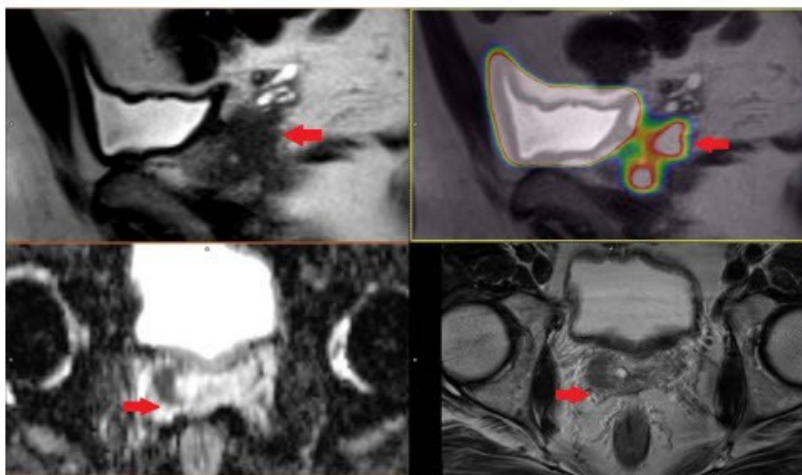


Figure 2. Patient with prostate cancer GS 7 (4 + 3) in right lobe with right seminal vesicle invasion cT3b iPSA 4.17 PHI 64.93 in ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI



Figure 3. Patient with lymph nodes metastases in prostate cancer GS 9 (4 + 5) iPSA 22.85 PHI 130.63 in [^{68}Ga]-PSMA-11 PET/MRI.

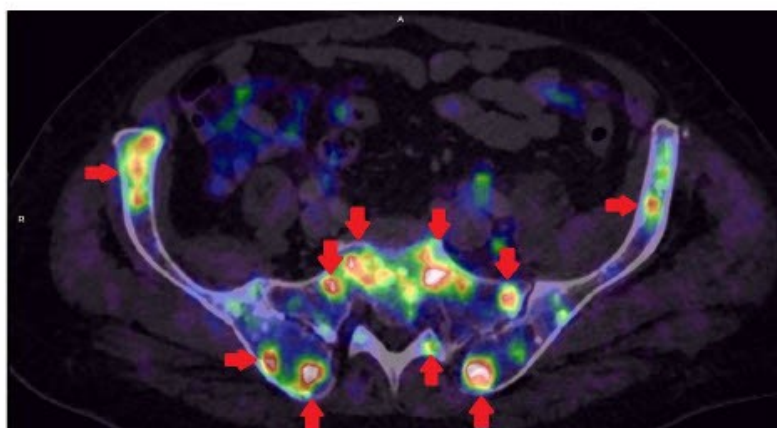


Figure 4. Patient with multiple bones metastases in prostate cancer GS 8 (4 + 4) iPSA 45.33 PHI 176.8 in [^{68}Ga]-PSMA-11 PET/CT.

2.5. The Basic Role of the Biopsy in Tumor Aggressiveness Assessment

A necessary condition for the initiation of PCa therapy is PCa histological verification using biopsy. The transrectal ultrasound (TRUS) navigated biopsy is used as a basic procedure [20]. The second option is the cognitive biopsy in which the result of the imaging technique, most often mpMRI, is known. Currently, the preferred procedure is the fusion biopsy, where images from mpMRI and TRUS are merged by software [20,21]. MRI information can be used to guide prostate biopsy cores, especially MRI/TRUS fusion software-based targeted biopsy of the prostate (MRI-TBx) to suspicious areas in the prostate. MRI-TBx has a higher detection rate for significant PCa and a lower detection rate for insignificant PCa compared with T-Bx [22]. Nonetheless, some lesions might also be missed on MRI-guided biopsies and these are the patients who pose a diagnostic challenge. With the introduction of ^{68}Ga -PSMA, ligands which exhibit almost exclusive expression in the prostate and increased expression in PCa are more often detected [23]. PSMA-PET/MRI in combination with a newly developed fusion biopsy system-PET/TRUS and PET/MRI/TRUS fusion-proved to be a valuable tool for the detection of PCa in patients following a prior negative prostate biopsy and is therefore attracting increasing attention [24].

Based on biopsies, the Gleason score (GS) has been used since the 1960s as the main grading system for PCa cell assessment. The GS ranges from 1 to 10 and was considered a main factor when a treatment plan was determined. This was the case until 2016 when the

International Society of Urological Pathology (ISUP) revised the PCa grading system and a new scale, the 5 ISUP Grades, was established [25].

2.6. Active Surveillance—A Suitable Procedure for Tumors with Low Aggressiveness

With more and more advanced diagnostic methods and increasingly accurate assessment of tumor aggressiveness, new approaches such as active surveillance can be applied instead of urgent surgery [26]. Active surveillance is an excellent example of how the medical paradigm has slowly changed during recent years. As aggressiveness is the main predictive factor for subsequent treatment management in the case of PCa, the main current task is to make precise and timely aggressiveness assessments [27]. Considering the side effects of radical prostatectomy (incontinence or sexual dysfunction), which is indicated in the case of highly aggressive PCa ($GS \geq 7$), active surveillance seems to be the suitable option for PCa with low aggressiveness ($GS < 7$).

3. Discussion

The above-described PCa diagnostic algorithm has a few limitations. One major difficulty may arise when using highly specific imaging methods with the latest radiotracers; these, however, are not widely available. Nonetheless, the algorithm was designed precisely with the aim of incorporating these state-of-the-art diagnostic methods and implementing them in clinical practice in order to achieve a clear indication.

Hybrid imaging using PET and MRI has been intentionally incorporated into the algorithm. MRI is perfect for the imaging of both the prostate, especially for targeted prostate biopsy, and for the detection of lymph node metastases. It has an irreplaceable role in preoperative lymph node staging. Having used the ^{68}Ga -PSMA-11 as the latest radiotracer with very promising results, we believe that thus performed staging is highly specialized and yields the best results. ^{68}Ga -labelled PSMA ligand could be superior to choline tracers in its ability to obtain high contrast. PSMA tracer can detect lesions characteristic of PCa with improved contrast when compared to the standard ^{18}F -fluoromethylcholine, especially at low PSA levels. A significant advantage of ^{68}Ga -PSMA-11 is that lesions characteristic of lymph node metastases are frequently presented in very high contrast when compared to choline. The superior contrast in ^{68}Ga -PSMA-11 has also been demonstrated in most skeletal metastases [28].

Due to the low availability of PET/MRI scanners, PET/CT can be used instead. When this is the case, however, we lose the possibility of using images for targeted prostate biopsy and we are forced to perform further examinations in the form of at least mpMRI of the prostate, which delays further treatment decisions and initiations. Furthermore, the hybrid imaging method PET/MRI has the advantage of a reduced radiation dose compared to PET/CT.

Even though the PSMA-PET scan has shown considerable early promise, its availability is limited and incurs considerable cost. Furthermore, since prostate cancer patients commonly undergo mpMRI of the prostate, there is the possibility of a one-stop staging modality in the form of a whole-body MRI (wb-MRI). According to EAU guidelines, wb-MRI is more sensitive than conventional imaging methods and is more sensitive than choline PET/CT in its detection of bone metastases. Nevertheless, choline PET/CT had the highest specificity for diagnostic evaluation [29]. Wb-MRI with DWI is an effective method for overall staging in PCa, as it can detect metastases in normal-sized lymph nodes and early intramedullary bone metastases before the appearance of cortical destruction or reactive processes [30]. The LOCATE trial designed to compare the detection of prostate cancer using conventional imaging methods with wb-MRI will certainly yield promising results [31]. Due to the fact that a whole-body MRI is not a standard imaging method in our hospital, this alternative is not applicable in our case. Currently, mpMRI is the standard method for prostate imaging and it plays an important role in the detection, targeted biopsy, local staging, and risk classification of prostate cancers. Many studies have compared the bi-parametric MRI imaging protocol consisting of T2-weighted imaging and

DWI with a standard multi-parametric imaging protocol for the detection of PCa. There is no significant difference regarding the detection of PCa [32–34].

Our hospital is committed to performing mpMRI. This is based on knowledge gained from experience: DCE can in some cases help detect prostate cancer in both PZ and TZ. It is sometimes referred to as a “backup” sequence, especially if DWI/ADC is degraded by artifacts [35]. In PI-RADS version 2.1, DCE is used to differentiate scores of 3 and 4 in the peripheral zone. If we have a DWI score of 3 and early saturation is present, the finding is upgraded to a score of 4, which may help achieve a more accurate aggressiveness classification and individualized treatment of prostate cancer [13].

4. Conclusions

The PCa diagnostic algorithm presented here is a functional tool for initial patient stratification, comprehensive staging and aggressiveness assessment.

The use of advanced diagnostic techniques allows us to move towards a more advanced level of cancer care that is more beneficial for patients. This diagnostics algorithm has become a standard of care in our hospital. The algorithm is continuously validated and modified based on our results.

Author Contributions: Conceptualization, H.S. and O.D.; methodology, R.K.; resources, R.F.; data curation, J.F.; writing—original draft preparation, H.S.; writing—review and editing, O.H. and R.K.; visualization, H.S. and O.D.; supervision, O.T. and M.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Supported by Ministry of Health, Czech Republic—conceptual development of research organization (Faculty Hospital in Pilsen-FNPI, 00669806) and BBMRI-CZ: Biobank network—a versatile platform for the research of the etiopathogenesis of diseases CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001674.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Database. Available online: <https://Gco.Iarc.Fr/Today/Data/Factsheets/Cancers/Z7-Prostate-Fact-Sheet.Pdf> (accessed on 30 January 2020).
2. Kucera, R.; Pecer, L.; Topolčan, O.; Dahal, A.R.; Costigliola, V.; Giordano, F.A.; Golubnitschaja, O. Prostate Cancer Management: Long-Term Beliefs, Epidemic Developments in the Early Twenty-First Century and 3PM Dimensional Solutions. *EPMA J.* **2020**, *11*, 399–418. [\[CrossRef\]](#)
3. Catalona, W.J. Prostate Cancer Screening. *Med. Clin. N. Am.* **2018**, *102*, 199–214. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Nevo, A.; Navaratnam, A.; Andrews, P. Prostate Cancer and the Role of Biomarkers. *Abdom. Radiol.* **2020**, *45*, 2120–2132. [\[CrossRef\]](#)
5. Dolejšová, O.; Kucera, R.; Fuchsova, R.; Topolčan, O.; Svobodova, H.; Hes, O.; Eret, V.; Pecer, L.; Hora, M. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients with Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6—A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technol. Cancer Res. Treat.* **2018**, *17*, 153303381878737. [\[CrossRef\]](#)
6. Wilt, T.J.; Jones, K.M.; Barry, M.J.; Andriole, G.L.; Culkin, D.; Wheeler, T.; Aronson, W.J.; Brawer, M.K. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 132–142. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Maxeiner, A.; Kilic, E.; Matalon, J.; Friedersdorff, F.; Miller, K.; Jung, K.; Stephan, C.; Busch, J. The Prostate Health Index PHI Predicts Oncological Outcome and Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy—Analysis in 437 Patients. *Oncotarget* **2017**, *8*, 79279–79288. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Ferda, J.; Ferdová, E.; Baxa, J.; Fínek, J.; Topolčan, O. ¹⁸F-Fluorocholine PET/MRI in Restaging of Prostatic Carcinoma in Relation to PSA Level and Detection of Active Disease. *Anticancer Res.* **2018**, *38*, 4139. [\[CrossRef\]](#)
9. Stejskal, J.; Adamcová, V.; Záleský, M.; Novák, V.; Čapoun, O.; Fiala, V.; Dolejšová, O.; Sedláčková, H.; Veselý, Š.; Zachoval, R. The Predictive Value of the Prostate Health Index vs. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Prostate Biopsy. *World J. Urol.* **2020**, *1–7*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Novák, V.; Veselý, S.; Luksanová, H.; Prusa, R.; Capoun, O.; Fiala, V.; Dolejšová, O.; Sedláčková, H.; Kucera, R.; Stejskal, J.; et al. Preoperative Prostate Health Index Predicts Adverse Pathology and Gleason Score Upgrading after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *BMC Urol.* **2020**, *20*, 144. [\[CrossRef\]](#)

11. Bergdahl, A.G.; Wilderäng, U.; Aus, G.; Carlsson, S.; Damber, J.-E.; Fränlund, M.; Geterud, K.; Khatami, A.; Socratous, A.; Stranne, J.; et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Pilot Study within the Göteborg Randomised Screening Trial. *Eur. Urol.* **2016**, *70*, 566–573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Bratan, F.; Niaf, E.; Melodelima, C.; Chesnais, A.L.; Souchon, R.; Mège-Lechevallier, F.; Colombel, M.; Rouvière, O. Influence of Imaging and Histological Factors on Prostate Cancer Detection and Localisation on Multiparametric MRI: A Prospective Study. *Eur. Radiol.* **2013**, *23*, 2019–2029. [[CrossRef](#)]
13. Turkbey, B.; Rosenkrantz, A.B.; Haider, M.A.; Padhani, A.R.; Villeirs, G.; Macura, K.J.; Tempary, C.M.; Choyke, P.L.; Cornud, F.; Margolis, D.J.; 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**, *76*, 340–351. [[CrossRef](#)]
14. Rowe, S.P.; Pienta, K.J.; Pomper, M.G.; Gorin, M.A. PSMA-RADS Version 1.0: A Step towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA-Targeted PET Imaging Studies. *Eur. Urol.* **2018**, *73*, 485–487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Giovacchini, G.; Giovannini, E.; Leoncini, R.; Riondato, M.; Ciarmiello, A. PET and PET/CT with Radiolabeled Choline in Prostate Cancer: A Critical Reappraisal of 20 Years of Clinical Studies. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44*, 1751–1776. [[CrossRef](#)]
16. Rauscher, I.; Maurer, T.; Fendler, W.P.; Sommer, W.H.; Schwaiger, M.; Eiber, M. 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in Patients with Prostate Cancer: How We Review and Report. *Cancer Imaging* **2016**, *16*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Fendler, W.P.; Schmidt, D.F.; Wenter, V.; Thierfelder, K.M.; Zach, C.; Stief, C.; Bartenstein, P.; Kirchner, T.; Gildehaus, F.J.; Gratzke, C.; et al. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT Detects Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57*, 1720–1725. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Von Eyben, F.E.; Picchio, M.; von Eyben, R.; Rhee, H.; Bauman, G. 68Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol. Focus* **2018**, *4*, 686–693. [[CrossRef](#)]
19. Roach, P.J.; Francis, R.; Emmett, L.; Hsiao, E.; Kneebone, A.; Hruby, G.; Eade, T.; Nguyen, Q.A.; Thompson, B.D.; Cusick, T.; et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J. Nucl. Med.* **2018**, *59*, 82–88. [[CrossRef](#)]
20. Ahmed, H.U.; El-Shater Bosaily, A.; Brown, L.C.; Gabe, R.; Kaplan, R.; Parmar, M.K.; Collaco-Moraes, Y.; Ward, K.; Hindley, R.G.; Freeman, A.; et al. Diagnostic Accuracy of Multi-Parametric MRI and TRUS Biopsy in Prostate Cancer (PROMIS): A Paired Validating Confirmatory Study. *Lancet* **2017**, *389*, 815–822. [[CrossRef](#)]
21. Kasisvianathan, V.; Stabile, A.; Neves, J.B.; Giganti, F.; Valerio, M.; Shanmugabavan, Y.; Clement, K.D.; Sarkar, D.; Philippou, Y.; Thurtle, D.; et al. Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol.* **2019**, *76*, 284–303. [[CrossRef](#)]
22. Zettinig, O.; Shah, A.; Hennesperger, C.; Eiber, M.; Kroll, C.; Kübler, H.; Maurer, T.; Milletari, F.; Rackenseder, J.; Zu Berge, C.S.; et al. Multimodal Image-Guided Prostate Fusion Biopsy Based on Automatic Deformable Registration. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* **2015**, *10*, 1997–2007. [[CrossRef](#)]
23. Eiber, M.; Nekolla, S.G.; Maurer, T.; Weirich, G.; Wester, H.-J.; Schwaiger, M. 68Ga-PSMA PET/MR with Multimodality Image Analysis for Primary Prostate Cancer. *Abdom. Imaging* **2015**, *40*, 1769–1771. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Liu, C.; Liu, T.; Zhang, Z.; Zhang, N.; Du, P.; Yang, Y.; Liu, Y.; Yu, W.; Li, N.; Gorin, M.A.; et al. 68Ga-PSMA PET/CT Combined with PET/Ultrasound-Guided Prostate Biopsy Can Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Men with Previous Negative Biopsy Results. *J. Nucl. Med.* **2020**, *61*, 1314. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Epstein, J.; Egevad, L.; Amin, M.; Delahunt, B.; Srigley, J.; Humphrey, P.; Al Hussain, T.; Algaba, F.; Aron, M.; Berman, D.; 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*, 244–252. [[CrossRef](#)]
26. Xu, J.; Bock, C.; Janisse, J.; Schwartz, K.L.; Triest, J.; Cher, M.L.; Goodman, M. Urologists' Perceptions of Active Surveillance and Their Recommendations for Low-Risk Prostate Cancer Patients. *Urology* **January 2021**, in press. [[CrossRef](#)]
27. Bul, M.; Zhu, X.; Valdagni, R.; Pickles, T.; Kakehi, Y.; Rannikko, A.; Bjartell, A.; van der Schoot, D.K.; Cornel, E.B.; Conti, G.N.; et al. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Eur. Urol.* **2013**, *63*, 597–603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Afshar-Oromieh, A.; Zechmann, C.M.; Malcher, A.; Eder, M.; Eisenhut, M.; Linhart, H.G.; Holland-Letz, T.; Hadaschik, B.A.; Giesel, F.L.; Debus, J.; et al. Comparison of PET Imaging with a 68Ga-Labelled PSMA Ligand and 18F-Choline-Based PET/CT for the Diagnosis of Recurrent Prostate Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41*, 11–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Mottet, N.; van den Bergh, R.C.N.; Briers, E.; Cornford, P.; De Santis, M.; Fanti, S.; Gillessen, S.; Grummet, J.; Henry, A.M.; Lam, T.B.; et al. EAU—ESTRO—ESUR—SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020. In *European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition*; European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands, 2020.
30. Anttinen, M.; Eittala, O.; Malaspina, S.; Jambor, I.; Sandell, M.; Kajander, S.; Rinta-Kiikka, I.; Schildt, J.; Saukko, E.; Rautio, P.; et al. A Prospective Comparison of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-Body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-Weighted Imaging, and Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). *Eur. Urol. Oncol.* **2020**, S2588931120300900. [[CrossRef](#)]

31. Adeleke, S.; Latifoltojar, A.; Sidhu, H.; Galazi, M.; Shah, T.T.; Clemente, J.; Davda, R.; Payne, H.A.; Chouhan, M.D.; Lioumi, M.; et al. Localising Occult Prostate Cancer Metastasis with Advanced Imaging Techniques (LOCATE Trial): A Prospective Cohort, Observational Diagnostic Accuracy Trial Investigating Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Radio-Recurrent Prostate Cancer. *BMC Med. Imaging* **2019**, *19*, 90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Campi, E.; Delli Pizzi, A.; Seccia, B.; Cianci, R.; d'Annibale, M.; Antonella, C.; Cinalli, S.; Castellan, P.; Navarra, R.; Iantorno, R.; et al. Diagnostic Accuracy of Biparametric vs Multiparametric MRI in Clinically Significant Prostate Cancer: Comparison between Readers with Different Experience. *Eur. J. Radiol.* **2018**, *101*, 17–23. [[CrossRef](#)]
33. Xu, L.; Zhang, G.; Shi, B.; Liu, Y.; Zou, T.; Yan, W.; Xiao, Y.; Xue, H.; Feng, F.; Lei, J.; et al. Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Cancer Imaging* **2019**, *19*, 90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Alabousi, M.; Salameh, J.-P.; Gusenbauer, K.; Samoilo, L.; Jafri, A.; Yu, H.; Alabousi, A. Biparametric vs. Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Prostate Cancer in Treatment-Naïve Patients: A Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-Analysis. *BJU Int.* **2019**, *124*, 209–220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Pernický, J.; Tupý, R.; Cibulková, J.; Ferda, J. Changes in the prostate assessment using classification PI-RADS 2.1. *Ceska Radiol.* **2020**, *74*, 47–54.

15.2 The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients with Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6

Original Article

The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6—A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy

Technology in Cancer Research & Treatment
Volume 17: 1-6
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1533033818787377
journals.sagepub.com/home/tct



Olga Dolejšova, MD¹, Radek Kucera, PhD², Radka Fuchsova, MD², Ondrej Topolcan, prof., MD, PhD², Hana Svobodova, MD¹, Ondrej Hes, prof., MD, PhD³, Viktor Eret, MD, PhD¹, Ladislav Pecen, PhD², and Milan Hora, prof., MD, PhD¹

Abstract

Aim: The purpose of this study was to investigate the Prostate Health Index as a marker for tumor aggressiveness in prostate biopsy and the optimization of indication for treatment options. **Methods:** Our cohort consisted of 320 patients indicated for radical prostatectomy with preoperative measurements of total prostate-specific antigen, free prostate-specific antigen, [-2]proPSA, calculated %freePSA, and Prostate Health Index. The Gleason score was determined during biopsy and after radical prostatectomy. Using the Gleason score, we divided the group of patients into the 2 subgroups: Gleason score ≤ 6 and Gleason score > 6 . This division was performed according to the biopsy Gleason score and according to the postoperative Gleason score. We compared total prostate-specific antigen, [-2]proPSA, %freePSA, and Prostate Health Index in the subgroups Gleason score ≤ 6 and Gleason score > 6 after biopsy and the definitive score. **Results:** On evaluation of the subgroups created by Gleason score ≤ 6 and Gleason score > 6 , we observed agreement between biopsy Gleason score and definitive Gleason score in only 45.3% of cases. Of the calculated biopsy, Gleason score ≤ 6 and Gleason score > 6 subgroups, [-2]proPSA, and Prostate Health Index ($P = .0003$ and $P = .0005$) were statistically significant. Of the definitive Gleason score ≤ 6 and Gleason score > 6 subgroups, Prostate Health Index, [-2]proPSA, %freePSA, and PSA ($P < .0001$, $P < .0001$, $P = .0003$, and $P = .0043$) were statistically significant. The best area under the curve value (0.7496) was achieved by Prostate Health Index when the subgroups were established according to the postoperative Gleason score. **Conclusion:** Prostate Health Index is the best of the tested markers for the categorization of Gleason score 6 tumors and for facilitating the management of patients with prostate cancer. Prostate Health Index can be a helpful marker for indication of active surveillance or radical prostatectomy. Prostate health index can also simplify the decision of whether to perform nerve-sparing radical prostatectomy.

Keywords

prostate health index, prostate-specific antigen, prostate cancer, Gleason score, prostate biopsy, radical prostatectomy

¹ Department of Urology, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Pilsen, Czech Republic

² Department of Immunochemistry, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Pilsen, Czech Republic

³ Department of Pathology, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Pilsen, Czech Republic

Corresponding Author:

Radek Kucera, PhD, Department of Immunochemistry, University Hospital in Pilsen, Dr. E. Benese 13, 305 99 Pilsen, Czech Republic.
Email: kucera@fnplzen.cz



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/ham/open-access-at-sage>).

Abbreviations

AUC, area under the curve; EAU, European Association of Urology; fPSA, free PSA; GS, Gleason score; ISUP, International Society of Urological Pathology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PC, prostate cancer; PCA3, prostate cancer antigen 3 gene; PHI, prostate health index; PSA, prostate-specific antigen; ROC, receiver operating characteristic; RP, radical prostatectomy; tPSA, total PSA

Received: October 13, 2017; Revised: April 12, 2018; Accepted: June 12, 2018.

Introduction

The total level of prostate-specific antigen (tPSA) has long been used as a tumor marker for prostate cancer (PC). Total PSA has a limited sensitivity and specificity for PC detection. Its low specificity led to an excessive number of prostate biopsies and unnecessarily high levels of treatment, while its low sensitivity meant a decrease in detection of low-grade PC.^{1,2} Especially, at low values, the specificity and sensitivity of tPSA is not sufficient to discriminate patients with aggressive cancers and the others. The introduction of the commercially available [-2]proPSA assay and especially the combined formula called the Prostate Health Index (PHI) in 2010 led to improved clinical PC detection.³ Nowadays, PHI is Food and Drug Administration approved for using only in the prebiopsy time, but we also focused on the possibility of using it as a tool for better management in patients who undergo radical prostatectomy (RP).

Based on biopsies, the grading system of the Gleason score (GS) has been used since the 1960s as one of the main tools for PC cell assessment. The GS scale can range from 1 to 10. In 2016, the International Society of Urological Pathology (ISUP) revised the PC grading system. Gleason score 6 was included as ISUP grade 1, whereas GS7 is now newly classified as ISUP grade 2 for (3+4), GS7 (4+3) as ISUP grade 3, GS8 as ISUP grade 4, and GS 9-10 as ISUP grade 5.^{4,5} The GS is one of the main factors taken into consideration together with the PSA level and imaging techniques when determining a treatment plan. The most sensitive group of patients is that with the GS ≤6. The introduction of another reliable tool which could be taken into consideration for PC aggressiveness assessment would be extremely useful.

One of the largest projects in recent times has been the Multicentric European Study (PROMETHEUS), which confirmed that PHI is one of the strongest predictors of PC which correlates with biopsy GS.⁶ The aim of this study was to investigate the PHI as a marker for tumor aggressiveness in prostate biopsy and the optimization of correct indications for treatment options. We focused especially on GS ≤6, which is now considered to be a very-low-risk tumor and in some studies is not even counted as an actual tumor.^{7,8}

Materials and Methods

The study was conducted between July 2013 and June 2016. A total of 320 cases were enrolled in this prospective study. The basic characteristics of patient group are summarized in Table 1.

Patients with the biopsy and following RP were included in the study. Nowadays, the indication criteria for the biopsy in our hospital are the following: prostate nodule in transrectal prostate examination, PSA higher than 20 µg/L, and PHI higher than 40. Magnetic resonance imaging is done before each biopsy. Patients who were not able to undergo RP were excluded from this study. The next exclusion criteria were the presence of dutasteride treatment or prior series of biopsy.

All patients underwent a transrectal ultrasound prostate biopsy, and the biopsy GS was specified. Twelve core biopsies were used in all cases. A laparoscopic RP was then performed by our institution and a definitive GS was established using a whole-mount section procedure by an experienced genitourinary pathologist.⁹ According to the GS, we divided the group of patients into the 2 subgroups: GS6 and GS>6. This division was made twice: according to the biopsy GS and according to the postoperative (definitive) GS. We compared total PSA, [-2]proPSA, %freePSA, and PHI in the GS6 and GS>6 subgroups created for both biopsy and definitive scores. Blood samples were collected before any kind of treatment or diagnostic prostate procedures were performed. We didn't repeat the total PSA, [-2]proPSA, and %freePSA measurement and PHI calculation before prostatectomy, just compared the PHI to biopsic and definitive GS. Peripheral blood was drawn using VACUETTE Z Serum Sep tubes (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria) and allowed to clot. Serum was separated within 3 hours of blood collection and analyzed. Total PSA, free PSA (fPSA), and [-2]proPSA were assayed using the ACCESS chemiluminescent kits (Beckman Coulter, Brea, California). The percentage of fPSA and the PHI were calculated using the formulas:

$$\%freePSA = (fPSA/tPSA) \times 100 \text{ and}$$

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

The SAS 9.2 (Statistical Analysis Software release 9.2; SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) was used for all statistical analyses. A summary of statistical findings such as median, lower and upper quartile, and minimum and maximum is presented. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted and the area under the curve (AUC) calculated. Cutoff, specificity, sensitivity, positive predictive value (PV+), negative predictive value (PV-), and relative risk for PHI were calculated. The Wilcoxon test was used to compare distributions of values between the groups of patients, and *P* value <.05

Table 1. Basic Characteristics of Patient Group.

Patients		
Male		320 (100%)
Age		
Median		65 years
Average		67 years
Min-Max		45-75 years
Pathologic stage		
pT		
1c		1 (0.3%)
2a		47 (14.7%)
2b		4 (1.2%)
2c		184 (57.5%)
3a		47 (14.7%)
3b		33 (10.4%)
4		4 (1.2%)
Biomarker values		Median (Min-Max)
PSA ($\mu\text{g/L}$)		8.06 (1.01-55.42)
%freePSA (%)		10.75 (3.04-32.96)
proPSA (pg/mL)		18.00 (4.00-304.00)
PHI (without units)		57.32 (17.04-292.74)
Gleason Score		
GS	Biopsy Gleason Score	Definitive Gleason Score
GS6	198 (61.9%)	95 (29.7%)
GS7 (3+4)	75 (23.4%)	113 (35.3%)
GS7 (4+3)	18 (5.6%)	58 (18.1%)
GS8	22 (6.9%)	37 (11.6%)
GS9	6 (1.9%)	15 (4.7%)
GS10	1 (0.3%)	2 (0.6%)

Abbreviations: GS, Gleason score; PHI, Prostate Health Index; PSA, prostate-specific antigen.

Table 2. Data According to the Biopsy Gleason Score (GS6 vs GS>6).^a

Biopsy Group	N	Biomarker	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile	P Value
GS6	198	PSA	7.74	1.01	55.42	5.89	11.98	.2696
		%freePSA	10.56	3.04	25.45	7.97	14.11	.4360
		proPSA	16.00	4.00	304.00	11.00	23.00	.0003
		PHI	54.34	17.04	292.74	40.71	71.49	.0005
		PSA	8.33	2.07	46.97	6.26	13.58	.2696
GS>6	122	%freePSA	11.25	3.78	32.96	8.31	15.04	.4360
		proPSA	20.00	5.00	129.00	14.00	31.00	.0003
		PHI	63.05	23.85	239.82	48.87	88.03	.0005

Abbreviations: GS, Gleason score; PHI, Prostate Health Index; PSA, prostate-specific antigen.
^aPSA ($\mu\text{g/L}$), %freePSA (%), proPSA (pg/mL), PHI (without units).

Table 3. Data According to the Definitive Gleason Score After Radical Prostatectomy (GS6 vs GS>6).^a

Definitive Group	N	Biomarker	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile	P Value
GS6	95	PSA	7.16	1.01	26.46	5.28	9.70	.0003
		%freePSA	12.26	5.26	32.96	8.99	15.71	.0043
		proPSA	14.00	4.00	44.00	10.00	21.00	<.0001
		PHI	43.24	17.04	103.79	35.61	59.45	<.0001
		PSA	8.51	2.72	55.42	6.30	13.42	.0003
GS>6	225	%freePSA	10.06	3.04	26.98	7.58	13.86	.0043
		proPSA	19.00	5.00	304.00	13.00	28.00	<.0001
		PHI	64.28	22.04	292.74	49.45	82.76	<.0001

Abbreviations: GS, Gleason score; PHI, Prostate Health Index; PSA, prostate-specific antigen.
^aPSA ($\mu\text{g/L}$), %freePSA (%), proPSA (pg/mL), PHI (without units).

indicated the statistical significance. The AUC were compared by the nonparametric approach of DeLong *et al* as implemented in SAS proc LOGISTIC as ROCCONTRAST Statement.¹⁰ The study was approved by the local ethical committee on May 3, 2012. Patients signed an informed consent before enrollment into the study.

Results

In our cohort of 320 patients, we observed a different distribution of patients between GS6 and GS>6 when we divided them according to the biopsy or the postoperative histology (Tables 2 and 3). The distribution according to the biopsy was GS6/GS>6 = 198/122, while the postoperative histology showed GS6/GS>6 = 95/225. The same GS was assigned in only 145 (45%) cases. From 198 patients with bioptic GS6 (ISUP grade 1), 112 (57%) had definitive GS>6 (ISUP grade 2 and higher). On the other hand, from 95 patients with definitive GS6 (ISUP grade 1), 9 (10%) patients had a biopsy GS>6 (ISUP grade 2 and higher).

When we evaluated the biomarkers used in this study, [-2]proPSA and PHI ($P = .0003$ and $P = .0005$; Table 2) were found to be statistically significant for distinguishing the biopsy GS6 and GS>6 subgroups. In the distinguishing of definitive GS6 and GS>6 subgroups, PHI, [-2]proPSA, %freePSA, and PSA ($P < .0001$, $P < .0001$, $P = .0003$, and $P = .0043$; Table 3) were statistically significant. We performed ROC analysis and calculated AUC. The ROC curves of the biopsy

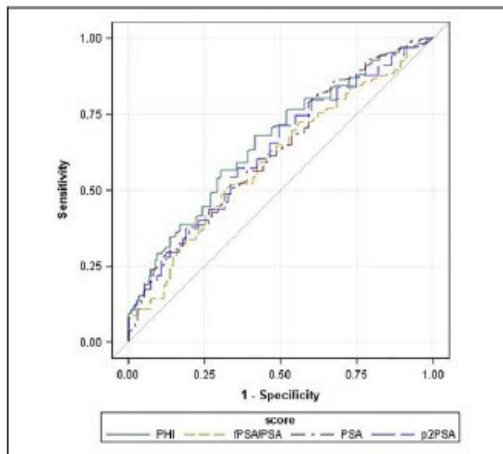


Figure 1. Receiver operating characteristic curves according to the biopsy Gleason score (GS6 vs GS>6). GS indicates Gleason score.

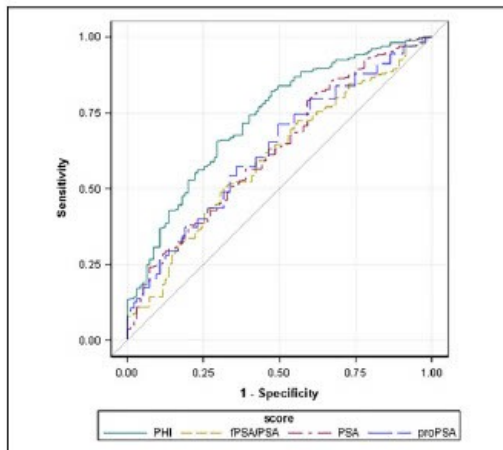


Figure 2. Receiver operating characteristic curves for the definitive Gleason score after radical prostatectomy (GS6 vs GS>6). GS indicates Gleason score.

subgroups are shown in Figure 1. The ROC curves of the definitive subgroups are shown in Figure 2. The best AUC values were achieved by the PHI when the subgroups were established according to the postoperative GS (AUC = 0.7496). The AUC values are summarized in Table 4 including *P* values of the AUC comparison between PHI and other parameters. In the biopsy GS group, *P* values were not significant. In the definitive GS group, the comparison between AUC of PHI versus PSA and PHI versus %freePSA showed statistically significant results (*P* = .0069 and *P* = .0008). Table 5 showed cutoff PHI

based on the postoperative GS. Cutoff PHI = 34 has 95% sensitivity and almost 89% PV-. Cutoff PHI = 38 has 90% sensitivity and almost 84% PV-.

Discussion

It is currently well established that no single biomarker in isolation has the perfect performance characteristics necessary for the detection and risk stratification of PC. The PHI seems to be a simple and inexpensive test for a multivariant approach to PC screening and management. The PHI improves prediction of PC at initial and extended biopsy stages and might distinguish PC from chronic prostatitis while improving prediction of insignificant PC. It can also predict recurrence of the disease after RP.¹¹

Sanda and colleagues evaluated PHI in a group of 658 men with PC. The authors reported that PHI improved the prediction of high-grade PC in a group with the range of PSA from 4 to 10 ng/mL. The PHI correlated significantly with the bioptic GS.¹² Lazzeri and collaborators found, in the Multicentric European Study (PROMETHEUS), that [-2]proPSA, a splice variant isoform of tPSA, and its derivatives, %[-2]proPSA and PHI, were significant independent predictors of PC in a high-risk population in men with a positive family history of PC. Other authors reported finding that [-2]proPSA and PHI show a connection with the biopsy GS.¹³ Our findings are in accordance with this study. On distinguishing the biopsy GS6 and GS>6 subgroups, [-2]proPSA and PHI (*P* = .0003 and *P* = .0005) were found to be statistically significant (Table 2).

According to the meta-analysis by Wang *et al*, PHI detects prostate carcinoma with a GS ≥ 7 very precisely with an AUC value of 0.90.¹⁴ Our findings are in accordance with the results of this meta-analysis. We chose to separate our group to GS6 and GS>6 because this cutoff leads to treatment decision from active surveillance to RP. Despite we targeted GS6 instead of GS ≥ 7 , our results were very similar. The best AUC value and ROC curve were achieved by PHI when the subgroups were established according to the postoperative GS (AUC = 0.7496; Table 4, Figure 2). When comparing the AUC values achieved in discrimination according to the biopsy GS group, we see that addition of the next diagnostic parameters to the tPSA does not statistically significantly increase the differential diagnostic efficiency even we could see some signal that PHI is the best parameter. On the contrary, in discrimination according to the definitive GS group, we can clearly see that the addition of [-2]proPSA and afterward calculation of PHI increase statistically significantly the differential diagnostic ability in distinguishing GS6 and higher than GS6 tumors compared to tPSA and %freePSA (Table 4).

Biopsy has an important place in the guidelines on the diagnosis and staging of PC. The diagnosis of PC depends on histopathological confirmation.¹⁵ However, our data show a very high inaccuracy of prostate biopsy in a comparison between biopsy and definitive GSs. The same GS was assigned in only 145 (45%) cases. It should be noted that there is nearly a 50% chance of distinguishing a higher risk tumor from a low-risk

Table 4. Area Under the Curve According to the Biopsy Gleason Score (GS6 vs GS>6) and Definitive Gleason Score After Radical Prostatectomy (GS6 vs GS>6).

Biopsy Gleason Score			Definitive Gleason Score		
Biomarker	AUC (95% CI)	P Value Versus PHI	Biomarker	AUC, (95% CI)	P Value Versus PHI
PHI	0.6230 (0.5596-0.6865)	NA	PHI	0.7496 (0.6895-0.8096)	NA
proPSA	0.6178 (0.5538-0.6818)	0.8488	proPSA	0.6456 (0.5806-0.7106)	.0630
PSA	0.5368 (0.4705-0.6031)	0.1007	PSA	0.6291 (0.5726-0.6856)	.0069
%freePSA	0.5260 (0.4601-0.5919)	0.0873	%freePSA	0.6018 (0.5349-0.6686)	.0008

Abbreviations: AUC, area under the curve; GS, Gleason score; NA, not applicable; PHI, Prostate Health Index; PSA, prostate-specific antigen.

Table 5. Cutoff PHI Based on the Postoperative Gleason Score (GS6 vs GS>6).

Cutoff PHI	Specificity (%)	Sensitivity (%)	PV+ (%)	PV- (%)	RR
34.36	21.05	95.11	39.85	88.67	3.51
38.46	32.63	90.67	47.69	83.77	2.93

Abbreviations: GS, Gleason score; PHI, Prostate Health Index; PV+, positive predictive value; PV-, negative predictive value; RR, relative risk.

tumor when using only the results of a biopsy. Risk stratification is actually the most important factor taken into consideration when a treatment strategy is being prepared. With the use of our results, we can determine with a much higher probability whether a biopsy GS6 tumor really is in fact a GS6 and can be classified as a low-risk tumor. This classification is crucial for a treatment strategy. A low-risk tumor diagnosis more often allows for the recommendation, for example, of active surveillance instead of a radical surgery procedure.

Currently, active surveillance is an option for low-risk groups of patients. However, selection criteria are not yet fully established, except for the GS which should be GS6 or lower.¹⁶⁻²⁰ The European Association of Urology (EAU) guidelines in this matter are discussed below. These days, other parameters are studied in great detail to help doctors identify low-risk patients with a higher certainty. Certain recent data show that PSA isoforms, the prostate cancer antigen 3 gene (PCA3) test, transmembrane protease, and certain genomic tests of the prostatic tissue look like promising tools.²⁰⁻²² In a recent systematic review on PC biomarkers,²³ PCA3 test has by itself no prognostic value and prognostic value of PHI has been evaluated with the highest level of evidence. In accordance with this review, we showed that PHI can also improve the identification of patients with GS6 tumor.

Another very current question in the treatment of patients with PC is that of which kind of surgery should be used. Doctors decide between RP and nerve-sparing RP. Nerve-sparing surgery during RP has an unquestionable effect on erectile function and postoperative urinary continence.¹⁶ According to the EAU guidelines, nerve-sparing RP can be safely performed in men with low-risk PC. Patients with a high risk of extracapsular disease (category T3, according to the TNM classification of malignant tumors) and with a GS7 or higher in

biopsy are clearly contraindicated. Nowadays, nomograms are used for predicting extracapsular extension, and multiparametric magnetic resonance is also helpful in distinguishing low- and high-risk patients.¹⁸ In our study, we tried to establish the cutoff value for PHI based on the postoperative GS to distinguish GS6 and GS>6 tumors. High-grade tumors (GS>6) are contraindicated for active surveillance and nerve-sparing surgery. Therefore, we have to be sure that below the cutoff will be with the highest probability of patients without the presence of the GS>6 tumors. We chose PHI values 34 and 38, respectively (Table 5). When tumor is classified as GS6 and the PHI value is below 34 (38), there is very high probability that really low-grade tumor is present. Our findings are very similar to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommendations. The NCCN Guidelines version 1.2018 for Prostate Cancer Early Detection state that men with PSA >3 µg/L and PHI >35 indicate a higher probability of high-grade PC.²⁴

According to the results of our study, using PHI in connection with GS, we can better separate which tumors are really GS6 in definitive histology, so we can offer more securely active surveillance or nerve-sparing procedure for the right patient.

Conclusions

Our results demonstrate the high inaccuracy of prostate biopsy in a comparison between biopsy and definitive GS. We tested the panel of the current tumor markers to their ability to distinguish between GS6 and higher than GS6 tumors. The PHI was the best of the tested markers. The PHI can better distinguish GS6 tumors and facilitate decisions for the correct management of patients with PC. The PHI can be a helpful marker for the indication of active surveillance or radical treatment of PC. In cases of active treatment, PHI can also simplify the decision-making process for nerve-sparing RP. Despite the positive experience with the PHI, the searching of the new biomarkers for prostate tumor aggressiveness assessment is still necessary.


Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was supported by Ministry of Health, Czech Republic—conceptual development of research organization Faculty Hospital in Pilsen—FNPI, 00669806, and the Charles University Research Fund (project number P36).

ORCID iD

Radek Kucera, PhD  <http://orcid.org/0000-0002-2739-2302>

References

- Fuchsova R, Topolcan O, Windrichova J, et al. PHI in the early detection of prostate cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(9):4855-4857.
- Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(2):132-142. doi:10.1056/NEJMoa1615869.
- Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy—analysis in 437 patients. *Oncotarget*. 2017;8(45):79279-79288. doi:10.18632/oncotarget.17476. [Epub ahead of print].
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, 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(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530.
- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-435.
- Fossati N, Buffi NM, Haese A, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol*. 2016; 68(1):132-138.
- Kulac I, Haffner MC, Yegnasubramanian S, Epstein JI, De Marzo AM. Should Gleason 6 be labeled as cancer? *Curr Opin Urol*. 2015;25(3):238-245.
- Carter HB, Partin AW, Walsh PC, et al. Gleason Score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J Clin Oncol*. 2012; 30(35):4294-4296.
- Pivovarcikova K, Branzovsky J, Bauleth K, et al. Radical prostatectomy—analysis of 191 cases examined using whole-mount section method. *Czech Urol*. 2014;18(1):26-32.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845.
- Lepor A, Catalona WJ, Loeb S. The prostate health index: its utility in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am*. 2016; 43(1):1-6. doi:10.1016/j.ucl.2015.08.001.
- Sanda M, Wei J, Broyles D, et al. Evaluation of the Prostate Health Index (PHI) for improving prostate cancer detection and identification of clinically significant prostate cancer in the 4 to 10 ng/mL PSA range. In: *Proceedings of American Urological Association Annual Meeting San Diego, Rev Urol*. 2013;15(2).
- Lazzeri M, Haese A, Abrate A, et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the Prostate Health Index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMETHEUS Project. *BJU Int*. 2013;112(3):313-321.
- Wang W, Wang M, Wang L, et al. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:5012.
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53(1):68-80.
- Toren P, Alibhai SM, Matthew A, et al. The effect of nerve-sparing surgery on patient-reported continence post-radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J*. 2009;3(6):465-470.
- Friedersdorff F, Groß B, Maxeiner A, et al. Does the prostate health index depend on tumor volume?—a study on 196 patients after radical prostatectomy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):488.
- Beauval JB, Cabarro B, Gandaglia G, et al. External validation of a nomogram for identification of pathologically favorable disease in intermediate risk prostate cancer patients. *Prostate*. 2017; 77(8):928-933. doi:10.1002/pros.23348.
- Gandaglia G, Schiffmann J, Schlom T, et al. Identification of pathologically favorable disease in intermediate-risk prostate cancer patients: implications for active surveillance candidates. *Prostate*. 2015;75(13):1484-1491. doi:10.1002/pros.23040.
- Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(3):455-466.
- Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J Urol*. 2013;190(2):496-501.
- Hendriks RJ, van Oort IM, Schalken JA. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(1):12-19.
- Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, et al. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer management: a systematic review [published online ahead of print]. *Eur Urol Focus*. 2017; 7(17).
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1. 2018, Prostate Cancer Early Detection, *National Comprehensive Cancer Network*. 2018. <https://www.nccn.org/>.

15.3 PHI as a predictor of positive biopsy in prostate cancer: Results from multicentric study

The 17th Central European Meeting (CEM)

55

PHI (Prostate Health Index) as a predictor of positive biopsy in prostate cancer: Results from multicentric study

Eur Urol Suppl 2017; 16(11);e2873

Dolejšová O.¹, Eret V.¹, Svobodová H.¹, Topolčan O.², Fuchsová R.², Hes O.³, Novák V.⁴, Fiala V.⁵, Čapoun O.⁵, Stejskal J.⁶, Záleský M.⁶, Veselý Š.⁴, Hora M.¹

¹Teaching Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Dept. of Urology, Pilsen, Czech Republic, ² Teaching Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Dept. of Immunochemistry, Pilsen, Czech Republic, ³ Teaching Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Dept. of Pathology, Pilsen, Czech Republic, ⁴University Hospital Motol, 2nd Faculty of Medicine, Dept. of Urology, Prague, Czech Republic, ⁵General Teaching Hospital in Prague, Dept. of Urology, Prague, Czech Republic, ⁶Thomayer Hospital, Dept. of Urology, Prague, Czech Republic

Introduction & Objectives: PHI is a new marker used for better identification patients with prostate cancer. The aim of this multicentric study is evaluation of PHI as a predictive marker for positive biopsy.

Materials & Methods: The study cohort consisted of 874 patients from four main centres in Czech Republic. Total PSA (tPSA), free PSA (fPSA) and -2pro PSA were determined using a DxI 800 chemiluminescent device (Beckman Coulter, Brea, California, USA) and Hybritech calibration. Prostate Health Index (PHI) was calculated by using the formula of %freePSA (freePSA / tPSA) x 100 and $PHI = (-2proPSA / freePSA) \times \sqrt{tPSA}$. All patients underwent transrectal ultrasound prostate biopsy (TRUS) and bioptic Gleason score was specified by experienced urogenital pathologists. Also number of previous negative biopsies and number of positive cores were observed.

Results: From total amount of 874 biopsies 373 were negative [PSA 6.292 (SD 5.232), fPSA 0.992 (SD 1.043), -2proPSA 17.766 (SD 12.638) PHI 46.633 (SD 24.205)]. 501 were positive [PSA 9.843 (SD 9.618) fPSA 1.533 (SD 4.628) -2proPSA 30.074 (SD 58.124) PHI 70.019 (SD 50.669)]. Cohort was then divided into two subgroups - primobiopsy and rebiopsy group. In primobiopsy group 166 were negative and 316 positive. In rebiopsy group 206 were negative and 183 positive. 3 patients were excluded for incomplete data. In rebiopsy group predictive ability of PSA and correlation with number of positive cores decreases compared with PHI [Spearman rank-correlation coefficient PSA 0.203 (p-value 0.000), PHI 0.354 (p-value 0.000)].

Conclusions: In our multicentric study we confirmed that PHI is generally stronger predictor for positive biopsy than PSA (PHI AUC 70,725). We can also conclude that PHI has better predictive ability and correlations with number of positive cores than PSA in rebiopsy.

15.4 The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging of prostate cancer diagnosis in prostate biopsy

World Journal of Urology
https://doi.org/10.1007/s00345-020-03397-4

ORIGINAL ARTICLE



The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy

Jiří Stejskal¹ · Vanda Adamcová¹ · Miroslav Záleský² · Vojtěch Novák³ · Otakar Čapoun⁴ · Vojtěch Fiala⁴ · Olga Dolejšová⁵ · Hana Sedláčková⁵ · Štěpán Veselý³ · Roman Zachoval¹

Received: 19 May 2020 / Accepted: 25 July 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Purpose To compare the ability of Prostate Health Index (PHI) to diagnose csPCa, with that of total PSA, PSA density (PSAD) and the multiparametric magnetic resonance (mpMRI) of the prostate.

Methods We analysed a group of 395 men planned for a prostate biopsy who underwent a mpMRI of the prostate evaluated using the PIRADS v1 criteria. All patients had their PHI measured before prostate biopsy. In patients with an mpMRI suspicious lesions, an mpMRI/ultrasound software fusion-guided biopsy was performed first, with 12 core systematic biopsy performed in all patients. A ROC analysis was performed for PCa detection for total PSA, PSAD, PIRADS score and PHI; with an AUC curve calculated for all criteria and a combination of PIRADS score and PHI. Subsequent sub-analyses included patients undergoing first and repeat biopsy.

Results The AUC for predicting the presence of csPCa in all patients was 59.5 for total PSA, 69.7 for PHI, 64.9 for PSAD and 62.5 for PIRADS. In biopsy naive patients it was 61.6 for total PSA, 68.9 for PHI, 64.6 for PSAD and 63.1 for PIRADS. In patients with previous negative biopsy the AUC for total PSA, PHI, PSAD and PIRADS was 55.4, 71.2, 64.4 and 69.3, respectively. Adding of PHI to PIRADS increased significantly ($p=0.007$) the accuracy for prediction of csPCa.

Conclusion Prostate Health Index could serve as a tool in predicting csPCa. When compared to the mpMRI, it shows comparable results. The PHI cannot, however, help us guide prostate biopsies in any way, and its main use may, therefore, be in pre-MRI or pre-biopsy triage.

Keywords Prostate cancer · Prostate health index · Prostate MRI · MRI · TRUS fusion biopsy · PSA density · PIRADS

✉ Jiří Stejskal
jiri.stejskal@ftn.cz

¹ Department of Urology, 3rd Faculty of Medicine of Charles University and Thomayer Hospital, Vídeňská 800, Prague 14059, Czech Republic

² 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

³ Department of Urology, 2nd Faculty of Medicine of Charles University, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

⁴ Department of Urology, 1st Faculty of Medicine of Charles University, General University Hospital, Prague, Czech Republic

⁵ Department of Urology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, University Hospital in Pilsen, Pilsen, Czech Republic

Introduction

Despite its high incidence, prostate cancer (PCa) often occurs as a low risk disease which would not endanger patients' lives and wellbeing for years to come after primary diagnosis [1]. Selective diagnosis of clinically significant disease (csPCa) only is therefore a key step in general prostate cancer management.

After 30 years of being the standard diagnostic tool for PCa, transrectal ultrasound-guided (TRUS) systematic 12 core biopsy following elevated prostate-specific antigen (PSA), has proven to have a rather low detection rate (30–50% in first biopsy) [2], and can miss foci of csPCa [3]. This means that using PSA (in patients with negative digital rectal examination) as the only triage tool, over 50% of patients are needlessly subjected to the discomfort and potential complications of prostate biopsy.

Published online: 06 August 2020

Springer

Recently, there has been an emphasis on incorporating magnetic resonance imaging (MRI) into PCa diagnostic algorithm as it is a very useful tool in PCa diagnosis and pre-treatment visualization [4, 5]. The use of prostate MRI in every patient with elevated PSA levels, might, however, cause longer waiting periods or more expenses. It would therefore be useful to have cheaper, simpler tests to select high risk patients in which to perform prostate MRI and an eventual prostate biopsy.

New biochemical markers or a novel use of existing ones or their combinations promise to do just that. One of the most promising new biomarkers of PCa seems to be the free PSA isoform [-2] proPSA and the Prostate Health Index (PHI) which is a numerical score calculated using the levels of total PSA, free PSA and [-2] proPSA [6].

In this study we aimed to compare the ability of PHI to diagnose PCa, particularly its clinically significant variant, with that of total PSA, PSAD and the multiparametric magnetic resonance of the prostate (mpMRI). After the head to head comparison, we evaluated the combined diagnostic efficacy of PHI and mpMRI.

Methods

This multicentre study comprises a group of 395 men planned for a prostate biopsy for elevated total PSA levels with negative digital rectal examination at four different hospitals. Clinical and pathological data consisting of age, PSA, PSA, PSAD, Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) score, PHI, number of previous biopsies and prostate biopsy result were collected.

Biopsies were performed in four hospitals with 51 biopsies done in hospital 1, 215 in hospital 2, 8 in hospital 3 and 121 in hospital 4. Clinicopathological characteristics in our cohort are presented in (Table 1). The distribution of highest PIRADS score per patient is shown in (Table 2).

We enrolled 249 biopsy naive patients and 144 patients with previous negative biopsies. In two patients the number of previous biopsies was not available. The average number

Table 2 Distribution of highest PIRADS score per patient

Highest PIRADS score	Number of patients
1	18
2	42
3	120
4	111
5	104

PIRADS prostate imaging reporting and data system

of previous biopsies in the repeat biopsy subgroup was 1.82 [standard deviation (SD) 1.30].

All patients first underwent an mpMRI of the prostate using a 1.5 T machine with an endorectal coil or a 3 T machine without an endorectal coil. T1-weighted, T2-weighted, dynamic contrast, and diffusion-weighted sequences were performed, with ADC maps calculated. The MR images were then evaluated using the PIRADS V1 system [7]. Version 1 of the PIRADS system was used because the onset of the project was before the implementation of PIRADS version 2 at all participating sites.

All patients had their PHI calculated from plasmatic levels of three kallikreins using the Beckman and Coulter PHI formula $([-2]\text{proPSA}/\text{free PSA}) \times \sqrt{\text{PSA}}$ [6]. PSA density was calculated using total PSA and prostate volume measured by transrectal ultrasound.

Patients then underwent transrectal prostate biopsy in antibiotic prophylaxis. In patients with an mpMRI suspicious lesions (PIRADS 3–5), an mpMRI/ultrasound software fusion-guided biopsy from each lesion was performed first, with 12 core systematic biopsy performed in all patients.

Biopsy cores were then analysed by certified pathologists and reported using the Gleason grading system. Clinically significant PCa was defined as the presence of at least one sample with a Gleason four or five grade lesion, or ISUP (International Society of Urological Pathologists) Grade Group > 1.

Statistical analysis

Logistic regression models (both univariable and multivariable) were calculated to determine the ability of total PSA, PSAD, mpMRI PIRADS score and PHI to predict any PCa and csPCa in prostate biopsy. Predictive accuracy of each variable was quantified as the area under the receiver operating characteristics (ROC) curve (AUC). A multivariable logistic model assessed their predictive independency. The significance of the difference between areas under ROC curves for different predictive models was assessed by the DeLong test. Subsequent sub analyses included patients undergoing first and repeat biopsy. Clinically significant

Table 1 Clinicopathological characteristics of all patients undergoing prostate biopsy

Number of patients	395
Average	
Age (years)	63.407 (SD 6.966)
PSA (ng/ml)	8.995 (SD 7.824)
PHI	57.931 (SD 42.807)
PSAD (ng/ml ²)	0.201 (SD 0.201)

PSA prostate-specific antigen, PHI prostate health index, PSAD PSA density, SD standard deviation

PCa was evaluated separately in all patient subgroups. All statistical analyses were conducted with R statistical package version 3.5.1. (R Core Team, Vienna, Austria, 2018).

Results

We performed biopsies in 395 patients with 296 positive and 99 negative results for PCa. The calculated predictive powers in the form of AUCs for individual parameters for any PCa in all patients, as well as in both subgroups are presented in (Table 3), with separate analyses for csPCa presented in (Table 4). Both (Tables 3, 4) also include the calculated thresholds, sensitivity, and specificity for each parameter to better characterize their predictive values.

In the whole cohort, PHI was most accurate in predicting csPCa on prostate biopsy (AUC 69.720), while PSAD was the most accurate variable in predicting PCa in general (AUC 83.207). Figure 1 shows the ROC curves for PIRADS, PSA, PHI, PSAD, PIRADS + PHI and PIRADS + PHI + PSAD for csPCa in the whole cohort.

In biopsy naive patients, PSAD was the most accurate predicting factor for any PCa (AUC 92.714), outperforming both PIRADS score and PHI. For the prediction of csPCa, PHI is superior to PSAD (AUC 68.879), although the difference is not statically significant. In patients with previous

negative biopsies PSAD stands as the most accurate predictor for any PCa. Again, in the csPCa subgroup, PHI is the most accurate predictor of csPCa (AUC 71.235).

The combination of PHI, PIRADS and PSAD provides the most accurate prediction for any PCa in all patients (AUC 85.914). This combination yields an AUC of 94.003 for any PCa, in the first biopsy subgroup, and an AUC of 83.717 in the repeat biopsy subgroup. When considering only csPCa the combined use of PHI and PIRADS outperforms all other parameters with AUCs of 69.452 in the whole cohort and 66.746 and 75.088 for first and repeated biopsies, respectively. Adding PSAD to the combination of PIRADS and PHI does not increase the predictive accuracy for csPCa in any group.

Table 5 shows the results of the DeLong analysis of statistical significance of the differences between the calculated AUCs.

Discussion

In this study, we analysed the predictive value of PHI versus total PSA, PSAD and PIRADS score for PCa (csPCa) in prostate biopsy. We found the following articles to compare our results with.

Table 3 Predictive accuracy of each variable for any PCa quantified as the area under the receiver operating characteristics curve (AUC), with threshold, sensitivity, and specificity for each variable

	AUC	Threshold	Specificity	Sensitivity
All patients, any PCa, <i>N</i> = 395				
PIRADS	76.230 (71.606–80.855)	3.500	0.659	0.808
PSA	72.110 (65.597–78.262)	4.650	0.889	0.475
PHI	75.468 (69.827–81.109)	40.775	0.763	0.657
PSAD	83.207 (78.462–87.952)	0.101	0.842	0.697
PIRADS + PHI	80.065 (75.284–84.846)	–1.056	0.708	0.778
PIRADS + PHI + PSAD	85.914 (81.814–90.014)	–0.887	0.767	0.818
First biopsy, any PCa, <i>N</i> = 249				
PIRADS	76.885 (70.414–83.355)	3.500	0.714	0.783
PSA	89.570 (84.922–94.218)	4.650	0.872	0.783
PHI	85.339 (79.739–90.940)	35.040	0.857	0.739
PSAD	92.714 (89.48–95.944)	0.099	0.869	0.870
PIRADS + PHI	87.042 (81.670–92.415)	–1.147	0.823	0.804
PIRADS + PHI + PSAD	94.003 (91.086–96.919)	–1.912	0.809	0.978
Repeat biopsy, any PCa, <i>N</i> = 144				
PIRADS	73.098 (65.554–80.642)	3.500	0.543	0.827
PSA	61.570 (52.010–71.129)	6.980	0.717	0.481
PHI	67.910 (58.605–77.215)	41.005	0.791	0.558
PSAD	74.634 (66.315–82.953)	0.135	0.696	0.692
PIRADS + PHI	75.634 (67.841–83.427)	–1.088	0.516	0.923
PIRADS + PHI + PSAD	83.717 (77.099–90.335)	–0.516	0.761	0.769

PIRADS prostate imaging reporting and data system, PSA prostate-specific antigen, PHI prostate health index, PSAD PSA density, AUC the area under curve (with upper and lower control limits)

Table 4 Predictive accuracy of each variable for csPCa quantified as the area under the receiver operating characteristics curve (AUC), with threshold, sensitivity, and specificity for each variable

	AUC	Threshold	Specificity	Sensitivity
All patients, GS > 6, N = 364				
PIRADS	65.171 (59.409–70.935)	3.500	0.730	0.525
PSA	59.528 (53.309–65.747)	7.425	0.582	0.587
PHI	69.720 (64.061–75.378)	49.470	0.730	0.595
PSAD	64.933 (59.009–70.856)	0.139	0.736	0.533
PIRADS + PHI	69.452 (63.672–75.232)	0.818	0.697	0.595
PIRADS + PHI + PSAD	67.820 (62.040–73.600)	0.742	0.645	0.642
First biopsy, GS > 6, N = 237				
PIRADS	63.086 (55.944–70.227)	0.801	0.778	0.455
PSA	61.602 (54.1–69.114)	8.485	0.481	0.705
PHI	68.879 (61.889–75.868)	41.055	0.864	0.462
PSAD	64.635 (57.238–72.031)	0.183	0.575	0.682
PIRADS + PHI	66.746 (59.398–74.094)	0.773	0.716	0.551
PIRADS + PHI + PSAD	66.104 (58.856–73.352)	0.831	0.688	0.558
Repeat biopsy, GS > 6, N = 125				
PIRADS	69.338 (59.619–79.058)	3.500	0.650	0.647
PSA	55.441 (44.328–66.554)	7.415	0.625	0.518
PHI	71.235 (61.310–81.161)	49.470	0.775	0.600
PSAD	64.485 (54.262–74.708)	0.139	0.750	0.588
PIRADS + PHI	75.088 (65.598–84.579)	0.316	0.550	0.847
PIRADS + PHI + PSAD	73.029 (63.390–82.669)	0.423	0.575	0.824

PIRADS Prostate Imaging Reporting and Data System, PSA prostate-specific antigen, PHI prostate health index, PSAD PSA density, AUC the area under curve (with upper and lower control limits)

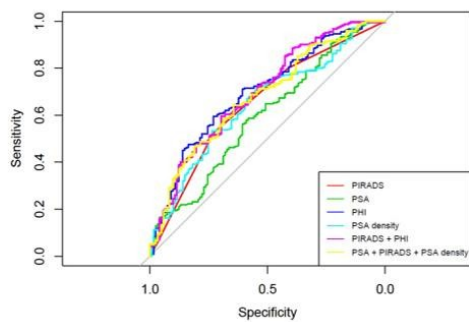


Fig. 1 ROC curves for PIRADS, PSA, PHI, a PIRADS+PHI for csPCa in the whole cohort. PIRADS Prostate Imaging Reporting and Data System, PSA prostate-specific antigen, PHI prostate health index, PSAD PSA density

In 2010 Le analysed the ability of [-2] proPSA and PHI to predict PCa on a group of over 2000 patients [-2] proPSA (AUC 0.76) and PHI (AUC 0.77) both outperformed total PSA (AUC 0.50) in PCa detection [8]. In a multicentre study in 2011, Catalonia reached similar results of PHI outperforming total PSA in PCa diagnosis (PHI AUC 0.703) including csPCa (PHI AUC 0.724) [9]. A 2013 meta-analysis

comprising eight studies and a total of 2919 patients shows the superiority of PHI over both PSA and free to total PSA ratio (sensitivity for the detection of PCa for PHI was 90%, with a specificity of 31.6%) [10].

In a 2014 article reviewing published evidence of PHI efficacy, Stacy Loeb describes PHI as a simple and inexpensive blood test, that outperforms total PSA in prostate cancer prediction and should be a part of a multivariable approach to screening [6]. A later paper by the same author states that adding PHI to current predictive models [PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) and ERSCP (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer)] increases their predictive accuracy [11].

A 2018 study describes the clinical utility of PHI in decision making in urology practice setting. The use of PHI resulted in significant reduction of the number of performed biopsies (60.3% vs. 36.4%) and there was a decrease in the overall percentage of Gleason score six tumours detected in the PHI group (9.9% vs. 18.4%) [12].

These and other papers published since the first use of PHI show the superiority of PHI when compared with total or free PSA. Our results concur with these statements, particularly when focusing on csPCa, where PHI outperformed total PSA in all patient groups. In the whole cohort and the repeat biopsy subgroup the difference between AUC for PHI and PSA was statistically significant; there

Table 5 The statistical significance of the differences between areas under ROC curves (from Tables 3 and 4) for different predictive models as assessed by the DeLong test

	<i>p</i> value		<i>p</i> value
All patients		All patients, GS > 6	
PSA vs. PHI	0.307	PSA vs. PHI	0.002
PSA vs. PIRADS	0.288	PSA vs. PIRADS	0.127
PSA vs. PIRADS + PHI	0.026	PSA vs. PIRADS + PHI	0.003
PHI vs. PIRADS + PHI	0.034	PHI vs. PIRADS + PHI	0.904
PIRADS vs. PIRADS + PHI	0.038	PIRADS vs. PIRADS + PHI	0.007
PSAD vs. PHI	0.007	PSAD vs. PHI	0.102
PSAD vs. PIRADS	0.036	PSAD vs. PIRADS	0.978
PSAD vs. PIRADS + PHI	0.266	PSAD vs. PIRADS + PHI	0.159
First biopsy		First biopsy, GS > 6	
PSA vs. PHI	0.242	PSA vs. PHI	0.078
PSA vs. PIRADS	0.001	PSA vs. PIRADS	0.726
PSA vs. PIRADS + PHI	0.450	PSA vs. PIRADS + PHI	0.198
PHI vs. PIRADS + PHI	0.245	PHI vs. PIRADS + PHI	0.443
PIRADS vs. PIRADS + PHI	0.000	PIRADS vs. PIRADS + PHI	0.028
PSAD vs. PHI	0.023	PSAD vs. PHI	0.247
PSAD vs. PIRADS	0.000	PSAD vs. PIRADS	0.925
PSAD vs. PIRADS + PHI	0.068	PSAD vs. PIRADS + PHI	0.581
Repeat biopsy		Repeat biopsy, GS > 6	
PSA vs. PHI	0.248	PSA vs. PHI	0.002
PSA vs. PIRADS	0.059	PSA vs. PIRADS	0.034
PSA vs. PIRADS + PHI	0.015	PSA vs. PIRADS + PHI	0.000
PHI vs. PIRADS + PHI	0.080	PHI vs. PIRADS + PHI	0.300
PIRADS vs. PIRADS + PHI	0.213	PIRADS vs. PIRADS + PHI	0.080
PSAD vs. PHI	0.137	PSAD vs. PHI	0.173
PSAD vs. PIRADS	0.799	PSAD vs. PIRADS	0.490
PSAD vs. PIRADS + PHI	0.863	PSAD vs. PIRADS + PHI	0.072

PIRADS Prostate Imaging Reporting and Data System, PSA prostate-specific antigen, PHI prostate health index PSAD PSA density

was no statistically significant difference in the first biopsy subgroup.

Furthermore, our study offers a direct head to head comparison with mpMRI of prostate, which is currently considered a golden standard in PCa visualisation and prediction and is a part of European Association of Urology guidelines [1]. Compared to this more expensive and more complicated technology which can be difficult to interpret [13, 14], PHI offers a similar and even superior predictive ability for csPCa. Combining these two methods yields even more accurate prediction in patients undergoing repeat biopsy, especially for csPCa. We were unable to find any direct comparisons in a literature search to compare our results with, except a 2018 article by Druskin et al., describing the superior diagnostic accuracy of PHI density when compared to PSA and PHI while being complementary to PIRADS score [15]. Further prospective studies are therefore needed.

The repeat biopsy group analysis yields very promising (and statistically significant) results for both PHI and the combination of PHI and PIRADS in csPCa prediction. This cannot, however, be said about the biopsy naïve patient group. Similar results have been shown in recent meta analyses evaluating mpMRI in PCa diagnostics [16, 17]. In our cohort PHI yields more accurate prediction in the first biopsy csPCa subgroup, but, despite a visible trend, the difference between AUC for PSA and PHI in this subgroup is not statistically significant.

PSAD shows superior predictive accuracy when analysing patients with any PCa in all patient subgroups, with even greater accuracy when combined with PHI and PIRADS. This, however, is not true for csPCa as in all patient subgroups PHI is superior to PSAD in predicting csPCa involvement. Despite this trend being present in all csPCa subgroups, the difference between AUCs is not statistically significant. Adding PSAD to PHI and PIRADS also does not improve the predictive accuracy for csPCa of PHI and

PIRADS combined. PSAD might thus increase the diagnosis of PCA, although not only its clinically significant variant, which might lead to overdiagnosis of clinically insignificant PCA.

The generally high number of positive biopsies in our analysis may stem from a higher average PSA in our cohort, when compared to other published studies. Despite higher average, PSA was still lagging after PHI in csPCa prediction. This is also true for a rather higher percentage of patients with positive mpMRI (PIRADS > 2), where, as with PSA, despite higher general values, PIRADS score is still inferior to PHI in csPCa prediction.

When considering the cost of PHI, it is important to note that while PHI is more expensive than both PSA and PSAD, it surpasses both in diagnostic accuracy of csPCa, so the additional expenses might be worth it, especially in cases where the use of PHI allows the omission of MRI or prostate biopsy and thus saves considerable expenses.

Study limitations

The definition of csPCa has been evolving during recent years and a global consensus has not yet been reached. Overall, Gleason score of > 6 (ISUP > 1) seems to be prevalent in most recent criteria [18, 19], and we therefore used it to define csPCa in our study. Maximum core length is also often used in the definition of csPCa, it was however not available for all patients, so we did not include it in the final analysis. As needle widths and core length may differ between hospitals, we think, that Gleason score remains the most important factor.

Both 1.5 T with an endorectal coil and 3 T without endorectal coil MRI machines were used in this study. This may present a limitation; however, studies have shown that both are of similar accuracy and image quality from the reader's point of view [20–22].

Similarly, using the PIRADS version one mpMRI reporting system might come as a limitation. This was due to this study being a part of an ongoing larger study which started before the implementation of the PIRADS version two. The superiority of the PIRADS version two over version one has not yet been established [23–25] however, and different in-house reporting systems are still being used [26–28]. It is therefore unclear, whether the results would have been different with the use of PIRADS version one.

As it is not yet generally recommended to routinely perform only targeted biopsies (especially in biopsy naïve patients, with only weak recommendation strength rating for repeat biopsies) [1], we performed systematic biopsy in all patients in this study regardless to the results of MRI. It was therefore not possible to analyse targeted and systematic biopsies separately.

Conclusion

Prostate Health Index could serve as a reliable tool in predicting clinically significant PCA. When compared to current highest diagnostic standard – the mpMRI, it shows comparable results without the added costs of obtaining and interpreting MRI of the prostate. The PHI cannot, however, help us guide prostate biopsies in any way, and its main use may therefore be in pre-MRI or pre-biopsy triage, where it could further decrease the number of needlessly performed prostate biopsies.

Author contributions All authors have made a significant contribution to the findings and methods in the paper. All authors have read and approved the final draft. JS: Data collection or management, Data analysis, Manuscript writing and editing, VA: Data collection or management, ZM: Data collection or management, Critical revision of the article, NV: Data collection or management, OČ: Data collection or management, Critical revision of the article, FV: Data collection or management, DO: Data collection or management, SH: Data collection or management, ŠV: Project development, Data analysis, Manuscript writing and editing, Critical revision of the article, RZ: Project development, Critical revision of the article.

Funding Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 15-27047A.

Compliance with ethical standards

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

Ethics approval This research study was conducted retrospectively from data obtained for clinical purposes. The study was performed in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Ethics Committee of Motol University Hospital approved this study.

Informed consent All data were analysed retrospectively. Patients were informed and consented prior to both magnetic resonance imaging and prostate biopsy.

Availability of data and material Source data are available for review.

References

1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al (2018) EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018. In: European Association of Urology Guidelines, 2018th edn. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands
2. Shariat SF, Roehrborn CG (2008) Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 10:262–280
3. Shaw GL, Thomas BC, Dawson SN et al (2014) Identification of pathologically insignificant prostate cancer is not accurate

- in unscreened men. *Br J Cancer* 110:2405–2411. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.192>
4. Thompson JE, van Leeuwen PJ, Moses D et al (2016) The diagnostic performance of multiparametric magnetic resonance imaging to detect significant prostate cancer. *J Urol* 195:1428–1435. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.10.140>
 5. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389:815–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
 6. Loeb S, Catalona WJ (2014) The Prostate Health index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 6:74–77. <https://doi.org/10.1177/1756287213513488>
 7. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 22:746–757. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>
 8. Le BV, Griffin CR, Loeb S et al (2010) [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 183:1355–1359. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.056>
 9. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG et al (2011) A Multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0–10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 185:1650–1655. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>
 10. Filella X, Giménez N (2013) Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 51:729–739. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0410>
 11. Loeb S, Shin SS, Broyles DL et al (2017) Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. *BJU Int* 120:61–68. <https://doi.org/10.1111/bju.13676>
 12. White J, Shenoy BV, Tutrone RF et al (2018) Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 21:78–84. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0008-7>
 13. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D et al (2016) Inter-observer Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: a multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology* 280:793–804. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152542>
 14. Zhao C, Gao G, Fang D et al (2016) The efficiency of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) using PI-RADS Version 2 in the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Clin Imaging* 40:885–888. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.04.010>
 15. Druskin SC, Tosoian JJ, Young A et al (2018) Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 121:619–626. <https://doi.org/10.1111/bju.14098>
 16. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D et al (2019) Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012663.pub2>
 17. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D et al (2015) Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 68:438–450. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.037>
 18. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P et al (2015) Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 68:1045–1053. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.013>
 19. Matoso A, Epstein JI (2019) Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology* 74:135–145. <https://doi.org/10.1111/his.13712>
 20. Shah ZK, Elias SN, Abaza R et al (2015) Performance comparison of 1.5-T endorectal coil MRI with 3.0-T nonendorectal coil MRI in patients with prostate cancer. *Acad Radiol* 22:467–474. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.11.007>
 21. Park BK, Kim B, Kim CK et al (2007) Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 31:534–538. <https://doi.org/10.1097/01.rct.0000250108.85799.e1>
 22. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al (2016) PI-RADS prostate imaging - reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 69:16–40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>
 23. Auer T, Edlinger M, Bektic J et al (2017) Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World J Urol* 35:687–693. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1920-5>
 24. Becker AS, Cornelius A, Reiner CS et al (2017) Direct comparison of PI-RADS version 2 and version 1 regarding interreader agreement and diagnostic accuracy for the detection of clinically significant prostate cancer. *Eur J Radiol* 94:58–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.016>
 25. Krishna S, McInnes M, Lim C et al (2017) Comparison of prostate imaging reporting and data system versions 1 and 2 for the detection of peripheral zone gleason Score 3 + 4 = 7 Cancers. *Am J Roentgenol* 209:W365–W373. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.17964>
 26. Gaur S, Harmon S, Mehralivand S et al (2018) Prospective comparison of PI-RADS version 2 and qualitative in-house categorization system in detection of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 48:1326–1335. <https://doi.org/10.1002/jmri.26025>
 27. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M et al (2018) Accuracy of transperineal targeted prostate biopsies, visual estimation and image fusion in men needing repeat biopsy in the PICTURE trial. *J Urol* 200:1227–1234. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.001>
 28. Vaché T, Bratan F, Mège-Lechevallier F et al (2014) Characterization of prostate lesions as benign or malignant at multiparametric MR imaging: comparison of three scoring systems in patients treated with radical prostatectomy. *Radiology* 272:446–455. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131584>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

15.5 Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer

Novak et al. *BMC Urology* (2020) 20:144
<https://doi.org/10.1186/s12894-020-00711-5>

BMC Urology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer



Vojtech Novak^{1*}, Stepan Vesely¹, Hana Luksanová², Richard Prusa², Otakar Capoun³, Vojtech Fiala³, Olga Dolejšová⁴, Hana Sedlacková⁴, Radek Kucera⁵, Jiri Stejskal⁶, Miroslav Zalesky⁶ and Marko Babjuk^{1,7}

Abstract

Background: We aimed to explore the utility of prostate specific antigen (PSA) isoform [– 2] proPSA and its derivatives for prediction of pathological outcome after radical prostatectomy (RP).

Methods: Preoperative blood samples were prospectively and consecutively analyzed from 472 patients treated with RP for clinically localized prostate cancer at four medical centers. Measured parameters were PSA, free PSA (fPSA), fPSA/PSA ratio, [– 2] proPSA (p2PSA), p2PSA/fPSA ratio and Prostate Health Index (PHI) (p2PSA/fPSA)*√PSA. Logistic regression models were fitted to determine the accuracy of markers for prediction of pathological Gleason score (GS) ≥ 7 , Gleason score upgrading, extracapsular extension of the tumor (pT3) and the presence of positive surgical margin (PSM). The accuracy of predictive models was compared using area under the receiver operating curve (AUC).

Results: Of 472 patients undergoing RP, 339 (72%) were found to have pathologic GS ≥ 7 , out of them 178 (53%) experienced an upgrade from their preoperative GS = 6. The findings of pT3 and PSM were present in 132 (28%) and 133 (28%) cases, respectively. At univariable analysis of all the preoperative parameters, PHI was the most accurate predictor of pathological GS ≥ 7 (OR 1.02, 95% CI 1.01–1.03, $p < 0.001$), GS upgrading (OR 1.02, 95% CI 1.01–1.03, $p < 0.003$), pT3 disease (OR 1.01, 95% CI 1.00–1.02, $p < 0.007$) and the presence of PSM (OR 1.01, 95% CI 1.00–1.02, $p < 0.002$). Adding of PHI into the base multivariable model increased significantly the accuracy for prediction of pathological GS by 4.4% to AUC = 66.6 ($p = 0.015$) and GS upgrading by 5.0% to AUC = 65.9 ($p = 0.025$), respectively.

Conclusions: Preoperative PHI levels may contribute significantly to prediction of prostate cancer aggressiveness and expansion of the tumor detected at final pathology.

Keywords: Prostate cancer, Radical prostatectomy, PSA isoforms, Prostate health index, Adverse pathology

* Correspondence: vojtech.novaklf2@gmail.com

¹Department of Urology, Charles University 2nd Faculty of Medicine University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Prostate cancer (PC) is the second most common cancer to affect men worldwide with rising incidence over the last 15 years [1]. Wide clinical implementation of serum prostate specific antigen (PSA) test has led to improvement of early PC detection and reduction in disease specific mortality [2]. However, the diagnostic accuracy of PSA is limited with frequent over-detection of clinically insignificant cancer. Moreover, up to 30% of patients with low-risk PC at biopsy are found to have features of more aggressive disease at radical prostatectomy (RP) [3]. Multivariable models prior to prostate biopsy or RP lack the accuracy in predicting of cancer aggressiveness at final pathology. In order to classify correctly those patients with clinically significant prostate cancer, the need for novel biomarkers, especially in combination with approved clinical risk factors, is extensively debated.

Several promising blood- and urine- based biomarkers have been suggested for clinical use, with varying results. Among these is [-2]proPSA (p2PSA) derivative, namely the Prostate Health Index (PHI), which has demonstrated improved performance characteristics to PSA [4–6]. Although many studies have evaluated the relationship between the level of PHI and the result of biopsy Gleason score (GS), little is known about the utility of preoperative PHI for prediction of adverse pathological features in RP specimen. In a single center study, Guazzoni et al. found that p2PSA and PHI are strong predictors of PC characteristics at final pathology after the surgery [7]. This finding was later confirmed in a multicenter study; however, decision curve analysis did not prove greater clinical net benefit of prediction models incorporating PHI [8]. A recent single center study in 437 patients suggests PHI to be not only good diagnostic tool, but an independent predictor of biochemical recurrence after RP [9].

Thus, there is insufficient evidence to demonstrate the relationship of PSA isoforms with tumor aggressiveness and further studies are necessary to validate these tests in order to aid in personalized treatment decisions. The aim of this study was to determine the accuracy of p2PSA and its derivatives in predicting pathology outcome within prospectively collected multicenter cohort of patients who underwent RP for clinically localized PC.

Methods

Study population

The study cohort consisted of 472 patients with transrectal biopsy- proven clinically localized PC, who underwent either open or laparoscopic RP at four urologic centres in Czech Republic between 2014 and 2018 (University Hospital Motol, Prague; General University Hospital, Prague; Thomayer University Hospital, Prague; University Hospital Pilsen, Pilsen). The study protocol

was approved by the institutional review board at each site before initiation, and the study was performed in compliance with their respective requirements.

Methods

All patients included in our study had complete clinical and pathologic data. Clinical data consisted of age at surgery, PSA, free PSA (fPSA), p2PSA, %p2PSA (p2PSA/fPSA), PHI (p2PSA/fPSA)* $\sqrt{\text{PSA}}$, digital rectal examination (DRE), biopsy GS, number of biopsy cores and number of positive biopsy cores. Pathological data consisted of pathologic stage, pathological GS and surgical margin status. Patients with incomplete clinical data ($n = 68$) were not included to the final analysis. Statistical comparison of clinico-pathological characteristics of patients excluded from the study did not differ significantly from the analysed cohort (Chi-square test, Mann-Whitney test). The specimens were processed and evaluated by experienced pathologists who were blind to the blood tests results. Prostate cancer was graded according to the 2005 consensus conference of International Society of Urological Pathology definitions [10]. Clinically significant prostate cancer was defined as Gleason score 7 or greater. Surgical specimens were processed and evaluated according to the Stanford Protocol, and prostate cancer was staged according to the 2002 TNM staging system [11]. A positive surgical margin was defined as the presence of tumour at the inked surface of the resected specimen.

Patients with acute prostatitis, urinary tract infection, prior transurethral resection of the prostate, recent prostatic manipulation or medications that might alter serum PSA concentrations (for example finasteride or dutasteride) were excluded from study. Subjects received no prior treatment for PC at the time of blood draw. A preoperative blood sample was collected before any manipulations that might cause a transient increase in the levels of biomarker. All blood samples were processed with the UniCel Dx1018 Immunoassay System analyser (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) and were managed according to the criteria described by Semjonow et al. [12]. Blood sample analysis with determination of PSA, fPSA, free to PSA ratio (%fPSA) and PHI was performed using the Hybritech calibration Beckman Coulter in all patients.

Statistical analysis

The Mann-Whitney test and chi-square test were used to compare continuous variables and proportions in categorical variables between groups, respectively. Univariable and multivariable logistic regression models were fitted to determine the ability of various preoperative variables to predict unfavorable pathological outcome. Receiver operating characteristic (ROC) curve was

created for each variable. Predictive accuracy of each variable was quantified as the area under the receiver operating characteristics curve (AUC). A multivariable logistic model assessed their predictive independency. The significance of the difference between AUCs of different predictive models was assessed with the method of DeLong et al. [13]. All statistical analyses were conducted with R - statistical package version 3.5.1. (R Core Team, Vienna, Austria, 2018).

Results

Characteristics of the study population are displayed within Table 1. Patients with significant PC at final pathology had higher preoperative PHI level (65.89 ± 33.26 vs 52.23 ± 25.11 ; $p < 0.001$), higher preoperative PSA level (10.32 ± 7.66 vs 8.19 ± 4.51 ; $p = 0.002$) and higher frequency positive DRE (33.1% vs 23.3%; $p < 0.05$) in the comparison with the rest of patients. At the biopsy, the proportion of patients with $GS \geq 7$ was 37.3% while at final pathology, the proportion raised to 71.8%. Out of 296 patients with biopsy GS 6, a total of 178 (60%) progressed to significant PC at final histology. Patients with upgrading to significant PC at final histology had higher preoperative PHI level than the patients who had GS 6

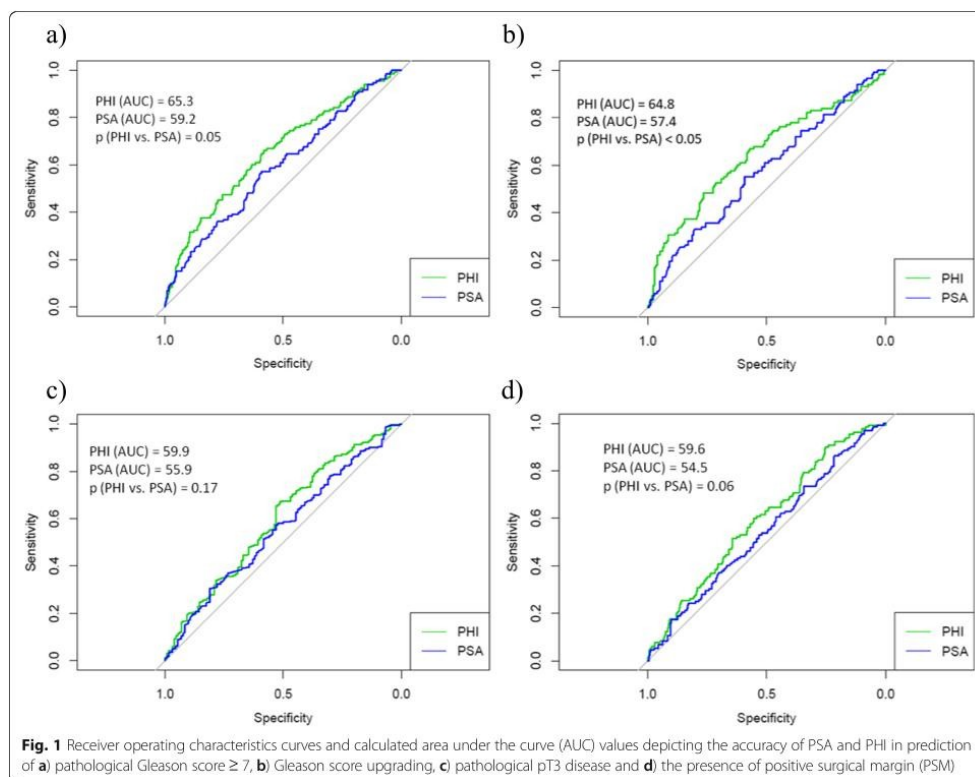
both at biopsy and final pathology (62.24 ± 25.71 vs 52.67 ± 25.71 ; $p < 0.001$). As shown in Fig. 1, PHI was significantly stronger predictor of pathological $GS \geq 7$ and GS upgrading in the comparison with conventional PSA ($AUC = 65.3$ vs $AUC = 59.2$; $p = 0.05$ and $AUC = 64.8$ vs $AUC = 57.4$; $p < 0.05$, respectively). On multivariable analyses, PHI proved to be independent predictor of $GS \geq 7$ and GS upgrading (Tables 2 and 3). Base multivariable model (age, PSA, fPSA and clinical stage) reached the predictive accuracy of $AUC = 62.2$ for pathological $GS \geq 7$ and $AUC = 60.9$ for GS upgrading. Adding of PHI into the base multivariable model increased significantly the predictive accuracy from $AUC = 62.2$ to $AUC = 66.6$ ($p < 0.015$) for $GS \geq 7$ and from $AUC = 60.9$ to $AUC = 65.9$ ($p < 0.025$) for GS upgrading. No improvement of the base multivariable model appeared after an addition of p2PSA (for $GS \geq 7$ $AUC = 62.1$; $p = 0.585$ and for GS upgrading $AUC = 60.8$; $p = 0.921$) and %p2PSA (for $GS \geq 7$ $AUC = 64.9$; $p = 0.101$ and for GS upgrading $AUC = 64.4$; $p = 0.116$).

Patients with pT3 and positive surgical margin (PSM) at final pathology had significantly higher preoperative PHI level in the comparison with the rest of patients (70.82 ± 38.58 vs 58.89 ± 28.32 ; $p < 0.001$ and $70.02 \pm$

Table 1 Clinicopathologic characteristics of 472 patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer at four medical centers

Variable	Pathological Gleason score ≥ 7	Pathological Gleason score = 6	<i>p</i> value	
Number of patients	472	339	133	
age (years, median, range)	65.4 (60.28–69)	65.7 (61.23–69.2)	65.2 (60.03–67.4)	0.123
PSA (ng/ml, median, range)	8.04 (5.78–11.73)	8.98 (6.53–12.06)	7.02 (5.03–9.21)	0.002
fPSA (ng/ml, median, range)	0.91 (0.61–1.35)	0.82 (0.52–1.08)	1.02 (0.87–1.41)	0.800
%fPSA (ratio, median, range)	9.29 (4.76–13.35)	7.23 (4.22–11.8)	11.13 (8.97–14.63)	0.023
p2PSA (pg/ml, median, range)	17 (12–26)	19 (14–29)	14 (10–22)	0.058
%p2PSA (ratio, median, range)	19.60 (15.33–25.79)	20.32 (19.12–26.87)	17.8 (13.91–21.82)	0.007
PHI (median, range)	55.68 (42.24–72.82)	59.53 (51.11–74.61)	45.23 (38.07–59.22)	< 0.001
DRE; n (%)				
negative	329 (69.7)	227 (67.0)	102 (76.7)	
positive	143 (30.3)	112 (33.0)	31 (23.3)	< 0.005
Biopsy Gleason score; n (%)				
6	296 (62.7)	179 (52.8)	117 (88.0)	
7	141 (29.9)	128 (37.8)	13 (9.8)	
> 7	35 (7.4)	32 (9.4)	3 (2.2)	0.032
Pathological tumor stage; n (%)				
pT2	340 (72.1)	226 (66.7)	114 (85.7)	
pT3	132 (27.9)	113 (33.3)	19 (14.3)	< 0.003
Surgical margin status; n (%)				
R0	339 (71.8)	230 (67.8)	109 (82.0)	
R1	133 (28.2)	109 (32.2)	24 (18.0)	< 0.050

PSA prostate specific antigen - PSA, fPSA free PSA, %fPSA fPSA/PSA, %p2PSA /fPSA ratio, PHI Prostate health index, DRE digital rectal examination, R0 negative surgical margin, R1 positive surgical margin



39.28 vs 58.89 ± 27.82; $p < 0.001$, respectively). Prostate Health Index proved to be independent predictor of pT3 or PSM in multivariable settings (Tables 4 and 5). Base multivariable model (age, PSA, fPSA, clinical stage and biopsy GS) reached the predictive accuracy of $AUC = 58.8$ for pT3 disease and $AUC = 58.3$ for PSM. Adding of

PHI into the base multivariable model increased the predictive accuracy from $AUC = 58.8$ to $AUC = 61.2$ ($p < 0.182$) for pT3 disease and from $AUC = 58.3$ to $AUC = 61.2$ ($p < 0.187$) for the presence of PSM, however in both cases the increase was not significant. Similarly, no improvement of the base multivariable model appeared

Table 2 Univariable and multivariable logistic regression model of preoperative variables predicting pathological Gleason score ≥ 7

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis			
	OR (95% CI)	p value	Base model OR (95% CI)	p value	Base model + PHI OR (95% CI)	p value
Age	1.02 (0.99–1.06)	0.1462	1.02 (0.99–1.05)	0.1660	1.02 (0.99–1.06)	0.1437
DRE	1.62 (1.01–2.60)	0.0395	1.71 (1.06–2.76)	0.0261	1.63 (1.00–2.65)	0.0440
PSA	1.07 (1.02–1.12)	0.0025	1.08 (1.03–1.14)	0.0013	1.05 (0.99–1.09)	0.0531
fPSA	0.98 (0.94–1.03)	0.4477	0.92 (0.82–1.02)	0.1146	0.96 (0.89–1.04)	0.2925
p2PSA	1.01 (0.99–1.02)	0.1212				
%p2PSA	1.03 (1.01–1.06)	0.0155				
PHI	1.02 (1.01–1.03)	< 0.0001			1.02 (0.97–1.03)	0.0015

DRE digital rectal examination, PSA prostate specific antigen, fPSA free PSA, p2PSA [–2]proPSA, %p2PSA 2pSA/fPSA ratio, PHI Prostate Health Index, OR Odds ratio, CI confidence interval

Table 3 Univariable and multivariable logistic regression model of preoperative variables predicting Gleason sum upgrading

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis			
	OR (95% CI)	p value	Base model OR (95% CI)	p value	Base model + PHI OR (95% CI)	p value
Age	1.02 (0.98–1.05)	0.2943	1.02 (0.98–1.05)	0.3404	1.02 (0.98–1.06)	0.3068
DRE	1.51 (0.87–2.59)	0.1325	1.61 (0.93–2.81)	0.0855	1.65 (0.94–2.89)	0.0755
PSA	1.06 (1.00–1.11)	0.0311	1.07 (1.01–1.13)	0.0150	1.04 (0.98–1.10)	0.1872
fPSA	0.99 (0.83–1.19)	0.9579	0.88 (0.69–1.12)	0.2901	0.93 (0.73–1.16)	0.4979
p2PSA	0.99 (0.99–1.01)	0.7888				
%p2PSA	1.03 (0.99–1.06)	0.0666				
PHI	1.02 (1.01–1.03)	0.0025			1.02 (1.00–1.03)	0.0153

DRE digital rectal examination, PSA prostate specific antigen, fPSA free PSA, p2PSA [- 2]proPSA, %p2PSA p2PSA/fPSA ratio, PHI Prostate Health Index, OR Odds ratio, CI confidence interval

after an addition of p2PSA (for pT3 $AUC = 60.5$; $p = 0.445$ and for PSM $AUC = 61.0$; $p = 0.283$) and %p2PSA (for pT3 $AUC = 60.4$; $p = 0.436$ and for PSM $AUC = 60.8$; $p = 0.272$).

Discussion

Prostate cancer has been known as the second most common cancer types in current male population, and the one of the leading cause of death for cancer in males [1, 14]. Due to the widespread use of PSA as a primary screening tool for PC, the proportion of low-risk PC has increased considerably, and treatment options for PC are known to differ by risk stratification. Patients with localized PC are advised to undergo not only invasive procedures involving surgery or radiotherapy, but also the modality of active surveillance. Nevertheless, it has been published that up to 30% of patients with low-risk PC at biopsy are found to have features of aggressive disease at RP [3]. In our series of 472men with PC, the proportion of patients with $GS \geq 7$ at biopsy was 37.3% while at final pathology, the proportion raised to 71.8%. PHI included into multivariable model proved to be the strongest

independent predictor of both pathological GS and GS upgrading.

In recent years, the most common strategy for assessing risk of aggressive PC at final pathology was the pre-operative prediction tool combining established parameters like PSA, biopsy GS and clinical stage. Many researchers have investigated new predictors of PC aggressiveness including novel biomarkers [15]. Although some new genomic tests have been recently introduced, none of these costly tools is used in a clinical routine setting. Several authors have analyzed the relationship between PSA isoforms and final pathology in patients treated with RP for clinically localized PC [16]. Guazzoni in the analysis of 350 consecutive men found PHI to be significant predictor of $GS \geq 7$ ($AUC = 74$) and/or pT3 disease ($AUC = 72$) [7]. These results were confirmed in a multicenter study performed in 489 patients; however, decision curve analysis did not prove greater clinical net benefit of prediction models incorporating PHI [8]. A recent single center study in 437 patients described lower predictive power of PHI in prediction of $GS \geq 7$ ($AUC = 65$) and/or pT3 disease ($AUC = 70$), however the authors suggests PHI to be independent predictor of biochemical

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

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

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

Table 5 Univariable and multivariable logistic regression model of preoperative variables predicting the presence of positive surgical margin at final pathology

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis			
	OR (95% CI)	p value	Base model OR (95% CI)	p value	Base model + PHI OR (95% CI)	p value
Age	0.99 (0.97–1.03)	0.9808	1.00 (0.97–1.03)	0.9743	1.00 (0.97–1.04)	0.9514
DRE	1.44 (1.06–2.86)	0.0067	1.45 (1.07–2.65)	0.0066	1.43 (1.02–2.58)	0.0121
Biopsy GS	1.52 (1.04–2.88)	0.0434	1.51 (1.05–2.87)	0.0355	1.48 (1.05–2.36)	0.0462
PSA	1.03 (0.99–1.06)	0.0970	1.02 (0.98–1.06)	0.2120	0.99 (0.96–1.04)	0.8618
fPSA	0.98 (0.91–1.06)	0.6749	0.97 (0.84–1.11)	0.6051	0.98 (0.88–1.09)	0.6931
p2PSA	1.02 (1.01–1.03)	0.0018				
%p2PSA	1.03 (1.01–1.06)	0.0036				
PHI	1.01 (1.00–1.02)	0.0014			1.01 (1.00–1.02)	0.0066

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

recurrence after radical prostatectomy ($AUC = 62$) [9]. Our results confirm the ability of PHI to predict $GS \geq 7$ ($AUC = 65$) and/or pT3 disease ($AUC = 60$). Moreover, PHI outperformed other preoperative variables in predicting the presence of PSM. Multivariable models showed improvement in the predictive accuracy after inclusion of PHI, although the gain did not reach the level of statistical significance in prediction of pT3 disease and the presence of PSM.

Positive surgical margin is defined as the histological presence of cancer cells at the inked margin on the RP specimen and a number of studies have demonstrated an association between PSM and a risk of disease progression [17, 18]. A tumor marker would be expected to correlate with the grade of differentiation or tumor extent but not necessarily with margin status, which is most likely to be confounded by surgical technique and pathological interpretation. To our knowledge, there is no published data about the PSA isoforms in the relation to surgical margin status after RP. However, in our series of 472 patients after RP, approximately 28% of patients reported PSM and PHI was the strongest predictor of PSM ($AUC = 60\%$) among all the preoperative variables.

Our study has some inherent limitations. The level of accuracy promoted by PHI in our study was noticeably lower in the comparison with previously reported data. The difference may be explained by the multi-institutional nature of the study, when indication criteria for prostatectomy and patients engagement in active surveillance may differ among four institutions involved. In the current study the proportion of low-risk patients with biopsy $GS = 6$ was considerably higher (63%) in the comparison with above cited papers (36–53%), which supports our explanation [8, 9]. Even though all blood samples were managed in the same standardized way at each contributing institution, the data might be influenced by preanalytical and analytical bias. The relatively

short follow-up after the RP prevented us from investigating the association of preoperative PHI and the risk of disease progression.

Conclusions

Results from the current study show that PHI could be useful predictor of PC aggressiveness and expansion of the tumor after radical prostatectomy. Moreover, higher value of PHI was associated with the risk of GS upgrading. However, further research is warranted to confirm our findings through the use of multivariable predictive nomograms incorporating PHI.

Abbreviations

AUC: Area under the receiver operating characteristics curve; confidence interval: CI; pT3: Extracapsular extension of the tumor; fPSA: Free PSA; GS: Gleason score; Hazard ratio: HR; PC: Prostate cancer; PHI: Prostate Health Index; PSA: Prostate specific antigen; PSM: Positive surgical margin; RP: Radical prostatectomy; ROC: Receiver operating characteristic; negative surgical margin: R0; positive surgical margin: R1; p2PSA: [– 2] proPSA

Acknowledgements

We thank all co-authors and participants of the study.

Authors' contributions

All authors have made a significant contribution to the findings and methods in the paper and all authors have read and approved the final draft. Study concept and design: VN, SV. Data collection: VN, SV, HL, RP, OC, VF, OD, HS, JS, MZ, RK. Data analysis and interpretation: VN, SV. Drafting of the manuscript: VN, SV. Critical revision of the article: OC, VF, OD, HS, JS, MZ, MB.

Funding

No funding was obtained for this study.

Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the research committee (Ethics committee of the University Hospital Motol) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All participants signed written informed consent.

Consent for publication

All participants have given their written consent to the publication of their personal or clinical data.

Competing interests

The authors declare that they have no Competing Interests.

Author details

¹Department of Urology, Charles University 2nd Faculty of Medicine University Hospital Motol, Prague, Czech Republic. ²Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Charles University 2nd Faculty of Medicine University Hospital Motol, Prague, Czech Republic. ³Department of Urology, General University Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic. ⁴Department of Urology, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Pilsen, Czech Republic. ⁵Department of Immunochimistry, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Pilsen, Czech Republic. ⁶Department of Urology and 1st and 3rd Medical Faculty, Thomayer Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic. ⁷Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Received: 8 March 2020 Accepted: 26 August 2020

Published online: 07 September 2020

References

- Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: an analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016;138:1388–400.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European randomised study of screening for prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of followup. *Lancet*. 2014;384:2027–35.
- Beauval JB, Ploussard G, Soulié M, et al. Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study. *Urology*. 2012;80(3):656–60.
- Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol*. 2010;57:921–7.
- Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol*. 2011;60:214–22.
- Lazzeri M, Haese A, Abrate A, et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [–2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheuS project. *BJU Int*. 2013;112(3):313–21.
- Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(3):455–66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.038> Epub 2011 Nov 4.
- Fossati N, Buffi NM, Haese A, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate Cancer: results from a multicentric European prospective study. *Eur Urol*. 2015;68(1):132–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.034> Epub 2014 Aug 16.
- Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy - analysis in 437 patients. *Oncotarget*. 2017;8(45):79279–88. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17476> eCollection 2017 Oct 3.
- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228–42.
- Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. International Society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*. 2011;24:16–25.
- Sermonow A, Köpke T, Eltze E, et al. Pre-analytical in-vitro stability of [–2] pro PSA in blood and serum. *Clin Biochem*. 2010;43:496–8.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–45.
- Ferlay J, Shin H-R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917.
- Miyake H, Fujisawa M. Prognostic prediction following radical prostatectomy for prostate cancer using conventional as well as molecular biological approaches. *Int J Urol*. 2013;20(3):301–11.
- Dolejsova O, Kucera R, Fuchsova R, et al. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6-A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818787377.
- Hashimoto T, Yoshioka K, Horiguchi Y, et al. Clinical effect of a positive surgical margin without extraprostatic extension after robot-assisted radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015;33(12):503.e1–6.
- Sooriakumaran P, Haendler L, Nyberg T, et al. Biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in a European single-Centre cohort with a minimum follow-up time of 5 years. *Eur Urol*. 2012;62(5):768–74.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

