

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim



Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Emil Kania

***Rola biopsji fuzyjnej w diagnostyce
raka gruczołu krokowego***

Promotor

Dr hab. n. med. Jacek Robert Janica

Białystok 2023

*Dziękuję mojemu Promotorowi **dr. hab. n. med. Jackowi Janicy**
za cenne wskazówki i wszechstronną pomoc przy realizacji niniejszej pracy.*

*Kierownikowi Oddziału Urologii Onkologicznej i Ogólnej Panu
dr. n. med. Robertowi Kozłowskiemu za wsparcie w pracy naukowej oraz zawodowej,
stworzenie możliwości rozwoju i życzliwość.*

***Mojej Żonie Agnieszce i Rodzicom** za wielkie wsparcie i umożliwienie
realizowania życiowych celów.*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY	5
1 WSTĘP	6
2 WPROWADZENIE I PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA	8
2.1 Budowa i funkcje gruczołu krokowego	8
2.2 Epidemiologia raka gruczołu krokowego	11
2.3 Etiologia raka gruczołu krokowego	12
2.4 Klasyfikacja patomorfologiczna raka gruczołu krokowego	13
2.5 Wstępna diagnostyka raka gruczołu krokowego	19
2.5.1 Badanie palpacyjne przez odbytnicę	21
2.5.2 Swoisty antygen sterczowy	21
2.5.3 Badania przesiewowe i wczesne wykrywanie	24
2.5.4 Badania obrazowe	25
2.6 Biopsja gruczołu krokowego	35
2.6.1 Rys historyczny	36
2.6.2 Biopsja systematyczna	37
2.6.3 Biopsja fuzyjna	37
2.6.4 Ograniczenia biopsji stercza	38
2.7 Leczenie raka gruczołu krokowego	42
3 CELE PRACY	43
4 MATERIAŁ I METODY	44
4.1 Grupa badana	44

4.2	Protokół biopsji.....	46
4.3	Analiza statystyczna	50
5	<i>WYNIKI.....</i>	51
6	<i>DYSKUSJA</i>	66
7	<i>WNIOSKI.....</i>	76
8	<i>STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM</i>	77
9	<i>STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM</i>	80
10	<i>UCHWAŁA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....</i>	82
11	<i>WYKAZ TABEL.....</i>	83
12	<i>WYKAZ RYCIN</i>	85
13	<i>WYKAZ PIŚMIENNICTWA.....</i>	88

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

AS	<i>active surveillance</i> , aktywna obserwacja
BCR	<i>biochemic recurrence</i> , wznowa biochemiczna
BPH	<i>benign prostate hyperplasia</i> , łagodny rozrost stercza
ComBx	<i>combined fusion biopsy</i> , biopsja stercza fuzyjna łączona z dostępu przezkroczowego, podczas której pobierane są wycinki celowane oraz mappingowe
CT	<i>computed tomography</i> , tomografia komputerowa
DCE	<i>dynamic contrast-enhancement</i> , ukazanie wzmocnienia po podaniu dożylnym środka kontrastowego w badaniu MRI
DRE	<i>digital rectal examination</i> , badanie palpacyjne stercza przez odbytnicę
DWI	<i>diffusion-weighted imaging</i> , obrazowanie dyfuzji cząsteczek wody w tkankach w badaniu MRI
EAU	<i>European Association of Urology</i> , Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EPE	<i>extraprostatic extension</i> , naciek nowotworowy poza torebkę stercza
HPCa	<i>hereditary prostate cancer</i> , dziedziczny rak stercza
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i> , Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej
LNI	<i>lymph node invasion</i> , inwazja węzłów chłonnych przez nowotwór
mpMRI	<i>multiparametric magnetic resonance imaging</i> , wieloparametryczny rezonans magnetyczny
PSA	<i>prostate specific antigen</i> , swoisty antygen sterczowy
PSA-D	<i>prostate specific antigen density</i> , gęstość swoistego antygeny sterczowego
PCa	<i>prostate cancer</i> , rak gruczołu krokowego
SVI	<i>seminal vesicle invasion</i> , naciek nowotworowy na pęcherzyk nasienny
TRUS-Bx	<i>transrectal ultrasound guided biopsy</i> , biopsja gruczołu krokowego z dostępu przezodbytniczego, wycinki pobierane są w sposób systematyczny

1 WSTĘP

Rak gruczołu krokowego (*prostate cancer*, PCa) jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn na całym świecie oraz najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym w Polsce [1], [2]. Zapadalność na raka prostaty wzrasta wraz z wiekiem, a w niektórych przypadkach choroba zostaje wykryta dopiero w stadium zaawansowanym, co wiąże się z ryzykiem przerzutów odległych i wyższą śmiertelnością. Zarówno sama obecność choroby, jak i skutki uboczne wynikające z leczenia PCa istotnie wpływają na obniżenie jakości życia dotkniętych nią mężczyzn, stanowiąc nadal istotny problem zdrowotny we współczesnym społeczeństwie [3].

Do rozpoczęcia terapii raka stercza oprócz podejrzenia klinicznego, podwyższenia stężenia markera nowotworowego lub obecności cech charakterystycznych w badaniach obrazowych niezbędne jest potwierdzenie histopatologiczne obecności tkanki nowotworu złośliwego w tkance gruczołu krokowego pobranej podczas biopsji.

Zwykle choroba ta nie manifestuje się żadnymi objawami klinicznymi. Pacjent cierpiący na PCa może jednak sporadycznie doświadczać niespecyficznych objawów z dolnych dróg moczowych (*lower urinary tract symptoms*, LUTS), krwimoczem lub hematospermi. Objawy te, niespecyficzne dla choroby nowotworowej, zwykle są spowodowane współistniejącymi chorobami łagodnymi prostaty, takimi jak obecność przeszkody podpęcherzowej, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (*benign prostate hyperplasia*, BPH), zwężeniem cewki moczowej, zakażeniem układu moczowego, zapaleniem stercza i zespołem przewlekłego bólu miednicy. U niektórych pacjentów z PCa pierwszym objawem choroby może być ból kości, które, obok węzłów chłonnych, stanowią najczęstszą lokalizację przerzutów nowotworowych [4], [5].

Rak stercza jest chorobą, którą można całkowicie wyleczyć, pod warunkiem, że zostanie ona zdiagnozowana we wczesnej postaci. Dlatego niezwykle istotne jest doskonalenie metod wczesnego wykrywania, co stanowi przedmiot analizy w niniejszej pracy.

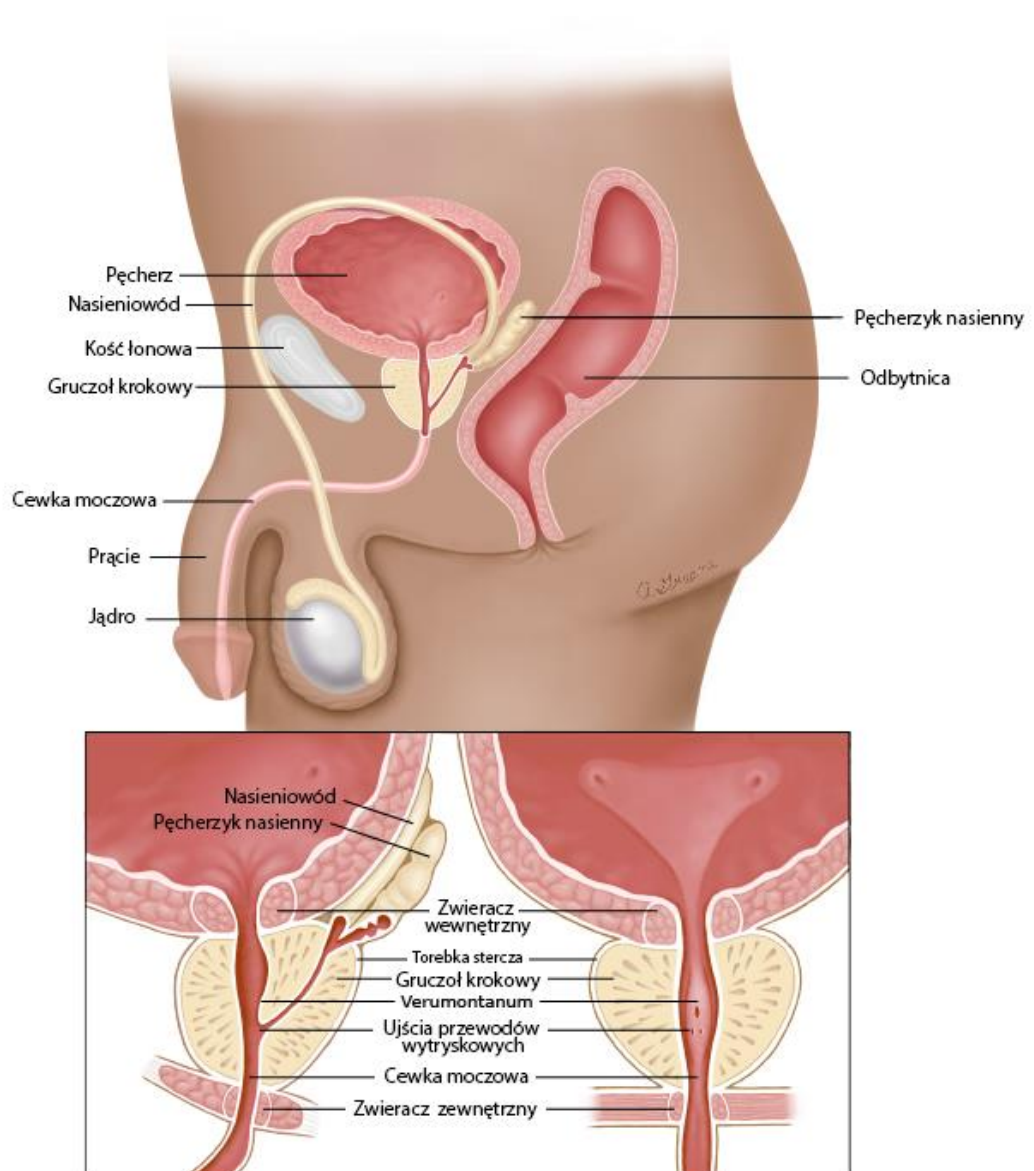
2 WPROWADZENIE I PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

2.1 Budowa i funkcje gruczołu krokowego

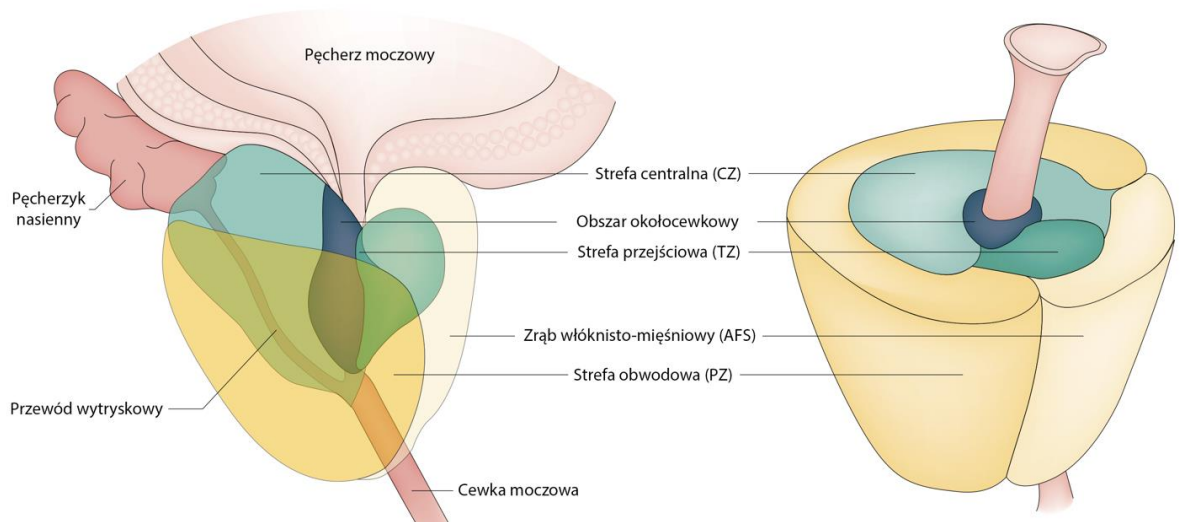
Gruczoł krokowy, inaczej określany jako stercz (łac. *prostate*), jest nieparzystym narządem przypominającym wielkością i kształtem jadalny kasztan. Jest położony w miednicy mniejszej, zlokalizowany między pęcherzem moczowym a przeponą moczowo-płciową, gdzie znajduje się zwieracz zewnętrzny cewki moczowej (*ryc. 1*). Tworzą go tkanki zrębu włóknisto-mięśniowego, podścielisko i gruczoły z kanalikami wyprowadzającymi pokrytymi nabłonkiem. Stercz obejmuje ze wszystkich stron proksymalny odcinek cewki moczowej – cewkę sterczową o długości około 4 cm. Do stercza od strony grzbietowej wnikają nasieniowody, które uchodzą do cewki moczowej. Gruczoł krokowy składa się z dwóch płatów bocznych, a u niektórych mężczyzn uwydatnia się także płat środkowy [6]. Duże znaczenie dla badań obrazowych i lokalizacji zmian patologicznych ma jego podział na strefy – obwodową, przejściową oraz centralną (*ryc. 2 oraz ryc. 3*). Niemal 80% nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wywodzi się ze strefy obwodowej stercza, a pozostałe 20-25% pochodzi ze strefy przejściowej. Nowotwory pochodzące ze strefy centralnej są rzadkie i zazwyczaj są następstwem naciekania guza ze strefy przejściowej [7].

Gruczoł krokowy jest otoczony torebką składającą się z mięśni gładkich, które silnie kurczą się podczas ejakulacji powodując przedostanie się nasienia do światła cewki moczowej i stamtąd na zewnątrz. Wydzielina stercza jest zasadniczym składnikiem ejakulatu - stanowi ona około 30% jego objętości i tworzy odpowiednie środowisko dla plemników, zapewniające im żywotność poza drogami nasiennymi. W skład wydzieliny stercza wchodzi swoisty antygen sterczowy (*prostate specific antigen, PSA*), który upłynnia nasienie, co umożliwia plemnikom swobodne poruszanie się w koagulacie nasiennym. Uważa się, że PSA odgrywa również

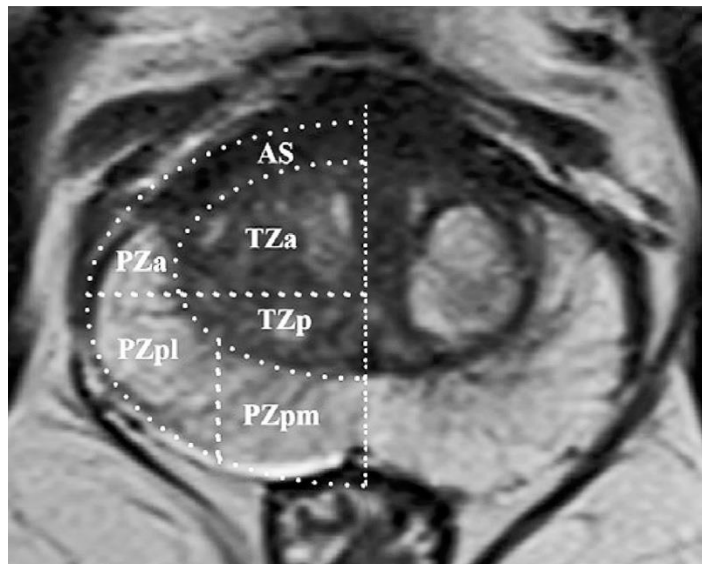
zasadniczą rolę w rozpuszczaniu śluzu szyjkowego co pozwala na przedostanie się plemników do macicy [8].



*Ryc. 1 Budowa układu rozrodczego męskiego.
Zmodyfikowano według B. M. Benway [9].*



*Ryc. 2 Budowa strefowa gruczołu krokowego.
Zmodyfikowano według R. Rebello [7].*



*Ryc. 3 Budowa strefowa gruczołu krokowego w obrazie rezonansu magnetycznego.
Zmodyfikowano według J. Yacoub [10].*

*AS – zrąb włóknisto-mięśniowy, TZa – strefa przejściowa część przednia,
TZp – strefa przejściowa część tylna, PZa – strefa obwodowa część przednia,
PZpl – strefa obwodowa część tylno-boczna, PZpm – strefa obwodowa część tylno-przyśrodkowa*

2.2 Epidemiologia raka gruczołu krokowego

Rak stercza jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz piątą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn na całym świecie. W 2020 roku odnotowano około 1 414 000 nowych przypadków PCa i 375 300 zgonów związanych z tą chorobą w skali globalnej [3]. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 67 lat [1]. Jak wynika z dostępnych danych, wskaźniki zachorowalności i śmiertelności z powodu raka prostaty spadają lub stabilizują się w wielu krajach, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych, co może świadczyć o postępach w wykrywaniu i leczeniu tej choroby. Warto jednak zauważyć, że pomimo tych pozytywnych tendencji, rak stercza nadal stanowi istotne wyzwanie ze względu na starzenie się populacji i rozwój gospodarczy [11].

W Polsce w 2019 roku odnotowano 17 638 nowych przypadków oraz 5618 zgonów [2]. PCa jest najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym w Polsce, stanowi 21% wszystkich nowotworów złośliwych wykrywanych u mężczyzn oraz powoduje 10% zgonów z powodu chorób nowotworowych [2].

W populacji amerykańskiej w latach 2011-2017, pięcioletni wskaźnik przeżycia dla mężczyzn, u których zdiagnozowano chorobę miejscową lub regionalną, był wyższy niż 99%. W przypadku obecności choroby rozsiaanej, z wystąpieniem przerzutów odległych wynosił 31%. pięcioletni wskaźnik przeżycia niezależnie od stadium choroby zaobserwowano na poziomie około 98% [12].

W Polsce w latach 2010 – 2014 wskaźnik pięcioletnich przeżyć chorych na PCa wynosił 78% i był znacząco niższy w porównaniu z krajami Europy Zachodniej [13]. Polska jest jedynym głównym krajem europejskim, w którym nie obserwuje się korzystnych tendencji i prognoz dotyczących wskaźników zachorowalności na PCa. W porównaniu z głównymi

krajami Europy Zachodniej, Polska ma mniej korzystne trendy i znacznie wyższe wskaźniki zachorowalności i umieralności z powodu raka stercza [14].

2.3 Etiologia raka gruczołu krokowego

Etiologia raka stercza, choć wciąż nie w pełni poznana, obejmuje zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Ryzyko zachorowania na PCa jest istotnie większe u mężczyzn, u których występuje rak prostaty lub rak piersi wśród bliskich krewnych, co sugeruje predyspozycję genetyczną [15]. Wykazano jednak, że tylko niewielka subpopulacja mężczyzn z PCa ma prawdziwą chorobę dziedziczną. Postać dziedziczna (*hereditary prostate cancer*, HPCa) wiąże się z wystąpieniem choroby wcześniej o sześć do siedmiu lat, ale agresywność choroby i przebieg kliniczny nie wydają się różnić pod innymi względami [16].

Czynniki genetyczne mogą być związane z częstością występowania PCa, ale także z jego agresywnością. Obecność mutacji germinalnych powoduje zwiększone ryzyko rozwoju agresywnej postaci PCa [17]. Odsetek mutacji germinalnych wśród mężczyzn z PCa waha się między 15 a 17%. Patogenne warianty najczęściej dotyczą genów BRCA2 (5%), CHEK2 (2%), ATM (2%) i BRCA1 (1%) [18]. Obecność mutacji germinalnych w obrębie BRCA1 lub BRCA2 były częściej związane z obecnością PCa wysokiego ryzyka, zaawansowanym stadium choroby, zajęciem węzłów chłonnych i przerzutami w chwili rozpoznania w porównaniu do osób niebędących nosicielami mutacji [19], [20]. Badanie przesiewowe z użyciem oznaczeń stężenia PSA u nosicieli BRCA1 i 2 wykrywa bardziej zaawansowanego PCa w młodszym wieku w porównaniu do mężczyzn bez tych mutacji [21].

Zachorowalność na PCa wzrasta wraz z wiekiem. Grupę podwyższonego ryzyka wystąpienia PCa stanowią mężczyźni w wieku > 50 lat lub w wieku > 45 lat z wywiadem rodzinnym w kierunku PCa (ojcowskim lub matczynym) lub pochodzenia afrykańskiego [22]–

[24]. W systematycznym przeglądzie badań autopsyjnych częstość występowania PCa w wieku < 30 lat wynosiła 5% (3–8%), zwiększając się z dekady na dekadę, do częstości występowania 59% (48–71%) w wieku > 79 lat [25].

2.4 Klasyfikacja patomorfologiczna raka gruczołu krokowego

Rozpoznanie PCa nie może być oparte wyłącznie o zgłaszane objawy kliniczne, wynik badania fizykalnego, dodatkowe badania obrazowe oraz laboratoryjne, w tym stężenie PSA. Do pełnego rozpoznania konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego tkanki uzyskanej w przebiegu biopsji gruczołu krokowego.

Ponad 95% nowotworów złośliwych stercza ma postać gruczolakoraka, który zazwyczaj jest wielogniskowy i heterogeniczny histopatologicznie. Stadium zaawansowania klinicznego (*staging*) nowotworu określane jest według klasyfikacji TNM (*Tumor Node Metastasis*) [26], [27] – jak przedstawiono w tabeli 1.

Zalecanym systemem oceny stopnia złośliwości histopatologicznej (*grading*) PCa jest klasyfikacja Gleasona. Opiera się ona na ocenie architektonicznego zróżnicowania cewek gruczołowych, naciekania podścieliska i granicy guza ze zdrową tkanką [28].

Wyróżnia się 5 wzorców histopatologicznych w klasyfikacji Gleasona, przy czym wzorzec 1 wskazuje na bardzo dobre zróżnicowanie komórek, a wzorzec 5 – na raka nisko zróżnicowanego. Ze względu na heterogenność utkania gruczolakoraka, w ocenie końcowej podaje się wynik składający się z najbardziej dominującego wzorca, a także drugiego najczęstszego wzorca. Wynik przedstawia się jako sumę punktów ocenionych wzorców (*Gleason score*). Następnie na podstawie otrzymanego wyniku przypisuje się wycinek tkankowy do odpowiedniej grupy stopni złośliwości (*International Society of Urological Pathology - ISUP grade group*) [26], [29] – jak przedstawiono w tabeli 2 i ryc. 4.

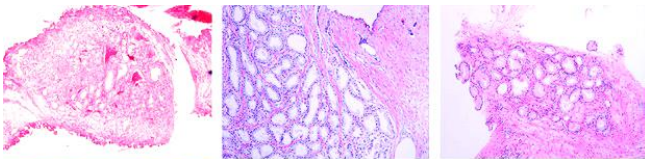
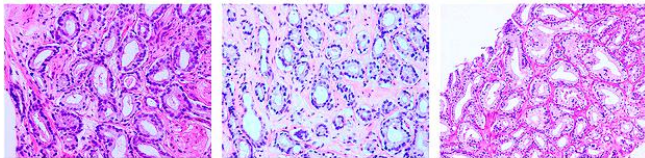
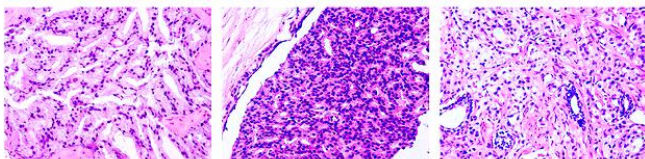
W zależności od manifestacji klinicznej PCa – stężenia PSA, stopnia zaawansowania i stopnia złośliwości nowotworu, danego pacjenta przypisuje się do określonej grupy ryzyka, co pozwala na określenie ryzyka wznowy po leczeniu radykalnym [29] – jak przedstawiono w tabeli 3. Po przeprowadzeniu radykalnego leczenia PCa, wzrost stężenia PSA bez jednoczesnego występowania innych klinicznych objawów i zmian w badaniach obrazowych jest określany jako BCR (*biochemical recurrence*), czyli wznowa biochemiczna choroby.

Tabela 1 TNM Stadia zaawansowania PCa wg klasyfikacji TNM [27]

Kategoria	Opis
T (Tumor)	<i>Określa rozmiar i zasięg pierwotnego guza w gruczole krokowym – ocena przy pomocy DRE oraz badań obrazowych:</i>
T1	Klinicznie niewidoczny guz, niewyczuwalny palpacyjnie
T1a	Guz wykryty przypadkowo w 5% lub mniej usuniętej tkanki stercza pochodzącej z zabiegu innego niż biopsja
T1b	Guz wykryty przypadkowo w więcej niż 5% usuniętej tkanki stercza pochodzącej z zabiegu innego niż biopsja
T1c	Guz wykryty w biopsji stercza
T2	Guz jest wyczuwalny lub uwidoczniony w badaniach obrazowych i jest ograniczony do stercza
T2a	Guz obejmuje jedną połowę jednego płata lub mniej
T2b	Guz obejmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie oba płaty
T2c	Guz obejmuje oba płaty
T3	Guz nacieka poza torebkę stercza w sposób wyczuwalny lub widoczny w badaniach obrazowych
T3a	Naciekanie zewnątrztorbkowe (jednostronne lub obustronne)
T3b	Guz nacieka pęcherzyki nasienne
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka sąsiadujące struktury inne niż pęcherzyki nasienne: zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnicę, mięśnie dźwigacza jądra i/lub ścianę miednicy
N (Node)	<i>Ocena naczyń chłonnych regionalnych:</i>
Nx	Brak oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych obecne
M (Metastasis)	<i>Ocena obecności przerzutów odległych:</i>
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe
M1a	do węzłów chłonnych nieregionalnych
M1b	do kości
M1c	do innych miejsc

Tabela 2. Klasyfikacja histopatologiczna stopni złośliwości PCa (*grading*) [26]

ISUP	Gleason Score punktacja sumaryczna (stopień najbardziej dominującego wzorca + stopień drugiego najczęstszego wzorca)
1	GS 6 (3+3)
2	GS 7 (3+4)
3	GS 7 (4+3)
4	GS 8 (4+4, 3+5, lub 5+3)
5	GS 9 lub 10 (4+5, 5+4, lub 5+5)

	wzorzec Gleason 1-3	Gleason Score ≤ 6	ISUP 1
		Gleason Score 3+4=7	ISUP 2
	wzorzec Gleason 4	Gleason Score 4+3=7	ISUP 3
		Gleason Score 4+4=8 3+5=8 5+3=8	ISUP 4
	wzorzec Gleason 5	Gleason Score 4+5=9 5+4=9 5+5=10	ISUP 5

Ryc. 4 Klasyfikacja histopatologiczna PCa. Zmodyfikowano według A. Linkon [30].

Tabela 3 Grupy ryzyka wznowy biochemicznej (BCR) zlokalizowanego i zaawansowanego miejscowo PCa według EAU [29]

GS – Gleason Score

PCa niskiego ryzyka	PCa średniego ryzyka	PCa wysokiego ryzyka	
PSA < 10 ng/ml i GS < 7 (ISUP 1) i T1-2a	PSA 10-20 ng/ml lub GS 7 (ISUP 2/3) lub T2b	PSA > 20 ng/ml lub GS > 7 (ISUP 4/5) lub T2c	T3-4 lub N1
Choroba zlokalizowana			Choroba zaawansowana

2.5 *Wstępna diagnostyka raka gruczołu krokowego*

Ważnym aspektem we wstępnej diagnostyce PCa oprócz pomiaru stężenia PSA w surowicy krwi oraz badania palpacyjnego stercza (*digital rectal examination, DRE*) jest edukacja pacjenta. Nowoczesny tor diagnostyczny PCa uwzględnia także badanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego (*multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI*), które umożliwia dokładniejsze uwidocznienie zmian o charakterze nowotworowym w porównaniu do innych metod diagnostyki obrazowej [31]. Na podstawie wyników powyższych badań podejmuje się decyzję o konieczności przeprowadzenia biopsji gruczołu krokowego.

Oznaczenia stężenia PSA oraz DRE powinny być powtarzane, jednak nie ustalono jednoznacznie zalecanej częstotliwości tych badań [32]. Zalecana jest strategia dostosowana do ryzyka, które jest szacowane na podstawie początkowego oznaczenia stężenia PSA we krwi. Mężczyźni z wyjściowym PSA < 1 ng/ml w wieku 40 lat i < 2 ng/ml w wieku 60 lat są mniej narażeni na przerzuty lub zgon z powodu PCa kilka dekad później [29], [33], [34]. Proponowany interwał czasowy między kolejnymi oznaczeniami PSA to 2 lata dla osób w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia PCa lub odroczone do 8 lat u osób bez obciążenia rodzinnego z niskim początkowym stężeniem PSA [29], [35].

Nie ma jednoznacznego konsensusu dotyczącego wieku pacjenta, w którym należy przerwać wczesną diagnostykę w kierunku PCa. Jednak postuluje się, że istotnymi elementami wpływającymi na taką decyzję powinna być obecność chorób współistniejących oraz oczekiwana długość życia danego pacjenta [29], [36]. Mężczyźni, których oczekiwana długość życia jest krótsza niż 10 lat, prawdopodobnie nie odniosą korzyści z wdrożonego leczenia w przypadku wykrycia PCa [36], [37].

Rak stercza może być klasyfikowany jako istotny klinicznie lub nieistotny klinicznie, przy czym występują różne definicje tego podziału w literaturze. W większości prac PCa o stopniu złośliwości ISUP 1 jest uważany za nieistotny klinicznie, natomiast PCa o stopniu złośliwości ISUP 2 lub wyższym jest uznawany za istotny klinicznie [38]–[41]. W niektórych analizach przyjmowano stopień złośliwości Gleason Score 4+3=7 (ISUP 3) jako istotny klinicznie [42], [43].

W badaniach przeprowadzonych na dużej grupie mężczyzn z PCa o stopniu złośliwości ISUP 1 stwierdzono, że nacieki nowotworu poza torebkę gruczołu był bardzo rzadki (<0,5% przypadków), a nacieki na pęcherzyki nasienne czy przerzuty do węzłów chłonnych nie występowały wcale [44], [45]. Na tej podstawie można uznać, że PCa o stopniu złośliwości ISUP 1 jest klinicznie nieistotny, ponieważ chociaż ma cechy histopatologiczne raka, to zazwyczaj nie zachowuje się agresywnie w kontekście klinicznym.

Rozróżnienie między istotnym klinicznie a nieistotnym klinicznie rakiem stercza jest szczególnie istotne, ponieważ występowanie PCa niskiego ryzyka, który nie prowadzi do zwiększonej śmiertelności i obniżenia jakości życia, jest dość częste [25]. Bez właściwego rozróżnienia, mężczyźni z rakiem niskiego ryzyka mogą być poddawani niepotrzebnemu leczeniu radykalnemu, które może prowadzić do uciążliwych skutków ubocznych, takich jak zaburzenia erekcji czy nietrzymanie moczu po prostatektomii radykalnej. Nadmierne leczenie (*overtreatment*) nieistotnych klinicznie raków stercza było krytykowane jako główna wada powszechnych badań przesiewowych, które polegały na monitorowaniu stężenia PSA u bezobjawowych mężczyzn [17].

W praktyce rozróżnienie, czy w danym przypadku mamy do czynienia z istotnym klinicznie, czy nieistotnym klinicznie PCa jest trudne. Istotnym zagrożeniem może być niedoszacowanie stopnia złośliwości raka, czyli przypisanie niskiego ryzyka nowotworowi, którego stopień złośliwości w rzeczywistości jest wyższy. Może być to wynikiem błędów w

procesie diagnostycznym oraz prowadzić do niewłaściwej oceny i w wyniku tego, do niewłaściwego wyboru strategii terapeutycznej.

2.5.1 Badanie palpacyjne przez odbytnicę

DRE umożliwia ocenę tylnej, przylegającej do odbytnicy części gruczołu krokowego. Blisko 70% przypadków PCa wywodzi się ze strefy obwodowej gruczołu, w większości dostępnej w badaniu palpacyjnym. Należy jednak pamiętać, że DRE jako jedyna metoda wykluczająca PCa ma niską czułość i swoistość, wynoszącą poniżej 60%. DRE jest badaniem subiektywnym, a ten sam gruczoł krokowy jest często odmiennie opisywany przez różnych badających [46].

2.5.2 Swoisty antygen sterczowy

PSA jest proteazą serynową z rodziny kalikrein, enzymem glikoproteinowym wydzielanym przez komórki nabłonkowe gruczołu krokowego. Znaczną koncentrację PSA stwierdza się w obrębie stercza i w nasieniu, a prawidłowo jedynie niewielka część przenika do krwioobiegu. W przebiegu PCa zazwyczaj obserwuje się wzrost stężenia PSA we krwi, dlatego parametr ten jest pomocny we wstępnej diagnostyce tego nowotworu.

Komórki raka stercza nie wytwarzają większej ilości PSA niż komórki łagodne. Faktycznie mają tendencję do wytwarzania mniejszej ilości PSA niż komórki prawidłowe. Jednak wraz z rozwojem nacieku nowotworowego dochodzi do niekontrolowanego wzrostu, zaburzeń różnicowania i dojrzewania komórek, co powoduje większe przepuszczanie PSA przez ścianę komórkową do płynu pozakomórkowego, a stamtąd do krwioobiegu. Dzieje się tak, ponieważ komórki nowotworowe pozbawione są warstwy podstawnej, która normalnie ograniczałaby przechodzenie PSA poza komórkę [47]. Wzrost stężenia PSA we krwi pozostaje głównym wskaźnikiem sugerującym podejrzenie obecności choroby nowotworowej. Należy

jednak pamiętać o naturalnym wzroście stężenia PSA wraz z wiekiem, dlatego analizując te wartości zaleca się korzystanie z zakresów dostosowanych do wieku pacjenta [48] – jak przedstawiono w tabeli 4. Przyjmuje się, że pierwotne stężenie PSA powyżej 100 ng/ml sugeruje obecność choroby przerzutowej, a przy PCa ograniczonym do prostaty zwykle nie przekracza ono 50 ng/ml [47].

Oprócz PCa, także inne stany patologiczne mogą powodować przenikanie większej ilości PSA do krążenia systemowego. Należą do nich między innymi BPH, naciekanie stercza od zewnątrz przez inny nowotwór, zapalenie stercza oraz zatrzymanie moczu. Niektóre zabiegi, takie jak cystoskopia, biopsja stercza, przezcewkowa elektroresekcja stercza, czy badanie DRE mogą także powodować uwolnienie PSA do krwioobiegu. Przejściowy wzrost stężenia PSA można zaobserwować także po ejakulacji czy masażu stercza. BPH może powodować wzrost stężenia PSA we krwi, lecz większa objętość gruczołu krokowego zwykle wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia agresywnego raka gruczołu krokowego [49]. Stężenie PSA może ulec zmniejszeniu wskutek stosowania niektórych leków, szczególnie inhibitorów 5-alfa-reduktazy stosowanych przy BPH.

We krwi występują dwie frakcje PSA: wolna (*free PSA*, fPSA) oraz związana. W stanach patologicznych zawartość frakcji PSA może się różnić. W przypadku obecności rozrostu nowotworowego stwierdzono, że odsetek fPSA jest istotnie niższy niż w przypadku BPH. Ocena wskaźnika f/tPSA (*free / total PSA* – stosunek wolnego i całkowitego PSA) może być pomocna w diagnostyce różnicowej PCa.

Tabela 4 Zakresy referencyjne stężenia PSA dla poszczególnych grup wiekowych [48].

Grupa wiekowa	Zakres referencyjny PSA (ng/mL)
40-49 lat	0 - 2,5
50-59 lat	0 - 3,5
60-69 lat	0 - 4,5
70-79 lat	0 - 6,5

Gęstość PSA (*prostate specific antigen density*, PSA-D) określa stosunek stężenia PSA we krwi do objętości gruczołu krokowego. Wyższa wartość PSA-D sugeruje większe ryzyko obecności PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 , szczególnie u mężczyzn z mniejszą prostatą (objętość gruczołu poniżej 50 cm³ i PSA-D wynoszącym co najmniej 0,15 ng/ml/cm³ [50]. U pacjentów z wartością PSA-D poniżej 0,09 ng/ml/cm³ obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 jest mało prawdopodobna [51].

Dodatkowymi czynnikami predykcyjnymi mogą być także czas podwojenia stężenia PSA wyrażone liczbą miesięcy, w przeciągu których stężenie PSA wzrośnie dwukrotnie oraz szybkość narastania PSA, czyli bezwzględny roczny wzrost stężenia PSA we krwi (ng/ml/rok) [52]. Ponadto, stężenie PSA jest przydatne w monitorowaniu skuteczności leczenia raka stercza, a jego wzrost po leczeniu radykalnym może wskazywać na nawrót choroby.

2.5.3 Badania przesiewowe i wczesne wykrywanie

Populacyjne badania przesiewowe polegają na systematycznym badaniu osób bezobjawowych w celu wczesnego wykrycia choroby, co prowadzi do zmniejszenia śmiertelności, poprawy jakości życia oraz zapobiega poważnym konsekwencjom w przyszłości i zwiększa szansę na pełne wyleczenie.

Badania przesiewowe w kierunku raka prostaty z zastosowaniem oznaczeń stężenia PSA w surowicy krwi mogą zmniejszyć ryzyko śmiertelności z powodu tej choroby [36]. Jednakże, powszechne wykonywanie tych badań może prowadzić do nadmiernej wykrywalności nowotworów niskiego ryzyka (*overdiagnosis*) i powikłań związanych ze stosowaniem niepotrzebnych, inwazyjnych procedur diagnostycznych [53], [54]. Może to dotyczyć nawet od 20 do 50 % przypadków PCa wykrytych w badaniach przesiewowych [54]. Wielu mężczyzn z PCa nigdy nie doświadcza objawów i bez badania przesiewowego nigdy nie dowiedziałoby się, że chorują na tę chorobę [53]. Nadmierna wykrywalność PCa niskiego ryzyka naraża pacjentów na ryzyko powikłań związane z wykonywaniem procedur leczniczych, które nie przyniosą wymiernych korzyści (*overtreatment*). Należy jednak podkreślić, że jedynym sposobem na ograniczenie nadmiernego leczenia jest zerwanie związku między diagnozą a aktywnym leczeniem.

W przypadku wykrycia PCa o niskim i umiarkowanym ryzyku progresji, można rozważyć strategię aktywnego nadzoru (*active surveillance, AS*), która polega na monitorowaniu stężenia PSA, powtarzaniu badań obrazowych oraz biopsji celem odroczenia w czasie leczenia radykalnego, jednocześnie zapewniając takie same wyniki onkologiczne jak w przypadku natychmiastowego leczenia [55].

Screening w kierunku PCa jest obecnie jednym z najbardziej kontrowersyjnych tematów w literaturze urologicznej [56], [57]. Wyniki randomizowanych prób klinicznych dotyczących badań przesiewowych z użyciem PSA są sprzeczne [36], [58]–[60].

Według rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego decyzja o poddaniu się okresowym badaniom przesiewowym polegającym na regularnym oznaczaniu stężenia PSA u bezobjawowych mężczyzn w wieku od 55 do 69 lat powinna być podejmowana indywidualnie [29]. Przed decyzją o wykonaniu badania, mężczyźni powinni omówić z lekarzem potencjalne korzyści i zagrożenia uwzględniając swoje wartości i preferencje. W procesie decyzyjnym pacjent i lekarz powinni wziąć pod uwagę wywiad rodzinny, pochodzenie etniczne, współistniejące choroby oraz przewidywaną długość życia (*life expectancy*). Nie zaleca się poddawania mężczyzn badaniom przesiewowym bez uprzedniego omówienia potencjalnych korzyści i ryzyka. Nie jest zalecane wykonywanie badań przesiewowych z użyciem PSA wśród bezobjawowych mężczyzn powyżej 70 roku życia [29], [53], [54].

2.5.4 Badania obrazowe

Badania obrazowe odgrywają kluczową rolę w diagnostyce PCa, umożliwiając ocenę anatomii, wielkości gruczołu krokowego oraz jego położenia względem innych struktur. Ponadto, pozwalają wykryć potencjalne zmiany patologiczne w obrębie gruczołu, ocenić stopień naciekania nowotworu na sąsiednie struktury oraz obecność powiększonych węzłów chłonnych w okolicy, co jest składową oceny zaawansowania choroby.

2.5.4.1 Ultrasonografia przezodbytnicza

Badanie ultrasonograficzne transrektalne (*transrectal ultrasonography*, TRUS) jest szeroko dostępną, bezpieczną i nieinwazyjną metodą obrazowania stercza. Pozwala na bezpośrednią wizualizację gruczołu, ocenę jego struktury i rozmiaru oraz ocenę ewentualnych zmian patologicznych. Obrazowanie TRUS jest szczególnie przydatne przy kierowaniu igły w trakcie biopsji, zarówno przezodbytnicznej, jak i przekroczonej. Niemniej jednak, czułość i swoistość TRUS w ocenie zmian nowotworowych nie jest wysoka. Prawdopodobieństwo, że zmiana widoczna w ultrasonografii okaże się być nowotworem wynosi jedynie 25-30% [61].

2.5.4.2 Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa (*computed tomography*, CT) jest przydatnym narzędziem w planowaniu leczenia PCa. Pomimo niskiej czułości w obrazowaniu zmian nowotworowych, TK jest szczególnie przydatna w określaniu zaawansowania choroby przed leczeniem chirurgicznym, dostarczając informacji o anatomii, obecności naciekania na sąsiednie struktury, a także obecności przerzutów do innych narządów i do węzłów chłonnych [62].

2.5.4.3 Wieloparametryczny rezonans magnetyczny

W ostatnich latach wieloparametryczny rezonans magnetyczny stał się coraz bardziej powszechnym narzędziem w diagnostyce PCa. Umożliwia precyzyjne zobrazowanie anatomiczne stercza i tkanek otaczających, dokładną ocenę wielkości, lokalizacji i charakterystyki zmian nowotworowych, a także wykrywanie obecności powiększonych węzłów chłonnych w miednicy [63]. MpMRI dostarcza informacji o obecności nacieku nowotworowego poza torebkę stercza (*extraprostatic extension*, EPE), naciekania pęcherzyka

nasiennego (*seminal vesicle invasion*, SVI) oraz inwazji węzłów chłonnych (*lymph node invasion*, LNI), umożliwiając dokładne planowanie leczenia chirurgicznego [64].

Obrazowanie mpMRI obejmuje obrazy anatomiczne T1-zależne i T2-zależne, obrazowanie zależne od dyfuzji cząsteczek wody w tkankach (*diffusion-weighted imaging*, DWI) i jego pochodna - mapy ADC (*apparent diffusion coefficient*, ADC) oraz ukazanie wzmocnienia po podaniu dożylnym środka kontrastowego (*dynamic contrast-enhancement*, DCE) [65].

MpMRI jest najbardziej przydatną metodą do określania lokalnego zaawansowania PCa, charakteryzującą się znacznie większą czułością i swoistością w obrazowaniu gruczołu krokowego niż inne metody obrazowania [66].

Zaobserwowano zależność między zjawiskami obserwowanymi w poszczególnych obrazach uzyskanych w przebiegu badania mpMRI stercza a prawdopodobieństwem, że uwidocznione zmiany mają charakter nowotworowy. Na tej podstawie opracowano klasyfikację PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*), w której przypisuje się punktację od 1 do 5 dla zmian uwidocznionych w obrazie mpMRI, aby określić ryzyko wystąpienia rozrostu nowotworowego w danym obszarze [67] – jak przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5 Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego w danym obszarze stercza w mpMRI w zależności od oceny w klasyfikacji PI-RADS [65]

PI-RADS	RYZYO WYSTĄPIENIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO
1	Bardzo niskie
2	Niskie
3	Umiarkowane
4	Wysokie
5	Bardzo wysokie

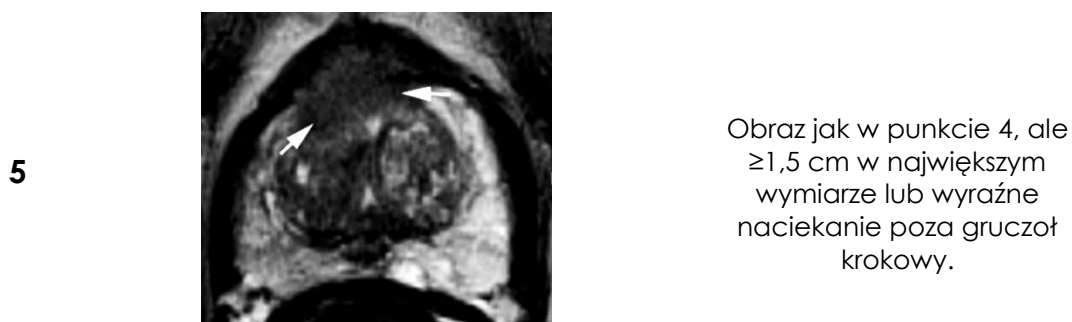
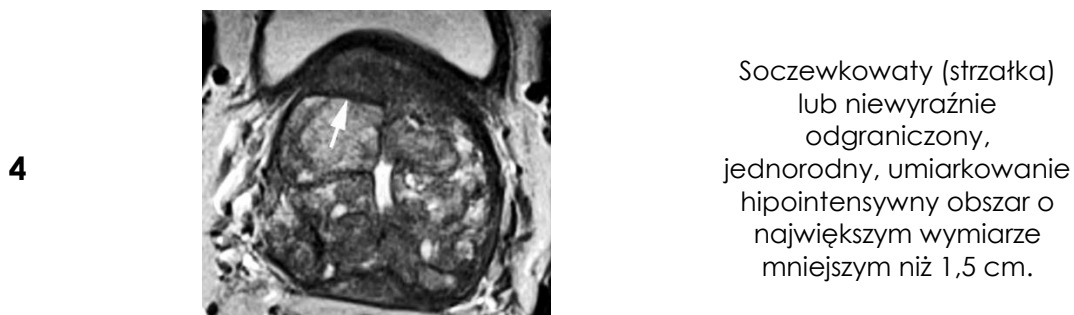
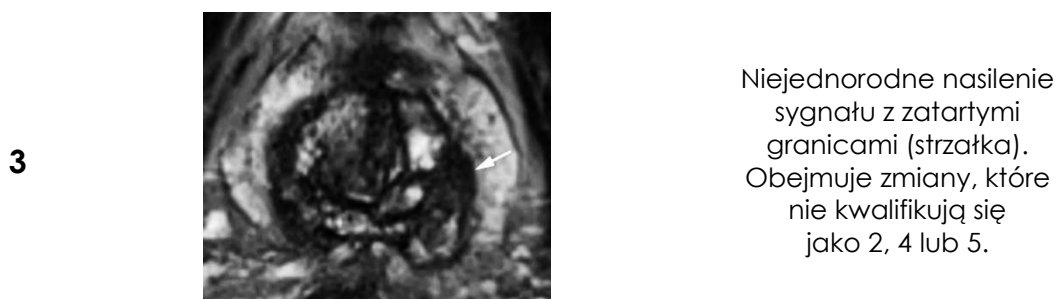
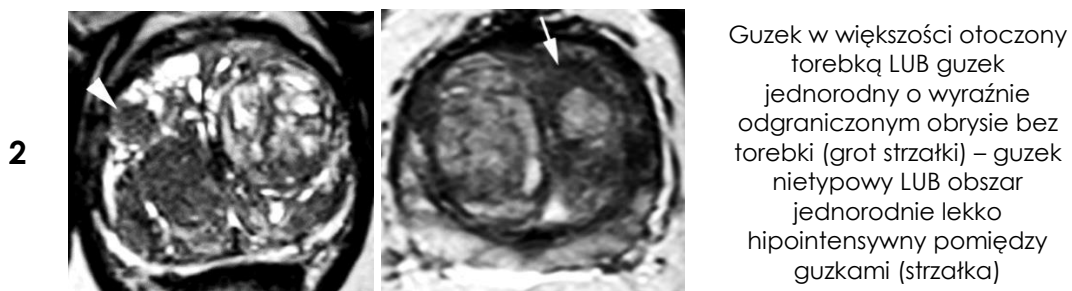
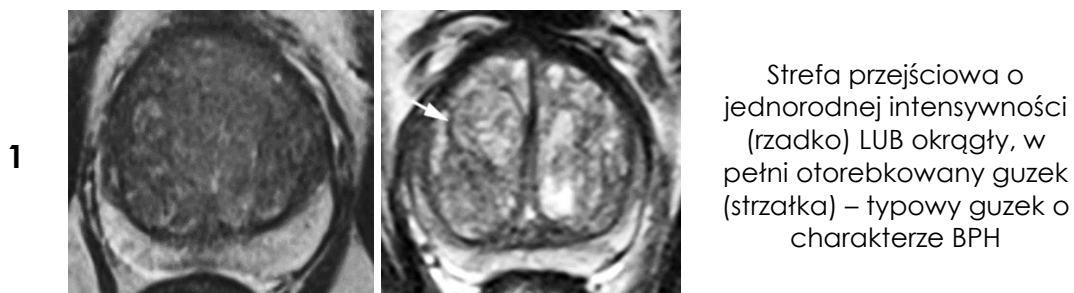
Zaszeregowanie zmiany do określonej kategorii według PI-RADS powinno opierać się wyłącznie na obrazach uzyskanych w badaniu mpMRI i nie uwzględniać innych czynników, takich jak stężenie PSA, opis badania DRE, dane kliniczne lub przebyte leczenie. Wskaźnik wykrywalności PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 dla poszczególnych ocen w klasyfikacji PI-RADS wynosi 9% (5–13%) dla ocen PI-RADS 1 i 2, 16% (7–27%) dla oceny PI-RADS 3, 59% (39–78%) dla oceny PI-RADS 4 i 85% (73–94%) dla oceny PI-RADS 5 [68].

W ocenie zmiany wykrytej w mpMRI kluczowa jest jej lokalizacja z uwzględnieniem budowy strefowej stercza, ponieważ dla strefy przejściowej dominujące są obrazy T2-zależne, a dla strefy obwodowej – obrazy DWI. Charakterystyczne dla danych ocen w klasyfikacji PI-RADS obrazy w badaniu mpMRI zostały przedstawione na *ryc. 5 i 6*. Skuteczność wykrywania ognisk PCa istotnego klinicznie w mpMRI jest wyższa w przypadku zmian położonych w strefie obwodowej w porównaniu do zmian położonych w strefie przejściowej. W kontekście rosnącej liczby wykonywanych badań mpMRI można oczekiwać uproszczenia minimalnego protokołu badania poprzez wykluczenie z niego części, która obejmuje podanie środka kontrastowego. Ta część badania odgrywa relatywnie niewielką rolę w diagnostyce PCa, a dodatkowo wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, wydłużeniem czasu trwania badania oraz zwiększeniem kosztów [69].

Według rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego pacjenci z oceną od 3 do 5 w klasyfikacji PI-RADS powinni być poddani biopsji gruczołu krokowego [29]. Podejście takie maksymalizuje szanse wykrycia PCa istotnego klinicznie u mężczyzn z widocznymi zmianami w mpMRI, jednocześnie minimalizując ryzyko związane z inwazyjną procedurą biopsji u pacjentów, u których nie wykryto podejrzanych zmian w mpMRI lub zmiany oceniono na 1 lub 2 w klasyfikacji PI-RADS [70], [71].

1			Jednorodna intensywność – prawidłowy obraz.
2			Liniowy lub klinowaty obszar hipointensywny na ADC i/lub hiperintensywny w DWI.
3			Obszar dyskretnie odmienny od tła, hipointensywny na ADC i/lub hiperintensywny w obrazie DWI; może być wyraźnie hipointensywny na ADC lub wyraźnie hiperintensywny w obrazie DWI, ale nie w obu jednocześnie.
4			Obszar o wyraźnym hipointensywnym sygnale na mapie ADC oraz wyraźnie hiperintensywnym sygnale w obrazie DWI, o największym wymiarze <1,5 cm.
5			Obraz jak w punkcie 4, ale $\geq 1,5$ cm w największym wymiarze lub wyraźne naciekanie poza gruczoł krokowy.
	DWI	mapy ADC	

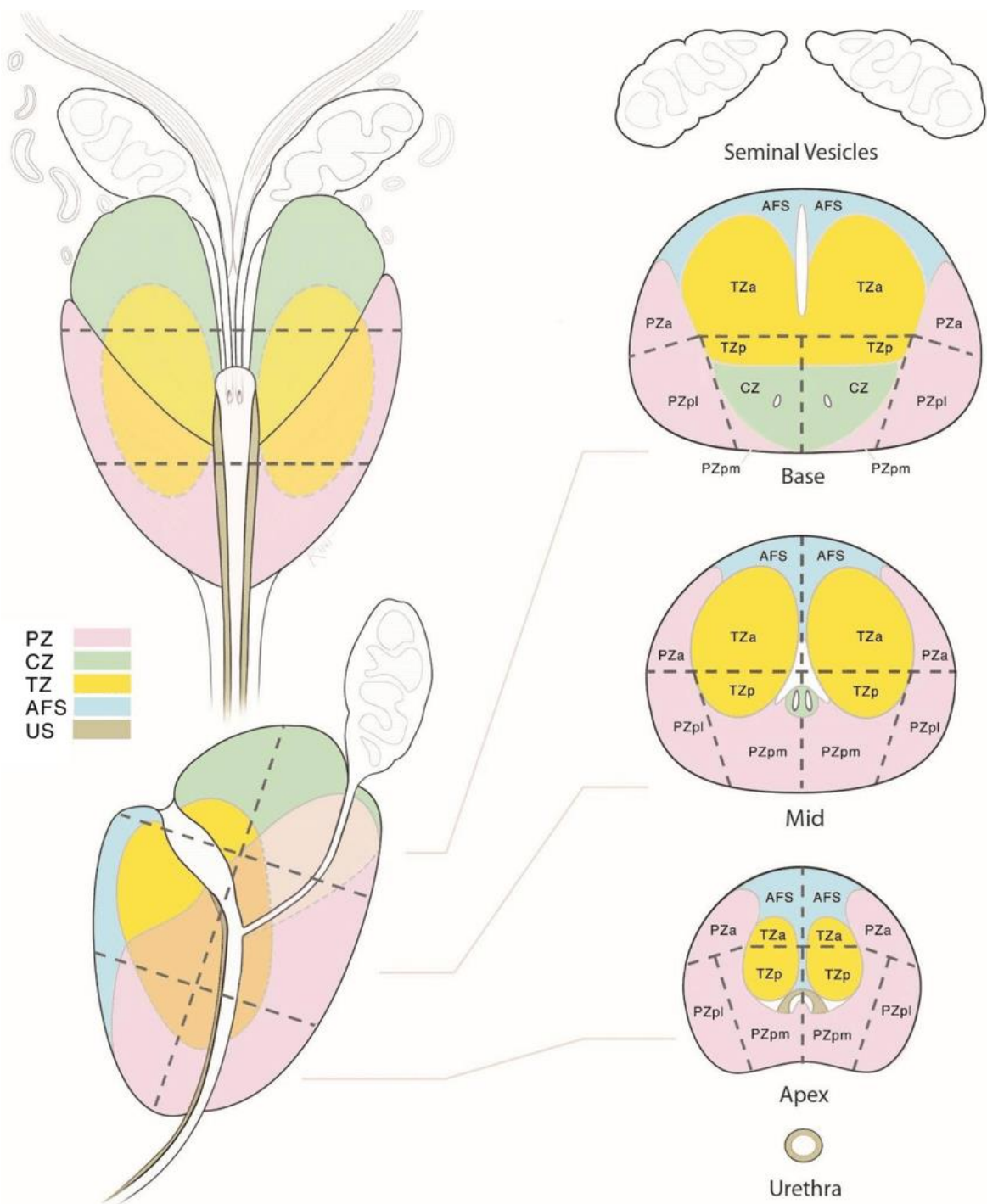
Ryc. 5 Charakterystyczny obraz zmian w strefie obwodowej stercza o różnych ocenach w klasyfikacji PI-RADS, zmodyfikowano na podstawie ACR-ESUR PI-RADS v2.1 2019 [65]



obraz T2W

Ryc. 6 Charakterystyczny obraz zmian w strefie przejściowej stercza o różnych ocenach w klasyfikacji PI-RADS, zmodyfikowano na podstawie ACR-ESUR PI-RADS v2.1 2019 [65]

Celem ujednolicenia i ujednoznaczenia lokalizacji zmian patologicznych w obrębie stercza zaleca się posługiwanie się mapą sektorową (ryc. 7). Podział gruczołu krokowego i powiązanych struktur na sektory standaryzuje raportowanie oraz umożliwia radiologom, urologom, patologom i innym specjalistom precyzyjne lokalizowanie obszarów opisanych w obrazie mpMRI. Ponieważ relacje między lokalizacją i konturem guza, a powierzchnią gruczołu krokowego oraz odległością od sąsiednich struktur, takich jak pęczki nerwowo-naczyniowe, zewnętrzny zwieracz cewki moczowej i szyja pęcherza moczowego, są istotnymi informacjami podczas przeprowadzania operacji oszczędzających tkanki okołoprostatyczne, korzystanie z mapy sektorowej może ułatwiać planowanie zakresu operacji radykalnej prostatektomii. Dodatkowo, mapa sektorowa może być cennym narzędziem wizualnym podczas rozmów z pacjentami na temat biopsji i dostępnych opcji terapeutycznych w przypadku raka stercza.



Ryc. 7 Mapa sektorowa gruczołu krokowego umożliwiającą precyzyjną lokalizację podejrzaney zmiany wykrytej i opisanej przez radiologa w obrazach mpMRI [65]

PZ – strefa obwodowa, CZ – strefa centralna, TZ – strefa przejściowa, AFS – zrąb włóknisto-mięśniowy, US – część cewkowa stercza

Porównanie opisów badań mpMRI z wynikami badania histopatologicznego materiału tkankowego pobranego podczas operacji prostatektomii radykalnej wykazuje, że mpMRI ma dobrą czułość w wykrywaniu i lokalizacji PCa o stopniu złośliwości \geq ISUP 2, zwłaszcza gdy średnica zmiany jest większa niż 10 mm [72]. Badanie mpMRI wykazuje mniejszy wskaźnik wykrywalności rozrostu nowotworowego o stopniu złośliwości ISUP 1 w porównaniu do ISUP 2 i wyższych. Identyfikuje mniej niż 30% raków ISUP 1 o objętości poniżej 0,5 ml, a więc zmniejsza ryzyko wykrycia PCa o niskim ryzyku i przez to zapobiega nadmiernemu wykrywaniu (*overdiagnosis*) i nadmiernemu leczeniu (*overtreatment*) [73].

Pomimo stosowania klasyfikacji PI-RADS, zgodność opisów badania mpMRI i powtarzalność ocen poszczególnych zmian pozostaje co najwyżej umiarkowana, co aktualnie ogranicza jego szerokie stosowanie przez niewystarczająco doświadczonych radiologów [74], [75].

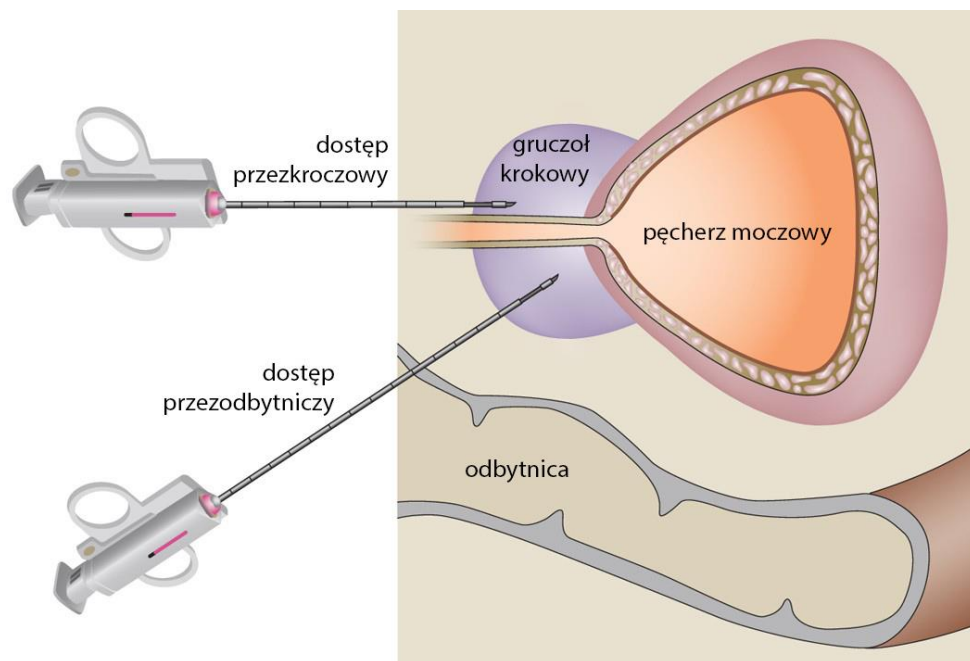
Rutynowe przeprowadzanie badań mpMRI stercza u mężczyzn, którzy nie byli wcześniej poddani biopsji prostaty, może zmniejszyć liczbę mężczyzn wymagających biopsji, która jest inwazyjną procedurą oraz zmniejszyć liczbę rozpoznań PCa o niskim ryzyku. U mężczyzn z wcześniejszymi negatywnymi wynikami biopsji, którzy pozostają w ciągłej obserwacji, mpMRI poprawia wykrywanie i lokalizację ognisk PCa średniego i wysokiego ryzyka [71].

2.6 Biopsja gruczołu krokowego

Do rozpoznania nowotworu złośliwego stercza niezbędna jest biopsja gruczołu i badanie histopatologiczne pobranych wycinków. Idealny test służący do rozpoznawania PCa powinien cechować się minimalną inwazyjnością oraz minimalnym ryzykiem wystąpienia skutków niepożądanych. Powinien identyfikować jak najwyższy odsetek mężczyzn, którzy mogliby skorzystać z wdrożonego leczenia i minimalizować wykrywanie raka stercza niskiego ryzyka.

W nowoczesnym torze diagnostycznym PCa, oprócz badania DRE i oznaczeń stężenia PSA w surowicy krwi, zaleca się także wykonanie badania mpMRI przed pierwszą biopsją [29]. Włączenie mpMRI do protokołu biopsji i pobieranie wycinków w sposób celowany pozwala na zmniejszenie liczby mężczyzn poddawanych biopsji, jednocześnie umożliwiając wykrycie większej liczby raków średniego i wysokiego ryzyka oraz mniejszej liczby raków niskiego ryzyka [38], [76]. Wykazano, że mężczyźni, u których nie uwidoczniono zmian w obrazowaniu mpMRI mają niskie ryzyko wystąpienia PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 [77].

Metody biopsji stercza można podzielić ze względu na dostęp anatomiczny na przezodbytnicze oraz przekroczone (*ryc. 8*). Dostęp przekroczone wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem powikłań infekcyjnych i krwotocznych, lepszą dostępnością do zmian położonych w części przedniej gruczołu krokowego, a także lepszą wykrywalnością rozrostu nowotworowego, jednak procedura ta jest bardziej bolesna [78]–[80]. Z tego powodu, zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego dostęp przekroczone powinien być preferowany [29]. Ze względu na technikę biopsje dzieli się na systematyczne oraz celowane na zmiany uwidocznione w mpMRI.



Ryc. 8 Biopsja z dostępu przezkroczeniowego i przezodbytniczego.
Zmodyfikowano według D. Chang [81].

2.6.1 Rys historyczny

Pierwszą biopsję gruczołu krokowego z dostępu otwartego, poprzez nacięcie skóry krocza wykonano i opisano w 1926 roku. Kilka lat później opracowano metodę biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej stercza. Początkowo biopsję taką wykonywano pod kontrolą palca w odbytnicy. W latach osiemdziesiątych dwudziestego wieku nastąpił przełom w diagnostyce PCa dzięki wprowadzeniu urządzenia zwanego pistoletem biopsyjnym (*biopsy gun*). Wycinki tkankowe uzyskuje się poprzez uwolnienie mechanizmu sprężynowego, który powoduje gwałtowne wysunięcie wewnętrznego sztyletu igły i następowe nasunięcie na nią tnącej pochewki. Wraz z rozwojem metod obrazowania i szerokim dostępem do ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS) pojawiła się możliwość precyzyjniejszego pobierania wycinków tkankowych z poszczególnych stref gruczołu krokowego prowadząc do ustalenia nowego standardu biopsji, czyli biopsji systematycznej (*sextant, random biopsy*) [82].

2.6.2 Biopsja systematyczna

Najpowszechniej stosowaną metodą biopsji gruczołu krokowego w dzisiejszych czasach jest biopsja systematyczna wykonywana pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej (*transrectal ultrasound guided biopsy*, TRUS-Bx). Polega na pobraniu 8-12 wycinków z gruczołu krokowego z miejsc typowych dla występowania rozrostu nowotworowego. W wielu przypadkach brak precyzji pobierania wycinków, szczególnie przy utrzymującym się podejrzeniu klinicznym raka prostaty, prowadzi do konieczności powtarzania inwazyjnej procedury [83].

2.6.3 Biopsja fuzyjna

Dzięki dalszemu rozwojowi metod obrazowania stercza i powszechniejszego dostępu do rezonansu magnetycznego w ostatnich kilku latach rozwinęła się metoda biopsji fuzyjnej. Zastosowanie ścieżki diagnostycznej obejmującej obrazowanie mpMRI przed biopsją oraz pobieranie wycinków w sposób celowany na zmiany widoczne w mpMRI jest postępowaniem skuteczniejszym niż sama biopsja systematyczna [39], [42], [84].

Podczas biopsji celowanej wycinki pobierane są z obszarów podejrzanych o rozrost nowotworowy, wykrytych w obrazie mpMRI i opisanych przez radiologa w klasyfikacji PI-RADS. Wyróżnia się trzy rodzaje biopsji celowanej [85]–[88]:

- A. Biopsja kognitywna – po zapoznaniu się z obrazem mpMRI i opisem radiologicznym operator zapamiętuje lokalizację podejrzanej zmiany i wykonując biopsję pod kontrolą USG stara się pobrać wycinki z danego obszaru.
- B. Biopsja pod kontrolą rezonansu magnetycznego bezpośrednio (*in bore*) – polega na pobieraniu wycinków tkankowych w trakcie badania, celując igłą biopsyjną w zmiany uwidaczniane na bieżąco w obrazie rezonansu.

- C. Biopsja fuzyjna – wykonywana jest przy użyciu odpowiedniego oprogramowania pozwalającego na fuzję obrazów, czyli nałożenie wcześniej przygotowanego obrazu mpMRI z zaznaczonymi zmianami, na bieżący obraz w przezodbytniczej ultrasonografii. Oznaczone podejrzane zmiany są bezpośrednio uwidaczniane i na ich obszar urolog nakierowuje igłę biopsyjną pobierając wycinki.

Biopsja fuzyjna pozwala na dokładną lokalizację zmian wykrytych w mpMRI i precyzyjne nakładanie zaznaczonych obszarów na obraz USG. Umożliwia to pobieranie wycinków w sposób celowany z dużą precyzją, a podejście takie ma przewagę nad biopsją kognitywną [89], [90]. Zastosowanie biopsji fuzyjnej może zmniejszyć liczbę mężczyzn poddawanych biopsji, jednocześnie wykrywając większą ilość PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 [38], [91]. Biopsja z fuzją mpMRI i USG potencjalnie charakteryzuje się większą powtarzalnością i jest mniej zależna od operatora w porównaniu do biopsji kognitywnej, a także zapewnia informację zwrotną w czasie rzeczywistym dotyczącą faktycznego położenia igły biopsyjnej podczas pobierania materiału z oznaczonej zmiany [92]. Biopsja zmian widocznych w mpMRI bezpośrednio (*in bore*) charakteryzuje się największą skutecznością, sięgającą nawet 80 %, jednak jest to metoda wielce czaso- i kosztochłonna, przez co nie może być stosowana rutynowo [93].

2.6.4 Ograniczenia biopsji stercza

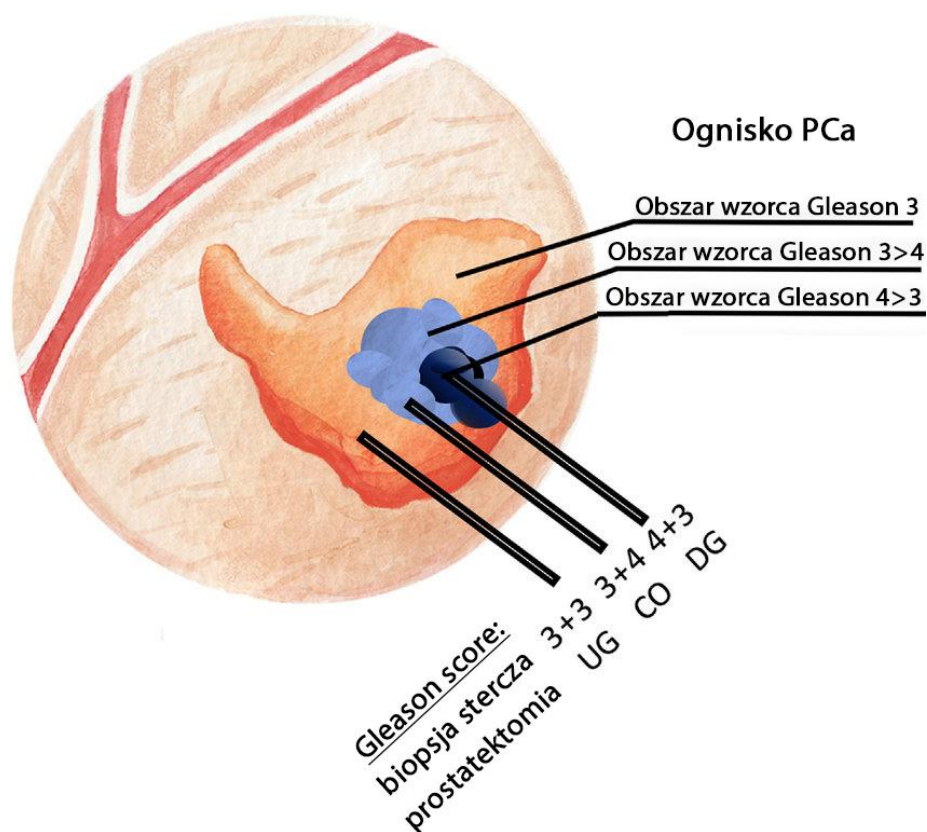
Niedoszacowanie stopnia złośliwości PCa w biopsji jest istotnym problemem klinicznym, ponieważ może prowadzić do wyboru niewłaściwej strategii terapeutycznej. Chociaż histopatologiczna ocena wycinków tkankowych stercza jest kluczowa dla ustalenia stopnia złośliwości PCa, technika pobrania wycinków tkankowych może wpływać na jej dokładność. Utkanie komórek nowotworowych w obrębie wycinka tkankowego pobranego podczas biopsji może nie reprezentować całościowej charakterystyki onkologicznej guza.

Może się okazać, że wycinek tkankowy dający w wyniku histopatologicznym rozrost nowotworowy o niskim stopniu złośliwości został pobrany tuż obok lub z obrzeża zmiany nowotworowej o wyższym stopniu złośliwości (ryc. 9). Innym problemem w definiowaniu nieistotnego klinicznie raka jest fakt, że PCa o stopniu złośliwości ISUP 1 może z czasem przejść do wyższych stopni, stając się klinicznie istotny w późniejszym czasie [69]. Niedoszacowanie stopnia złośliwości PCa może także wynikać z uzyskania fałszywie ujemnego wyniku z biopsji z powodu niewystarczającej liczby pobranych wycinków. Może to wystąpić u 30-80% pacjentów z istotnym klinicznie PCa [42], [94]. Strategia pobierania 3-5 wycinków z każdej zmiany oznaczonej w obrazie mpMRI ma na celu zminimalizowanie błędu interpretacji stopnia złośliwości ogniska raka stercza i zmniejszenia zmienności skuteczności między operatorami przy wykonywaniu biopsji z fuzją mpMRI i USG [95], [96].

W przypadku, gdy materiał z prostatektomii określa wyższy stopień złośliwości niż ten z wycinków z biopsji stercza, stwierdza się, że doszło do *upgradingu*, czyli zwiększenia stopnia złośliwości w materiale z prostatektomii radykalnej w porównaniu do materiału tkankowego pobranego podczas biopsji. Podobnie, jeśli w materiale z prostatektomii radykalnej stwierdzono niższy stopień złośliwości niż w przypadku biopsji, stwierdza się *downgrading*.

Niedoszacowanie stopnia złośliwości PCa podczas biopsji wiąże się z częstszym występowaniem dodatnich marginesów chirurgicznych oraz wznowy biochemicznej po prostatektomii radykalnej [97]. Z tego też powodu pojawia się zagrożenie, że część pacjentów będących w aktywnej obserwacji z powodu obecności PCa ISUP 1 potwierdzonego w biopsji, może być w rzeczywistości zagrożonych większym ryzykiem progresji choroby. Z drugiej strony, jeśli stopień złośliwości raka stercza w rzeczywistości okazuje się być niższy w porównaniu do wyników biopsji (*downgrading*), może to prowadzić do sytuacji, w której pacjent zostanie poddany zbyt agresywnemu leczeniu z narażeniem na potencjalne komplikacje oraz działania niepożądane terapii [98].

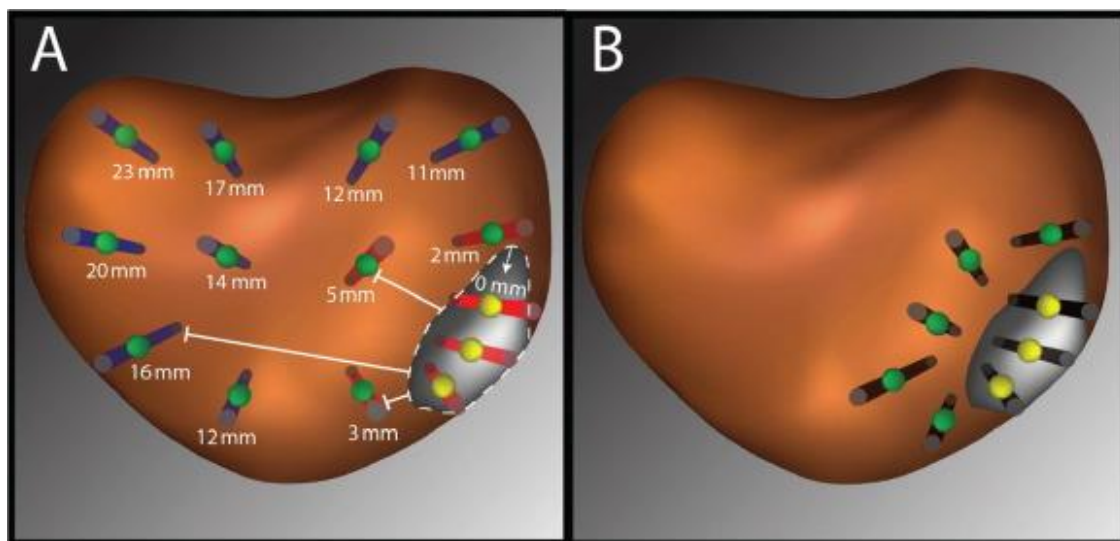
Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego podczas procedury biopsji fuzyjnej gruczołu krokowego oprócz wycinków celowanych pobierać należy także wycinki mappingowe (pobierane w sposób systematyczny spoza miejsc ocenionych w badaniu mpMRI) – w literaturze procedura taka nosi nazwę biopsji fuzyjnej łączonej (*combined fusion biopsy – ComBx*) [29], [40].



Ryc. 9 Problem zgodności stopni złośliwości PCa między wycinkami tkankowymi pobranymi w biopsji stercza a tkanką pobraną w całości po zabiegu prostatektomii radykalnej.
 Zmodyfikowano według S. Goel [99].

UG – upgrading, niedoszacowanie stopnia złośliwości PCa w biopsji
 CO – concordance, czyli zgodność stopni złośliwości
 DG – downgrading, zawyżenie stopnia złośliwości

W celu zmniejszenia liczby wymaganych wkłuc potrzebnych do dokładnej oceny stopnia złośliwości PCa, sugeruje się podejście, w którym pobiera się ograniczoną liczbę dodatkowych wycinków z obszaru penumbry o promieniu 10 mm wokół ogniska uwidocznionego w badaniu mpMRI, obok wycinków celowanych, z pominięciem dodatkowych wycinków mappingowych (ryc. 10). Takie podejście może być równie skuteczne w ocenie stopnia złośliwości PCa, jednocześnie redukując ryzyko niedoszacowania stopnia złośliwości PCa oraz zmniejszając dyskomfort pacjenta związany z inwazyjną procedurą [100].



Ryc. 10 A – biopsja fuzyjna łączona, czyli wycinki pobrane w sposób celowany ze zmiany widocznej w mpMRI (wycinki oznaczone na żółto) oraz równomiernie pobrane wycinki mappingowe (oznaczone na zielono), B – biopsja celowana z pobraniem dodatkowych wycinków z obszaru penumbry [100].

2.7 Leczenie raka gruczołu krokowego

W przypadku wykrycia rozrostu nowotworowego w wycinkach pobranych w biopsji stercza, pacjent jest kierowany na dalsze radykalne leczenie onkologiczne, takie jak radioterapia lub zabieg prostatektomii radykalnej. Alternatywnie, w niektórych przypadkach pacjent może być poddany aktywnej obserwacji (*active surveillance*, AS) [29], [71], [101]. W przypadku obecności PCa niskiego ryzyka przez wiele lat może nie dochodzić do postępu choroby czy wzrostu ryzyka wystąpienia przerzutów odległych. AS polega na regularnym monitorowaniu stanu onkologicznego poprzez okresowe powtarzanie oznaczeń stężenia PSA, powtarzanie badań obrazowych i procedur biopsji w celu wykrycia ewentualnego postępu choroby [29]. Takie podejście pozwala na bezpieczne odroczenie aktywnego leczenia i uniknięcie skutków niepożądanych związanych z postępowaniem radykalnym.

W przypadku choroby ograniczonej do narządu, aby uzyskać jakiegokolwiek korzyści z aktywnego leczenia, wydaje się konieczne, aby czas przewidywanego przeżycia pacjenta (*life expectancy*) był powyżej 10 lat [102]. Leczenie radykalne przynosi przede wszystkim korzyści pacjentom z PCa o średnim lub wysokim ryzyku oraz długim oczekiwanym przeżyciu.

3 CELE PRACY

- 1) Ocena skuteczności metody biopsji fuzyjnej w wykrywaniu raka gruczołu krokowego w materiale własnym.
- 2) Porównanie skuteczności metod biopsji fuzyjnej łączonej i biopsji systematycznej w wykrywaniu raka gruczołu krokowego.
- 3) Ocena zgodności wyników badań histopatologicznych materiału pobranego w czasie biopsji z wynikami badań histopatologicznych preparatów uzyskanych po prostatektomii radykalnej w zależności od zastosowanej metody biopsji.

4 MATERIAŁ I METODY

4.1 Grupa badana

Badany materiał stanowiła kliniczna grupa 500 kolejnych mężczyzn w wieku od 46 do 79 lat (średnia wieku 65 lat), poddanych biopsji gruczołu krokowego w Oddziale Urologii Onkologicznej i Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku w latach 2017-2022. U 250 z nich przeprowadzono biopsję systematyczną z dostępu przezodbytniczego (TRUS-Bx), u kolejnych 250 przeprowadzono biopsję fuzyjną łączoną z dostępu przezkroczowego (ComBx). Z grupy badanej wyodrębniono mężczyzn z dodatnim wynikiem biopsji, których zakwalifikowano do leczenia operacyjnego (radykalna prostatektomia przeprowadzona w tym samym ośrodku) i podzielono na dwie kohorty - pacjentów, u których wykryto PCa przy użyciu biopsji TRUS-Bx oraz ComBx – jak przedstawiono na *ryc. 11*.

Biopsję fuzyjną łączoną wykonano tylko u pacjentów, u których opis badania mpMRI wskazywał na obecność zmian ocenionych w klasyfikacji PI-RADS jako 3, 4 lub 5. Jeśli nie stwierdzono podejrzanych obszarów lub ocena w klasyfikacji PI-RADS wynosiła 1 lub 2, pacjenta nie zakwalifikowano do biopsji gruczołu krokowego.

Z analizy wyłączono pacjentów z wyjściowym PSA>50, zaawansowaną chorobą nowotworową w momencie rozpoznania oraz pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej w przypadku, gdy biopsja wykonana została w innym ośrodku.

Dane kliniczne mężczyzn poddanych analizie obejmowały stężenie PSA, objętość gruczołu krokowego i wnioski z badania DRE. Odnotowano także czy pacjent wcześniej miał wykonywane biopsje. Wyniki histopatologiczne biopsji gruczołu krokowego i prostatektomii zostały przedstawione w postaci stopni złośliwości zgodnie z klasyfikacją Gleason Grade Group / ISUP. Na potrzeby niniejszej pracy przyjęto definicję raka nieistotnego klinicznie jako

raka o niskim ryzyku, a definicję raka istotnego klinicznie jako raka o średnim i wysokim ryzyku według podziału grup ryzyka wznowy biochemicznej EAU [29] – jak przedstawiono w tabeli 3.

Na przeprowadzenie tematu badawczego rozprawy na stopień doktora nauk medycznych uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o numerze APK.002.439.2022 z dnia 15.12.2022.



Ryc. 11 Grupa badana

4.2 *Protokół biopsji*

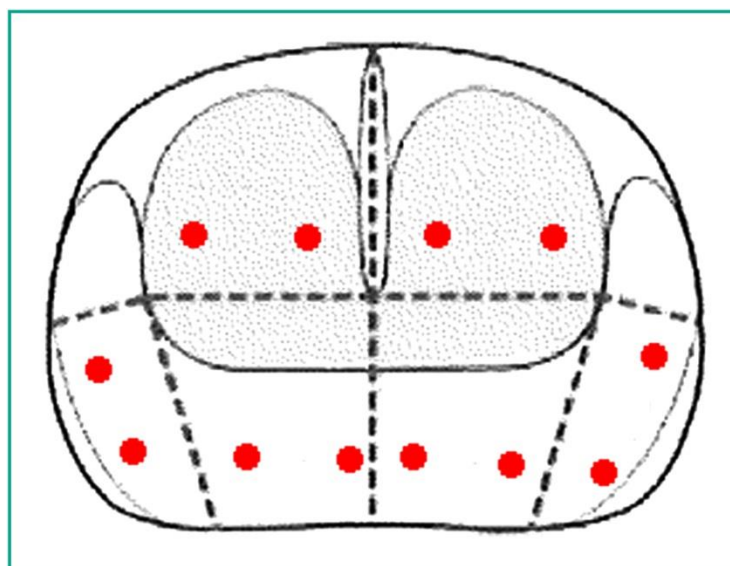
Grupę badaną podzielono ze względu na metodę przeprowadzonej biopsji gruczołu krokowego. W grupie TRUS-Bx wykonano biopsję systematyczną, która polegała na pobraniu 12 wycinków tkankowych z dostępu przezodbytniczego. Natomiast w grupie ComBx przeprowadzono biopsje fuzyjne łączone, czyli kombinację wycinków celowanych i mappingowych. Wycinki celowane pobierano z każdego obszaru podejrzanego o rozrost nowotworowy w badaniu mpMRI ocenionego w klasyfikacji PI-RADS jako PI-RADS ≥ 3 . Z każdego z tych obszarów pobrano od 2 do 4 wycinków. Dodatkowo po pobraniu wycinków celowanych, pobrano od 8 do 12 wycinków mappingowych (*ryc.12*). Wycinki tkankowe pobierano przy pomocy pistoletu biopsyjnego (*ryc. 13 i 14*).

Metodę biopsji fuzyjnej wprowadzono w Oddziale Urologii Onkologicznej i Ogólnej w kwietniu 2021 – od tego momentu w naszym ośrodku niemal wszystkie biopsje wykonywane są przy użyciu aparatu KOELIS Trinity® (*ryc.15*). Aparat ten, dzięki zaawansowanemu oprogramowaniu umożliwia elastyczną fuzję obrazu z badania mpMRI i wykonywanego na bieżąco USG pozwalając na precyzyjne określenie lokalizacji opisywanych w badaniu mpMRI zmian oraz pobieranie wycinków tkankowych z tych zmian w sposób celowany (*ryc.16*). Przed kwietniem 2021 wszystkie biopsje wykonywano w sposób systematyczny z dostępu przezodbytniczego pod kontrolą TRUS.

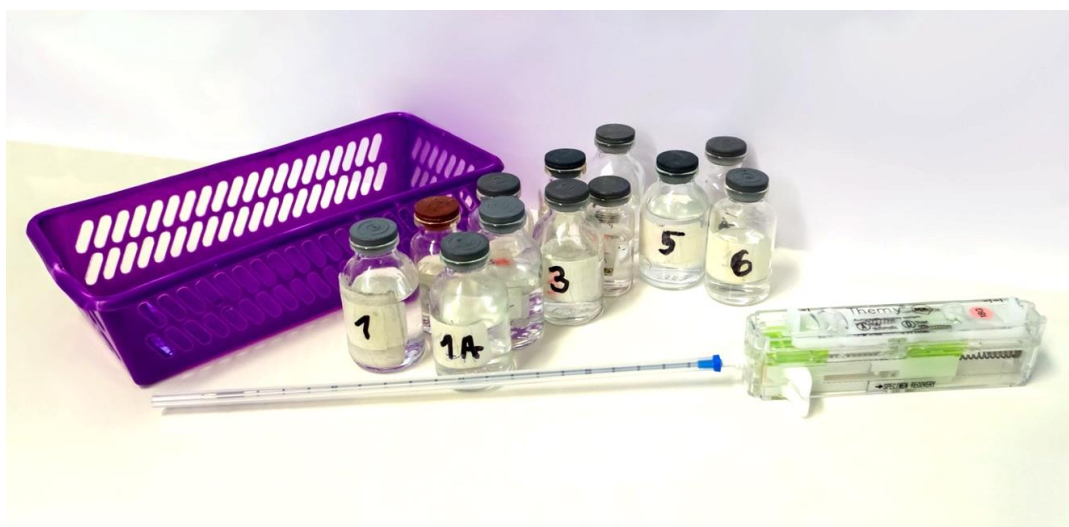
Analizowane biopsje przezodbytnicze były wykonywane przez różnych operatorów, biopsje fuzyjne zostały wykonane przez jednego operatora. Badania mpMRI pochodziły z różnych ośrodków, jednak przed każdą biopsją fuzyjną obrazy mpMRI zostały zweryfikowane i ponownie przeanalizowane przez zespół składający się z doświadczonego radiologa oraz urologa wykonującego biopsje.

W grupie TRUS-Bx decyzja o przeprowadzeniu biopsji nie zależała od badań obrazowych. W grupie ComBx decyzja o kwalifikacji do biopsji opierała się w pełni o otrzymane badania obrazowe. W przypadku nieobecności zmian podejrzanych oraz przy obecności zmian PI-RADS 1 lub 2 w opisie radiologicznym nie zakwalifikowano pacjenta do przeprowadzenia biopsji. W przypadku obecności zmian PI-RADS 3, PI-RADS 4 lub PI-RADS 5 w opisie radiologicznym, zakwalifikowano pacjenta do wykonania biopsji fuzyjnej.

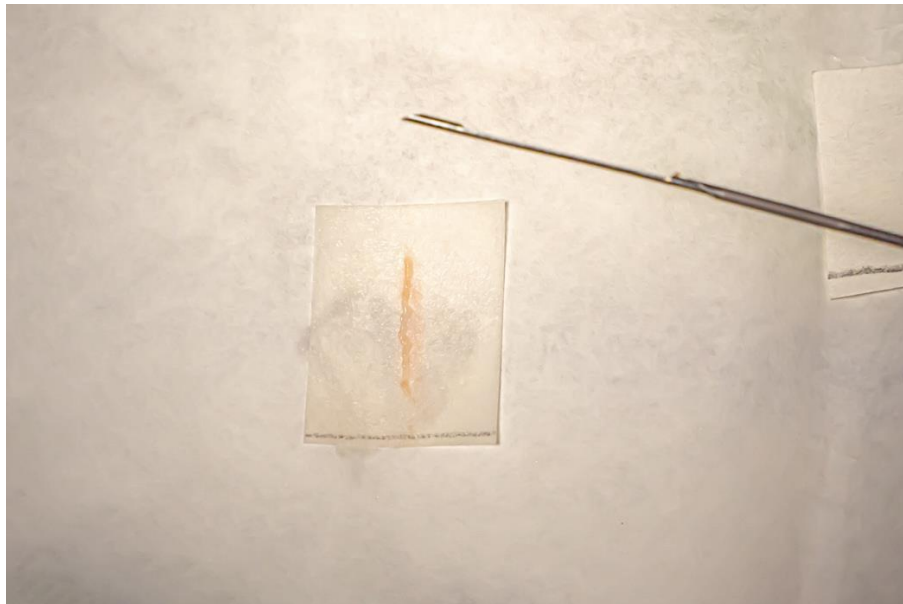
Uzyskany podczas biopsji stercza materiał utrwalano w 10% buforowanej formalinie i przekazywano do Pracowni Diagnostyki Histopatologicznej i Cytologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku. Bioptyaty zostały ocenione i przypisane do odpowiedniego stopnia złośliwości Gleason Grade Group / ISUP przez jednego patomorfologa.



Ryc. 12 Schemat gruczołu krokowego ukazujący typową lokalizację wycinków systematycznych (mappingowych) - 8 wycinków ze strefy obwodowej, 4 wycinki ze strefy przejściowej stercza [103]



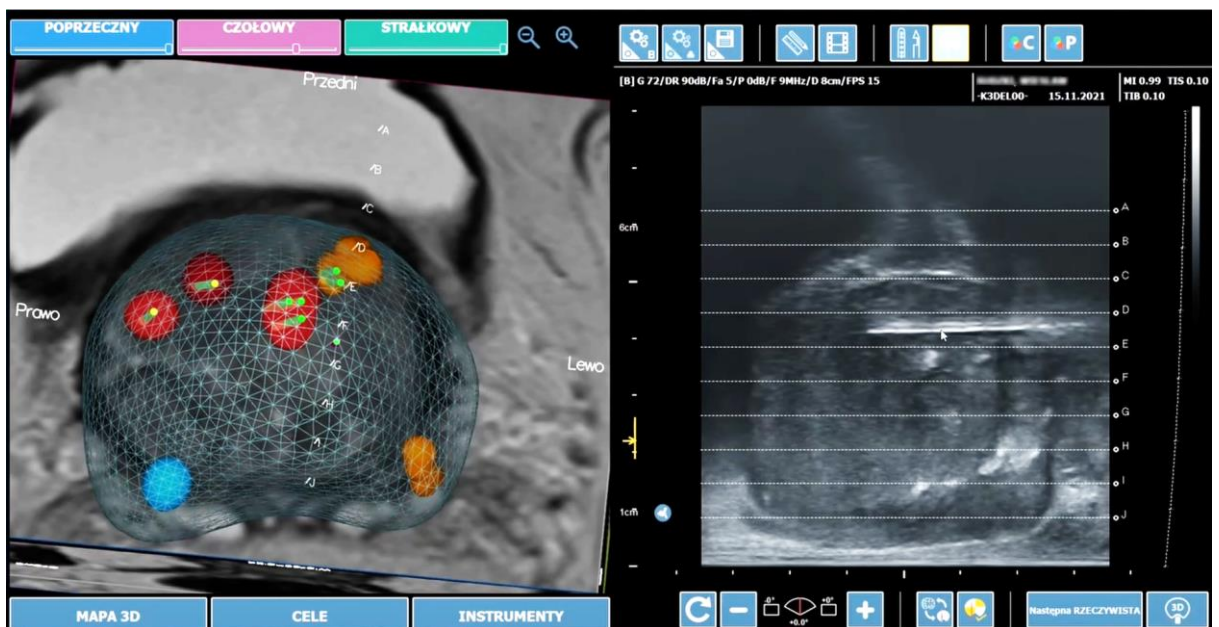
Ryc. 13 Pistolet biopsyjny (biopsy gun) oraz pojemniki wypełnione formaliną, w których transportowane są pobrane wycinki tkankowe (materiał własny)



Ryc. 14 Pobrany wycinek tkankowy gruczołu krokowego, który następnie zostaje umieszczony w roztworze formaliny i przekazany do badania histopatologicznego (materiał własny)



Ryc. 15 Aparat do biopsji fuzyjnej przekrojowej Koelis Trinity®



Ryc. 16 Pobieranie wycinka tkankowego podczas biopsji fuzyjnej – po stronie lewej widoczny jest model 3D gruczołu krokowego z zaznaczonymi zmianami uwidocznionymi w mpMRI (kolor czerwony, pomarańczowy i niebieski) oraz z zaznaczonym umiejscowieniem już pobranych wycinków (kolor zielony); widać także położenie prowadnicy (punkty od A do J), które odpowiadają aktualnemu położeniu sondy TRUS i wprowadzonej igły biopsyjnej – po stronie prawej (materiał własny)

4.3 Analiza statystyczna

Dane przedstawiono jako wartości liczbowe, wartości średnie z odchyleniem standardowym (SD) oraz procentowe. Do porównania rozkładów zmiennych ciągłych zastosowano test T-studenta oraz test U Manna-Whitneya. Do porównania danych skategoryzowanych wykorzystano test chi-kwadrat Pearsona dla grup niezależnych, a następnie w przypadku wykazania istotnych różnic, dodatkowy test post-hoc porównań wielokrotnych.

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy pomocy oprogramowania GraphPad Prism 9 (San Diego, CA, USA). Dla przeprowadzonych analiz statystycznych przyjęto poziom istotności *p-value* poniżej 0,05.

5 WYNIKI

Przeprowadzono analizę statystyczną danych klinicznych oraz wyników histopatologicznych 250 kolejnych mężczyzn poddanych biopsji gruczołu krokowego przezodbytnicznej systematycznej (TRUS-Bx) oraz 250 mężczyzn poddanych badaniu mpMRI z następującą po nim biopsją fuzyjną przekroczoową (ComBx) w Oddziale Urologii Onkologicznej i Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku w latach 2017-2022.

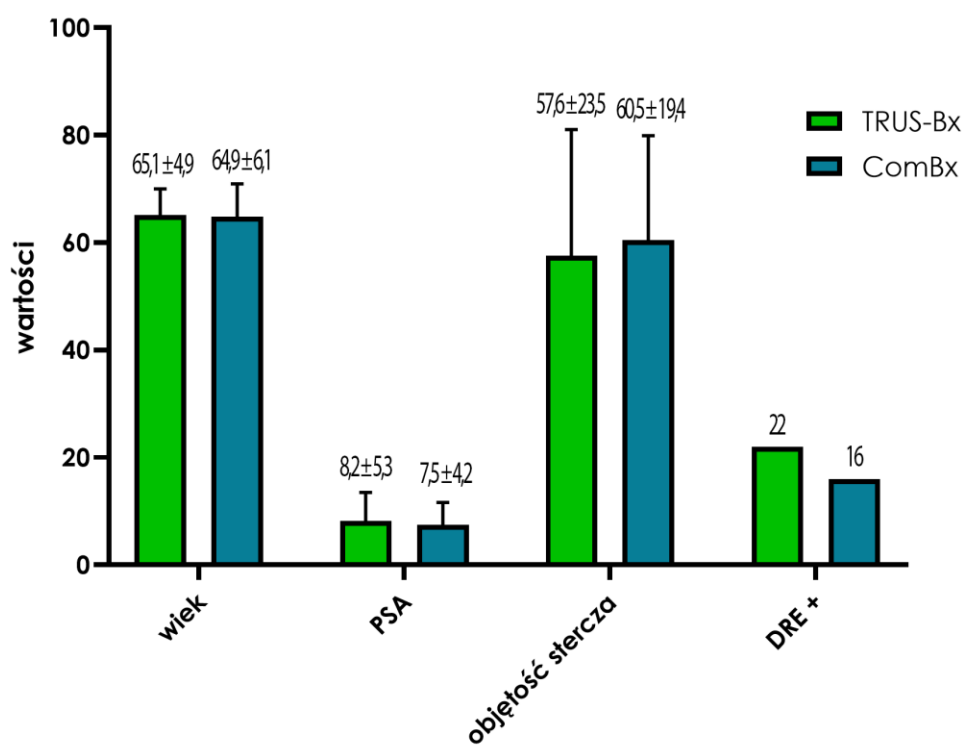
W grupie TRUS-Bx wiek pacjentów objętych badaniem mieścił się w zakresie od 49 do 79 lat, średnio 65,1 lat. Stężenie PSA mieściło się w zakresie od 1,8 do 45,2 ng/ml, średnio 8,2 ng/ml. Objętość stercza mieściła się w zakresie od 32 do 160 cm³, średnio 57,6 cm³. Nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym stercza stwierdzono w 22 przypadkach.

W grupie ComBx wiek pacjentów objętych badaniem mieścił się w zakresie od 46 do 76 lat, średnio 64,9 lat. Stężenie PSA mieściło się w zakresie od 0,8 do 32,4 ng/ml, średnio 7,5 ng/ml. Objętość stercza mieściła się w zakresie od 27 do 154 cm³, średnio 60,5 cm³. Nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym stercza stwierdzono w 16 przypadkach.

Charakterystyka kliniczna i statystyka opisowa obu grup została przedstawiona w tabeli 6 i na *ryc. 17*. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami TRUS-Bx a ComBx pod względem wieku, stężenia PSA przed biopsją, objętości stercza oraz wniosków z badania DRE.

Tabela 6 Charakterystyka kliniczna grup TRUS-Bx i ComBx – statystyka opisowa

parametry	TRUS-Bx (n=250)	ComBx (n=250)	p-value
wiek (średnia ± SD)	49-79 lat (65,1 ± 4,9)	46-76 lat (64,9 ± 6,1)	0,571
PSA (średnia ± SD)	1,8-45,2 ng/ml (8,2 ± 5,3)	0,79-32,42 ng/ml (7,5 ± 4,2)	0,137
objętość stercza (średnia ± SD)	32-160 cc (57,6 ± 23,5)	27-154 cc (60,5 ± 19,4)	0,135
zmiana wyczuwalna w badaniu palpacyjnym (%)	22 (9%)	16 (6%)	0,311



Ryc. 17 Charakterystyka kliniczna grup TRUS-Bx i ComBx

Porównano grupy ComBx oraz TRUS-Bx pod kątem skuteczności wykrywania rozrostu nowotworowego z uwzględnieniem raka stercza ogółem oraz istotnego klinicznie PCa (o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2).

Wśród 250 mężczyzn poddanych biopsji fuzyjnej łączonej utkanie nowotworu złośliwego w pobranych wycinkach potwierdzono w 152 przypadkach (61%).

Wśród 250 mężczyzn poddanych biopsji systematycznej utkanie nowotworu złośliwego w pobranych wycinkach potwierdzono w 113 przypadkach (45%).

Wykazano istotną statystycznie różnicę między wskaźnikiem wykrywalności raka stercza (PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 1) w grupie ComBx w porównaniu do grupy TRUS-Bx (61% vs. 45%, $p < 0,001$).

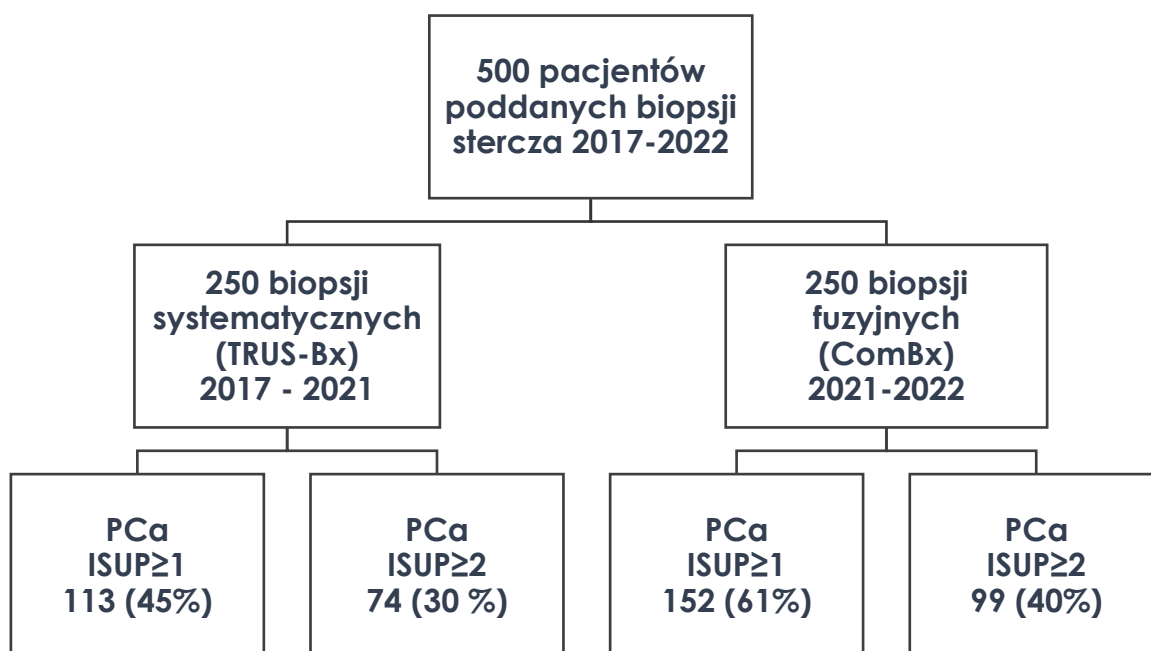
Wśród 250 mężczyzn poddanych biopsji fuzyjnej łączonej, potwierdzono PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 w 99 przypadkach (40%).

Wśród 250 mężczyzn poddanych biopsji systematycznej, potwierdzono PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 w 74 przypadkach (30%).

Wykazano istotną statystycznie różnicę między wskaźnikiem wykrywalności raka stercza (PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2) w grupie ComBx w porównaniu do grupy TRUS-Bx (40% vs. 30%, $p = 0,019$) – wyniki przedstawiono w tabeli 7 oraz na ryc.18, 19 i 20.

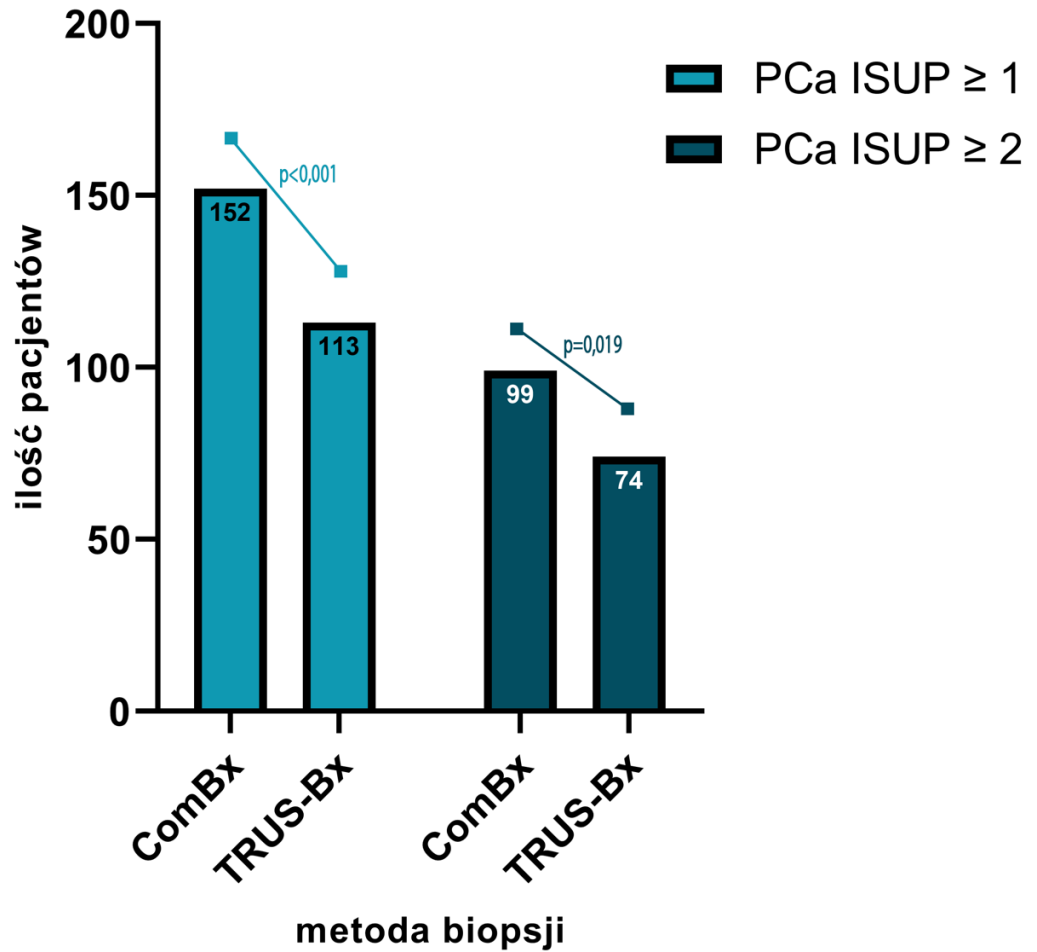
Tabela 7 Wykrywalność PCa w zależności od użytej metody biopsji stercza

	ComBx (n=250)	TRUS-Bx (n=250)	<i>p-value</i>
PCa ISUP \geq 1	152 (61%)	113 (45%)	p<0,001
PCa ISUP \geq 2	99 (40%)	74 (30%)	p=0,019



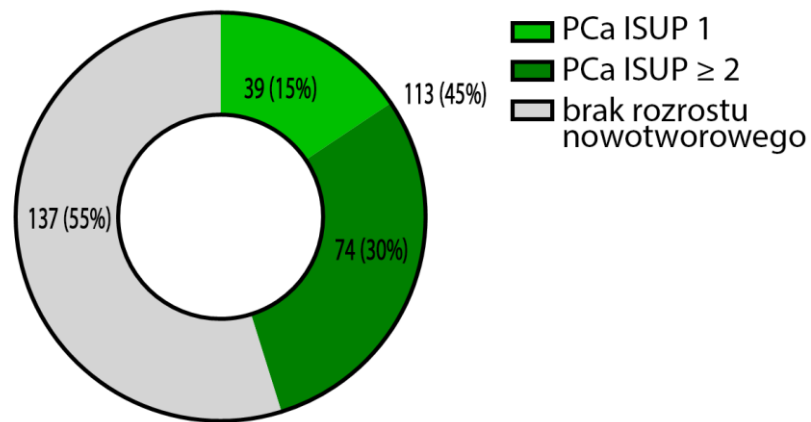
Ryc. 18 Wykrywalność PCa w badanej populacji

wykrywalność PCa w zależności od metody biopsji



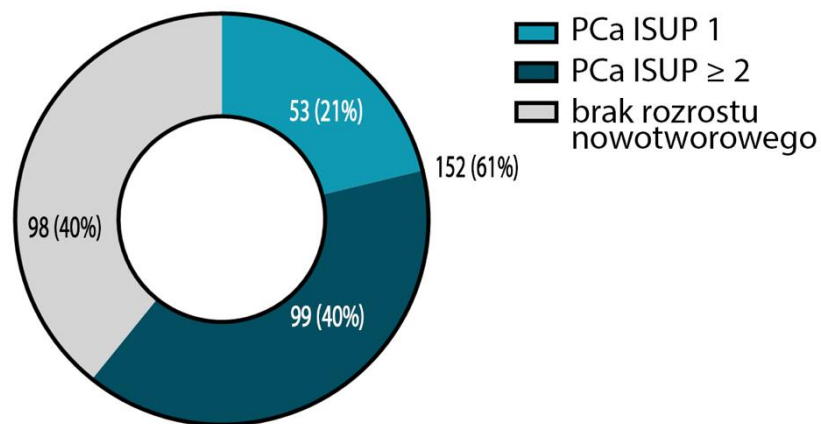
Ryc. 19 Porównanie skuteczności wykrywania PCa w zależności od metody biopsji stercza, z wyróżnieniem raka stercza istotnego klinicznie (PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2).

TRUS-Bx



250 biopsji systematycznych

ComBx



250 biopsji fuzyjnych

Ryc. 20 Rozkład wyników histopatologicznych potwierdzających obecność PCa w zależności od użytej metody biopsji z wyróżnieniem raka o stopniu złośliwości ISUP 1 oraz ISUP 2 lub wyższym

W grupie ComBx przeprowadzono porównanie skuteczności wykrywania PCa w wycinkach celowanych i w wycinkach mappingowych. Celem tego porównania jest ocena skuteczności wykrywania PCa w obu rodzajach wycinków pobieranych podczas biopsji fuzyjnej łączonej oraz ustalenie, czy można bezpiecznie zrezygnować z pobierania wycinków mappingowych na rzecz samych wycinków celowanych podczas biopsji fuzyjnej. Wyniki przedstawiono na *ryc. 21* i w tabeli 8.

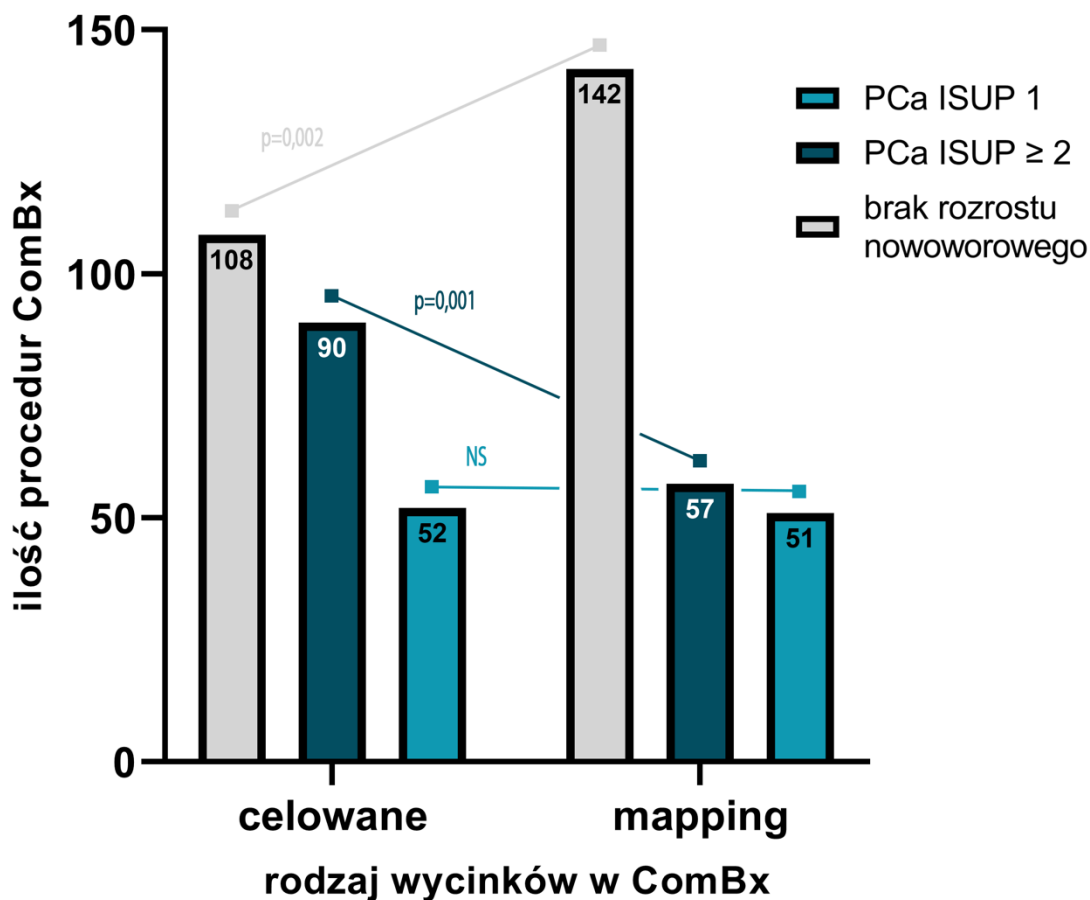
W wynikach histopatologicznych wycinków pobranych w sposób celowany stwierdzono obecność rozrostu nowotworowego w 142 przypadkach spośród 250 (57%). W 52 przypadkach (21%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP 1, w 90 przypadkach (36%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 .

W wynikach histopatologicznych wycinków mappingowych (pobranych z obszarów poza zmianami ocenionymi w klasyfikacji PI-RADS ≥ 3) stwierdzono obecność rozrostu nowotworowego w 108 przypadkach spośród 250 (43%). W 51 przypadkach (20%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP 1, natomiast w 57 przypadkach (23%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 .

Dodatkowo, u 10 pacjentów wykryto PCa jedynie w wycinkach mappingowych, podczas gdy w wycinkach celowanych nie stwierdzono rozrostu nowotworowego. Spośród nich, w 7 przypadkach był to rak stercza o stopniu ISUP 1, natomiast w 3 przypadkach wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 .

Stwierdzono istotnie statystyczną różnicę w wykrywalności PCa pomiędzy wycinkami celowanymi a mappingowymi ($p=0,002$). Stwierdzono istotnie statystyczną różnicę w wykrywalności PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 pomiędzy wycinkami celowanymi a mappingowymi ($p=0,001$). Różnica w wykrywalności PCa o stopniu złośliwości ISUP 1 pomiędzy wycinkami celowanymi a mappingowymi nie była istotna statystycznie ($p=0,912$).

wykrywalność PCa w zależności od rodzaju wycinków



Ryc. 21 Skuteczność wykrywania PCa w wycinkach celowanych oraz mappingowych, pobieranych podczas biopsji fuzyjnej łączonej (ComBx, n=250)

Tabela 8 Rozkład wycinków celowanych potwierdzających utkanie nowotworu złośliwego w zależności od oceny w klasyfikacji PI-RADS danej zmiany w badaniu mpMRI, z rozróżnieniem na PCa ogółem oraz PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2.

biopsja fuzyjna łączona	PCa ISUP ≥ 1	PCa ISUP ≥ 2
wycinki celowane (n=250)	142 (57%)	90 (36%)
mapping (n=250)	108 (43%)	57 (23%)

W grupie 142 pacjentów z potwierdzonym PCa w wycinkach celowanych pobranych podczas biopsji fuzyjnej, przeanalizowano wyniki histopatologiczne wycinków oraz rozkład zmian w zależności od oceny w klasyfikacji PI-RADS. W tej grupie opisano łącznie 226 zmian w badaniu mpMRI. Spośród tych zmian, 69 zostało ocenionych jako PI-RADS 3, 108 jako PI-RADS 4, a 49 jako PI-RADS 5. Celem tego zestawienia jest ocena skuteczności wykrywania PCa w wycinkach celowanych w zależności od oceny w klasyfikacji PI-RADS.

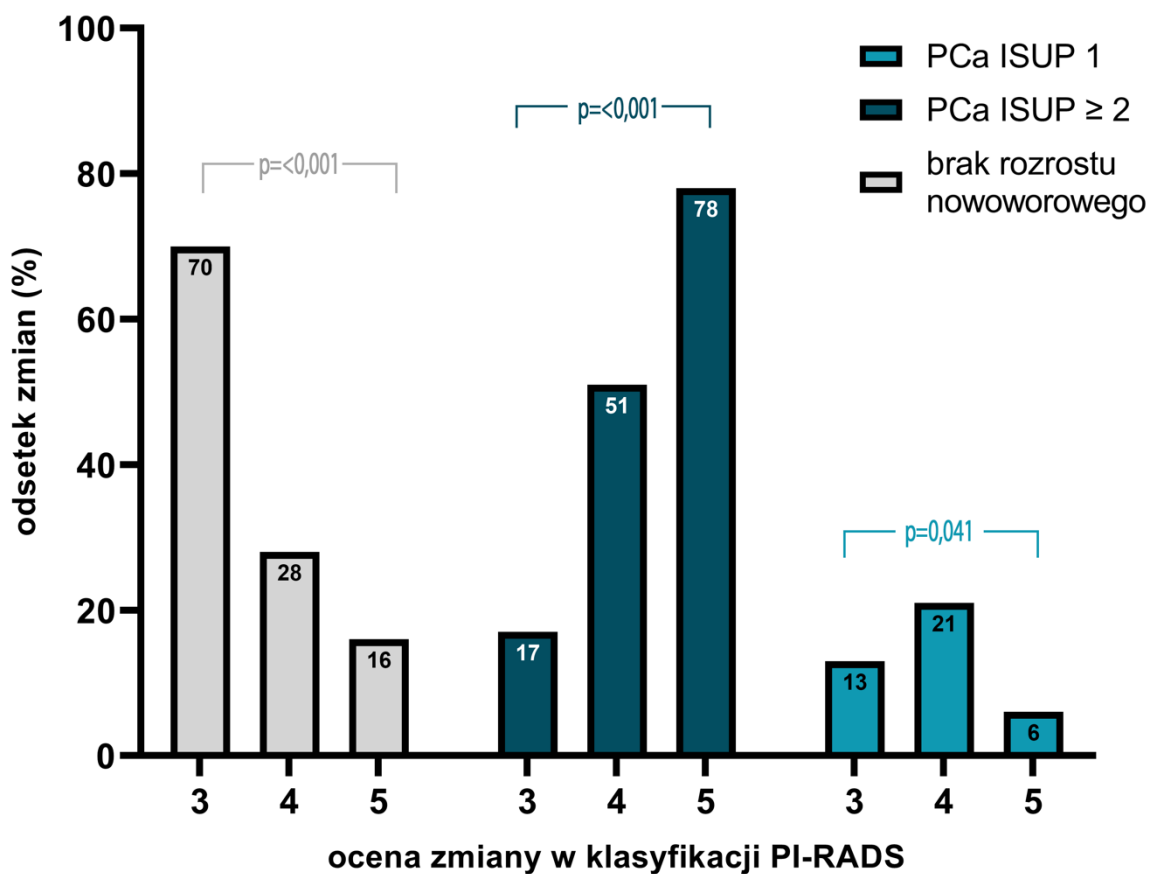
W wynikach histopatologicznych wycinków pobranych w sposób celowany z 69 obszarów stercza ocenionych w obrazie mpMRI jako PI-RADS 3 stwierdzono obecność rozrostu nowotworowego w 21 przypadkach (30%). W 9 przypadkach (13%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP 1, w 12 przypadkach (17%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 .

W wynikach histopatologicznych wycinków pobranych w sposób celowany z 108 obszarów stercza ocenionych w obrazie mpMRI jako PI-RADS 4 stwierdzono obecność rozrostu nowotworowego w 78 przypadkach (72%). W 23 przypadkach (21%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP 1, w 55 przypadkach (51%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 .

W wynikach histopatologicznych wycinków pobranych w sposób celowany z 49 obszarów stercza ocenionych w obrazie mpMRI jako PI-RADS 5 stwierdzono obecność rozrostu nowotworowego w 41 przypadkach (84%). W 3 przypadkach (6%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP 1, w 38 przypadkach (78%) wykazano obecność PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 .

Różnica w wykrywalności PCa, zarówno o stopniu złośliwości ISUP 1, jak i ISUP ≥ 2 , w wycinkach celowanych w zależności od oceny PI-RADS była istotna statystycznie, wyniki przedstawiono na *ryc.22* oraz w tabeli 9.

wykrywanosc PCa w zaleznosci od oceny PI-RADS

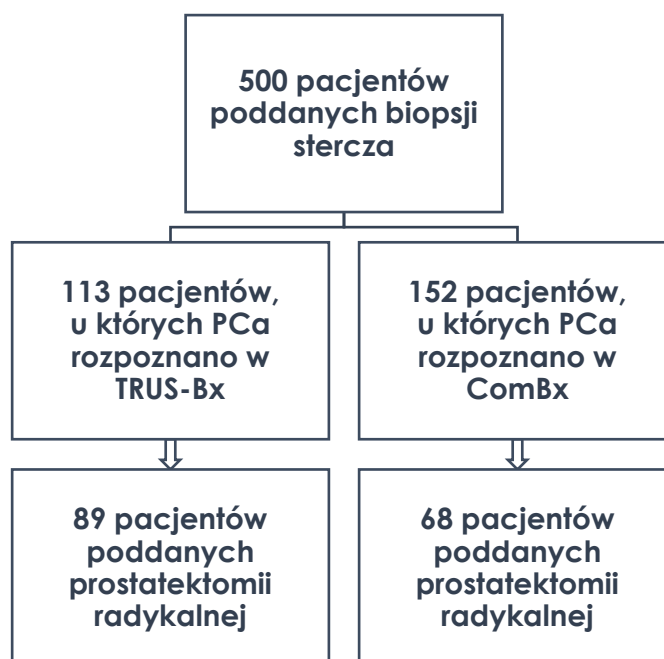


Ryc. 22 Rozkład wyników histopatologicznych wycinków celowanych w zaleznosci od oceny w klasyfikacji PI-RADS

Tabela 9 Rozkład wycinków celowanych potwierdzających utkanie nowotworu zlosliwego w zaleznosci od oceny w klasyfikacji PI-RADS danej zmiany w badaniu mpMRI, z rozroznieniem na PCa ogolem oraz PCa o stopniu zlosliwosci ISUP ≥ 2.

	PCa ISUP ≥ 1	PCa ISUP ≥ 2
PI-RADS 3 (n=69)	21 (30%)	12 (17%)
PI-RADS 4 (n=108)	78 (72%)	55 (51%)
PI-RADS 5 (n=49)	41 (84%)	38 (78%)

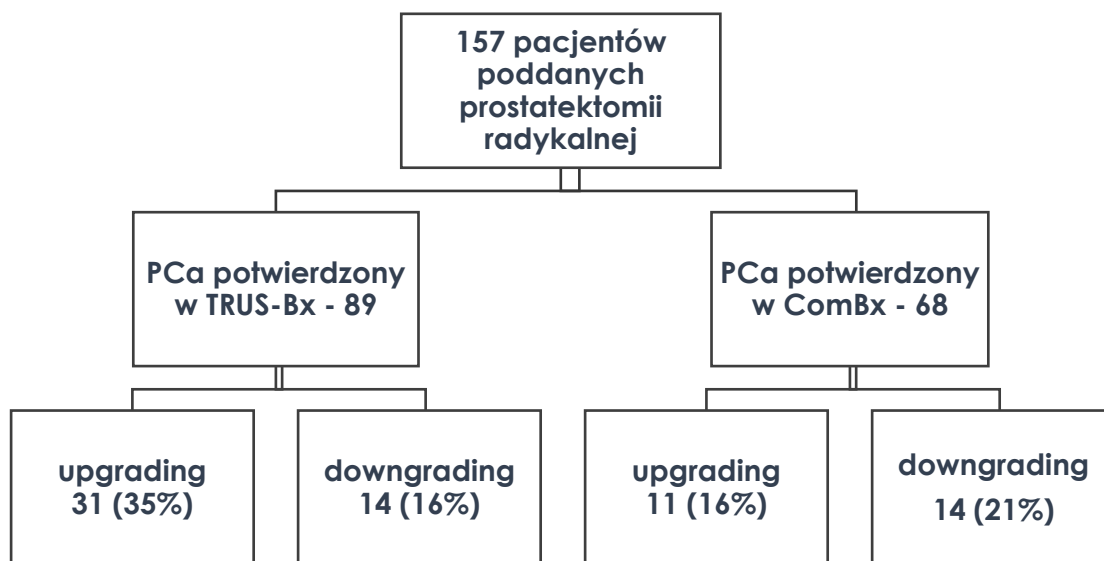
Z grupy ComBx, składającej się z 152 pacjentów z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego w biopsji fuzyjnej łączonej, 68 mężczyzn zostało poddanych prostatektomii radykalnej w Oddziale Urologii Onkologicznej i Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku, a pozostałych 84 mężczyzn zostało poddanych zabiegowi po dacie zbierania informacji do niniejszego opracowania lub zostało objętych leczeniem w innym ośrodku. Z grupy TRUS-Bx, składającej się z 113 mężczyzn z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego w biopsji systematycznej przezodbytniczej, 89 mężczyzn zostało poddanych prostatektomii radykalnej w Oddziale Urologii Onkologicznej i Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku, a pozostałych 24 mężczyzn objęto leczeniem w innym ośrodku. Rozkład pacjentów w poszczególnych grupach przedstawiono na ryc. 23.



Ryc. 23 Rozkład pacjentów z rozpoznaniem PCa w biopsji systematycznej oraz fuzyjnej, poddanych zabiegowi prostatektomii radykalnej w tym samym ośrodku

Przeanalizowano wyniki histopatologiczne pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej w Oddziale Urologii Onkologicznej i Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku w latach 2017-2022.

Porównano wyniki histopatologiczne wycinków pobranych podczas biopsji oraz materiału tkankowego uzyskanego po prostatektomii radykalnej pod kątem różnic w stopniu złośliwości (Grade Group / ISUP). Stopnie złośliwości poszczególnych przypadków w sposób szczegółowy zostały przedstawione w tabeli 10. Zwiększenie stopnia złośliwości między wynikiem histopatologicznym uzyskanym z materiału po wycięciu radykalnym stercza w porównaniu do wyniku z biopsji (*upgrading*) stwierdzono w 31 przypadkach spośród 89 (35%) w grupie TRUS-Bx oraz w 11 przypadkach spośród 68 (16%) w grupie ComBx, różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,004$). Zmniejszenie stopnia złośliwości między wynikiem histopatologicznym uzyskanym z materiału po wycięciu radykalnym stercza w porównaniu do wyniku z biopsji (*downgrading*) wykazano w 14 przypadków spośród 89 (16%) w grupie TRUS-Bx i w 14 przypadków spośród 68 (21%) w grupie ComBx, różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,215$). Zgodność stopni złośliwości między wynikami histopatologicznymi biopsji i prostatektomii radykalnej zaobserwowano w 43 przypadkach spośród 68 (63%) w grupie ComBx i w 44 przypadkach spośród 89 w grupie TRUS-Bx, różnica była istotna statystycznie ($p=0,042$). Sumaryczne ilości obserwacji *upgradingu* oraz *downgradingu* w badanej grupie zostały przedstawione na ryc. 24. Analiza zgodności histopatologicznej wycinków tkankowych z biopsji oraz materiału z prostatektomii radykalnej została przedstawiona na ryc. 25.



Ryc. 24 Obserwacje zjawisk upgradingu i downgradingu stopnia złośliwości raka stercza w wynikach histopatologicznych w zależności od użytej metody biopsji gruczołu krokowego

Tabela 10 Porównanie wyników histopatologicznych wycinków pobranych podczas biopsji stercza oraz materiału pochodzącego z prostatektomii radykalnej

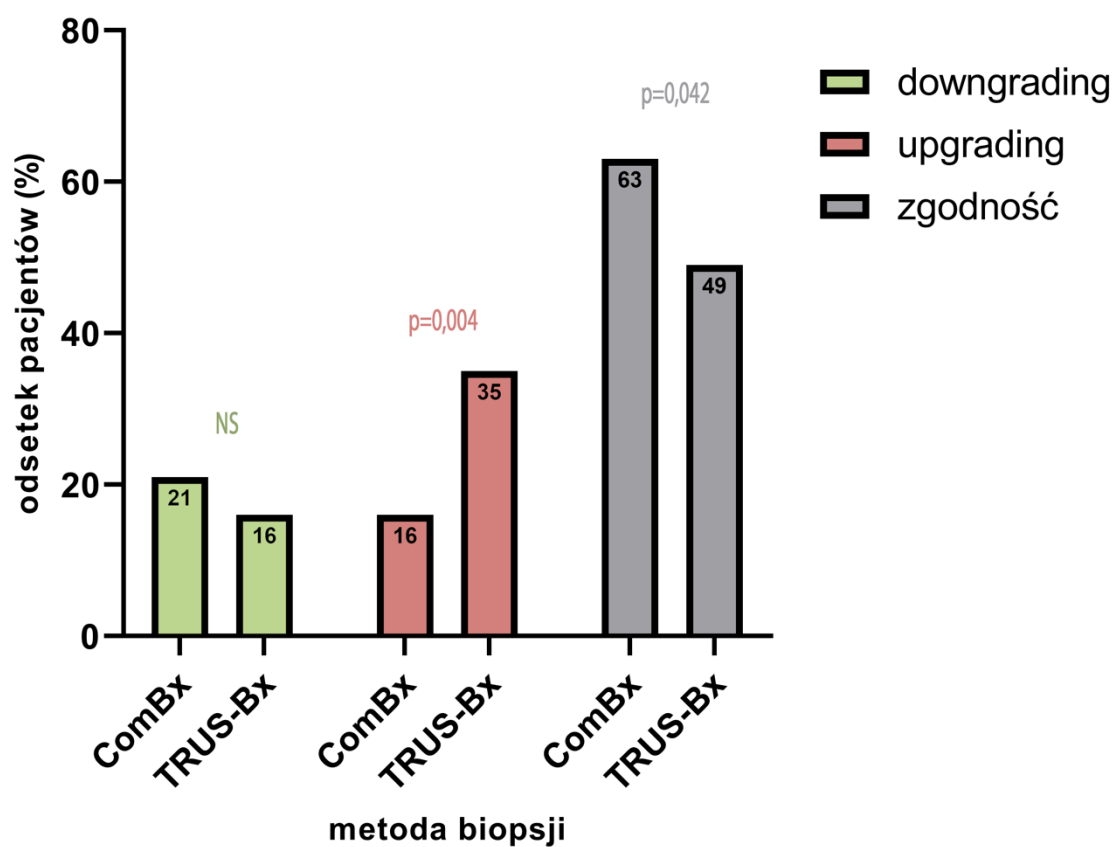
Ocena stopnia złośliwości w materiale tkankowym z prostatektomii radykalnej	Ocena stopnia złośliwości wycinków tkankowych – TRUS-Bx (n=89)					
	ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP 4	ISUP 5	Wszystkie
ISUP 1	6	1	0	0	0	7
ISUP 2	21	18	6	2	0	47
ISUP 3	1	4	9	5	0	19
ISUP 4	4	1	0	10	0	15
ISUP 5	0	0	0	0	1	1
Wszystkie	32	24	15	17	1	

Ocena stopnia złośliwości w materiale tkankowym z prostatektomii radykalnej	Ocena stopnia złośliwości wycinków tkankowych – ComBx (n=68)					
	ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP 4	ISUP 5	Wszystkie
ISUP 1	3	3	0	0	0	6
ISUP 2	7	28	4	1	0	40
ISUP 3	0	2	6	3	0	11
ISUP 4	0	0	0	2	3	5
ISUP 5	0	1	1	0	4	6
Wszystkie	10	34	11	6	7	

Zielone cieniowanie wskazuje pacjentów, u których wykazano w wyniku histopatologicznym z prostatektomii radykalnej niższy stopień złośliwości raka gruczołu krokowego w stosunku do biopsji - downgrading [dla TRUS-Bx: n=14 (16%), dla ComBx: n=14 (21%) p=0,215].

Czerwone cieniowanie wskazuje pacjentów, u których wykazano w wyniku histopatologicznym z prostatektomii radykalnej wyższy stopień złośliwości raka gruczołu krokowego w stosunku do biopsji - upgrading [dla TRUS-Bx: n=31 (35%), dla ComBx: n=11 (16%) p=0,004].

zgodność wyników histopatologicznych



Ryc. 25 Ocena zgodności wyników histopatologicznych wycinków pobranych podczas biopsji stercza oraz materiału pochodzącego z prostatektomii radykalnej w zależności od metody biopsji

6 DYSKUSJA

Diagnostyka raka stercza jest jednym z najczęstszych tematów dyskusji w urologii, ponieważ dążenie do osiągnięcia jak najwyższej dokładności w wykrywaniu tego nowotworu oraz minimalizowanie liczby niepotrzebnych, inwazyjnych procedur stanowi znaczne wyzwanie. Ocena stopnia złośliwości według klasyfikacji Gleason Grade Group / ISUP odgrywa istotną rolę w ocenie ryzyka pacjenta i stanowi główny czynnik predykcyjny śmiertelności związanej z chorobą nowotworową. Dlatego precyzyjna ocena stopnia złośliwości w momencie postawienia diagnozy jest kluczowa dla podejmowania dalszych decyzji terapeutycznych [104].

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, zaleca się przeprowadzenie badania mpMRI stercza przed pierwszą biopsją. Jeżeli w badaniu mpMRI wykazano obecność zmian o ocenie 3 lub wyższej w klasyfikacji PI-RADS zaleca się przeprowadzenie biopsji gruczołu krokowego. W przypadku braku widocznych zmian w badaniu mpMRI zaleca się podejście dostosowane do ryzyka (*risk adapted strategy*). Mężczyźni, u których nie uwidoczniono zmian podejrzanych w badaniu mpMRI gruczołu krokowego, a wartość PSA-D mieści się w zakresie 0,10-0,20 ng/ml, mogą uniknąć natychmiastowej biopsji i mogą być poddani dalszej obserwacji oraz ponownej ocenie ryzyka w przyszłości. Jednak mężczyźni, u których wartość PSA-D wynosi $> 0,20$ ng/ml powinni być poddani biopsji systematycznej mimo braku zmian o ocenie PI-RADS ≥ 3 w obrazie mpMRI [29].

Biopsja fuzyjna, pozwalająca na połączenie obrazów mpMRI z wykonywaną na bieżąco ultrasonografią i dzięki temu precyzyjną lokalizację zmian wykrytych w badaniu mpMRI oraz nakierowanie igły biopsyjnej na podejrzany obszar, stanowi obecnie jedną z najskuteczniejszych metod wykrywania PCa. Według wytycznych Europejskiego

Towarzystwa Urologicznego podczas biopsji stercza oprócz wycinków celowanych na zmiany wykryte w obrazie mpMRI, należy także pobierać wycinki mappingowe.

W literaturze dostępne są prace porównujące skuteczność biopsji fuzyjnej oraz biopsji systematycznej. Jednośrodkowe badania wykazały przewagę podejścia diagnostycznego opartego na obrazowaniu mpMRI w porównaniu z systematyczną biopsją, wykorzystującą jedynie ultrasonografię [42], [105], [106].

Ahdoot i wsp. w badaniu na populacji 2103 mężczyzn wykazali, że wykrywalność ognisk PCa w biopsji fuzyjnej łączonej (wycinki celowane i mappingowe) wynosi 62 %, a wykrywalność PCa o stopniu złośliwości ISUP 3 wynosi 28%. Według tej analizy biopsja fuzyjna łączona doprowadziła do wykrycia PCa u 208 mężczyzn więcej (10%) niż każda z metod osobno (sama biopsja celowana lub sama systematyczna) [40]. Kasivisvanathan i wsp. stwierdzili, że przeprowadzenie wyłącznie biopsji celowanej na zmiany wykryte w obrazowaniu mpMRI pozwala na wykrycie PCa o stopniu złośliwości co najmniej ISUP 2 u większej liczby mężczyzn niż w przypadku biopsji systematycznej (38% w grupie biopsji celowanej, 26% w grupie biopsji systematycznej) [39]. Siddiqui i wsp. wykazali, że biopsja celowana wykrywa ogniska istotnego klinicznie PCa w 38% przypadków, w przypadku biopsji systematycznej w 27%, w swoim badaniu definiowali rak klinicznie istotny jako Gleason Score $\geq 4+3=7$ / ISUP ≥ 3 [107]. Wyniki poszczególnych badań mogą nieco różnić się ze względu na przyjęcie różnych definicji raka istotnego klinicznie. Przeprowadzone przeze mnie badania dają podobne wyniki do opisywanych w literaturze. W mojej analizie wykazałem, że użycie metody biopsji fuzyjnej łączonej (ComBx) prowadzi do wykrycia raka stercza w 61% przypadków, a przeprowadzenie biopsji systematycznej (TRUS-Bx) prowadziło do wykrycia raka stercza jedynie w 45% przypadków. Wykrywalność istotnego klinicznie PCa, o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 , za pomocą ComBx w mojej analizie była wyższa i wynosiła 40%, w porównaniu do TRUS-Bx, gdzie wynosiła 30%. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań wykazały, że

biopsja fuzyjna wykazuje istotnie większą skuteczność w wykrywaniu ognisk PCa istotnych klinicznie w porównaniu do biopsji systematycznej. Ponadto, warto zauważyć, że biopsja fuzyjna umożliwia dokładniejszą lokalizację podejrzanego obszaru, co przekłada się na zwiększoną precyzję i skuteczność pobierania wycinków tkankowych, jednak wiąże się z koniecznością pobrania większej ilości wycinków i co za tym idzie, stanowi większy dyskomfort dla pacjenta.

Zagadnieniem wartym uwagi jest zasadność pobierania dodatkowych wycinków mappingowych obok wycinków celowanych podczas biopsji fuzyjnej. Czy u mężczyzn, u których wykonano wyłącznie biopsję celowaną na podejrzone obszary w mpMRI, ale nie wykryto rozrostu nowotworowego, warto było pobrać także wycinki w sposób systematyczny.

Według wyników mojej analizy pobranie jedynie wycinków celowanych w biopsji fuzyjnej doprowadziło do pominięcia ognisk PCa u 10 mężczyzn, które zostały dodatkowo wykryte w wycinkach mappingowych, co stanowi 4% badanej populacji, jednak tylko u 3 z tych mężczyzn był to rak stercza istotny klinicznie, co stanowi 1,2%. Przeprowadzono badania, które wykazały znaczną przewagę biopsji celowanych nad systematycznymi oraz stwierdzono, że bezpiecznie jest pominięcie wycinków systematycznych i ograniczenie się tylko do wycinków celowanych [39], [108]. Jednak w późniejszych analizach niektórzy autorzy wyrazili wątpliwości co do bezpieczeństwa pomijania dodatkowych wycinków systematycznych podczas biopsji fuzyjnej. Zwracali uwagę, że wcześniejsze badania nie dostarczyły informacji na temat liczby ognisk istotnego klinicznie PCa pominiętych przez pobranie tylko wycinków celowanych. Sugeruje to, że pobieranie wyłącznie wycinków celowanych, z pominięciem systematycznych jest ryzykowne, ponieważ brakuje jednoznacznych dowodów na poparcie bezpiecznego stosowania tego podejścia [109], [110].

W rzeczywistości, pobieranie jedynie wycinków celowanych na zmiany uwidocznione w mpMRI jest obarczone ryzykiem pominięcia nawet do 15% przypadków PCa o stopniu

złośliwości ISUP ≥ 2 [111], [112]. Może być to spowodowane błędami technicznymi związanymi z przygotowywaniem obrazu przed biopsją celowaną lub nieprecyzyjnym pobieraniem wycinków, a także obecnością ognisk niewidocznych w obrazie mpMRI [113], [114]. Luzzago i wsp. wykazali, że zarówno sama biopsja celowana jak i sama biopsja systematyczna w podobnym odsetku pomijają ogniska raka o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 (15% ognisk PCa wykrytych w następnym badaniu histopatologicznym po prostatektomii radykalnej zostało pominiętych w biopsji celowanej, 19% w biopsji systematycznej) [115]. Oprócz zmniejszenia ryzyka pominięcia ognisk PCa istotnego klinicznie, pobieranie dodatkowych wycinków mappingowych obok celowanych podczas biopsji fuzyjnej prowadzi do lepszej zgodności histopatologicznej wyników z biopsji oraz prostatektomii radykalnej, redukując przypadki niedoszacowania stopnia złośliwości PCa w biopsji. Z tego powodu została opracowana ogólna zgoda, aby zawsze pobierać wycinki mappingowe w dodatku do wycinków celowanych [29], [40], [116].

W mojej pracy przeanalizowałem także wykrywalność raka oddzielnie w wycinkach celowanych oraz mappingowych, które stanowią składową biopsji fuzyjnej łączonej. Przeprowadzone badania wykazały, że pobranie wycinków celowanych doprowadziło do wykrycia ognisk PCa w 57% przypadków. Przy pomocy wycinków celowanych PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 został wykryty w 36% przypadków, w wycinkach mappingowych wykryto ogniska PCa istotne klinicznie w 23%. Ahdoot i wsp. wykazali, że pobranie samych wycinków celowanych prowadzi do wykrycia 52% ognisk PCa [40]. Kasivisvanathan i wsp. stwierdzili, że biopsja celowana cechuje się wyższym procentem wycinków z obecnością raka (422 na 967 wycinków [44%]) niż biopsja systematyczna (515 na 2788 [18%]) [39].

Rezonans magnetyczny (mpMRI) ma wartość predykcyjną ujemną wynoszącą 83% dla PCa bez rozróżnienia stopnia złośliwości oraz 98% dla PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 . Oznacza to, że w przypadku nieobecności widocznych zmian w mpMRI, obecność agresywnej

choroby nowotworowej jest mało prawdopodobna [42]. Niektórzy autorzy ostrzegają jednak o ryzyku pominięcia istotnego raka prostaty na podstawie braku zmian widocznych w mpMRI, izolując je od innych zmiennych klinicznych [117]. Wiele doniesień potwierdziło, że biopsja celowana, w porównaniu do systematycznej, wykazuje mniejszą częstość wykrywania PCa o niskim stopniu złośliwości, natomiast większą częstość wykrywania PCa o stopniu złośliwości ISUP 2 lub wyższym [38]–[40], [107]. W mojej analizie wykazałem, że w biopsji fuzyjnej łączonej wykrywalność ognisk PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 jest istotnie statystycznie wyższa w wycinkach celowanych niż w wycinkach mappingowych, a wykrywalność ognisk PCa o stopniu złośliwości ISUP 1 jest podobnie częsta.

W mojej analizie stwierdziłem ponadto, że wraz ze wzrostem oceny prawdopodobieństwa obecności rozrostu nowotworowego według klasyfikacji PI-RADS w obrazie mpMRI, zwiększa się liczba dodatnich wycinków w biopsji fuzyjnej, celowanej na te zmiany. W przypadku wycinków celowanych na obszary o ocenie PI-RADS 3, PI-RADS 4 i PI-RADS 5, potwierdzono obecność rozrostu nowotworowego odpowiednio w 30%, 72% i 83% tych zmian. Obecność PCa o stopniu złośliwości co najmniej ISUP 2 wykazano wśród wycinków celowanych na obszary o ocenie PI-RADS 3, PI-RADS 4 i PI-RADS 5 odpowiednio w 17%, 51% i 78% przypadków. Skuteczność wykrywania PCa wzrasta istotnie statystycznie wraz z wzrostem oceny zmiany w klasyfikacji PI-RADS. Kasivisvanathan i wsp. wykazali, iż wśród mężczyzn z wykrytymi w badaniu mpMRI ogniskami, odsetek pacjentów z rozpoznaniem PCa o stopniu złośliwości \geq ISUP 2 był najwyższy w grupie z oceną PI-RADS 5 (83%), następnie PI-RADS 4 (60%) i PI-RADS 3 (12%). Ponadto wykazano, że odsetek mężczyzn z nieobecnością rozrostu nowotworowego był najwyższy wśród badanych z oceną PI-RADS 3 (67%), PI-RADS 4 (31%) i PI-RADS 5 (6%) [39]. Delongchamps i wsp. podkreślili, że pobieranie wycinków celowanych na zmiany ocenione w mpMRI jako PI-RADS > 3 w zdecydowanej większości prowadzą do wykrycia PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 . Junker

i wsp. w swojej analizie wykazali, że we wszystkich przypadkach zmian ocenionych jako PI-RADS 5 oraz w 78% zmian o ocenie PI-RADS 4, potwierdzono obecność PCa o stopniu złośliwości co najmniej ISUP 2 w histopatologii po prostatektomii radykalnej [118].

Różnice wykrywalności raka stercza w biopsji celowanej na zmiany ocenione w klasyfikacji PI-RADS mogą być spowodowane nadmiernie częstym klasyfikowaniem przez radiologów zmian o charakterze łagodnym jako PI-RADS 3, zamiast dokonania decyzji o zaklasyfikowaniu ich jako o niskim prawdopodobieństwie (PI-RADS 1-2) lub wysokim prawdopodobieństwie obecności rozrostu nowotworowego (PI-RADS 4-5). Niektórzy autorzy podają, że w ich ośrodkach odchodzi się od rutynowego pobierania wycinków ze zmian o ocenie PI-RADS 3, pozostając przy wycinkach celowanych ze zmian o ocenie PI-RADS 4 oraz 5 [93]. Decyzje dotyczące leczenia pacjentów z rakiem prostaty o niskim ryzyku, u których wykryto rozrost nowotworowy o stopniu złośliwości ISUP 1, powinny także uwzględniać wyniki obrazowania mpMRI, w szczególności w przypadku obecności zmian o ocenie PI-RADS 4 lub PI-RADS 5. Badania wykazują, że jest to niezależny czynnik predykcyjny postępu choroby i występowania niekorzystnej patologii [119].

Alanee i wsp. przeprowadzili analizę pacjentów, u których po prostatektomii radykalnej stwierdzono obecność raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości co najmniej ISUP 2 w badaniu histopatologicznym, przy braku widocznych zmian sugerujących obecność nowotworu w obrazie mpMRI. W 21% przypadków nie wykazano zmian o klasyfikacji PI-RADS > 3 w obrazie mpMRI, jednak w biopsji stercza stwierdzono obecność klinicznie istotnego nowotworu [117]. W badaniu przeprowadzonym na pacjentach z PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 w badaniu histopatologicznym po prostatektomii, badano związek między widocznością zmian o ocenie PI-RADS ≥ 3 w mpMRI stercza, a długoterminowymi wynikami onkologicznymi, w tym nawrotem biochemicznym (BCR), rozwojem przerzutów i śmiertelnością związaną z PCa [120]. Na podstawie wcześniejszych obserwacji, że wygląd

ognisk nowotworowych w badaniu mpMRI może mieć związek z wynikami onkologicznymi. Postawiono hipotezę, że pacjenci, u których nie uwidoczniono ognisk istotnego klinicznie PCa na mpMRI, będą mieli lepsze wyniki onkologiczne w porównaniu z tymi, u których wykryto takie ogniska.

Kumulatywna częstość występowania nawrotów biochemicznych (BCR) w ciągu 15 lat wynosiła 8% dla przypadków PCa mpMRI-niewidocznych, 17%, dla przypadków mpMRI-niejednoznacznych (PI-RADS 3) i 43% dla przypadków mpMRI-widocznych (PI-RADS 4 i 5). Kumulatywna częstość występowania przerzutów wynosiła odpowiednio 1%, 4% i 20%. W trakcie 15 letniej obserwacji nie odnotowano zgonów z powodu PCa u pacjentów z mpMRI-niewidocznym PCa w porównaniu do szacowanych 2% i 7% u pacjentów z PCa mpMRI-niejednoznacznych i mpMRI-widocznych [120]. Wyniki onkologiczne po prostatektomii w przypadku PCa różnią się w zależności od widoczności zmian w badaniu mpMRI. Pacjenci z PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 , który nie był widoczny w mpMRI, osiągają znacznie korzystniejsze długoterminowe wyniki onkologiczne po radykalnej prostatektomii w porównaniu z pacjentami, u których PCa został uwidoczniony za pomocą mpMRI. Ciekawym aspektem dotyczącym PCa, który nie jest widoczny w badaniu mpMRI, jest możliwość, że reprezentuje on odmienną klasę molekularną tego nowotworu. Autorzy sugerują, że agresywne zjawiska molekularne i mikrośrodowiskowe są odpowiedzialne za widoczność lokalizowanego PCa w badaniu mpMRI [121].

Zastosowanie 12-rdzeniowej systematycznej biopsji gruczołu krokowego może prowadzić do niedokładności diagnostycznej, co z kolei może skutkować zarówno nadmiernym wykrywaniem nieistotnych klinicznie ognisk PCa (*overdiagnosis*), jak i niedoszacowaniem stopnia złośliwości PCa. Może to prowadzić do niepodjęcia odpowiedniej terapii we właściwym czasie [40].

Stopień złośliwości raka prostaty określony u pacjenta w momencie diagnozy jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na klasyfikację ryzyka pacjenta oraz na przyszłe zarządzanie przypadkiem [115]. Dlatego ważne jest, abyśmy stosowali najbardziej dokładne testy diagnostyczne do ustalenia właściwego stopnia zaawansowania raka prostaty u pacjenta, odzwierciedlające w jak największym stopniu rzeczywisty status onkologiczny. Najpowszechniej stosowana metoda biopsji w diagnostyce PCa, czyli TRUS-Bx, często określa niższy stopień zaawansowania raka prostaty w porównaniu z wynikiem ostatecznym w badaniu histopatologicznym ustalonym po prostatektomii i prowadzi tym samym do nieprawidłowej klasyfikacji ryzyka [42], [99], [122]. Włączenie badania mpMRI oraz biopsji fuzyjnej do protokołu diagnostyki PCa ma szansę usprawnić odpowiednią ocenę onkologiczną przed leczeniem radykalnym. Stwierdzono, iż obecność zmian o ocenie 4 i 5 w klasyfikacji PI-RADS stanowi niezależny czynnik predykcyjny niedoszacowania oceny histopatologicznej w biopsji, szczególnie w przypadku, gdy wynik biopsji sugeruje obecność PCa niskiego ryzyka [119].

Luzzago i wsp. udowodnili większą zgodność stopnia złośliwości raka stercza między wynikami histopatologicznymi biopsji stercza a prostatektomii w grupie pacjentów poddanych biopsji celowanej w porównaniu do biopsji systematycznej [115]. Sussman i wsp. zaobserwowali mniejszą częstość podwyższenia stopnia złośliwości (*upgrading*) u pacjentów, którzy przeszli badanie mpMRI z następującą biopsją celowaną w porównaniu do samej biopsji systematycznej stercza (10% vs. 22%), bez istotnej różnicy w obniżeniu stopnia złośliwości (*downgrading*) między tymi metodami biopsji (29% vs. 19%) [122]. Wśród pacjentów poddanych pierwszorazowej biopsji stercza, wycinki pobrane w sposób celowany charakteryzowały się istotnie wyższą zgodnością stopnia złośliwości z wynikiem badania histopatologicznego uzyskanym po operacji prostatektomii radykalnej w porównaniu z wynikami wycinków pobranych w sposób systematyczny [40], [115]. W jednym z badań wykorzystującym system fuzji Koelis, stwierdzono, że odsetek *upgradingu* wynosił 39% i 24%

odpowiednio dla biopsji fuzyjnej wykorzystującej jedynie wycinki celowane i biopsji fuzyjnej łączonej. W rezultacie wydaje się niewątpliwe, że dodanie kilku wycinków poza tymi celowanymi na zmiany uwidocznione w obrazie mpMRI pozwala na bardziej optymalne określenie charakterystyki agresywności PCa [123]. W mojej analizie wykazałem istotnie statystycznie większą częstość występowania *upgradingu*, czyli niedoszacowania stopnia złośliwości PCa w grupie TRUS-Bx (35%) w porównaniu do grupy ComBx (16%). Częstość *downgradingu* była podobna w obu grupach.

Rak stercza, który nie został wykryty przez ścieżkę diagnostyczną z użyciem obrazowania mpMRI z następczą biopsją fuzyjną, mógł zostać pominięty z powodu niepowodzenia samego badania mpMRI (brak widoczności guza lub błędna interpretacja przez radiologa) lub z powodu niedokładnego przygotowania obrazu mpMRI do biopsji celowanej (nieprawidłowe oznaczenie obszaru ocenionego i opisanego przez radiologa).

W procesie diagnostycznym w kierunku PCa elementami najbardziej podatnymi na błędy, są badania obrazowe, doświadczenie opisującego radiologa i właściwa kwalifikacja pacjentów do biopsji. Otrzymywanie badań mpMRI wykonywanych w różnych ośrodkach, opisywanych przez różnych radiologów posiadających różny poziom doświadczenia w interpretacji mpMRI gruczołu krokowego może znacząco wpływać na skuteczność diagnostyczną i wykrywalność raka stercza, a co za tym idzie na jakość leczenia pacjentów dotkniętych tym nowotworem.

Badanie mpMRI gruczołu krokowego wykazało dość dobrą skuteczność wykrywania klinicznie istotnego raka gruczołu krokowego, jednak obserwuje się dość duże odchylenia w interpretacji obrazów między różnymi radiologami, co należy mieć na uwadze przed rozważeniem pominięcia biopsji u mężczyzn z ujemnym wynikiem badania mpMRI [75]. W wielu badaniach zwrócono uwagę na zróżnicowanie między radiologami w interpretacji wyników badań mpMRI [124], [125]. Prawidłowa ocena i raportowanie badań mpMRI

gruczołu krokowego to specjalistyczna umiejętność, wymagająca znacznego doświadczenia i opisywania dużej ilości badań mpMRI, czyli około 300 takich badań rocznie [39].

Dokładność biopsji celowanej może być także w dużym stopniu zależna od doświadczenia operatora i techniki pobierania wycinków. Sugeruje się, że zwiększenie liczby wycinków pobieranych z podejrzanych obszarów może częściowo zrehabilitować niedokładności techniczne związane z pobieraniem wycinków celowanych. Dlatego zaleca się pobieranie 3-5 wycinków z każdej zmiany oznaczonej w mpMRI [126], [127].

7 WNIOSKI

- 1) Biopsja fuzyjna jest skuteczną metodą wykrywania raka gruczołu krokowego. Pobieranie wycinków w sposób celowany na zmiany uwidocznione w badaniu mpMRI u pacjentów z klinicznym podejrzeniem PCa istotnie poprawia wykrywalność tego nowotworu.
- 2) Biopsja fuzyjna wykazuje istotnie większą skuteczność w wykrywaniu raka gruczołu krokowego oraz umożliwia wykrycie większej liczby ognisk PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 w porównaniu do biopsji systematycznej. Dostęp przekroczeniowy ułatwia pobieranie wycinków tkankowych z części przedniej stercza, co jest technicznie znacznie utrudnione w przypadku biopsji z dostępu przezodbytniczego.
- 3) Wycinki tkankowe pobrane podczas biopsji fuzyjnej wykazują większą zgodność histopatologiczną z materiałem pobranym podczas prostatektomii radykalnej w porównaniu do wycinków pobranych podczas biopsji systematycznej. Biopsja fuzyjna charakteryzuje się mniejszym ryzykiem niedoszacowania stopnia złośliwości raka stercza oraz pozwala skuteczniej przewidzieć rzeczywisty status onkologiczny pacjenta.

8 STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rak gruczołu krokowego (PCa) jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn na całym świecie oraz najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn w Polsce. PCa jest chorobą, którą można całkowicie wyleczyć, pod warunkiem, że zostanie ona zdiagnozowana we wczesnej postaci. Dlatego niezwykle istotne jest doskonalenie metod wczesnego wykrywania, co stanowi przedmiot analizy w niniejszej pracy.

Wzrost stężenia PSA, nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym stercza oraz charakterystyczne zjawiska uwidocznione w badaniach obrazowych mogą nasunąć podejrzenie choroby nowotworowej. Jednak aby móc rozpocząć leczenie PCa, konieczne jest potwierdzenie obecności utkania nowotworu złośliwego w tkance gruczołu krokowego, pobranej podczas biopsji w badaniu histopatologicznym oraz określenie stopnia złośliwości oraz stopnia zaawansowania celem doboru odpowiedniej metody leczenia.

Najpowszechniej stosowaną metodą biopsji jest biopsja systematyczna z dostępu przezodbytniczego pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej (TRUSBx). W ostatnich latach do rutynowej diagnostyki raka prostaty wprowadzono badanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego (mpMRI), które wykazuje wysoką czułość i swoistość w wykrywaniu ognisk nowotworowych. W przypadku obecności podejrzanych zmian w badaniu mpMRI, ocenionych przez radiologa w klasyfikacji PI-RADS na 3, 4 lub 5, pacjent jest kierowany na biopsję fuzyjną. Podczas tej procedury pobierane są wycinki z obszarów podejrzanych o rozrost nowotworowy, widocznych na obrazie mpMRI. Dodatkowo, zaleca się również pobranie wycinków mappingowych w celu dokładniejszej oceny stopnia złośliwości guza oraz wykluczenia ewentualnych ognisk niewidocznych w obrazowaniu MRI.

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności metody biopsji fuzyjnej w wykrywaniu PCa, porównanie skuteczności metod biopsji fuzyjnej i biopsji systematycznej oraz ocena

zgodności wyników badań histopatologicznych materiału pobranego w czasie biopsji z wynikami badań histopatologicznych preparatów uzyskanych po prostatektomii radykalnej w zależności od zastosowanej metody biopsji.

Przeprowadzone badania obejmowały grupę 500 mężczyzn poddanych biopsji gruczołu krokowego w Oddziale Urologii Onkologicznej i Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku w latach 2017-2022. U 250 z nich przeprowadzono biopsję systematyczną z dostępu przezodbytniczego (TRUS-Bx), u kolejnych 250 przeprowadzono biopsję fuzyjną łączoną z dostępu przezkroczonego (ComBx). Następnie z obu grup wyodrębniono mężczyzn z dodatnim wynikiem biopsji, których zakwalifikowano do prostatektomii radykalnej. Przeanalizowano wyniki histopatologiczne wycinków tkankowych pobranych podczas biopsji oraz materiały pochodzące z zabiegu prostatektomii radykalnej.

Wyniki analizy wykazały, że biopsja fuzyjna wykryła utkanie nowotworu złośliwego w 61% badanych przypadków, podczas gdy biopsja systematyczna potwierdziła obecność raka w 45% przypadków. Wykazano, że metoda biopsji fuzyjnej charakteryzowała się istotnie większą skutecznością w wykrywaniu PCa w porównaniu do biopsji systematycznej ($p < 0,001$). Ponadto, PCa o stopniu złośliwości $ISUP \geq 2$ został wykryty częściej w grupie ComBx (40%) niż w grupie TRUS-Bx (30%; $p = 0,019$). Porównano także wyniki histopatologiczne wycinków pobranych podczas biopsji oraz materiału tkankowego uzyskanego po prostatektomii radykalnej pod kątem różnic w stopniu złośliwości (Grade Group / ISUP). Stwierdzono zwiększenie stopnia złośliwości (*upgrading*) w 31 przypadkach (35%) w grupie TRUS-Bx oraz w 11 przypadkach (16%) w grupie ComBx. Biopsja systematyczna istotnie statystycznie częściej prowadzi do niedoszacowania stopnia złośliwości PCa w porównaniu do biopsji fuzyjnej.

W toku analizy potwierdzono, że biopsja fuzyjna jest skuteczną metodą wykrywania raka gruczołu krokowego, umożliwiającą wykrycie większej liczby ognisk PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2 w porównaniu do biopsji systematycznej. Pobieranie wycinków w sposób celowany zwiększa szansę na bardziej precyzyjne nakierowanie igły biopsyjnej na zmianę podejrzaną o rozrost nowotworowy, co daje większe prawdopodobieństwo określenia właściwego stopnia złośliwości, lepszą ocenę rzeczywistego stanu onkologicznego pacjenta oraz umożliwia zaplanowanie optymalnego leczenia.

9 STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers among men worldwide and the most frequently diagnosed malignant tumor in men in Poland. PCa is a disease that can be completely cured if diagnosed at an early stage. Therefore, it is extremely important to improve early detection methods, which is the subject of analysis in this study.

An increase in prostate-specific antigen (PSA) levels, abnormalities in prostate gland revealed in digital rectal examination, and characteristic findings in imaging tests may raise suspicion of cancer. However, confirmation of the presence of malignant tumor tissue in the prostate gland, obtained through histopathological examination during biopsy, as well as determining the degree of malignancy and stage of advancement, are necessary to initiate PCa treatment.

The most commonly used biopsy method is systematic transrectal ultrasound-guided biopsy (TRUSBx). In recent years, the integration of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) into routine prostate cancer diagnostics has demonstrated high sensitivity and specificity in detecting tumor foci. Suspicious lesions are identified in mpMRI and classified by radiologists using the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS). Patients with PI-RADS scores of 3, 4, or 5 are subsequently referred for fusion biopsy. During this procedure, core samples are taken from areas suspected of tumor growth, visible on the mpMRI image. Additional mapping samples are recommended to more accurately assess the degree of tumor malignancy and exclude potential foci not visible on MRI imaging.

The objective of this study is to assess the efficacy of fusion biopsy in detecting PCa, to compare the effectiveness of fusion biopsy and systematic biopsy, and to evaluate the concordance between histopathological results derived from biopsy specimens and those obtained from radical prostatectomy specimens, with consideration of the biopsy method.

The study included a group of 500 men who underwent prostate biopsy at the Department of Oncological and General Urology of the Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku between 2017 and 2022. Among them, 250 underwent transrectal systematic biopsy (TRUS-Bx), and the remaining 250 underwent transperineal combined fusion biopsy (ComBx). Subsequently, men with positive biopsy results from both groups were selected and qualified for radical prostatectomy. The histopathological results of biopsy cores and whole-mount specimens obtained from radical prostatectomy were subjected to analysis.

The analysis findings revealed that fusion biopsy exhibited a 61% detection rate of malignant tumor tissue, whereas systematic biopsy confirmed the presence of cancer in 45% of cases. The effectiveness of the fusion biopsy method in detecting PCa was significantly higher than that of systematic biopsy ($p < 0.001$). Additionally, PCa grade group ≥ 2 was more frequently identified in the ComBx group (40%) than in the TRUS-Bx group (30%; $p = 0.019$). Furthermore, a comparison was made between the histopathological results of biopsy specimens and tissue materials from radical prostatectomy, focusing on discrepancies in tumor grade (Grade Group/ISUP). Upgrading was observed in 31 cases (35%) in the TRUS-Bx group and in 11 cases (16%) in the ComBx group. Notably, the underestimation of PCa grade was significantly more common in systematic biopsy compared to fusion biopsy.

The analysis unequivocally verified the efficacy of fusion biopsy as a method for prostate cancer detection, exhibiting superior performance in identifying a greater quantity of prostate cancers with grade group ≥ 2 when compared to systematic biopsy. Targeted biopsy techniques augment the prospect of precise needle navigation toward suspicious tumor regions, consequently enhancing the probability of accurately determining tumor grade, facilitating a more comprehensive evaluation of the patient's oncological status, and enabling the formulation of optimal treatment strategies.

10 UCHWAŁA KOMISJI BIOETYCZNEJ

**KOMISJA BIOETYCZNA
PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM W BIAŁYMSTOKU**

ul. Jana Kilińskiego 1

15-089 Białystok

tel. 85 748 54 07

komisjabioetyczna@umb.edu.pl

Białystok, 15.12.2022 r.

Uchwała nr: APK.002.439.2022

Na podstawie art. 29 ust. 2 i 14 ustawy dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 790 z późn. zm.), Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Rola biopsji fuzyjnej w diagnostyce raka gruczołu krokowego” przez lek. Emila Kanię wraz z zespołem badawczym z UMB we współpracy z zespołem badawczym ze Szpitala Wojewódzkiego w Białymstoku.

Planowany okres realizacji od 15.12.2022 r. do IV.2023 r.

Z-ca Przewodniczącej Komisji Bioetycznej przy UMB


dr n. farm. Krzysztof Chrzaniowski

Pouczenie:

1. *Odwolanie od uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinię może wnieść:*

1) *wnioskodawca;*

2) *kierownik podmiotu, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony;*

3) *komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wieloośrodkowym eksperymencie medycznym.*

2. *Odwolanie, o którym mowa w ust. 1, wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od dnia doręczenia uchwały wyrażającej opinię.*

11 WYKAZ TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja histopatologiczna stopni złośliwości PCa (<i>grading</i>) [26].....	16
Tabela 2 TNM Stadia zaawansowania PCa wg klasyfikacji TNM [27].....	15
Tabela 3 Grupy ryzyka wznowy biochemicznej (BCR) zlokalizowanego i zaawansowanego miejscowo PCa według EAU [29].....	18
Tabela 4 Zakresy referencyjne stężenia PSA dla poszczególnych grup wiekowych [48].....	23
Tabela 5 Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego w danym obszarze stercza w mpMRI w zależności od oceny w klasyfikacji PI-RADS [65]	28
Tabela 6 Charakterystyka kliniczna grup TRUS-Bx i ComBx – statystyka opisowa	52
Tabela 7 Wykrywalność PCa w zależności od użytej metody biopsji stercza	54
Tabela 8 Rozkład wycinków celowanych potwierdzających utkanie nowotworu złośliwego w zależności od oceny w klasyfikacji PI-RADS danej zmiany w badaniu mpMRI, z rozróżnieniem na PCa ogółem oraz PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2	58
Tabela 9 Rozkład wycinków celowanych potwierdzających utkanie nowotworu złośliwego w zależności od oceny w klasyfikacji PI-RADS danej zmiany w badaniu mpMRI, z rozróżnieniem na PCa ogółem oraz PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2	60
Tabela 10 Rozkład stopni złośliwości raka stercza wśród wyników histopatologicznych biopsji oraz prostatektomii radykalnej z podziałem w zależności od użytej metody biopsji gruczołu krokowego	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 11 Porównanie wyników histopatologicznych wycinków pobranych podczas biopsji stercza oraz materiału pochodzącego z prostatektomii radykalnej.....	64

12 WYKAZ RYCIN

<i>Ryc. 1 Budowa układu rozrodczego męskiego. Zmodyfikowano według B. M. Benway [9].....</i>	<i>9</i>
<i>Ryc. 2 Budowa strefowa gruczołu krokowego. Zmodyfikowano według R. Rebello [7].....</i>	<i>10</i>
<i>Ryc. 3 Budowa strefowa gruczołu krokowego w obrazie rezonansu magnetycznego. Zmodyfikowano według J. Yacoub [10].....</i>	<i>10</i>
<i>Ryc. 4 Klasyfikacja histopatologiczna PCa. Zmodyfikowano według A. Linkon [30].....</i>	<i>17</i>
<i>Ryc. 5 Charakterystyczny obraz zmian w strefie obwodowej stercza o różnych ocenach w klasyfikacji PI-RADS, zmodyfikowano na podstawie ACR-ESUR PI-RADS v2.1 2019 [65] ...</i>	<i>30</i>
<i>Ryc. 6 Charakterystyczny obraz zmian w strefie przejściowej stercza o różnych ocenach w klasyfikacji PI-RADS, zmodyfikowano na podstawie ACR-ESUR PI-RADS v2.1 2019 [65] ...</i>	<i>31</i>
<i>Ryc. 7 Mapa sektorowa gruczołu krokowego umożliwiająca precyzyjną lokalizację podejrzaną zmiany wykrytej i opisanej przez radiologa w obrazach mpMRI [65] PZ – strefa obwodowa, CZ – strefa centralna, TZ – strefa przejściowa, AFS – zrzęb włóknisto-mięśniowy, US – część cewkowa stercza</i>	<i>33</i>
<i>Ryc. 8 Biopsja z dostępu przezkroczowego i przezodbytniczego. Zmodyfikowano według D. Chang [81].</i>	<i>36</i>
<i>Ryc. 9 Problem zgodności stopni złośliwości PCa między wycinkami tkankowymi pobranymi w biopsji stercza a tkanką pobraną w całości po zabiegu prostatektomii radykalnej. Zmodyfikowano według S. Goel [99].....</i>	<i>40</i>
<i>Ryc. 10 A – biopsja fuzyjna łączona, czyli wycinki pobrane w sposób celowany ze zmiany widocznej w mpMRI (wycinki oznaczone na żółto) oraz równomiernie pobrane wycinki mappingowe (oznaczone na zielono), B – biopsja celowana z pobraniem dodatkowych wycinków z obszaru penumbry [100].....</i>	<i>41</i>
<i>Ryc. 11 Grupa badana</i>	<i>45</i>

<i>Ryc. 12 Schemat gruczołu krokowego ukazujący typową lokalizację wycinków systematycznych (mappingowych) - 8 wycinków ze strefy obwodowej, 4 wycinki ze strefy przejściowej stercza [103]</i>	<i>47</i>
<i>Ryc. 13 Pistolet biopsyjny (biopsy gun) oraz pojemniki wypełnione formaliną, w których transportowane są pobrane wycinki tkankowe (materiał własny).....</i>	<i>48</i>
<i>Ryc. 14 Pobrany wycinek tkankowy gruczołu krokowego, który następnie zostaje umieszczony w roztworze formaliny i przekazany do badania histopatologicznego (materiał własny).....</i>	<i>48</i>
<i>Ryc. 15 Aparat do biopsji fuzyjnej przezkroczonej Koelis Trinity®</i>	<i>49</i>
<i>Ryc. 16 Pobieranie wycinka tkankowego podczas biopsji fuzyjnej – po stronie lewej widoczny jest model 3D gruczołu krokowego z zaznaczonymi zmianami uwidocznionymi w mpMRI (kolor czerwony, pomarańczowy i niebieski) oraz z zaznaczonym umiejscowieniem już pobranych wycinków (kolor zielony); widać także położenie prowadnicy (punkty od A do J), które odpowiadają aktualnemu położeniu sondy TRUS i wprowadzonej igły biopsyjnej – po stronie prawej (materiał własny)</i>	<i>49</i>
<i>Ryc. 17 Charakterystyka kliniczna grup TRUS-Bx i ComBx</i>	<i>52</i>
<i>Ryc. 18 Wykrywalność PCa w badanej populacji</i>	<i>54</i>
<i>Ryc. 19 Porównanie skuteczności wykrywania PCa w zależności od metody biopsji stercza, z wyróżnieniem raka stercza istotnego klinicznie (PCa o stopniu złośliwości ISUP ≥ 2).</i>	<i>55</i>
<i>Ryc. 20 Rozkład wyników histopatologicznych potwierdzających obecność PCa w zależności od użytej metody biopsji z wyróżnieniem raka o stopniu złośliwości ISUP 1 oraz ISUP 2 lub wyższym.....</i>	<i>56</i>
<i>Ryc. 21 Skuteczność wykrywania PCa w wycinkach celowanych oraz mappingowych, pobieranych podczas biopsji fuzyjnej łączonej (ComBx, n=250).....</i>	<i>58</i>
<i>Ryc. 22 Rozkład wyników histopatologicznych wycinków celowanych w zależności od oceny w klasyfikacji PI-RADS.....</i>	<i>60</i>

<i>Ryc. 23 Rozkład pacjentów z rozpoznaniem PCa w biopsji systematycznej oraz fuzyjnej, poddanych zabiegowi prostatektomii radykalnej w tym samym ośrodku</i>	<i>61</i>
<i>Ryc. 24 Obserwacje zjawisk upgradingu i downgradingu stopnia złośliwości raka stercza w wynikach histopatologicznych w zależności od użytej metody biopsji gruczołu krokowego</i>	<i>63</i>
<i>Ryc. 25 Ocena zgodności wyników histopatologicznych wycinków pobranych podczas biopsji stercza oraz materiału pochodzącego z prostatektomii radykalnej w zależności od metody biopsji.....</i>	<i>65</i>

13 WYKAZ PIŚMIENICTWA

- [1] “National Cancer Institute: SEER Stat Fact Sheets: Prostate. Bethesda, Md: National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.”
- [2] “Krajowy rejestr nowotworów. <http://onkologia.org.pl/>.”
- [3] L. Wang, B. Lu, M. He, Y. Wang, Z. Wang, and L. Du, “Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019,” *Front Public Health*, vol. 10, p. 176, Feb. 2022, doi: 10.3389/FPUBH.2022.811044/BIBTEX.
- [4] S. W. D. Merriel, G. Funston, and W. Hamilton, “Prostate Cancer in Primary Care,” *Adv Ther*, vol. 35, no. 9, pp. 1285–1294, Sep. 2018, doi: 10.1007/S12325-018-0766-1.
- [5] V. J. Gnanapragasam, D. Greenberg, and N. Burnet, “Urinary symptoms and prostate cancer—the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes,” *BMC Med*, vol. 20, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/S12916-022-02453-7.
- [6] L. T. Aaron, O. E. Franco, and S. W. Hayward, “Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia,” *Urol Clin North Am*, vol. 43, no. 3, pp. 279–288, Aug. 2016, doi: 10.1016/J.UCL.2016.04.012.
- [7] R. J. Rebello *et al.*, “Prostate cancer,” *Nature Reviews Disease Primers 2021 7:1*, vol. 7, no. 1, pp. 1–27, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41572-020-00243-0.
- [8] U. H. Stenman, J. Leinonen, W. M. Zhang, and P. Finne, “Prostate-specific antigen,” *Semin Cancer Biol*, vol. 9, no. 2, pp. 83–93, 1999, doi: 10.1006/SCBI.1998.0086.
- [9] B. M. Benway, “Prostate biopsy,” in *UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.*,
- [10] J. H. Yacoub and A. Oto, “MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy,” *Radiol Clin North Am*, vol. 56, no. 2, pp. 197–209, Mar. 2018, doi: 10.1016/J.RCL.2017.10.003.
- [11] M. B. B. Culp, I. Soerjomataram, J. A. Efstathiou, F. Bray, and A. Jemal, “Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates,” *Eur Urol*, vol. 77, no. 1, pp. 38–52, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.EURURO.2019.08.005.
- [12] “American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2022. American Cancer Society, 2022. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>.”
- [13] A. Gliniewicz, D. Dudek-Godeau, and M. Bielska-Lasota, “Survival in men diagnosed with prostate cancer in Poland in the years 2000 – 2014 compared to European Countries based on Concord-3,” *Rocz Panstw Zakl Hig*, pp. 445–453, 2020, doi: 10.32394/rpzh.2020.0143.
- [14] G. Carioli *et al.*, “European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer,” *Ann Oncol*, vol. 31, no. 5, pp. 650–658, May 2020, doi: 10.1016/J.ANNONC.2020.02.009.
- [15] L. Barber *et al.*, “Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk,” *Clin Cancer Res*, vol. 24, no. 23, p. 5910, Dec. 2018, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0370.
- [16] M. T. Vietri *et al.*, “Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention,” *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 7, Apr. 2021, doi: 10.3390/IJMS22073753.
- [17] R. Gulati, H. H. Cheng, P. H. Lange, P. S. Nelson, and R. Etzioni, “Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms,” *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 26, no. 2, pp. 222–227, Feb. 2017, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0434.

- [18] V. N. Giri *et al.*, “Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing,” *Prostate*, vol. 79, no. 4, pp. 333–339, Mar. 2019, doi: 10.1002/PROS.23739.
- [19] T. Nyberg *et al.*, “Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study,” *Eur Urol*, vol. 77, no. 1, pp. 24–35, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.EURURO.2019.08.025.
- [20] E. Castro *et al.*, “Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer,” *J Clin Oncol*, vol. 31, no. 14, pp. 1748–1757, May 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.43.1882.
- [21] R. Mano *et al.*, “Malignant Abnormalities in Male BRCA Mutation Carriers: Results From a Prospectively Screened Cohort,” *JAMA Oncol*, vol. 4, no. 6, pp. 874–876, Jun. 2018, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2018.0271.
- [22] F. Kamangar, G. M. Dores, and W. F. Anderson, “Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world,” *J Clin Oncol*, vol. 24, no. 14, pp. 2137–2150, May 2006, doi: 10.1200/JCO.2005.05.2308.
- [23] S. Carlsson *et al.*, “Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study,” *Eur Urol*, vol. 71, no. 1, pp. 46–52, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.EURURO.2016.03.026.
- [24] F. Albright *et al.*, “Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history,” *Prostate*, vol. 75, no. 4, pp. 390–398, Mar. 2015, doi: 10.1002/PROS.22925.
- [25] K. J. L. Bell, C. Del Mar, G. Wright, J. Dickinson, and P. Glasziou, “Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies,” *Int J Cancer*, vol. 137, no. 7, pp. 1749–1757, Oct. 2015, doi: 10.1002/IJC.29538.
- [26] B. L. Brauhut, S. Punnen, and O. N. Kryvenko, “Updates on Grading and Staging of Prostate Cancer,” *Surg Pathol Clin*, vol. 11, no. 4, pp. 759–774, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.PATH.2018.07.003.
- [27] “Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.”
- [28] C. F. Kweldam, G. J. van Leenders, and T. van der Kwast, “Grading of prostate cancer: a work in progress,” *Histopathology*, vol. 74, no. 1, pp. 146–160, Jan. 2019, doi: 10.1111/HIS.13767.
- [29] “European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.”
- [30] A. H. M. Linkon, M. M. Labib, T. Hasan, M. Hossain, and M. E. Jannat, “Deep learning in prostate cancer diagnosis and Gleason grading in histopathology images: An extensive study,” *Inform Med Unlocked*, vol. 24, p. 100582, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.IMU.2021.100582.
- [31] M. Sekhoacha, K. Riet, P. Motloun, L. Gumenku, A. Adegoke, and S. Mashele, “Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches,” *Molecules*, vol. 27, no. 17, Sep. 2022, doi: 10.3390/MOLECULES27175730.
- [32] R. M. Martin *et al.*, “Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 319, no. 9, pp. 883–895, Mar. 2018, doi: 10.1001/JAMA.2018.0154.
- [33] S. Carlsson *et al.*, “Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study,” *BMJ*, vol. 348, Mar. 2014, doi: 10.1136/BMJ.G2296.

- [34] A. J. Vickers *et al.*, “Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study,” *BMJ*, vol. 346, no. 7907, May 2013, doi: 10.1136/BMJ.F2023.
- [35] J. Gelfond, K. Choate, D. P. Ankerst, J. Hernandez, R. J. Leach, and I. M. Thompson, “Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening,” *J Urol*, vol. 194, no. 1, pp. 46–51, 2015, doi: 10.1016/J.JURO.2015.02.043.
- [36] J. Hugosson *et al.*, “A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer,” *Eur Urol*, vol. 76, no. 1, pp. 43–51, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.009.
- [37] T. J. Wilt *et al.*, “Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT),” *Eur Urol*, vol. 77, no. 6, pp. 713–724, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.EURURO.2020.02.009.
- [38] M. Eklund *et al.*, “MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening,” *N Engl J Med*, vol. 385, no. 10, pp. 908–920, Sep. 2021, doi: 10.1056/NEJMOA2100852.
- [39] V. Kasivisvanathan *et al.*, “MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis,” *N Engl J Med*, vol. 378, no. 19, Mar. 2018, doi: 10.1056/NEJMOA1801993.
- [40] M. Ahdoot *et al.*, “MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis,” *N Engl J Med*, vol. 382, no. 10, pp. 917–928, Mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA1910038.
- [41] F.-J. H. Drost *et al.*, “Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer,” *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, no. 4, Apr. 2019, doi: 10.1002/14651858.CD012663.PUB2.
- [42] M. M. Siddiqui *et al.*, “Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer,” *JAMA*, vol. 313, no. 4, pp. 390–397, Jan. 2015, doi: 10.1001/JAMA.2014.17942.
- [43] L. A. M. Simmons *et al.*, “Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial,” *J Urol*, vol. 200, no. 6, pp. 1227–1234, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.JURO.2018.07.001.
- [44] B. B. Anderson *et al.*, “Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer,” *Eur Urol*, vol. 72, no. 3, pp. 455–460, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.EURURO.2016.11.028.
- [45] H. M. Ross, O. N. Kryvenko, J. E. Cowan, J. P. Simko, T. M. Wheeler, and J. I. Epstein, “Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes?,” *Am J Surg Pathol*, vol. 36, no. 9, pp. 1346–1352, Sep. 2012, doi: 10.1097/PAS.0B013E3182556DCD.
- [46] L. Naji *et al.*, “Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Ann Fam Med*, vol. 16, no. 2, pp. 149–154, Mar. 2018, doi: 10.1370/AFM.2205.
- [47] M. K. David and S. W. Leslie, “Prostate Specific Antigen,” *Aust Prescr*, vol. 34, no. 6, pp. 186–188, Nov. 2022, doi: 10.18773/austprescr.2011.096.
- [48] J. E. Oesterling *et al.*, “Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men: Establishment of Age-Specific Reference Ranges,” *JAMA*, vol. 270, no. 7, pp. 860–864, Aug. 1993, doi: 10.1001/JAMA.1993.03510070082041.

- [49] M. R. Newton *et al.*, “Smaller prostate size predicts high grade prostate cancer at final pathology,” *J Urol*, vol. 184, no. 3, pp. 930–937, Sep. 2010, doi: 10.1016/J.JURO.2010.04.082.
- [50] N. Omri *et al.*, “Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume,” *Prostate*, vol. 80, no. 16, pp. 1444–1449, Dec. 2020, doi: 10.1002/PROS.24078.
- [51] I. Yusim, M. Krenawi, E. Mazor, V. Novack, and N. J. Mabjeesh, “The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer,” *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/S41598-020-76786-9.
- [52] A. J. Vickers and S. F. Brewster, “PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer,” *Br J Med Surg Urol*, vol. 5, no. 4, pp. 162–168, 2012, doi: 10.1016/J.BJMSU.2011.08.006.
- [53] D. C. Grossman *et al.*, “Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement,” *JAMA*, vol. 319, no. 18, pp. 1901–1913, May 2018, doi: 10.1001/JAMA.2018.3710.
- [54] J. J. Fenton, M. S. Weyrich, S. Durbin, Y. Liu, H. Bang, and J. Melnikow, “Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force,” *Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*, 2018, Accessed: Feb. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518890/>
- [55] J. Romero-Otero *et al.*, “Active surveillance for prostate cancer,” *Int J Urol*, vol. 23, no. 3, pp. 211–218, Mar. 2016, doi: 10.1111/IJU.13016.
- [56] R. Etzioni, R. Gulati, M. Cooperberg, D. Penson, N. Weiss, and I. Thompson, “Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening,” *Med Care*, vol. 51, no. 4, pp. 295–300, Apr. 2013, doi: 10.1097/MLR.0B013E31827DA979.
- [57] J. H. Hayes and M. J. Barry, “Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence,” *JAMA*, vol. 311, no. 11, pp. 1143–1149, Mar. 2014, doi: 10.1001/JAMA.2014.2085.
- [58] F. H. Schröder *et al.*, “Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study,” *N Engl J Med*, vol. 360, no. 13, pp. 1320–1328, Mar. 2009, doi: 10.1056/NEJMOA0810084.
- [59] G. L. Andriole *et al.*, “Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial,” *N Engl J Med*, vol. 360, no. 13, pp. 1310–1319, Mar. 2009, doi: 10.1056/NEJMOA0810696.
- [60] G. Sandblom, E. Varenhorst, J. Rosell, O. Löfman, and P. Carlsson, “Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up,” *BMJ*, vol. 342, no. 7803, Apr. 2011, doi: 10.1136/BMJ.D1539.
- [61] C. J. Harvey, J. Pilcher, J. Richenberg, U. Patel, and F. Frauscher, “Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer,” *Br J Radiol*, vol. 85 Spec No 1, no. Spec Iss 1, Nov. 2012, doi: 10.1259/BJR/56357549.
- [62] H. P. Schlemmer, B. J. Krause, V. Schütz, D. Bonekamp, S. M. Schwarzenböck, and M. Hohenfellner, “Imaging of Prostate Cancer,” *Dtsch Arztebl Int*, vol. 118, no. 42, pp. 713–719, Oct. 2021, doi: 10.3238/ARZTEBL.M2021.0309.
- [63] M. Manfredi *et al.*, “Multiparametric prostate MRI: technical conduct, standardized report and clinical use,” *Minerva Urol Nefrol*, vol. 70, no. 1, pp. 9–21, Feb. 2018, doi: 10.23736/S0393-2249.17.02846-6.
- [64] S. A. Gold *et al.*, “When to Biopsy the Seminal Vesicles: A Validated Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Target Driven Model to Detect Seminal Vesicle

- Invasion in Prostate Cancer,” *J Urol*, vol. 201, no. 5, pp. 943–949, May 2019, doi: 10.1097/JU.000000000000112.
- [65] “ACR-ESUR PIRADS v2.1 2019.”
- [66] M. de Rooij, E. H. J. Hamoen, J. A. Witjes, J. O. Barentsz, and M. M. Rovers, “Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis,” *Eur Urol*, vol. 70, no. 2, pp. 233–245, Aug. 2016, doi: 10.1016/J.EURURO.2015.07.029.
- [67] B. Turkbey *et al.*, “Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2,” *Eur Urol*, vol. 76, no. 3, pp. 340–351, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.EURURO.2019.02.033.
- [68] B. Oerther, H. Engel, F. Bamberg, A. Sigle, C. Gratzke, and M. Benndorf, “Cancer detection rates of the PI-RADSV2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level,” *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 25, no. 2, pp. 256–263, Feb. 2022, doi: 10.1038/S41391-021-00417-1.
- [69] K. Sklinda, A. Dąbrowska, P. Olejnik, and J. Walecki, “Komentarz dotyczący oceny i opisu badania proponowanego w PI-RADS v2 część 4,” *Przegląd Urologiczny*, no. 3, 2017.
- [70] I. G. Schoots, A. R. Padhani, O. Rouvière, J. O. Barentsz, and J. Richenberg, “Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis,” *Eur Urol Oncol*, vol. 3, no. 1, pp. 32–41, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.EUO.2019.10.001.
- [71] A. R. Padhani *et al.*, “PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway,” *Radiology*, vol. 292, no. 2, pp. 464–474, 2019, doi: 10.1148/RADIOL.2019182946.
- [72] D. C. Johnson *et al.*, “Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging,” *Eur Urol*, vol. 75, no. 5, pp. 712–720, May 2019, doi: 10.1016/J.EURURO.2018.11.031.
- [73] F. Bratan *et al.*, “Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study,” *Eur Radiol*, vol. 23, no. 7, pp. 2019–2029, Jul. 2013, doi: 10.1007/S00330-013-2795-0.
- [74] A. Stabile *et al.*, “Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review,” *Eur Urol Oncol*, vol. 3, no. 2, pp. 145–167, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.EUO.2020.02.005.
- [75] K. Kohestani *et al.*, “Performance and inter-observer variability of prostate MRI (PI-RADS version 2) outside high-volume centres,” *Scand J Urol*, vol. 53, no. 5, pp. 304–311, 2019, doi: 10.1080/21681805.2019.1675757.
- [76] D. Eldred-Evans *et al.*, “Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study,” *JAMA Oncol*, vol. 7, no. 3, pp. 395–402, Mar. 2021, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2020.7456.
- [77] H. U. Ahmed *et al.*, “Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study,” *Lancet*, vol. 389, no. 10071, pp. 815–822, Feb. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
- [78] J. L. Marenco Jimenez *et al.*, “Rebiopsy rate after transperineal or transrectal prostate biopsy,” *Prostate Int*, vol. 9, no. 2, pp. 78–81, Jun. 2021, doi: 10.1016/J.PRNIL.2020.10.001.
- [79] L. H. Guo *et al.*, “Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial,” *Sci Rep*, vol. 5, Nov. 2015, doi: 10.1038/SREP16089.

- [80] A. D. Ward *et al.*, “Prostate: registration of digital histopathologic images to in vivo MR images acquired by using endorectal receive coil,” *Radiology*, vol. 263, no. 3, pp. 856–864, 2012, doi: 10.1148/RADIOL.12102294.
- [81] D. T. S. Chang, B. Challacombe, and N. Lawrentschuk, “Transperineal biopsy of the prostate—is this the future?,” *Nature Reviews Urology* 2013 10:12, vol. 10, no. 12, pp. 690–702, Sep. 2013, doi: 10.1038/nrurol.2013.195.
- [82] B. Schmeusser, B. Levin, D. Lama, and A. Sidana, “Hundred years of transperineal prostate biopsy,” *Ther Adv Urol*, vol. 14, 2022, doi: 10.1177/17562872221100590.
- [83] N. Hübner, S. Shariat, and M. Remzi, “Prostate biopsy: guidelines and evidence,” *Curr Opin Urol*, vol. 28, no. 4, pp. 354–359, 2018, doi: 10.1097/MOU.0000000000000510.
- [84] A. Peltier, F. Aoun, M. Lemort, F. Kwizera, M. Paesmans, and R. Van Velthoven, “MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naïve men,” *Biomed Res Int*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/571708.
- [85] Y. Yamada *et al.*, “Moving away from systematic biopsies: image-guided prostate biopsy (in-bore biopsy, cognitive fusion biopsy, MRUS fusion biopsy) -literature review,” *World J Urol*, vol. 39, no. 3, pp. 677–686, Mar. 2021, doi: 10.1007/S00345-020-03366-X.
- [86] D. F. Osses, J. J. Van Asten, and J. D. Tijsterman, “Cognitive-Targeted versus Magnetic Resonance Imaging-Guided Prostate Biopsy in Prostate Cancer Detection,” *Curr Urol*, vol. 11, no. 4, pp. 182–188, Jun. 2018, doi: 10.1159/000447216.
- [87] K. Zhang, Z. Zhang, M. Liu, G. Zhu, and M. J. Roobol, “Comparison of clinically significant prostate cancer detection by MRI cognitive biopsy and in-bore MRI-targeted biopsy for naïve biopsy patients,” *Transl Androl Urol*, vol. 9, no. 2, pp. 243–249, Apr. 2020, doi: 10.21037/TAU.2020.02.20.
- [88] J. S. Wysock *et al.*, “A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial,” *Eur Urol*, vol. 66, no. 2, pp. 343–351, 2014, doi: 10.1016/J.EURURO.2013.10.048.
- [89] M. H. Izadpanahi *et al.*, “Diagnostic yield of fusion magnetic resonance-guided prostate biopsy versus cognitive-guided biopsy in biopsy-naïve patients: a head-to-head randomized controlled trial,” *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 24, no. 4, pp. 1103–1109, Dec. 2021, doi: 10.1038/S41391-021-00366-9.
- [90] L. A. M. Simmons *et al.*, “Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial,” *J Urol*, vol. 200, no. 6, pp. 1227–1234, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.JURO.2018.07.001.
- [91] D. Eldred-Evans *et al.*, “Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study,” *JAMA Oncol*, vol. 7, no. 3, pp. 395–402, Mar. 2021, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2020.7456.
- [92] M. A. Bjurlin *et al.*, “Optimization of Prostate Biopsy: the Role of Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Detection, Localization and Risk Assessment,” *J Urol*, vol. 192, no. 3, p. 648, 2014, doi: 10.1016/J.JURO.2014.03.117.
- [93] M. Kılıc *et al.*, “Accuracy of Sampling PI-RADS 4–5 Index Lesions Alone by MRI-guided In-bore Biopsy in Biopsy-naïve Patients Undergoing Radical Prostatectomy,” *Eur Urol Focus*, vol. 6, no. 2, pp. 249–254, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.EUF.2019.04.010.
- [94] E. C. Serefoglu, S. Altinova, N. S. Ugras, E. Akincioglu, E. Asil, and M. D. Balbay, “How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate

- cancer?," *Canadian Urological Association Journal*, vol. 7, no. 5–6, p. E293, 2013, doi: 10.5489/CUAJ.11224.
- [95] N. L. Hansen *et al.*, "Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy," *BJU Int*, vol. 125, no. 2, pp. 260–269, Feb. 2020, doi: 10.1111/BJU.14865.
- [96] B. P. Calio *et al.*, "Risk of Upgrading from Prostate Biopsy to Radical Prostatectomy Pathology—Does Saturation Biopsy of Index Lesion during Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy Help?," *J Urol*, vol. 199, no. 4, pp. 976–982, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.JURO.2017.10.048.
- [97] E. Suer *et al.*, "How significant is upgrade in Gleason score between prostate biopsy and radical prostatectomy pathology while discussing less invasive treatment options?," *Scand J Urol*, vol. 48, no. 2, pp. 177–182, 2014, doi: 10.3109/21681805.2013.829519.
- [98] M. Lardas *et al.*, "Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review," *Eur Urol*, vol. 72, no. 6, pp. 869–885, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.EURURO.2017.06.035.
- [99] S. Goel *et al.*, "Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis," *Eur Urol Oncol*, vol. 3, no. 1, pp. 10–20, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.EUO.2019.08.001.
- [100] R. Diamand *et al.*, "The role of perilesional and multiparametric resonance imaging-targeted biopsies to reduce the risk of upgrading at radical prostatectomy pathology: A retrospective monocentric study," *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 40, no. 5, pp. 192.e11–192.e17, May 2022, doi: 10.1016/J.UROLONC.2022.01.011.
- [101] F. Monni *et al.*, "Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: A systematic review," *Minerva Urologica e Nefrologica*, vol. 69, no. 6, pp. 567–578, 2017, doi: 10.23736/S0393-2249.17.02819-3.
- [102] D. Liu, H. P. Lehmann, K. D. Frick, and H. B. Carter, "Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis," *J Urol*, vol. 187, no. 4, pp. 1241–1246, Apr. 2012, doi: 10.1016/J.JURO.2011.12.015.
- [103] J. Garcia Bennett, J. C. Vilanova, J. Gumà Padró, D. Parada, and A. Conejero, "Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy-naïve patients. A single centre study," *Diagn Interv Imaging*, vol. 98, no. 10, pp. 677–684, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.DIII.2017.06.010.
- [104] J. I. Epstein *et al.*, "A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score," *Eur Urol*, vol. 69, no. 3, pp. 428–435, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.EURURO.2015.06.046.
- [105] F. Porpiglia *et al.*, "Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer," *Eur Urol*, vol. 72, no. 2, pp. 282–288, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.EURURO.2016.08.041.
- [106] V. Panebianco *et al.*, "Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study," *Urol Oncol*, vol. 33, no. 1, pp. 17.e1–17.e7, Jan. 2015, doi: 10.1016/J.UROLONC.2014.09.013.
- [107] M. M. Siddiqui *et al.*, "Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis by MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy vs Standard Extended-Sextant Biopsy for MR-Visible Lesions," *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 108, no. 9, Sep. 2016, doi: 10.1093/JNCI/DJW039.
- [108] C. Arsov *et al.*, "Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-

- guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies,” *Eur Urol*, vol. 68, no. 4, pp. 713–720, Oct. 2015, doi: 10.1016/J.EURURO.2015.06.008.
- [109] P. Dell’Oglio *et al.*, “There Is No Way to Avoid Systematic Prostate Biopsies in Addition to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsies,” *Eur Urol Oncol*, vol. 3, no. 1, pp. 112–118, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.EUO.2019.03.002.
- [110] N. Hanna *et al.*, “Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Biopsy Improves but Does Not Replace Standard Template Biopsy for the Detection of Prostate Cancer,” *J Urol*, vol. 202, no. 5, pp. 944–950, 2019, doi: 10.1097/JU.0000000000000359.
- [111] O. Wegelin *et al.*, “Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique?,” *Eur Urol*, vol. 71, no. 4, pp. 517–531, 2017, doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.041.
- [112] G. Ploussard *et al.*, “Positive pre-biopsy MRI: are systematic biopsies still useful in addition to targeted biopsies?,” *World J Urol*, vol. 37, no. 2, pp. 243–251, Feb. 2019, doi: 10.1007/S00345-018-2399-Z/METRICS.
- [113] H. Cash *et al.*, “Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure,” *BJU Int*, vol. 118, no. 1, pp. 35–43, Jul. 2016, doi: 10.1111/BJU.13327.
- [114] A. Stabile *et al.*, “Association Between Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) Score for the Index Lesion and Multifocal, Clinically Significant Prostate Cancer,” *Eur Urol Oncol*, vol. 1, no. 1, pp. 29–36, May 2018, doi: 10.1016/J.EUO.2018.01.002.
- [115] S. Luzzago *et al.*, “Pathological findings at radical prostatectomy of biopsy naïve men diagnosed with MRI targeted biopsy alone without concomitant standard systematic sampling,” *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 38, no. 12, pp. 929.e11–929.e19, Dec. 2020, doi: 10.1016/J.UROLONC.2020.05.027.
- [116] N. J. Sathianathan, M. Butaney, C. Bongiorno, B. R. Konety, D. M. Bolton, and N. Lawrentschuk, “Accuracy of the magnetic resonance imaging pathway in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis,” *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 22, no. 1, pp. 39–48, Mar. 2019, doi: 10.1038/S41391-018-0075-4.
- [117] S. Alanee *et al.*, “Post Prostatectomy Pathologic Findings of Patients With Clinically Significant Prostate Cancer and no Significant PI-RADS Lesions on Preoperative Magnetic Resonance Imaging,” *Urology*, vol. 146, pp. 183–188, Dec. 2020, doi: 10.1016/J.UROLOGY.2020.07.068.
- [118] D. Junker *et al.*, “Evaluation of the PI-RADS scoring system for mpMRI of the prostate: a whole-mount step-section analysis,” *World J Urol*, vol. 33, no. 7, pp. 1023–1030, Jul. 2015, doi: 10.1007/S00345-014-1370-X/METRICS.
- [119] A. Özkan *et al.*, “The Impact of Visible Tumor (PI-RADS \geq 3) on Upgrading and Adverse Pathology at Radical Prostatectomy in Low Risk Prostate Cancer Patients: A Biopsy Core Based Analysis,” *Clin Genitourin Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. e61–e67, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.CLGC.2021.09.007.
- [120] A. G. Wibmer *et al.*, “MRI-Detectability of Clinically Significant Prostate Cancer Relates to Oncologic Outcomes After Prostatectomy,” *Clin Genitourin Cancer*, vol. 20, no. 4, pp. 319–325, Aug. 2022, doi: 10.1016/J.CLGC.2022.04.001.
- [121] K. E. Houlahan *et al.*, “Molecular Hallmarks of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Visibility in Prostate Cancer,” *Eur Urol*, vol. 76, no. 1, pp. 18–23, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.EURURO.2018.12.036.

- [122] J. Sussman, M. Haj-Hamed, J. Talarek, S. Verma, and A. Sidana, “How does a prebiopsy mri approach for prostate cancer diagnosis affect prostatectomy upgrade rates?,” *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 39, no. 11, pp. 784.e11-784.e16, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.UROLONC.2021.03.014.
- [123] R. Diamand *et al.*, “A multicentric study on accurate grading of prostate cancer with systematic and MRI/US fusion targeted biopsies: comparison with final histopathology after radical prostatectomy,” *World J Urol*, vol. 37, no. 10, pp. 2109–2117, Oct. 2019, doi: 10.1007/S00345-019-02634-9/METRICS.
- [124] J. C. Riney, N. E. Sarwani, S. Siddique, and J. D. Raman, “Prostate magnetic resonance imaging: The truth lies in the eye of the beholder,” *Urol Oncol*, vol. 36, no. 4, pp. 159.e1-159.e5, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.UROLONC.2017.12.013.
- [125] G. A. Sonn *et al.*, “Prostate Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists,” *Eur Urol Focus*, vol. 5, no. 4, pp. 592–599, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.EUF.2017.11.010.
- [126] A. P. Kenigsberg *et al.*, “Optimizing the Number of Cores Targeted During Prostate Magnetic Resonance Imaging Fusion Target Biopsy,” *Eur Urol Oncol*, vol. 1, no. 5, pp. 418–425, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.EUO.2018.09.006.
- [127] A. J. Lu *et al.*, “Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy,” *Eur Urol*, vol. 76, no. 1, pp. 14–17, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.EURURO.2019.04.008.