

Tomasz Drabarek



**ANALIZA PRZYDATNOŚCI WYSOKOPOŁOWEJ TOMOGRAFII MR W OCENIE
ZAAWANSOWANIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z UWZGLĘDNIENIEM STOPNIA
ZRÓŻNICOWANIA PATOMORFOLOGICZNEGO WEDŁUG KLASYFIKACJI GLEASONA.**

Rozprawa doktorska

Promotor: prof.dr hab. Michał Studniarek

Zakład Radiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik: prof. dr hab. med. Michał Studniarek

Gdańsk 2017

Praca wykonana w:

1. Zakładzie Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
2. Oddziale Urologii Szpitala Specjalistycznego im. Św. Wojciecha w Gdańsku
3. Oddziale Urologii i Onkologii Urologicznej Szpitala Specjalistycznego w Kościerzynie
4. Oddziale Urologii Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie, Włochy
5. Zakładzie Patomorfologii Szpitala Specjalistycznego im. Św. Wojciecha w Gdańsku
6. Zakładzie Patomorfologii Szpitala Specjalistycznego w Kościerzynie

Praca finansowana przez:

Projekt Młody Naukowiec (nr 01-0044/08/173) w latach 2014-2015 wspierany przez
Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

PODZIĘKOWANIA

Dziękuję wszystkim, dzięki którym niniejsza praca mogła powstać.

Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Michałowi Studniarkowi za nieocenioną pomoc, życzliwość, cierpliwość oraz cenne uwagi merytoryczne. Jako promotor stworzył dla mnie szansę na rozwój naukowy, który zaowocował niniejszą pracą.

Dziękuję wszystkim pracownikom Zakładu Radiologii i II Zakładu Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za okazaną życzliwość i pomoc.

Szczególne podziękowania kieruję do mojej żony Agaty, która była dla mnie wzorem i nieustannie mnie wspierała podczas tworzenia pracy.

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	6
1.1. WPROWADZENIE	6
1.2. RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO	9
1.2.1. DIAGNOSTYKA.....	9
-objawy, diagnostyka laboratoryjna	9
-diagnostyka obrazowa	15
-klasyfikacja kliniczna	17
1.2.2. LECZENIE	22
-Leczenie odroczone	22
-Leczenie radykalne.....	24
-Leczenie paliatywne	27
1.2.3. REZONANS MAGNETYCZNY JAKO NARZEDZIE W WYKRYWANIU I OCENIE RAKA STERCZA	28
2. CELE PRACY	33
3. MATERIAŁ I METODY	34
4. ANALIZA STATYSTYCZNA	46
5. WYNIKI	48
6.1 Analiza zgodności wstępnych rozpoznań na podstawie biopsji skrawkowej	53
6.2. Analiza wyników badania MR	55
-charakterystyka sygnałowa T2.....	58
-charakterystyka stopnia restrykcji dyfuzji	59
-charakterystyka unaczynienia zmian.....	61
-ocena prawdopodobieństwa obecności agresywnego procesu złośliwego (PI-RADS v.2)	
6.2 Ocena wybranych parametrów w związanych z agresywnością raka gruczołu krokowego.....	61
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW	74
7. WNIOSKI	82
8. STRESZCZENIE	83
8.1. SUMMARY	85
9. SKRÓTY	86

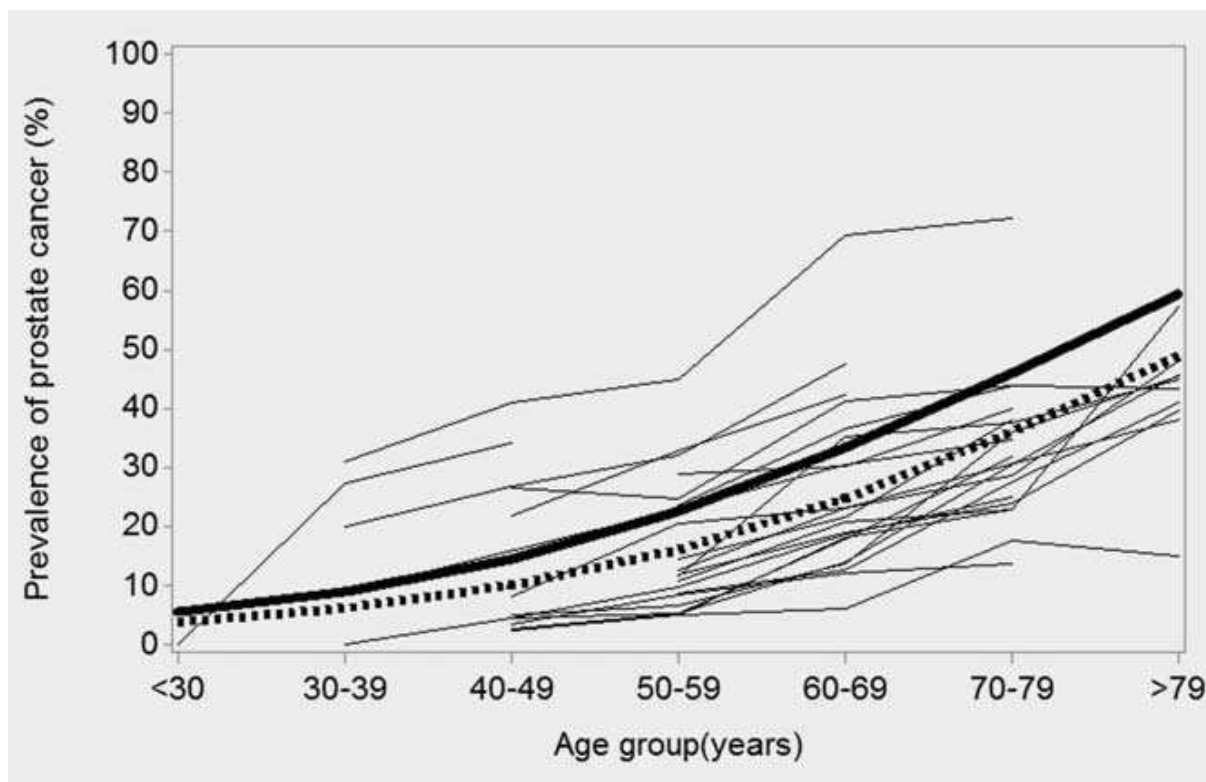
9.1. PIŚMIENNICTWO	88
9.2. RYCINY	97
9.3. TABELE	99

1. WSTĘP

1.1. WPROWADZENIE

Rak gruczołu krokowego (RGK), jest drugim najczęściej rozpoznawanym nowotworem u mężczyzn i stanowi istotny klinicznie problem we współczesnej medycynie. Coraz częściej nowotwór ten rozpoznawany jest w krajach rozwiniętych. Najwięcej nowych zachorowań odnotowuje się w Ameryce Północnej oraz północnej Europie, a najmniej w południowo-wschodniej Azji ¹. Zarówno w Polsce, jak i w Europie, nowotwór ten zajmuje drugie miejsce wśród mężczyzn, stanowiąc 15% wszystkich rozpoznań nowotworów. Jest trzecią z kolei przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej. Szacuje się, iż u jednego na sześciu mężczyzn zdiagnozowany zostanie RGK ². Roczna zachorowalność oraz umieralność z powodu RGK w Europie to odpowiednio 388 700 przypadków i 70 800 zgonów. Tak więc, stosunek zachorowań do zgonów wynosi 8:1 ^{2 3}. W Polsce w 2011 roku odnotowano 9273 zachorowań oraz 3940 zgonów z powodu RGK ⁴. Szanse przeżycia dla pacjentów w stadiach wczesnych i średniozaawansowanych w Europie Wschodniej utrzymują się nadal poniżej średniej europejskiej ². Większość mężczyzn z RGK nie wymaga leczenia.

W badaniach autopsyjnych w przypadku śmierci z innego powodu niż RGK u mężczyzn po 80. roku życia, rak ten stwierdzano u więcej niż 75% ⁵. W związku ze starzeniem się populacji bardzo istotne staje się wykrycie znaczących klinicznie postaci RGK (ang. *clinically significant prostate cancer*-CSPCa), mogących prowadzić do śmierci. Według dostępnych doniesień RGK istotny klinicznie występuje u 20% mężczyzn poniżej 50 roku życia ⁵. Według badań amerykańskich 10% przypadków RGK dotyczy populacji mężczyzn <55 roku życia ⁴. Co więcej, różni się on zwykle przebiegiem oraz rokowaniem w porównaniu do pacjentów zdiagnozowanych w późniejszym wieku. Sugeruje to różnicę w biologii nowotworu, jak i możliwe odmienności genetyczne w przypadkach występowania RGK u pacjentów w młodszym wieku ⁶.



Ryc 1. Odsetek występowania RGK w zależności od wieku wg ⁵.

Do tej pory wykazano m.in. związek obecności genów HPC1 na chromosomie 1q24-25 o silnej penetracji, dziedziczonych autosomalnie dominująco z zachorowaniem na RGK. W tym przypadku ryzyko wystąpienia choroby u nosicieli wynosi nawet 89% ⁷. Jednak wydaje się, że zachorowanie na RGK może mieć jednak charakter złożony. Zbadano również zależność RGK z występowaniem mikrosatelitarnych sekwencji CAG i GGC genu receptora androgenowego oraz genu receptora dla witaminy D (*vitamin D receptor-VDR*). Prowadzone są także badania w tym kierunku dla genu receptora estrogenowego oraz genu typu II receptora dla 5 α -reduktazy ⁸. Obiecujące wydają się być badania nad mutacjami w obrębie genu raka piersi 1 i 2 (ang. *germline breast cancer gene 1 and 2*- BRCA 1 and 2) w RGK ⁹.

Jak dotąd czynniki ryzyka RGK nie zostały w pełni poznane i wyjaśnione. Najważniejszymi wydają się być: wiek, występowanie nowotworu wśród krewnych w pierwszej linii oraz przynależność etniczna i geograficzna. Co ciekawe, jeśli mieszkaniec Japonii przeprowadzi się z Japonii do Ameryki Północnej, jego ryzyko zachorowania na RGK wzrasta. Wskazuje to wpływ czynników środowiskowych na wzrost ryzyka zachorowania na RGK lub też

przyspieszenie ujawnienia się jawnej klinicznie postaci RGK¹⁰. Jeżeli choroba pojawiła się u co najmniej dwóch krewnych w pierwszej linii, to ryzyko wystąpienia choroby wzrasta 5-11 krotnie¹¹.

Szczególny wzrost rozpoznawalności RGK odnotowano w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, po wdrożeniu na szeroką skalę oznaczania w surowicy krwi stężenia antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (*ang. Prostate Specific Antygen, PSA*). Spowodowało to zwiększenie wykrywalności choroby we wcześniejszym stadium zaawansowania. Co za tym idzie, zmienił się odsetek operowanych na wczesnym etapie choroby¹². Obecnie mówi się nawet o nad wykrywalności RGK nieistotnego klinicznie i zamiast wdrażania leczenia w wyselekcjonowanej grupie chorych zaleca się aktywny nadzór¹³.

RGK należy do nowotworów o stosunkowo dobrym rokowaniu. W Polsce pięcioletnia przeżywalność wynosi 65,2%, podczas gdy w Europie wskaźnik ten wynosi 75%⁴. Badania przesiewowe nie przyniosły jednak zadawalających wyników. Nie zapewniają one poprawy jakości życia oraz nie są uzasadnione z ekonomicznego punktu widzenia. Obecnie nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka stercza¹⁴.

Główne wykonywane badania obrazowe w diagnostyce RGK to transrektalna USG (*ang. transrectal ultrasound, TRUS*), jakkolwiek nie jest to metoda niezawodna i nie można polegać wyłącznie na niej¹⁵. Istnieją nowe metody wykonywania USG, jak elastografia czy badanie dopplerowskie. Ich skuteczność jest nadal badana.

W diagnostyce obrazowej RGK znajduje zastosowanie także wieloparametryczny rezonans magnetyczny (*ang.-multiparametric magnetic resonance imaging-mpMR*). W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć dowody na wysoką czułość w wykrywaniu RKG z wynikami w skali Gleasona (GS) ≥ 7 za pomocą interpretacji obrazów T2-zależnych razem z obrazowaniem dyfuzji międzykomórkowej (*ang. diffusion weighted imaging-DWI*), sekwencji dynamicznej z użyciem środka kontrastującego (*dynamic contrast enhanced-DCE*) i/ lub spektroskopii.^{16 17 18} Wykazano, że MR jest najbardziej dokładną, nieinwazyjną metodą oceny zaawansowania miejscowego RGK. Istnieje nadzieja w wykorzystaniu MR, jako metody pozwalającej na wskazanie grupy chorych wymagających terapii¹⁹. W ostatnich latach badania nad zastosowaniem mpMRI w wykrywaniu istotnych klinicznie RGK stanowią pole bardzo intensywnych badań, systematycznie dyskutowanych i podsumowywanych na naukowych

forach radiologów i urologów, a ostatnio także patologów. Wdrażane są nowe protokoły badań, nowe sekwencje MR mające na celu zwiększenie skuteczności detekcji tych nowotworów. Coraz bardziej krytyczny jest równocześnie stosunek urologów i onkologów do obecnego *status quo*.

1.2. RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

1.2.1. DIAGNOSTYKA

OBJAWY, DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

RGK jak i większość innych nowotworów złośliwych w początkowym stadium często pozostaje bezobjawowy. Mogą towarzyszyć mu nieswoiste objawy jak w łagodnym przeroście gruczołu krokowego. W stadium zaawansowanym RGK jest chorobą prowadzącą do śmierci chorego, mogącą szerzyć się przez naciek otoczenia, rozsiew drogami chłonnymi jak i dającą przerzuty odległe. W przypadku przerzutów do kości często dominują objawy bólowe ze strony układu kostnego²⁰.

Diagnostykę RGK rozpoczyna się od badania fizykalnego z wykonaniem badania przez odbytniczego (łac. *per rectum*), (ang. *digital rectal examination* -DRE)²¹. Zwykle w przypadkach budzących wątpliwości zleca się wykonanie badań laboratoryjnych. Rutynowo wykonywana jest ocena stężenia PSA w surowicy krwi. Ludzkiej kalikreiny trzeciej (ang. *human kalikrein 3*, Hk3)–rodziny proteaz serynowych trawiących seminogeliny i fibronektynę. Rolą PSA jest upłynnianie nasienia. PSA jest swoistym antygenem wyizolowanym z tkanki stercza, wykrytym w 1979 roku. Pod koniec lat osiemdziesiątych wszedł do powszechnego użycia w wykrywaniu RGK, ocenie stopnia zaawansowania jak i wznowy biochemicznej po radykalnym leczeniu. Występuje w postaci związanej z antyproteazami jak również z makroglobulinami oraz w postaci wolnego PSA (ang. free PSA- fPSA).

Stężenie PSA zależy od wieku, rasy i objętości gruczołu krokowego. Podwyższone stężenie PSA u chorych z rakiem stercza nie jest związane ze zwiększoną produkcją PSA przez komórki RGK, a raczej związane jest z uszkodzeniem bariery–błony podstawnej nabłonka, przez co do krwi przedostają się większe ilości PSA^{22 23}.

Jednorazowo podwyższony wynik stężenia PSA nie może być wyznacznikiem nowotworu i nie powinien decydować o wskazaniach do biopsji GK (BxGK). Wynik należy

zweryfikować po wykluczeniu infekcji oraz innych stanów chorobowych (zapaleniu GK, łagodnego przerostu GK, zatrzymania moczu), a także po zabiegach manipulacyjnych (masaż podczas DRE , biopsja GK), mogących wpływać na podwyższenie stężenia PSA ²⁴.

Stosowanie leków takich jak inhibitory 5- α -reduktazy (np. Finasteryd, Dutasteryd) powoduje spadek stężenia PSA w surowicy o około 50% po kilku miesiącach terapii. Dlatego też pacjenci przewidziani do leczenia inhibitorami 5- α -reduktazy, powinni mieć oznaczone stężenie PSA przed wdrożeniem terapii ²⁵.

Powszechne zastosowanie oznaczeń stężenia PSA w surowicy od lat siedemdziesiątych oraz postęp w diagnostyce obrazowej sprawiły, że ok 90% nowo rozpoznanych nowotworów stanowi RGK ograniczony do narządu. Opracowano wiele testów bazujących na oznaczeniach poziomu stężenia PSA ²⁴. Powstały w ten sposób metody pomiaru, ułatwiające ocenę przyrostu stężenia PSA lub pomagające w interpretacji poziomu stężenia PSA u chorych z przerostem gruczołu krokowego (PSADT - PSA *dubling time* ; f/t PSA *free / total* PSA). Z kolei Prostate Health Index System bazuje na kombinacji wolnego PSA, całkowitego PSA oraz izoformy 2 *pro* PSA (p2PSA) ²⁶.

Kolejnym markerem jest PCA3 (ang. *prostate cancer antygen-3*). W badaniu próbki osadu moczu po masażu GK wykrywane jest mRNA kodowane przez gen PCA3. Stwierdzono, że jest on obecny w niewielkiej ilości w zdrowym gruczole krokowym ²⁷. Natomiast w zwiększonej ilości występuje w komórkach RGK. Jednocześnie nie wykryto PCA3 w innych tkankach ludzkich. Oznaczenie PCA3 pomaga w podjęciu decyzji o wykonaniu biopsji gruczołu krokowego.

PSMA (ang. *prostate specific membrane antygen*) jest to antygen błonowy swoisty dla gruczołu krokowego, będący glikoproteiną obecną w błonie komórek nabłonkowych. Zauważono jego wyższą ekspresję w komórkach RGK ²⁸. Nadal poszukuje się skutecznych narzędzi do wykrywania choroby wysokiego ryzyka, pozwalających na odróżnienie mężczyzn wymagających leczenia od tych, którzy mogą być kontrolowani w ramach aktywnego nadzoru.

Kolejnym etapem na drodze do rozpoznania RGK jest BxGK, wykonywana pod kontrolą przezodbytniczego USG (ang. *transrectal* USG -TRUS) , która obecnie jest uważana za złoty standard ^{29 30}, mimo oczywistych ograniczeń. Przed nadejściem ery ultrasonografii, Bx

wykonywano jedynie pod kontrolą palca wskazującego na podstawie badania DRE i /lub podwyższonego stężenia PSA w surowicy krwi. Przed wykonaniem biopsji powinno się również wziąć pod uwagę wiek oraz choroby towarzyszące pacjentowi. Należy pamiętać, że jednorazowy pomiar stężenia PSA nie powinien być wskazaniem do BxGK. Wynik należy zweryfikować po kilku tygodniach w tych samych warunkach, w tym samym laboratorium ^{22 23}. Zaleca się pobranie minimum 8-12 nakierowanych tylnobocznie wycinków z GK ^{28 30}. W badaniach preparatów uzyskanych po operacji prostatektomii radykalnej (RP) stwierdzono, że znacząca liczba ognisk znajduje się właśnie w tej części gruczołu krokowego (GK) ³¹. W konkretnych przypadkach pobiera się również dodatkowe wycinki z obszarów podejrzanych ³². Możliwe jest również przeprowadzenie przekroczonej BxGK w sytuacjach, gdy przeprowadzenie transrektalne biopsji nie jest możliwe lub gdy istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia raka w części przedniej GK. Skuteczność obydwu metod jest porównywalna ³³. Bx strefy przejściowej GK nie jest zalecana przy pierwszym zabiegu z powodu niskiego odsetka wykrywanych nowotworów ³⁴. Nie należy także wykonywać Bx, jeżeli nie wpłynie ona na dalsze losy pacjenta. Zaleca się wykonanie znieczulenia nasiękowego okolicy pęczków naczyniowo-nerwowych na tylnobocznej powierzchni gruczołu krokowego przed zabiegiem Bx pod kontrolą TRUS. Biopsji nie należy wykonywać w grupie pacjentów, u których występują zaburzenia układu krzepnięcia, ostre zapalenie GK, lub gdy stwierdzono chorobę immunosupresyjną, czy aktywne schorzenia okolicy okołoodbytniczej. W powyższych sytuacjach powinno się odstąpić od zabiegu lub powinien zostać odroczony. Natomiast standardem jest wcześniejsze podanie antybiotyku ²⁹. Lekami z wyboru są antybiotyki z grupy chinolonów. Jednak czas podania i dawkowanie nie są ściśle precyzowane. Doustne leki przeciwwkrzepliwne powinny być odstawione, natomiast Aspiryna w dawce 75 mg nie stanowi przeciwwskazania do wykonania Bx ¹⁹. Technika biopsji, tzw. biopsja sekstansowa, która polegała na wielokrotnym pobraniu skrawków z okolicy podstawy, szczytu oraz środka po każdej stronie GK, nie jest już zalecana ze względu na niski współczynnik wykrywalności RGK rzędu 26-33,5 % ³². Obecnie ze względu na udowodnioną wieloma badaniami najczęstszą lokalizację RGK w obszarze tylnobocznym GK zaleca się pobieranie wycinków ze strefy obwodowej najdalej ku tyłowi oraz lateralnie. Zwykle powinno być pobrane minimum 8 rdzeni, przy czym nie udokumentowano większej skuteczności w wykrywaniu RGK w przypadku pobrania więcej niż 12 wycinków ³⁴. Kolejne BxGK wykonuje się w przypadkach klinicznych tego wymagających. Zwykle powtórna Bx zarezerwowana jest dla grupy pacjentów ze

stabilnym stężeniem PSA lub stałym wzrostem poziomu stężenia PSA i / lub nieprawidłowym badaniem DRE, oraz wcześniejszym rozpoznaniem atypowego rozrostu drobnorzakowego (ang. *atypical small acinar proliferation*-ASAP) oraz licznych śródnabłonkowych zmian neoplazmatycznych (ang. *prostatic intraepithelial neoplasia*-PIN)^{19 30 34}.

Większość powikłań infekcyjnych po BxGK przebiegających ze stanami podgorączkowymi dotyczy układu moczowego. Jednak zdarzają się poważne infekcje przebiegające z bakteremią, mogące nawet prowadzić do posocznicy. Krwawienie jest najczęstszym powikłaniem po BxGK i może występować w bezpośrednim okresie po zabiegu (z odbytnicy, pęcherza moczowego) lub utrzymywać się nawet do kilku tygodni, jak w przypadku hematospermii. Do rzadszych powikłań należą: zapalenie jądra i najądrza oraz zatrzymanie moczu (Tabela 1)³⁵. Stąd też dąży się do zwiększenia skuteczności wykrycia RGK, przy jednoczesnym ograniczeniu wykonywanych BxGK.

Tabela 1. Odsetek występowania powikłań po biopsji gruczołu krokowego wg³⁵.

Powikłania biopsji	% biopsji
Hematospermia	37,4
Krwiomocz > 1 dnia	14,5
Krwawienie z odbytu < 2 dni	2,2
Zapalenie gruczołu krokowego	1,0
Gorączka (>38,5°)	0,8
Zapalenia najądrza	0,7
Krwawienie z odbytu > 2 dni wymagające interwencji chirurgicznej	0,7
Zatrzymanie moczu	0,2
Inne komplikacje	0,3

Otrzymany drogą BxGK materiał histopatologiczny (h/p) często ma charakter przypadkowy, ponieważ tor biopsyjny może ominąć istotne ognisko rozrostu neoplazmatycznego, jak również może zawyżyć ocenę nieistotnej klinicznie zmiany. Przez

szereg lat powstało kilka klasyfikacji grup ryzyka RGK. Aby dokładniej przedstawić heterogenność RGK wyróżniono trójstopniowy podział na grupy: niskiego, pośredniego oraz wysokiego ryzyka. Poniższa tabela przedstawia najczęściej stosowane klasyfikacje grup ryzyka RGK (Tabele 2 i 3).

Wyniki stężenia PSA w surowicy krwi, badanie per rectum oraz stopień zaawansowania h/p według GS mają znaczenie prognostyczne. RGK nieistotny klinicznie to nowotwór o niskim stopniu zaawansowania klinicznego, ograniczony do narządu. Według definicji Stameya to: obj. 0,5 cm³, a wg Epstein'a: 0,2cm. Kolejne kryteria Epstein'a obejmują: brak wyniku w GS 4 lub 5 oraz, w zależności od autora, mniej niż trzy rdzenie zajęte przez nowotwór lub mniej niż 50% zajęcia rdzenia przez nowotwór w BxGK³⁶. Podział ten ma bezpośrednie przełożenie na dalsze planowane leczenie. Obecne schematy leczenia RGK bazują na materiale uzyskanym z BxGK. Podobnie nomogram, taki jak tablice Partina, mówiący o rokowaniu w RGK i pozwalający podjąć odpowiednią decyzję przy planowaniu leczenia³⁷. W zaproponowanej przez zespół z Uniwersytetu Kalifornijskiego klasyfikacji ryzyka raka gruczołu krokowego - CAPRA score (ang. *University of California San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment* - UCSF CAPRA score) stosując punktację zamieszczoną w Tabeli 2. Do grupy niskiego ryzyka, pośredniego ryzyka i wysokiego ryzyka zaliczamy wyniki dla CAPRA score odpowiednio <3, 3-5, 6-10³⁸.

Tabela 2. Klasyfikacje grup ryzyka raka gruczołu krokowego wg: UCSF CAPRA SCORE³⁸.

Wiek	<50 r. ż	0
	≥50 r. ż	1
PSA (ng/ml)	2.0-6.0	0
	6.1-10.0	1
	10.1-20.0	2
	20.1-30.0	3
	> 30.0	4
Skala Gleason (pierwszorzędowy/drugorzędowy)	1-3/1-3	0
	1-3/4-5	1
	4-5/1-5	3

Stadium klinicznego zaawansowania	T1/T2	0
	T3a	1
Odsetek rdzeni z nowotworem	<34%	0
	≥ 34%	1

Tabela 3. Klasyfikacje grup ryzyka raka gruczołu krokowego wg: NCCN, EAU oraz D'Amico.

Rak gruczołu krokowego	Bardzo niskiego ryzyka	Niskiego ryzyka	Pośredniego ryzyka	Wysokiego ryzyka
NCCN	cT1, GS<7 PSA<10ng/ml, PSAD<0,15, <3 pozytywnych rdzeni z BG	T1-T2a, GS<7, PSA<10ng/ml	T2b-T2c lub GS=7 lub PSA 10-20ng/ml	T3a lub GS>7 lub PSA >20ng/ml
EAU		cT1c, GS<7 (ISUP 1) PSA<10ng/ml	T2b lub GS=7 (ISUP 2/3) lub PSA 10-20ng/ml	>T2c lub GS 8-10 (ISUP 4/5) lub PSA>20ng/ml
D'Amico		T1-T2a, GS<7, PSA<10ng/ml	T2b Lub GS<7 Lub PSA 10-20ng/ml	T2c-T3a lub GS>7 lub PSA >20ng/ml

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

Dane, takie jak objętość RGK związana ze stężeniem PSA w surowicy krwi i złośliwość mierzona w GS są bardzo często niewystarczające, by uspokoić pacjenta, że występuje u niego RGK, który jest nieistotny klinicznie, a co za tym idzie, nie musi być poddany leczeniu. Z tego powodu poszukiwane są nowe metody diagnozowania dla lepszego przedstawienia rzeczywistego ryzyka choroby³⁹. Poszukuje się narzędzi, dzięki którym kwalifikowanie chorych do odpowiedniego leczenia będzie bardziej wiarygodne i bezpieczne. W przypadku grupy nowotworów o niskim prawdopodobieństwie wznowy biochemicznej nie zaleca się diagnostyki obrazowej. Natomiast w nowotworach pośredniego ryzyka z dominującym czwartym stopniem zaawansowania histopatologicznego w klasyfikacji Gleasona, zaleca się wykonanie badań obrazowych. W grupie wysokiego ryzyka badania takie są wymagane. Zwykle zalecanymi badaniami w tych przypadkach są: tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej lub tomografia MR.

Według wytycznych EAU z 2017r. nie zaleca się TRUS do wykrywania RGK⁴⁰. Trwają badania nad wykorzystaniem łączonych technik MR wraz z USG⁴¹ oraz rozwiniętych technik USG, w tym elastografii (ocena podatności tkanek na ucisk) oraz USG z funkcją badania dopplerowskiego. Ultrasonografia nadal pozostaje badaniem pomocnym w ocenie gruczołu krokowego i narządów miednicy mniejszej, a także przy BxGK. Natomiast coraz częściej mówi się o zastosowaniu badania mpMR⁴².

Wysoki stopień w skali Gleasona (Gleason ≥ 7) wydaje się być lepiej zauważalnym w badaniach obrazowych nawet przy niewielkiej masie guza.^{16 17 40 43 43 44}

Z kolei niewielka masa guza jest trudna do pobrania w BxGK. Istnieją publikacje dotyczące wykonywania BxGK pod kontrolą MR (ang. *magnetic resonance imaging-targeted biopsy*, MRI-TBx)³⁵. EAU zaleca ten rodzaj Bx w przypadkach, gdy istnieją przesłanki, co do obecności nowotworu, a dwie poprzednie Bx są ujemne (Tabela 5).

Pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *positrone emission tomography*, PET) ma ograniczone zastosowania z uwagi na niską czułość w rozpoznawaniu RGK⁴⁵. Tomografia komputerowa jest przydatna w ocenie zaawansowania klinicznego oraz w planowaniu

leczenia metodą radioterapii. Zarówno tomografia komputerowa, jak i scyntygrafia kości mają zastosowanie w diagnozowaniu zmian wtórnych.

Tabela 4. Odsetek wykrytych RGK w badaniu mpMR w zależności od objętości guza i wyniku w skali Gleasona wg. ⁴⁴

Skala Gleasona	Objętość guza (mL)		
	< 0.5	0.5-2	>2
GS 6	21-29%	43-54%	67-75%
GS 7	63%	82-88%	97%
GS >7	80%	93%	100%

Tabela 5. Zalecane badania obrazowe w przypadku wysokiego ryzyka RGK wg EAU.

Zalecenie	LE*	GR**
Przed powtórnią biopsją zaleca się wykonanie mpMRI, kiedy istnieje podejrzenie RGK przy jednocześnie ujemnym wyniku poprzedniej biopsji.	1a	A
Przy powtórnej biopsji zaleca się wykonanie standardowej biopsji 12 skrawkowej oraz biopsji celowanej na jakiekolwiek ognisko uwidocznione w badaniu mpMRI.	2a	B
Jeżeli występuje dominujące utkanie w klasyfikacji Gleasona 4 (ISUP 3) lub w raku wysokiego ryzyka, należy wykonać badanie przeglądowe jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz badanie w kierunku przerzutów do kości	2a	A
Jeżeli występuje dominujące utkanie w klasyfikacji Gleasona 4 (ISUP 3) lub w raku wysokiego ryzyka, należy wykonać badanie mp MR	2a	A

**LE (level of evidence) siła dowodu*

***GR (grade of recommendation) klasa zalecenia*

KLASYFIKACJA KLINICZNA RGK (TNM - TUMOUR NODE METASTASIS) WG. WHO

Klasyfikacja TNM określa stopień zaawansowania choroby nowotworowej i pomaga w wyborze optymalnego sposobu leczenia. Skrót TNM pochodzi od pierwszych liter angielskich słów: Tumor - guz, Nodes - węzły chłonne, Metastases - przerzuty odległe⁴⁶.

Cecha T – tumour- guz -określa stopień rozrostu raka prostaty i jego stosunek do otaczających tkanek. Im wyższy stopień T, tym nowotwór jest bardziej zaawansowany.

Cecha N – nodes – węzły chłonne – określa stopień rozprzestrzenienia raka gruczołu krokowego do regionalnych węzłów chłonnych. Regionalne węzły chłonne to węzły zlokalizowane w miednicy w sąsiedztwie stercza.

Cecha M – metastases – przerzuty- określa obecność przerzutów raka do narządów lub odległych węzłów chłonnych. Cecha M jest dwustopniowa 0 – 1.

Klasyfikację kliniczną RGK cTNM ocenia się na podstawie DRE oraz TRUS, a także bardziej zaawansowanych badań obrazowych takich jak: tomografii komputerowej (TK), tomografii rezonansu magnetycznego oraz scyntygrafii.

Tabela 6. Klasyfikacja TNM dla RGK wg WHO.

T- guz pierwotny
Tx – nie ma możliwości oceny guza pierwotnego
T0 – nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1 – guz klinicznie niejawny, którego nie stwierdza się w badaniu klinicznym i badaniach obrazowych
T1a- guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w nie więcej niż 5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1b – guz wykryty przypadkowo podstawie badania histopatologicznego w ponad 5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1c – guz wykryty na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego z biopsji stercza (TRUS+B) wykonanej z powodu podwyższonego poziomu PSA
T2 – guz ograniczony do gruczołu krokowego
T2a – guz zajmuje mniej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego

T2b – guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego, ale nie zajmuje drugiego płata

T2c – guz lokalizowany jest w obu płatach gruczołu krokowego

T3 – guz nacieka poza torebkę stercza

T3a – guz nacieka poza torebkę po jednej lub obu stronach stercza

T3b – guz nacieka pęcherzyki nasienne po jednej lub obu stronach

T4 – nieruchomy guz naciekający na struktury otaczające inne niż pęcherzyki nasienne - szyja pęcherza moczowego, zwieracz zewnętrzny, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytnicy, ścianę miednicy mniejszej

N- regionalne węzły chłonne

Nx – nie ma możliwości oceny węzłów chłonnych

N0 – brak przerzutów do węzłów chłonnych

N1 – przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M - przerzuty

Mx – nie można ocenić obecności przerzutów

M0 – nie ma przerzutów odległych

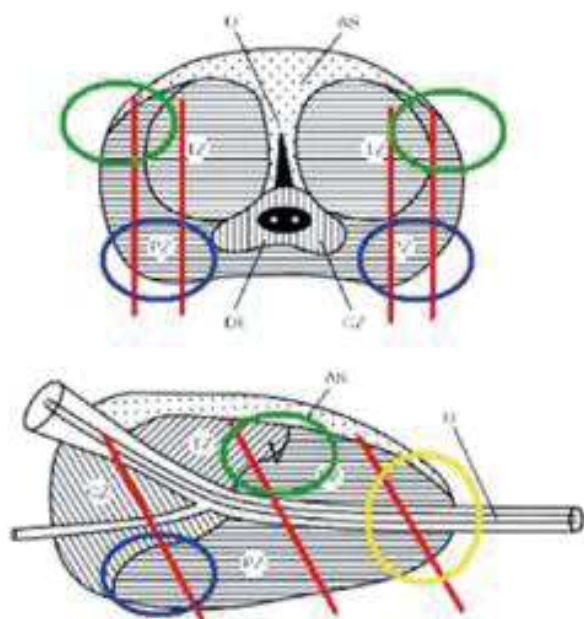
M1 – istnieją przerzuty odległe

M1a – istnieją przerzuty do węzłów chłonnych innych niż regionalne

M1b – istnieją przerzuty do kości

M1c – istnieją przerzuty o innym umiejscowieniu

Cechą charakterystyczną, warunkującą przebieg kliniczny nowotworu, jest trójstrefowa budowa gruczołu krokowego (Ryc. 2.). Kolejne strefy to: obwodowa, centralna i przejściowa zajmujące odpowiednio 70%, 20% i 10% gruczołu krokowego. Wyróżnia się także torebkę chirurgiczną, nie będącą z punktu widzenia histologicznego właściwą torebką, zbudowaną z mięśniówki gładkiej i kolagenu. Dzięki torebce w pierwszym okresie choroby nacieki pozostają ograniczone do narządu. W ponad 85% przypadków nowotwór ograniczony do stercza lokalizuje się w strefie obwodowej, 20 % w strefie przejściowej, a tylko 5-10% w centralnej⁴⁷.



Miejsca najczęstszego występowania RGK,
kolor zielony -rogi przednie

Kolor żółty -okolica okołowierzchołkowa

Kolor niebieski – część przypodstawna strefy
obwodowej

Kolor czerwony sposób prowadzenia BxGK

TZ -strefa przejściowa

PZ- strefa obwodowa

AS- spoidło przednie

DE- przewody wytryskowe

Ryc. 2. Schemat przedstawiający trójstrefową budowę gruczołu krokowego wg⁴⁸.

Najczęstszym typem RGK jest gruczolakorak (łac. adenocarcinoma), który stanowi 75% wszystkich przypadków⁴⁹.

W 2004 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization-WHO) ustanowiła podział na dwa główne podtypy RGK: zrazikowy gruczolakorak (acinar adenocarcinoma) oraz rak niezrazikowy (non-acinar adenocarcinoma). Do grupy pierwszej zaliczamy gruczolakoraki:

- pseudohiperplastyczny
- atroficzny
- piankowatokomórkowy
- śluzotwórczy
- sygnietowatokomórkowy
- onkocytny
- limfoepitelioidalny
- śluzowy, drobnokomórkowy i przewodowy (są rzadkie, charakteryzuje je agresywny przebieg i złe rokowanie)

Do grupy drugiej, stanowiącej 5-10% RGK, zaliczamy:

- mięsakoraki
- mięsaki
- rak urotelialny
- rak kolczystokomórkowy
- rak podstawnokomórkowy
- guzy neuroendokrynne
- rak drobnokomórkowy
- guzy zarodkowe
- czerniaki

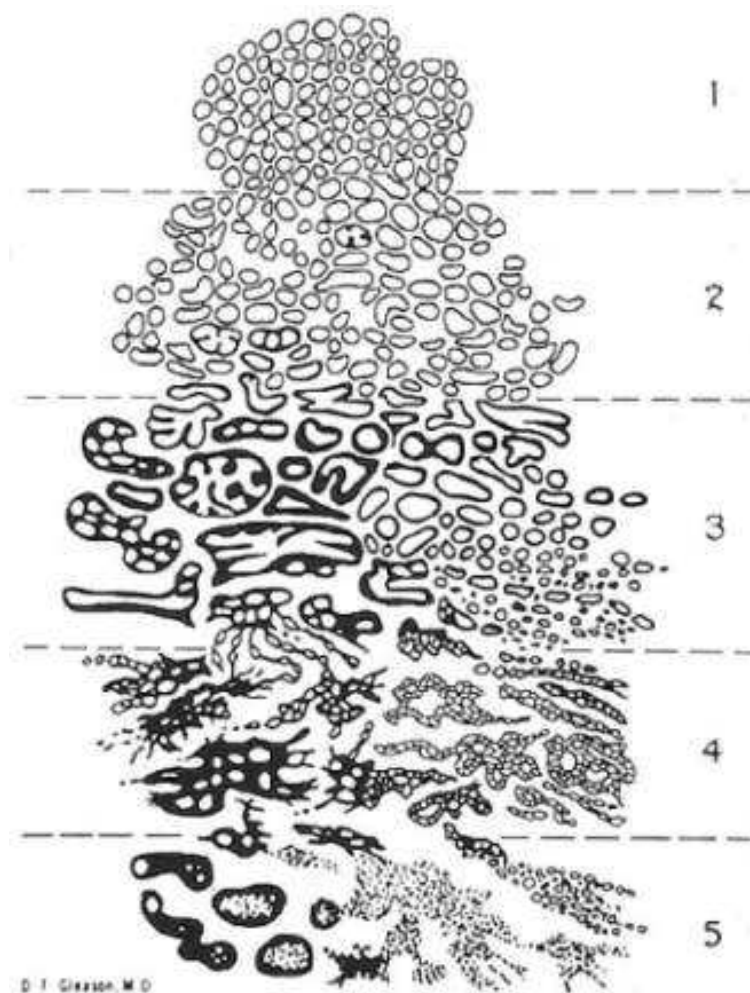
W ostatnim czasie odkryto również inne warianty histologiczne nieobecne w klasyfikacji WHO z 2004r.

RGK szerzy się trzema drogami:

- poprzez naciekanie i rozrost
- drogą naczyń chłonnych
- drogą naczyń krwionośnych

Pierwszą lokalizacją nacieku (ang. *extraprostatic extension-EPE*) są zwykle przestrzenie okołonerwowe⁵⁰, jednak fakt ten nie ma znaczenia rokowniczego ze względu na brak naczyń w tym rejonie. Dopiero w następnym etapie zajmowane są naczynia. Szerząc się przez ciągłość, RGK nacieka szyję pęcherza moczowego oraz moczowody. Podobnie pęcherzyki nasienne zostają zajęte przez nacieki. Odbytnica oddzielona jest blaszkami powięzi Denonvilliersa, co sprawia, że rzadko dochodzi do jej nacieku. Przerzuty do narządów odległych poprzez naczynia chłonne oraz naczynia krwionośne dotyczą najczęściej węzłów chłonnych, a następnie kości. Najczęściej zajęte są węzły chłonne (ang. *lymph nodes*, LN): zaślonowe, biodrowe wewnętrzne i okołopęcherzowe. Druga stacja przerzutów to LN biodrowe wspólne i okołoaortalne. Najrzadziej dochodzi do zajęcia LN nadprzeponowych, śródpiersia i nadobojczykowych. Dość często występują przerzuty do kości (przede wszystkim kręgów lędźwiowych, kości miednicy, żeber i kości udowych)⁵¹.

Do oceny stopnia złośliwości RGK używa się systemu określającego stopień złośliwości histopatologicznej w klasyfikacji Gleasona. Zakłada ona określenie proporcji najczęściej występujących typów budowy i niejednorodności gruczołów. Według tego systemu określa się stopień utkania nowotworu w skali od 1 do 5. Jeżeli jest obecny tylko jeden stopień, jest on podwajany. Jeśli stopień obejmuje mniej niż 5% objętości nowotworu, nie jest włączany do obliczeń (reguła 5%). Zarówno pierwszorzędowy jak i drugorzędowy stopień powinny być przedstawione jako suma np.: 7 = [3+4].



Ryc.3. Rycina przedstawiająca schemat mikroskopowej metody oceny gruczołu krokowego za pomocą klasyfikacji Gleasona. (wg. D.J.Gleasona).

1.2.2 LECZENIE.

Nie zbadano do tej pory, dlaczego niektóre postaci RGK rozwijają się szybciej. Szacuje się, iż co 5 mężczyzna będzie miał rozpoznanego RGK w ciągu całego życia. Starzejące się społeczeństwo sprawia, że problem będzie tylko zyskiwał na znaczeniu. Powszechne stosowanie oznaczenia stężenia PSA oraz rozwój diagnostyki obrazowej sprawiły, że coraz trudniejsze staje się opracowanie korzystnej strategii leczenia RGK. Dąży się do tego, aby wdrożyć leczenie u tych chorych, którzy rzeczywiście będą tego leczenia wymagać. Rak ograniczony do narządu stanowi obecnie ok 90 % nowo rozpoznanych przypadków¹³. Jednocześnie coraz rzadziej stwierdza się chorobę w stadium zaawansowanym^{51 52}.

Planując leczenie powinno się uwzględnić stan zdrowia pacjenta, choroby przewlekłe, przewidywalną długość życia oraz, przede wszystkim, jakość życia. Bardzo ważny jest również aspekt psychologiczny. Istnieje grupa pacjentów, u których rozpoznanie nowotworu znacząco negatywnie wpływa na jakość ich życia psychicznego⁵³.

LECZENIE ODROZONE

Po doniesieniach badania PIVOT (*The Prostate Cancer International Versus Observation Treatment*) coraz trudniejsze staje się podjęcie decyzji o wdrożeniu leczenia radykalnego. W badaniu tym po 12 latach odsetek zgonów wynosił 8,4 % u obserwowanych pacjentów. Nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu u pacjentów poddanych leczeniu radykalnemu (10,8%)⁵⁴. W badaniu skandynawskich autorów dotyczącym trzydziestoletniej obserwacji pacjentów diagnozą RGK zaobserwowano wysoki odsetek zgonów pacjentów z nowotworem o wysokim stopniu zróżnicowania w skali Gleasona (8-10). Natomiast jednocześnie oceniono, że 15-letnie przeżycie u chorych pozostawionych bez leczenia, gdzie wykryto nowotwór ograniczony do narządu o niskim stopniu złośliwości, wynosiło 98%. Podobnie w badaniu randomizowanym SPCG – 4 (*The scandinavian Prostate Cancer Group – 4*) zbadano pacjentów po badaniach przesiewowych DRE oraz stężenia PSA (średnio 13ng/ml) i odsetek zgonów dla raka z niskimi czynnikami ryzyka wynosił jedynie 10%^{53 55}.

Ciekawym wydaje się fakt, że jeżeli zabieg operacyjny wykonany będzie u każdego pacjenta z wykrytym na podstawie stężenia PSA RGK, to znaczna część populacji będzie

leczona niepotrzebnie, jednocześnie narażona będzie na wystąpienie działań niepożądanych, a co za tym idzie, jakość życia u tych mężczyzn może być obniżona⁵⁶.

Uważa się, że około 45% mężczyzn z RGK może zostać poddanych leczeniu odroczoneму po spełnieniu odpowiednich warunków. Pacjenci z diagnozą RGK o niskim zróżnicowaniu, którzy przeżyją więcej niż 15 lat od momentu rozpoznania, mają większe ryzyko śmierci z powodu innej choroby²⁰. Należy ocenić, który guz będzie wymagał interwencji poprzez oszacowanie objętości – (stężenie PSA), zróżnicowanie histopatologiczne (skala Gleasona) i stopień zaawansowania klinicznego. Następnie należy oszacować przewidywaną długość życia, tak aby ewentualny rozwój choroby nie wpłynął na losy chorego. Zmianom wcześniej wykrytym w niskim stopniu zaawansowania zajmuje to więcej czasu i RGK wydaje się nie zagrażać pacjentowi. W chwili obecnej toczy się debata o nadmiernym leczeniu w grupie pacjentów tego nie wymagających⁵⁷.

W związku z powyższym przyjęto dwie strategie postępowania, mające na celu wyłonienie grupy pacjentów rzeczywiście wymagających leczenia radykalnego:

1. Aktywny nadzór (ang. *Active Surveillance*, AS) to strategia leczenia, mająca na celu radykalność terapii. Rozpoczęcie leczenia operacyjnego czy radioterapii następuje dopiero po udokumentowaniu progresji choroby zdefiniowanych poprzez np. w klasyfikację proponowaną przez EAU czy D' Amico. Obecnie pacjenci, którzy mogą być poddani AS to chorzy spełniający kryteria choroby niskiego ryzyka (cT 1-2 , Gleason mniejszy równy 6, stężenie PSA mniejsze niż 10 ng/ml, zajęte maksymalnie dwa wycinki w biopsji oraz zajęcie mniej niż 50% biopatu). Nie ustalono do tej pory jednoznacznych kryteriów obserwacji. Monitorowanie choroby polega na kontroli ambulatoryjnej: badaniu pacjenta per rectum, kontroli stężenia poziomu PSA oraz kolejnych biopsjach GK (ocena stopnia złośliwości, ilość dodatnich wycinków)^{31 58}. Wciąż nie ma jednoznacznych kryteriów, co do zastosowania MRI w ocenie progresji choroby. Lęk przed chorobą bardzo często prowadzi do zmiany strategii leczenia. Kancerofobia dotyczy 10-18 % chorych^{59 60}.
2. Baczna obserwacja (ang. *Watchful Waiting*, WW) w odróżnieniu od AS, zarezerwowana jest dla chorych paliatywnych. W przypadkach gdzie długość przeżycia jest ograniczona, a RGK jest ograniczony do narządu. Jest ukierunkowana na leczenie

objawów. Polega na podejściu zachowawczym do przypadków z RGK do chwili miejscowej lub uogólnionej progresji choroby. W takim przypadku leczy się objawy. W przypadku utrudnienia odpływu moczu wykonuje się TURP. W chwili wystąpienia przerzutów wykonuje się radioterapię i proponuje się kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną⁵⁵. O wyborze tej metody leczenia podobnie decyduje stopień złośliwości nowotworu. W przeprowadzonej metaanalizie wyników badań dziesięcioletni czas bez przerzutów wynosił 81% w grupie z niskim stopniem złośliwości, 58% z pośrednim ryzykiem i tylko 26% u chorych z wysokim stopniem złośliwości histologicznej.

LECZENIE RADYKALNE

Dotychczas zaproponowane schematy działania terapeutycznego w raku gruczołu krokowego bazują na rozpoznaniu postawionym na podstawie wielordzeniowej biopsji gruboigłowej, wykonanej pod kontrolą TRUS. Jest to metoda inwazyjna obarczona znaczącym ryzykiem powikłań (Tabela 1). Ponadto pobrany materiał ma charakter przypadkowy, ponieważ tor biopsyjny może ominąć ognisko rozrostu nowotworowego, powodując niedoszacowanie rzeczywistego stopnia zaawansowania. Z drugiej strony może dojść do sytuacji, w której uzyskamy pozytywny wynik dla nowotworu nieistotnego klinicznie.

Leczeniem radykalnym w przypadku nowotworu ograniczonego do narządu wciąż pozostaje zabieg operacyjny. Pierwszą prostatektomię radykalną (ang. radical prostatectomy - RP) wykonano przed ponad stu laty i od tamtej pory jest ona złotym standardem w leczeniu raka gruczołu krokowego. Przed podjęciem decyzji o leczeniu operacyjnym należy jednak przedyskutować z chorym inne opcje terapeutyczne. U wszystkich pacjentów z diagnozą RGK należy zaproponować radioterapię (ang. *radiotherapy* -RT), brachyterapię (ang. *brachytherapy* -BT) lub oba sposoby łącznie jako opcjonalną metodę leczenia. Szczególnie u pacjentów mających przeciwwskazania do zabiegu lub gdy nie chcą poddać się leczeniu operacyjnemu. Obydwie metody mają podobne wyniki przeżycia jak zabieg operacyjny⁶¹.

RP polega na doszczętnym usunięciu GK wraz z pęcherzykami nasiennymi w obszarze pomiędzy cewką moczową i pęcherzem moczowym. W niektórych przypadkach ocenia się

śródooperacyjnie marginesy resekcji chirurgicznej, aby nie mieć wątpliwości, co do doszczętności zabiegu. Zabieg może być przeprowadzony metodą klasyczną, laparoskopową (ang. *Laparoscopy* -LC) lub z użyciem robota (ang. robot-assisted). Zabiegi otwarte przeprowadzane są z dostępu załonowego. Nie udowodniono jednoznacznej przewagi którejkolwiek z technik ⁶². Jedynym argumentem przemawiającym za zabiegami metodą laparoskopii wydaje się być krótszy okres hospitalizacji po zabiegu. Natomiast udowodniono wpływ doświadczenia operatora na wyniki operacji ⁶³.

W zależności od kwalifikacji przedoperacyjnej wykonuje się limfadenektomię rozszerzoną w obrębie miednicy mniejszej ^{64 65}. Pomocny w kwalifikacji do zabiegu jest nomogram dotyczący rokowania – Tablice Partina ^{13 51 66}. W grupie chorych niskiego ryzyka nie zaleca się limfadenektomii, ponieważ ryzyko wystąpienia przerzutów jest znikome ⁶⁷. Dąży się do minimalizacji powikłań takich jak: nietrzymanie moczu czy utrata funkcji seksualnych przy jednoczesnej doszczętności zabiegu operacyjnego. Zabieg z zachowaniem pęczków naczyniowo – nerwowych można skutecznie wykonać u pacjentów z rakiem ograniczonym do narządu.

W grupie pośredniego ryzyka (cT2b-2c GS=7 Stężenie PSA 10 – 20 ng/ml) RP jest złotym standardem. Ryzyko progresji w ciągu 5 lat w stadium T 2b u pacjentów poddanych obserwacji wynosi ponad 70% ⁶⁸. W tej grupie chorych zaleca się wykonanie limfadenektomii rozszerzonej ⁶⁷. Zabieg RP z zachowaniem pęczków naczyniowo- nerwowych nie powinien być przeprowadzany, jeżeli istnieje ryzyko niezachowania marginesów ujemnych ⁶⁹. Rokowania co do przeżycia są dobre ^{52 70}.

Powikłania po zabiegu RP są akceptowalne. Udoskonalenie techniki pozwoliło w znacznym stopniu zminimalizować śmiertelność okołooperacyjną (0-1,5%) ⁷¹. Poniżej przedstawiono tabelę obrazującą najczęstsze powikłania wczesne i późne RP (Tabela 7.):

Tabela 7. Powikłania wczesne i późne operacji prostatektomii radykalnej.

Powikłania wczesne	Powikłania późne
Krwawienie	Zaburzenia erekcji
Uszkodzenie moczowodów	Nietrzymanie moczu
Uszkodzenie odbytnicy	Zwężenie zespolenia cewki z moczowodem
Naczyń biodrowych	
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	
Zaciek moczu	
Infekcja	
Limfoceole	
Zakażenie rany	

Radioterapia (RT) polega na naświetlaniach GK celem zniszczenia nowotworu. Stosuje się RT z modulacją intensywności dawki (ang. *intensity modulated radiotherapy*)⁷².

Aby zniwelować toksyczność stosuje się namierzanie obrazem (ang. *image-guided radiotherapy*)⁷³. Większa precyzja pozwoliła na zwiększenie dawki przy zachowaniu porównywalnej toksyczności. (z 64Gy na 76-80Gy). Przez szereg lat ulepszano technikę wykorzystania promieni rentgenowskich używanych do niszczenia komórek nowotworowych, co pozwoliło zminimalizować szereg działań niepożądanych takich jak uszkodzenie narządów przyległych. Efekty uboczne związane są z uszkodzeniem mikrounaczynienia cewki moczowej, pęcherza moczowego, odbytnicy. Zapalenie pęcherza moczowego i odbytnicy jest obserwowane u 1/3 oddanych radioterapii w trakcie leczenia. Powikłania odległe i długotrwałe w postaci zespołu jelita drażliwego, popromiennego zapalenia pęcherza moczowego lub nawrotowego krwimoczu spotykamy u 10 % poddanych leczeniu tą metodą. Natomiast zaburzenia erekcji występują u 50% pacjentów⁶¹.

Alternatywnym wyborem jest BT. Umieszcza się źródło promieniowania bezpośrednio w tkance. Zastosowanie mają ziarna lub igły radioaktywne zawierające izotopy promieniotwórcze (Jod 125 Pallad 103 – są najczęściej stosowanymi). Wskazania do tej metody są ograniczone. (stopień zaawansowania cT1b-T2a, GS≤6, stężenie PSA nie przekraczające 10ng/ml, poniżej 50% zajętych wycinków z BxGK). Stopień powikłań po tej metodzie jest porównywalny do RT natomiast zdarzają się również przetoki odbytniczo-cewkowe na skutek migracji ziaren ⁶¹. Coraz częściej stosowana jest terapia łącząca RT oraz BT. Terapia ta wydaje się mieć przewagę nad RT ⁷⁴.

RGK jest wykrywany we wczesnym stadium zaawansowania. Wydaje się więc zasadnym poszukiwanie nowych metod niszczenia ogniska nowotworu i minimalnym wpływem na komfort życia pacjenta. Do tej pory, poza metodą użycia zogniskowanych fal ultradźwiękowych o dużej częstotliwości (ang. *high intensity focused ultrasound*, HIFU) oraz ablacji kriochirurgicznej, nie dopuszczono do powszechnego stosowania innych metod ^{75 76}.

W wyniku zastosowania HIFU powstaje koagulacja termiczna. Tkanka nowotworu jest podgrzewana do 65 °C, co doprowadza do jej uszkodzenia. Metoda ta pozostaje eksperymentalną, gdyż brak jest długofalowych badań odnośnie skuteczności i przeżycia.

Z kolei ablacja kriochirurgiczna w temperaturze -40 °C powoduje dehydratację, uszkodzenie komórki i apoptozę. Zabieg przeprowadzany jest przy użyciu igieł wprowadzanych do gruczołu krokowego pod kontrolą głowic TRUS. Podobnie jak HIFU pozostaje w sferze badań doświadczalnych ⁷⁶.

LECZENIE PALIATYWNE

Androgeny wpływają na rozwój, dojrzewanie i funkcję komórek GK. Jako, że RGK jest nowotworem hormonozależnym, fakt ten wykorzystywany jest w leczeniu. Istnieje możliwość niemal całkowitego zahamowania wzrostu RGK poprzez kastrację, jak również przy zastosowaniu farmakoterapii w postaci blokady hormonalnej. Maksymalna blokada androgenowa (ang. *maximum androgen blockade*, MAB) w znaczny sposób wydłuża życie pacjentów, którzy nie mogą być poddani leczeniu radykalnemu ⁵⁵. RGK o wysokim stopniu zaawansowania dotyczy około 10 – 15% przypadków ⁷⁷. Podejmowane są próby klasyfikacji

pacjentów na tych, którzy mogą nie być leczeni i tych, którzy leczenia wymagają ze względu na ryzyko powikłań pogarszających komfort życia i prowadzących w konsekwencji do śmierci.

Leczenie hormonalne ma zastosowanie w przypadkach paliatywnego leczenia. Radioterapia, może być zaproponowana jako alternatywna metoda leczenia, jednak nie zapewnia całkowitego zniszczenia nowotworu. Ponadto kontrola po leczeniu jest znacznie utrudniona, ze względu na powstałe w wyniku radioterapii zmiany w strukturze gruczołu krokowego.

1.2.3 REZONANS MAGNETYCZNY JAKO NARZEDZIE W WYKRYWANIU I OCENIE RGK.

Obecnie poszukuje się narzędzi, dzięki którym kwalifikowanie chorych do odpowiedniego leczenia RGK będzie bardziej wiarygodne i bezpieczne. Jedną z metod wykorzystywanych w tym celu stał się wieloparametryczny rezonans magnetyczny (mp MRI). W ostatnich latach temat zastosowania badania MR w wykrywaniu i ocenie stopnia zaawansowania RGK oraz ocenie stanu miejscowego po stwierdzeniu wznowy, zyskał na znaczeniu

MR jest najbardziej dokładną, nieinwazyjną metodą oceny zaawansowania. Szczegółowy protokół badania przedstawiają wytyczne ESUR i EAU^{16 17 18 40}.

Obecnie, przy dostępności aparatów 3 T dysponujących znacznie lepszą rozdzielczością obrazów możliwa stała się dokładniejsza ocena mpMR pojedynczych ognisk RGK niewidocznych w TRUS przy wykonywaniu Bx. MpMR BxGK jest zalecana przy planowaniu kolejnych Bx, jeżeli istnieją przesłanki wystąpienia RGK^{42 78 79}.

Oprócz klasycznych sekwencji T1- zależnych T2 -zależnych, umożliwiających ocenę anatomii obecnie dostępne są metody z użyciem środka kontrastującego (*dynamic contrast enhanced* - DCE). Wykorzystuje się również spektroskopię (*Magnetic resonance spectroscopic imaging* - MRS). Wodorowa spektroskopia magnetyczno-rezonansowa pozwala na ocenę metabolizmu nowotworu poprzez uwidocznienie względnych stężeń cytrynianów, choliny, kreatyniny i poliamidów. Różnice występujące w stężeniu tych związków chemicznych występujące między tkanką nowotworową i prawidłową pozwalają na lepszą lokalizację

zmiany. Co więcej, wykazano związek między wzorcem sygnału metabolicznego, a stopniem złośliwości, co mogłoby być nieinwazyjnym sposobem określenia złośliwości RGK ⁷⁹. Współczesne sekwencje spektroskopowe w MRI są obarczone licznymi błędami pomiaru, co powoduje, że są czasochłonne i często niejednoznaczne. Obecnie metoda ta nie jest zalecana w ocenie mp MR (PI-RADS v. 2) ⁸⁰.

Podobną możliwość zdaje się w sobie kryć pomiar szybkości dyfuzji międzykomórkowej (ang. *diffusion-weighted imaging* - DWI), u którego podstaw leży ocena szybkości dyfuzji międzykomórkowej wody. Z założenia miejsca o największym stopniu restrykcji dyfuzji powinny odpowiadać miejscom o największej aktywności proliferacyjnej nowotworu ⁸¹. Zebranie informacji uzyskanych podczas badania mpMR jest dość trudne. Wymaga znajomości podstaw działania nowoczesnych technologii i połączenia ich ze znajomością natury RGK. Ocena polega na łączeniu i interpretacji wielu obrazów przez co poprawia się czułość i swoistość badania. Dzięki temu dość skutecznie możemy określić stopień zaawansowania nowotworu. Badania prowadzone w ostatnich latach wykazały, że mpMR pomaga w wykrywaniu RGK ^{43 82}. Co ważne wykazano, że znaczna większość RGK z wynikiem co najmniej 7 w skali Gleasona jest widoczna w mpMR, nawet ogniska 0,5 ml, najczęściej są to raki istotne klinicznie ^{43 83}.

Wykazano, iż mpMR charakteryzuje się największą negatywną wartością predykcyjną (NPV) w wykluczaniu istnienia nowotworu, co oznacza że jeżeli obraz stercza w tym badaniu jest prawidłowy, to prawdopodobieństwo istnienia RGK jest bardzo małe ³⁹.

Poprawieniu wykrywalności nowotworu istotnego klinicznie po wykonaniu mpMR towarzyszy zmniejszenie liczby przeprowadzanych niepotrzebnych BxGK, a za tym idzie mniej zdarzeń niepożądanych ^{36 84 85}. Stworzono odpowiednie oprogramowanie umożliwiające odwzorowanie obrazów uzyskanych w mpMR w trakcie badania TRUS w celu BxGK ⁸⁶.

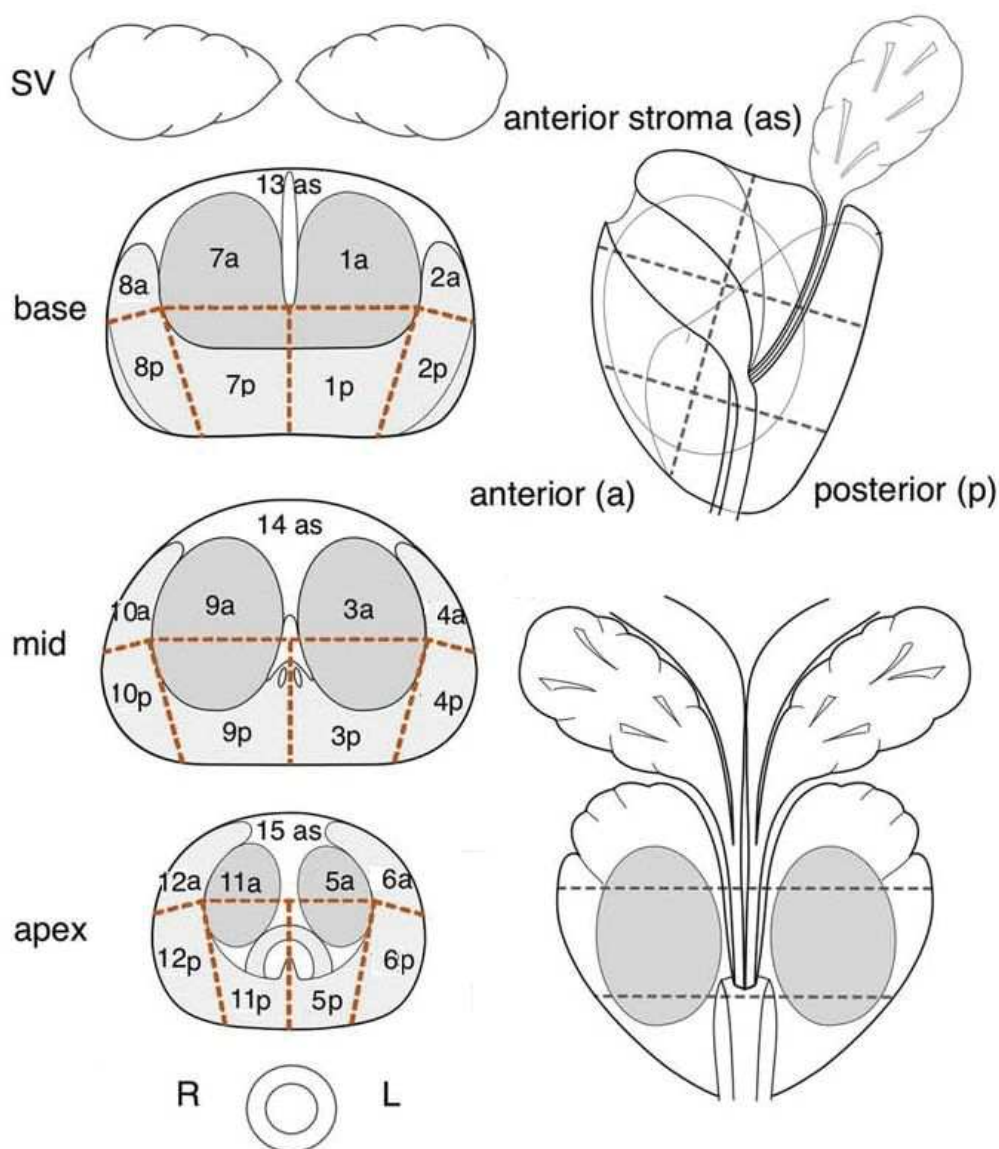
Wadą mpMR jest mała powtarzalność oceny tych samych obrazów uzyskanych podczas badania przez różnych radiologów. Powstały próby usystematyzowania kryteriów oceny mpMRI. Jedną z propozycji jest skala PI-RADS (ang. prostate imaging reporting and data system) którą opracował prof. Jelle Barentsz i współpracownicy ⁸⁷, na wzór uznanej skali BI-RADS stosowanej w ocenie raka piersi.

W 2015r. przedstawiono zmiany mające na celu uproszczenie zasad PI-RADS - wersję drugą (PI-RADS v. 2). Zmiany polegają na uproszczeniu i ujednoliceniu schematu oceny. Zbyt szczegółowy schemat został zaniechany w 2016r. Obecnie składa się na nią pięciostopniowa skala oceny w sekwencjach mpMR. Ocenia się prawdopodobieństwo z jakim zmiana obserwowana w poszczególnych sekwencjach może stanowić istotny klinicznie rozrost nowotworowy.

Wynik 1 w skali PI-RADS oznacza bardzo małe ryzyko występowania zmiany istotnej klinicznie. Natomiast PI-RADS 5 sugeruje duże prawdopodobieństwo obecności istotnego RGK. Przy czym, aby ułatwić interpretację wyników określono cechy, odpowiadające poszczególnym punktom dla danej sekwencji.

Im większa suma punktów w poszczególnych sekwencjach przyznanych zmianie, tym wyższy jest sumaryczny wynik. Przy czym prawdopodobieństwo nie musi przedstawiać się jednorodnie. Zróżnicowana budowa GK utrudnia interpretację wyników. Sekwencjami najlepiej oddającymi prawdopodobieństwo wystąpienia raka w strefie obwodowej są odpowiednio obrazy map DWI/ADC i obrazy T2- zależne. W strefie przejściowej największą wagę przypisano sekwencji T2-zależnej, na następnie DWI/ADC oraz DCE. Dlatego ostateczny wynik jak i pomiar wielkości potencjalnych zmian zależy od oceny zmiany w dominującej sekwencji danej lokalizacji.

Ostateczny wynik umieszcza się na schemacie GK podzielonym na 39 sektorów. Ma to ułatwić dalsze postępowanie. Zobrazować gdzie jest ognisko przy planowanej BxGK lub pomóc określić rozległość planowanego zabiegu operacyjnego⁸⁰.



Ryc. 4. Schemat podziału GK stosowany przy opisie w skali PI-RADS wg⁸⁰.

W ocenie morfologii szczególne znaczenie mają obrazy T2 -zależne, w których najlepiej widoczna jest budowa strefowa narządu, w tym strefa obwodowa, która jest najczęstszą lokalizacją raka (ogniska raka mają obniżony sygnał w obrazach T2 zależnych).

Badanie DWI pozwala na określenie szybkości dyfuzji międzykomórkowej cząsteczek wody w tkance (w ogniskach raka stwierdza się restrykcję dyfuzji)

Badanie dynamiczne (DCE) polegające na wykonaniu serii kilku kolejnych akwizycji po podaniu CM. pozwala na ocenę stopnia wzmocnienia (ukrwienia) zmiany (w ogniskach RGK obserwuje się silne i szybkie wzmocnienie oraz szybkie wypłukiwanie).

Spektroskopia (^1H MRS) pojedynczego vokselu (SVS) pozwala wykryć zaburzenia metaboliczne w niewielkiej ilości tkanki ściśle zdefiniowanej na podstawie badania morfologicznego (Ryc. 9), spektroskopia metodą przesunięcia chemicznego (CSI) 3D pozwala na analizę stanu metabolicznego praktycznie w całej objętości GK. Stężenia względne metabolitów prezentowane są jako widma spektroskopowe (w ogniskach RGK stwierdza się znamienne obniżenie cytrynianów i podwyższenie stężenia choline w porównaniu ze zdrową tkanką, jak i z łagodnym przerostem).

Łączna ocena morfologii, dyfuzji, badania dynamicznego i spektroskopii znacznie zwiększa swoistość wykrywania ognisk RGK. Badanie MR ponadto pozwala na ocenę miejscowego zaawansowania nowotworu (penetracja przez torebkę, naciek pęcherzyków nasiennych, czasem również odbytnicy), uwidacznia powiększone węzły chłonne i przerzuty do kości obręczy miednicy.

2. CELE PRACY.

Celem niniejszego opracowania jest analiza przydatności biopsji wielordzeniowej gruczołu krokowego i tomografii magnetyczno-rezonansowej do oceny raka gruczołu krokowego w porównaniu do wyników badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego uzyskanego po prostatektomii radykalnej.

W szczególności:

1. Analiza zgodności pomiędzy wynikami oceny patomorfologicznej biopsji wielordzeniowej gruczołu krokowego oraz materiału histopatologicznego uzyskanego po operacji prostatektomii radykalnej.
2. Porównanie wyników badań tomografii rezonansu magnetycznego z wynikami histopatologicznego badania materiału pooperacyjnego uzyskanego po prostatektomii radykalnej pod kątem obecności istotnego klinicznie RGK.
3. Porównanie zgodności wyników badań tomografii rezonansu magnetycznego oraz wyników biopsji wielordzeniowej gruczołu krokowego z pooperacyjną weryfikacją.

3. MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 50 pacjentów ze zdiagnozowanym RGK, po BxGK, a następnie wykonaniu mpMR miednicy mniejszej oraz poddanych operacji RP z pełnym badaniem h/p tkanek usuniętych w RP. Zabiegi Bx i RP wykonano w latach 2011-2016 w: Oddziale Urologii w Szpitalu im. Św. Wojciecha COPERNICUS w Gdańsku (Ordynator: Dr n. med. Arkadiusz Mikszewicz), Oddziale Urologii i Urologii Onkologicznej w Szpitalu Specjalistycznym w Kościerzynie (Ordynator: Dr n. med. Krzysztof Szkarłat) oraz w Oddziale Urologii w Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie (Ordynator: Prof. De Cobeli). W grupie wyżej wymienionych chorych wykonano także 50 badań MR w Zakładzie Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w Oddziale Radiologii w Europejskim Centrum Zdrowia w Otwocku oraz w Pracowni Rezonansu Magnetycznego w Szpitalu Specjalistycznym w Kościerzynie, w latach 2011 – 2016. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym o numerze: NKBBN/210/2012

OCENA HISTOPATOLOGICZNA

Ocenę h/p wszystkich rdzeni z oznaczeniami immunohistochemicznymi przeprowadziło dwóch niezależnych patologów: lek. Anna Siewrug Kalicka i lek. Jacek Kowalski. (W wątpliwych przypadkach konsultowano się z dr n. med. Arturem Antolakiem z Zakładu Patomorfologii Szpitala Specjalistycznego im. Św. Wojciecha w Gdańsku.)

W bazie danych zawarto następujące dane: wiek, datę Bx, postać histologiczną guza z materiału uzyskanego z Bx, procent zajęcia powierzchni rdzeni, stopień według klasyfikacji Gleasona (Grade group wg WHO, 2016). Określono również liczbę ognisk nowotworu w rdzeniach, obecność lub brak zajęcia tkanek okołosterczowych (ang. *extraprostatic extension* - EPE), naciekanie w linii cięcia: powierzchni bocznych narządu, powierzchni przypęcherzowej, wierzchołka GK, linii odcięcia obydwu nasieniowodów oraz ocenę naciekania pęcherzyków nasiennych.

Badano również węzły chłonne (u tych pacjentów, u których podejrzewano zmiany przerzutowe) uzyskane na drodze limfadenektomii przeprowadzonej równocześnie podczas RP z uwzględnieniem grup ryzyka wystąpienia wznowy biochemicznej po operacji ⁸⁸.

SKALA GLEASONA

Skala oceny stopnia złośliwości histopatologicznej RGK w skali Gleasona.

Jest to skala określająca stopień złośliwości histopatologicznej RGK. Ocenia ona sumę stopni histoarchitektonicznych. Według tego schematu określa się stopień utkania nowotworu w skali od 1 do 5. Zarówno pierwszorzędowy jak i drugorzędowy stopień powinny być przedstawione jako suma np. : 7 =[3+4]. W 2016r. powstała najnowsza klasyfikacja guzów układu moczowego, obejmująca także RGK. Od tamtej pory w RGK nie nadaje się stopnia architektonicznego 1 i 2 w klasyfikacji Gleasona, czyli nie ma już RGK, które miałyby wskaźnik w GS 2+5.

Podział RGK na grupy rokownicze- prognostyczne (ang. *histopathological grade* - stopień zróżnicowania histologicznego) wyróżnia:

- G1 – dobrze zróżnicowany,
- G2 – średnio zróżnicowany,
- G3 – nisko zróżnicowany
- G4 – niezróżnicowany

Tabela 8. Schemat klasyfikacji Gleasona.

Klasyfikacja Gleasona	Opis zmian h/p
Stopień 1	Dobrze wydzielające się guzki utworzone przez ściśle upakowane, jednolite, okrągłe do owalnych, dobrze uformowane gruczoły nienaciekające podścieliska GK
Stopień 2	Dobrze wydzielające się guzki utworzone przez dość jednolite, okrągłe lub owalne, nieco luźniej ułożone, dobrze uformowane gruczoły, które w niewielkim stopniu naciekają podścielisko GK
Stopień 3	Utkanie raka może tworzyć guzki lub być nieregularnym naciekiem. Gruczoły mają postać dobrze uformowanych, owalnych lub okrągłych cewek, które mogą być ściśle upakowane, ale naciekają podścielisko gruczołu krokowego wnikając pomiędzy prawidłowe gruczoły i zraziki GK
Stopień 4	Naciek zlewających się, połączonych ze sobą, dobrze lub słabo wydzielających się gruczołów tworzących struktury sitowate, glomeruloidne
Stopień 5	Naciek raka ma postać litych obszarów, pasm komórkowych, grup lub pojedynczych komórek. Czasami obecna jest martwica typu centralnego, zwana martwicą czopiącą.

Tabela 9. Stopnie zaawansowania histopatologicznego w Skali Gleasona oraz w skali ISUP 2014r.

Skala Gleasona (2-10)	Skala ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 lub 3+5 lub 5+3)	4
9-10	5

OCENA RADIOLOGICZNA

W badanej grupie 50 pacjentów wykonano tomografię rezonansu magnetycznego, co najmniej 6 tygodni po biopsji stercza w celu uniknięcia niepożądanych artefaktów związanych z obecnością wynaczynionej krwi i produktów jej degradacji. Pozwoliło to na wprowadzenie do bazy danych zmian podejrzanych w 50 obrazach T2- zależnych, 50 badaniach dyfuzyjnych oraz w 49 badaniach dynamicznych z użyciem CM. Badano obecność przerzutów węzłowych, przerzutów odległych do kości w obszarze badania oraz do narządów jamy brzusznej. Ocenę wszystkich uzyskanych badań obrazowych w skali PI RADS. V.1 oraz v.2 przeprowadziło dwóch niezależnych radiologów: lek. Katarzyna Skrobisz oraz Karolina Markiet. W przypadkach wątpliwych wyników konsultowano się z prof. dr hab. med. Michałem Studniarkiem.

KLASYFIKACJA PI-RADS v. 2

Klasyfikacja PI RADS jest system opracowanym na potrzeby raportowania danych obrazowych uzyskanych z badania wieloparametrycznego tomografii rezonansu magnetycznego. Oceniane są głównie obrazy T1 ,T2 zależne, obraz restrykcji dyfuzji DWI z mapą ADC oraz obraz po podaniu CM. Jest to skala 5 stopniowa. Według tej skali wynik 1 oznacza zmianę o prawdopodobnie łagodną, natomiast wynik 5 uważa się za wysoce prawdopodobny nowotwór prostaty na wzór skali Likert'a.

Tabela 10. Klasyfikacja PIRADS.

Skala PI RADS	Opis charakteru zmian w badaniu mpMR
Stopień 1	Bardzo małe prawdopodobieństwo wystąpienia RGK istotnego klinicznie
Stopień 2	Małe prawdopodobieństwo wystąpienia RGK istotnego klinicznie
Stopień 3	Umiarkowane prawdopodobieństwo wystąpienia RGK istotnego klinicznie
Stopień 4	Duże prawdopodobieństwo wystąpienia RGK istotnego klinicznie
Stopień 5	Bardzo duże prawdopodobieństwo wystąpienia RGK istotnego klinicznie

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA BADANEJ GRUPY

Badana grupa obejmowała 50 mężczyzn w wieku 50-77 lat. Średni wiek mężczyzn z rakiem prostaty wynosił 66,2 (6,9) lat (zakres 50-77 lat). Średni wiek pacjentów z GS<7 wynosił 65,9 (6,7) lat, a z GS≥7 wynosił 66,3 (7,1) lat. (Tabela 11)

Tabela 11. Charakterystyka podstawowa grupy pod względem wieku.

		GS<7 (N=13)	GS≥7 (N=37)	Razem (N=50)	P-value
Wiek					0,8598
	śr. (SD)	65,9 (6,7)	66,3 (7,1)	66,2 (6,9)	
	zakres	55,0-77,0	50,0-77,0	50,0-77,0	
	mediana	65,0	66,0	65,0	
	95%CI	[61,9;70,0]	[64,0;68,7]	[64,2;68,2]	

Odsetek pacjentów z lokalizacją ognisk RGK w obydwu płatach GK w grupie z GS <7 wynosił 15,4%, a w grupie z GS≥7 wynosił 51,4% (p=0,0238) (Tabela12). Odsetek pacjentów z lokalizacją ogniska RGK tylko w prawym płacie GK w grupie z GS <7 wynosił 46,2%, a w grupie z GS≥7 21,6%. Natomiast odsetek pacjentów z lokalizacją ogniska tylko w lewym płacie GK w grupie z GS <7 wynosił 38,5%, a w grupie z GS≥7 27,0%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności dla lokalizacji ogniska RGK w wyodrębnionych grupach pacjentów (Tabela 12).

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza grupy z wynikiem GS <7 i grupy z wynikiem GS≥7 pod względem lokalizacji ogniska RGK.

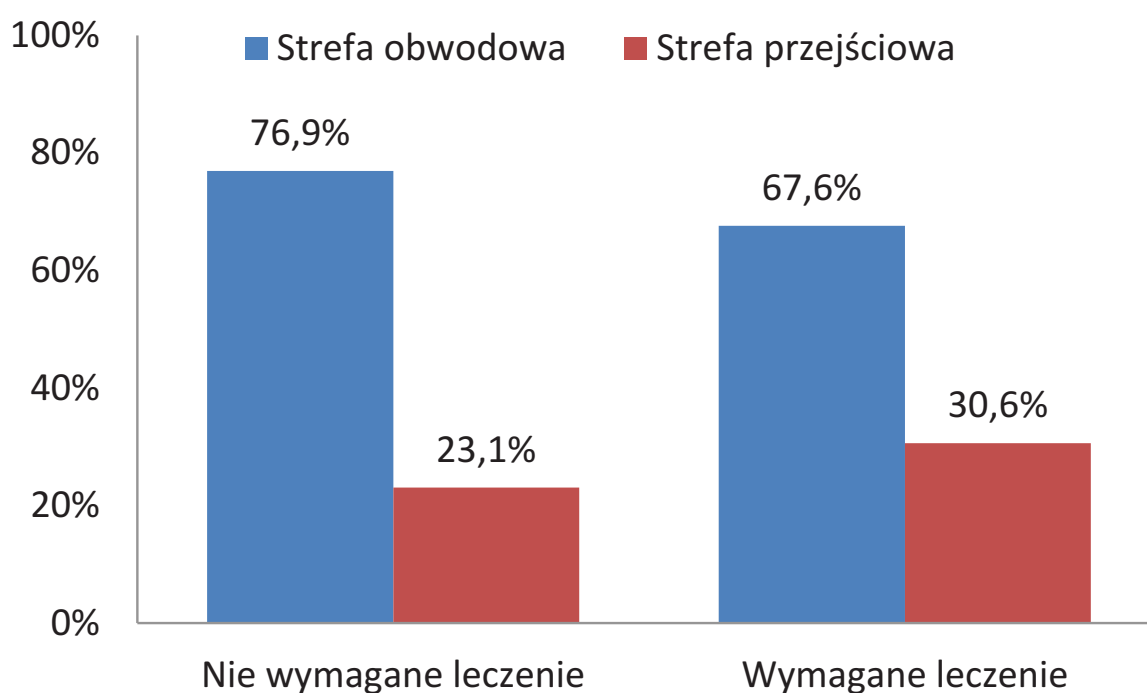
	GS<7 (N=13)	GS≥7 (N=37)	Razem (N=50)	p
Płat prawy	6 (46,2%)	8 (21,6%)	14 (28,0%)	0,0901
Płat lewy	5 (38,5%)	10 (27,0%)	15 (30,0%)	0,4390
Płat Prawy i lewy	2 (15,4%)	19 (51,4%)	21 (42,0%)	0,2380

Zwraca uwagę znacznie mniejsza częstość zajęcia obu płatów narządu w grupie GS<7.

Odsetek pacjentów z lokalizacją największego ogniska RGK w strefie obwodowej w grupie z wynikiem GS <7 wynosił 76,9%, a w grupie GS ≥ 7 67,6% (Ryc.1). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wynikiem w GS, a lokalizacją największego ogniska RGK w strefie obwodowej ($p=0,5266$) (Tabela 13)(Ryc5). Odsetek pacjentów z lokalizacją największego ogniska RGK w strefie przejściowej w grupie z wynikiem GS <7 wynosił 23,1%, a w grupie GS ≥ 7 30,6% (Ryc.5). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wynikiem w GS a lokalizacją największego ogniska RGK w strefie przejściowej ($p=0,6089$)

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza grupy GS <7 i grupy GS ≥7 pod względem lokalizacji największego ogniska RGK (budowa strefowa GK)

	GS< 7 (N=13)	GS≥ 7 (N=37)	Razem (N=50)	<i>p</i>
Strefa obwodowa	10 (76,9%)	25 (67,6%)	35 (70,0%)	0,5266
Strefa przejściowa	3 (23,1%)	11 (30,6%)	14 (28,6%)	0,6089



Ryc 5. Wykres przedstawiający umiejscowienie ogniska RGK w zależności od uzyskanego wyniku w GS.

Średnia wielkość największego ogniska RGK ocenionego w badaniu h/p po operacji RP w grupie z $GS < 7$ wynosiła 1,6 cm, a w grupie z $GS \geq 7$ 2,8 cm. Pacjenci w grupie z $GS \geq 7$ mieli istotnie wyższą średnią wielkość największego ogniska RGK ($p=0,0213$)(Tabela 14).

Tabela 14. Charakterystyka porównawcza grupy z wynikiem $GS < 7$ i grupy z wynikiem $GS \geq 7$ pod względem średniej wielkości największego ogniska RGK w badaniu h/p po operacji RP.

	GS<7 (N=13)	GS≥7 (N=37)	Razem (N=50)	p
Wielkość [cm]				0,0213
śr. (SD)	1,6 (1,4)	2,8 (1,5)	2,6 (1,5)	
zakres	0,2-4,0	0,6-6,0	0,2-6,0	
mediana	1,5	3,0	2,3	
95%CI	[0,7;2,6]	[2,3;3,3]	[2,1;3,0]	

Mimo małej liczebności grupy $GS < 7$ stwierdzono znamienność statystyczną, co dowodzi istotności związku wielkości ogniska z inwazyjnością RKG,

Odsetek pacjentów z naciekiem pęcherzyków nasiennych w grupie z $GS < 7$ wynosił 0,0%, a w grupie z $GS \geq 7$ wynosił odpowiednio 14,3% i 17,1%. ($p=0,1842$).

Odsetek pacjentów z naciekiem zwieracza zewnętrznego cewki w grupie $GS < 7$ wynosił 9,1%, a w grupie $GS \geq 7$ 17,1%. (0,1409).

Odsetek pacjentów z naciekiem poza torebkę GK w grupie $GS < 7$ wynosił 18,2%, a w grupie $GS \geq 7$ 31,4%. (0,3947).

Odsetek pacjentów z limfadenopatią w grupie $GS < 7$ wynosił 0%, a w grupie $GS \geq 7$ 25,7%. ($p=0,0608$) Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy powyższymi wynikami, chociaż może to wynikać tylko ze zbyt małej liczebności materiału (Tabela 15).

Tabela 15. Odsetek zajęcia poszczególnych struktur anatomicznych miednicy mniejszej po weryfikacji h/p operacją RP.

	GS<7 (N=13)	GS≥7 (N=37)	Razem (N=50)	P-value
Pęcherzyki nasienne prawe	0 (0,0%)	5 (14,3%)	5 (10,9%)	0,1842
Pęcherzyki nasienne lewe	0 (0,0%)	6 (17,1%)	6 (13,0%)	0,1409
Zajęcie zwieracza cewki moczowej	1 (9,1%)	6 (17,1%)	7 (15,2%)	0,5166
Naciek torebki gruczołu krokowego	2 (18,2%)	11 (31,4%)	13 (28,3%)	0,3947
Limfadenopatia	0 (0,0%)	9 (25,7%)	9 (19,6%)	0,0608

SCHEMAT BADANIA.

Badania fizykalne pacjentów przeprowadzono w okresie od marca 2011r. do kwietnia 2016r. W przypadkach budzących podejrzenie występowania RGK zlecano przezodbytniczą, dwunastordzeniową BxGK pod osłoną antybiotyku. W przypadku potwierdzonej badaniem h/p choroby nowotworowej po co najmniej 6 tygodniach wykonywano badanie tomografii MR miednicy mniejszej. Następnie każdy pacjent z rozpoznanym RGK został poddany zabiegowi operacyjnemu - RP. Materiał h/p uzyskany podczas operacji został w całości zbadany, celem weryfikacji pooperacyjnej.

Schemat badania:

TRUS BxGK (badanie h/p 1.) → mp MRI → operacja RP(badanie h/p 2.)

Diagnostyka przedoperacyjna RGK opierała się na wielordzeniowej Bx wykonanej pod kontrolą transrektalnej USG (TRUS). Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) BxGK wykonuje się u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia RGK celem potwierdzenia diagnozy. Przeprowadzana jest u pacjentów z pozytywnym badaniem *per rectum*, podwyższonym stężeniem antygenu specyficznego dla prostaty (ang. *prostate specific antigen* - PSA) oraz innymi objawami mogącymi świadczyć o procesie nowotworowym w obrębie gruczołu krokowego. Jednorazowo podwyższone stężenie PSA nie powinno decydować o wskazaniach do BxGK. Wynik należy zweryfikować po kilku tygodniach tą samą

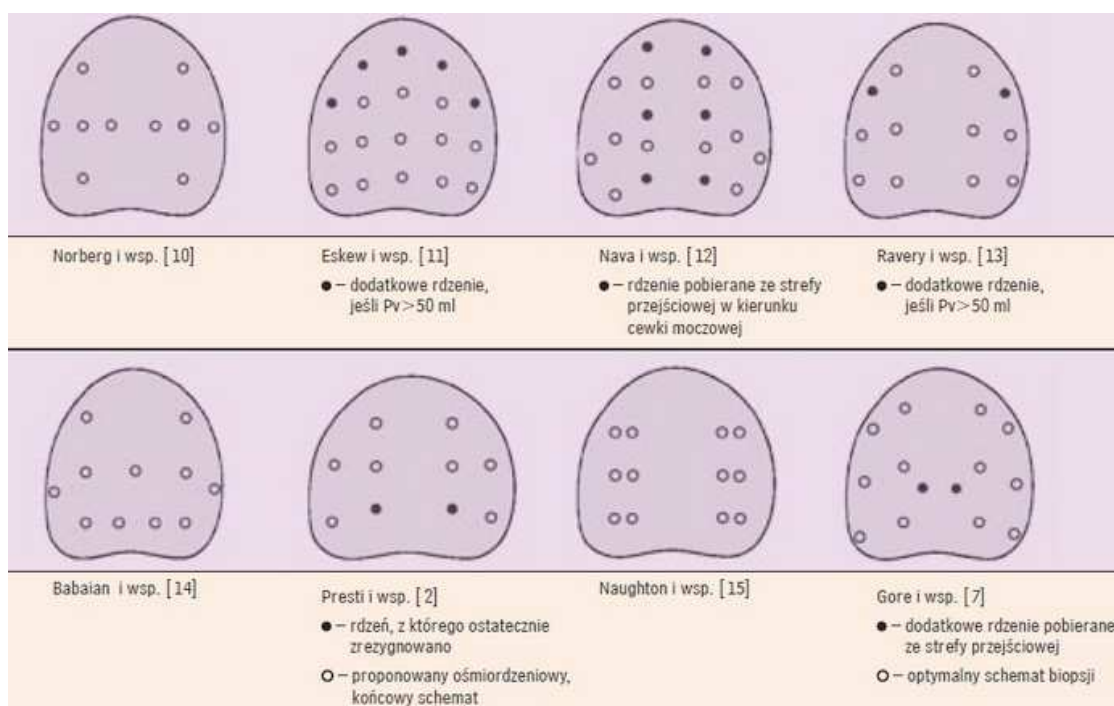
metodą, w jednakowych warunkach oraz w laboratorium, w którym wykonano poprzednie oznaczenie bez wcześniejszych procedur urologicznych i po wykluczeniu infekcji układu moczowego.

SCHEMAT BIOPSJI.

Wszystkie BxGK zostały wykonane pod kontrolą TRUS. Przy pierwszym pobraniu pobierano bocznie i obwodowo po sześć rdzeni z każdej strony. Materiał h/p do niniejszej pracy został pobrany według poniższego schematu (Ryc.6) i (Tab.16)

Tabela 16. Oznaczenia przyjęte dla pobieranych rdzeni w zależności od lokalizacji w GK.

Miejsce pobrania	Liczba biopłatów
Płat prawy	6 (nr. 1-6)
Płat lewy	6 (nr. 7-12)



Ryc.6. Schemat przedstawiający możliwe warianty wykonania BxGK wg⁴⁸.

Bx strefy przejściowej GK nie są zalecane przy pierwszym zabiegu z powodu niskiego odsetka wykrywanych nowotworów. Nie należy wykonywać Bx jeśli nie wpłyną one na dalsze

losy chorego. Według wytycznych EAU z 2016r., zaleca się miejscowe znieczulenie nasiękowe okolicy okołosterczowej. Standardem jest wcześniejsze podanie antybiotyków. Lekami z wyboru są chinolony. Jednak dawkowanie oraz czas leczenia różnią się. Powikłania BxGK są częste. Do najczęstszych należą: haemospermia, krwimocz makroskopowy, krwawienie z odbytu oraz gorączka. W niektórych przypadkach może dojść do zatrzymania moczu. Posocznica i inne ciężkie zakażenia są opisywane w mniej niż w 1% przypadków po Bx²⁹.

ANALIZA HISTOPATOLOGICZNA

Badania h/p zostały wykonane w okresie od marca 2011 r. do kwietnia 2016 r. Przeprowadzono je na materiale tkankowym utrwalconym w 10% buforowanym roztworze formaliny, uzyskanym drogą RP. Wycinki, po umieszczeniu w kasetkach, poddawane były procesowi odwadniania i zmiękczenia w procesorze tkankowym (w roztworach alkoholu etylowego, acetonu i ksylenu oraz ciekłej parafiny). Po wyjęciu z procesora wycinki zatapiano parafiną i przechowywano w postaci bloków parafinowych, które następnie skrawano na mikrotomie na skrawki o grubości 4 mikrometrów. Tak otrzymane skrawki umieszczano na szkiełkach podstawowych, zanurzano je w roztworach acetonu, alkoholu etylowego i ksylenu oraz barwiono hematoksyliną i eozyną. Tak przygotowany skrawek pokrywano środkiem do zaklejania preparatów i szkiełkiem nakrywkowym. Przygotowane w ten sposób preparaty oceniono h/p z uwzględnieniem klasyfikacji Gleasona według WHO z 2016 r. Preparaty oceniało dwóch niezależnych patologów. (Tabela 17).

Tabela 17. Odsetek poszczególnych wyników w klasyfikacji Gleasona uzyskanych po RP.

Wartość punktacji w klasyfikacji Gleasona	Odsetek
5	1 (2,0%)
6	12 (24,0%)
7	29 (58,0%)
8	3 (6,0%)

9	4 (8,0%)
10	1 (2,0%)

ANALIZA RADIOLOGICZNA

Badania tomografii MRI zostały wykonane za pomocą tomografu marki Philips 3.0 T oraz Siemens 1,5 T. Ocenę wszystkich uzyskanych badań obrazowych w PI -RADS v.2 wykonano w Zakładzie Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w Europejskim Centrum Medycznym w Otwocku oraz w Zakładzie Radiologii „Afidea” w Kościerzynie.

Wszystkie badania tomografii MR miednicy mniejszej wykonane były według protokołu badania:

Obrazy obejmowały cały GK.

Leki zwalniające perystaltykę, typu Buscopan®, Glucagon®.

Do badania zastosowano sekwencje:

- T2-WI w płaszczyźnie osiowej i płaszczyźnie strzałkowej oraz płaszczyźnie czołowej (3 mm; w rozdzielczości: od 0,5 x 0,5 mm do 0,7 x 0,7 mm)
- DWI osiowe: 4 mm; Rozdzielczość w płaszczyźnie: od 1,0 x 1,0 mm do 1,5 x 1,5 mm; wartości b = 0-100-800 1200 2000s/mm².
- Na podstawie sekwencji DWI generowano mapy ADC.
- DCE-MRI osiowe: 4 mm; w rozdzielczości płaszczyzny: 0,7 x 0,7 mm.
- Czasowa rozdzielczość wynosiła 60 s po podaniu pojedynczej dawki CM z szybkością 3 ml/s. Dla DCE-MRI, akwizycję kontynuowano przez 7 minut w celu oceny wypłukiwania (wash-out effect).

Tabela 18. Odsetek wyników mp MR pod względem punktacji uzyskanej w skali PI-RADS v.2 u wszystkich ocenianych.

Wartość punktacji w klasyfikacji PI-RADS	Odsetek
1	0 (0,0%)
2	5 (5,4%)
3	12 (13,0%)
4	22 (23,9%)
5	53 (57,6%)
Razem	92

Pełna ocena obejmuje 92 obserwacje. U czterech chorych nie wykonano sekwencji dynamicznej po i.v. CM.

APARATURA

Aparaty wysokopoloowe MR wyposażone są w powierzchniową cewkę 32-kanalową pozwalającą na ocenę GK bez konieczności stosowania cewki endorektalnej, co znacznie poprawia komfort pacjenta w czasie badania. 32-kanalowa cewka odbiorcza pozwala na zwiększenie stosunku sygnał/szum i umożliwia jednocześnie poprawę rozdzielczości przestrzennej, możliwą wcześniej jedynie przy zastosowaniu cewki endorektalnej. Artefakty związane z zastosowaniem cewek endorektalnych spowodowały ich wycofanie z protokołu badania. Dodatkowa poprawa jakości obrazowania obszarów miednicy i jamy brzusznej jest możliwa do osiągnięcia dzięki wykorzystaniu technologii transmisji równoległej (MultiTransmit). Polega ona na optymalnym dostosowaniu emisji fali radiowej z dwóch niezależnych nadajników w sposób dobrany dla konkretnego badanego pacjenta. W badaniu mpMRI GK stosuje się standardowe sekwencje oceniające morfologię gruczołu, a także zwiększające swoistość metody tj.: obrazowanie dyfuzyjne, badanie dynamiczne z kontrastem oraz spektroskopię.

4. ANALIZA STATYSTYCZNA

Analiza statystyczna została wykonana przez **Studio badań i analiz biostatystycznych BIO-STAT** ul. Kielnieńska 109 w Gdańsku we współpracy z dr n.med. Dariuszem Świetlikiem.

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system). version 12.0. oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Baza danych obejmowała następujące informacje: inicjały chorego, datę urodzenia, wiek w chwili zabiegu operacyjnego RP, rozpoznanie h/p, datę wykonania BxGK, datę wykonania tomografii mpMR, datę wykonania zabiegu operacyjnego RP, rozpoznanie h/p wraz z oceną w GS uzyskane z BxGK, a także rozpoznanie h/p z oceną w GS uzyskane po zabiegu operacyjnym RP, wielkość oraz lokalizację RGK ocenioną w badaniu tomografii mpMR z uwzględnieniem obrazów T1 zależnych T2 zależnych, obrazów spektroskopii rezonansu magnetycznego, a także z użyciem kontrastu, jak również ocenę stopnia zaawansowania w skali PI-RADS v 2.

Analizowane zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej oraz przedziału ufności 95%CI . Zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą liczności oraz wartości procentowych.

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welcha) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc dla F test Tukeya, natomiast dla Kruskala-Wallisa test Dunna.

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcozona (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

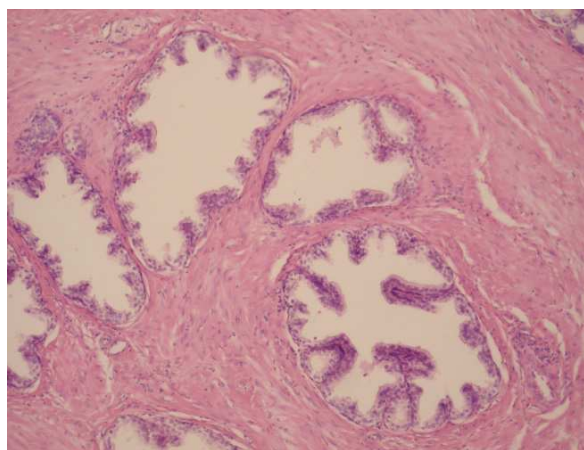
Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochra, dokładny test Fishera).

W celu stwierdzenia powiązania siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

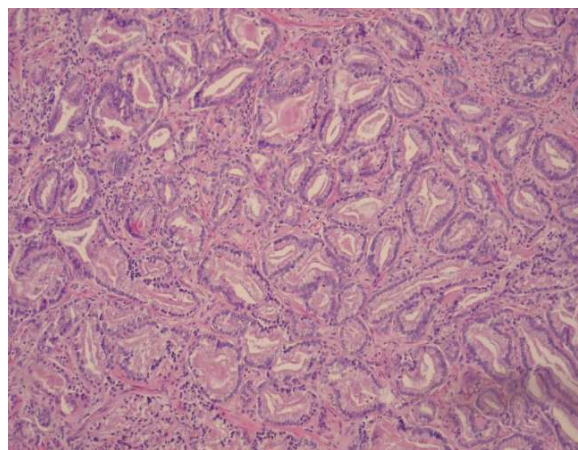
5. WYNIKI.

WYNIKI BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO WIELORDZENIOWEJ BIOPSJI GRUCZOŁU KROKOWEGO:

Do chwili zamknięcia bazy danych w maju 2016r. zbadano 50 kompletów rdzeni uzyskanych z Bx GK. Wynik <7 oraz ≥ 7 i w GS uzyskano odpowiednio w 24 (48,0%) i w 26 przypadkach (52%).



A

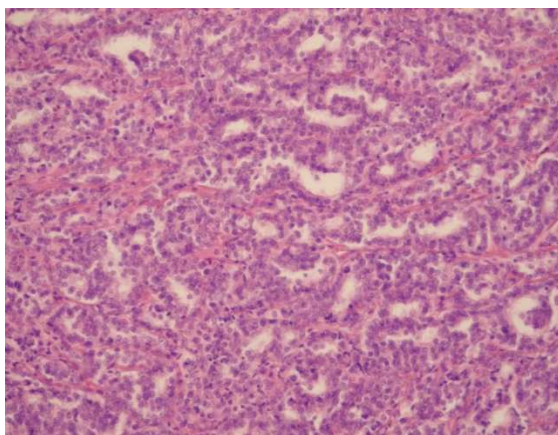


B

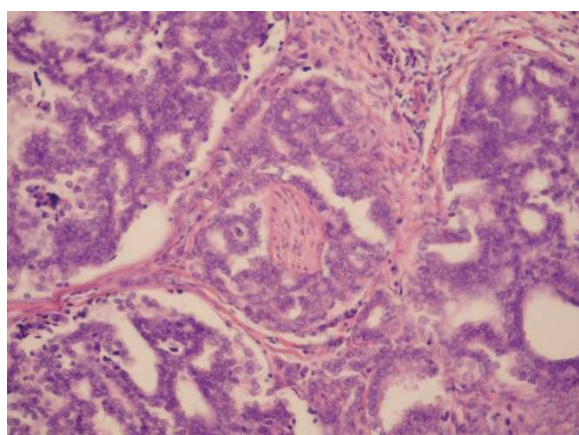
Ryc.7. Mikrofotografie przedstawiają:

A. Tkanka prawidłowego GK. Jądra komórek podstawnych oraz komórki nabłonkowe (powiększenie 100 x).

B. Tkanka GK z wynikiem w GS 3 + 3 (powiększenie 100 x).



A

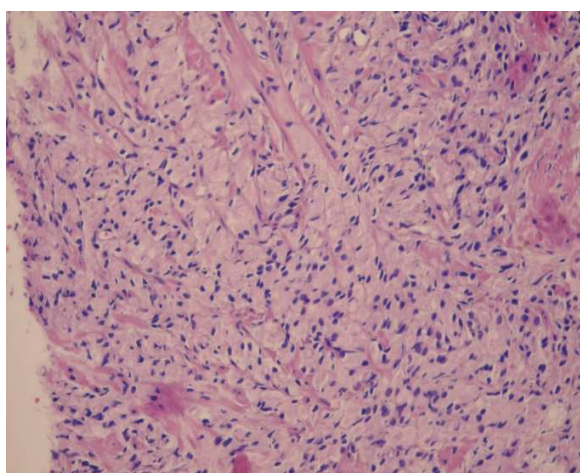


B

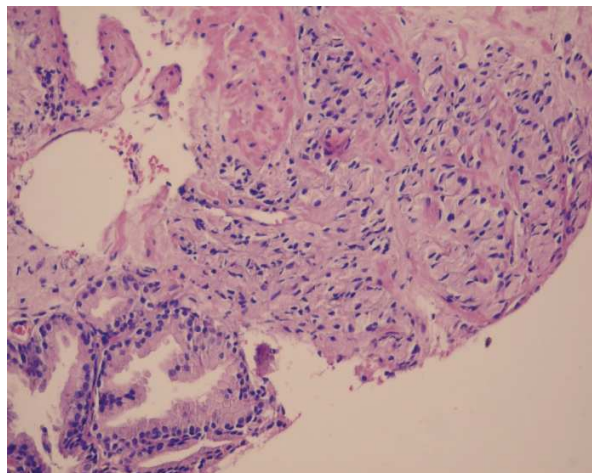
Ryc.8. Mikrofotografie przedstawiają:

A. Tkanka GK z wynikiem w GS 4 + 4 (powiększenie 200 x).

B. Tkanka GK z wynikiem w GS 4 + 4 z widocznym naciekiem okołonerwowym (powiększenie 400 x).



A



B

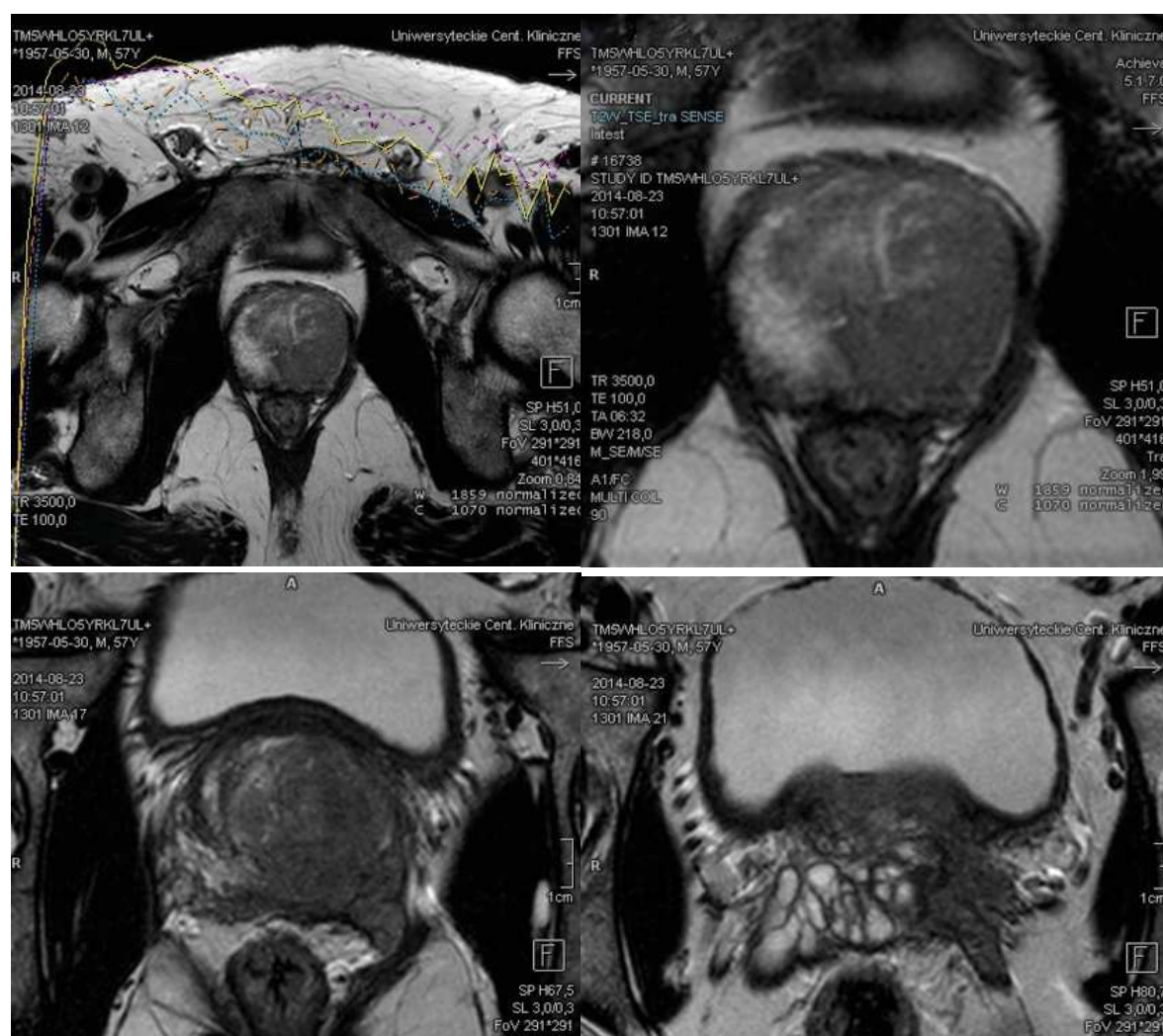
Ryc.9. Mikrofotografie przedstawiają:

A. Tkanka GK z wynikiem w GS 5 + 5 (powiększenie 200 x).

B. Tkanka GK z wynikiem w GS 5 + 5 (powiększenie 200 x).

WYNIKI BADANIA TOMOGRAFII REZONANSU MAGNETYCZNEGO MIEDNICY MNIEJSZEJ.

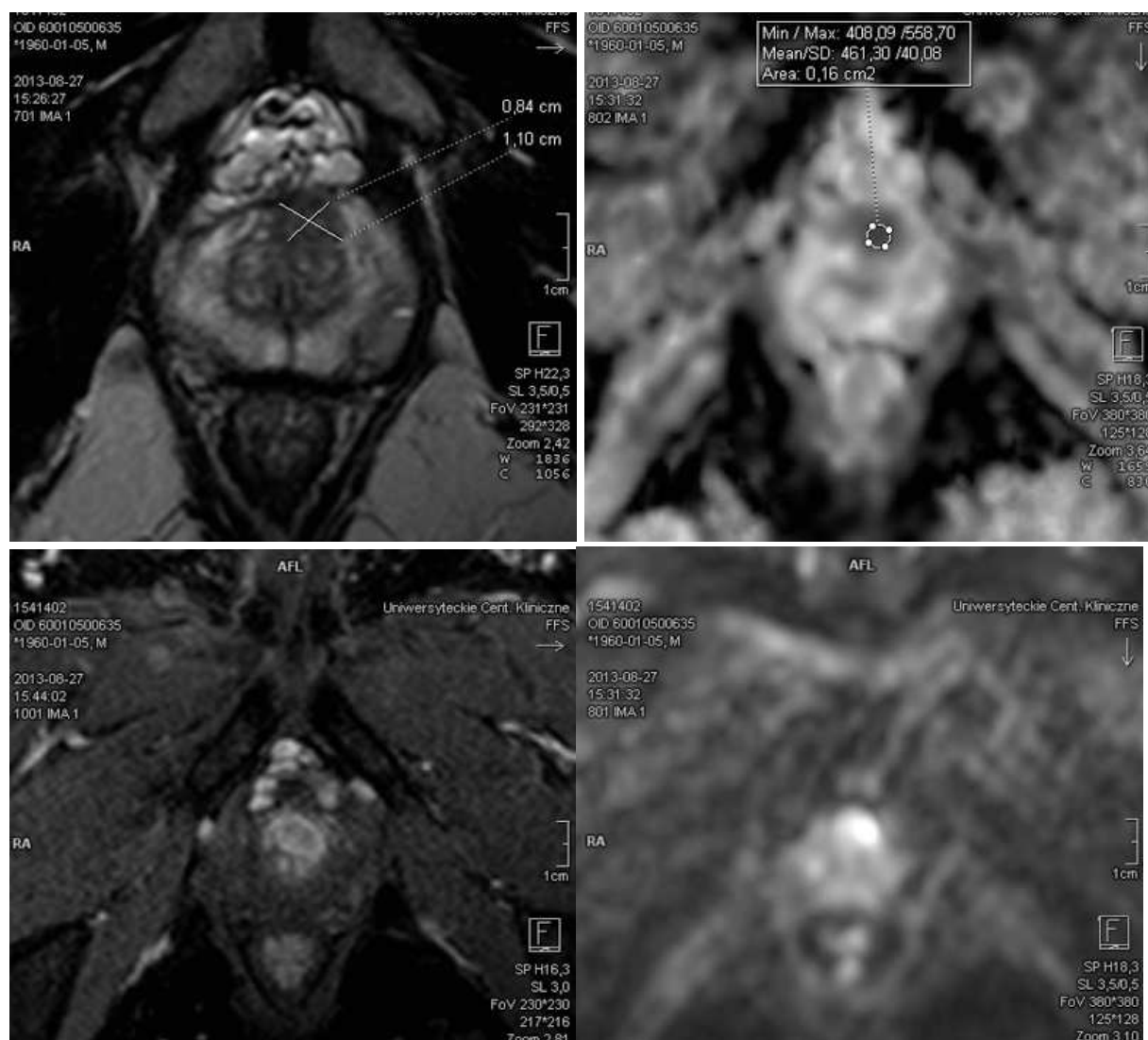
Do chwili zamknięcia bazy danych w maju 2016r. wykonano 50 badań mpMR miednicy mniejszej (100 opisów w skali PI RADS v2). Wynik <4 oraz ≥ 4 w skali PI RADS uzyskano odpowiednio w 17 (18,4%) i 75 przypadkach (81,5%). W 8 opisach badań otrzymano wynik niediagnostyczny.



Ryc. 10. Obrazy T2 zależne GK

A. Obraz RGK - w strefie obwodowej, po stronie lewej widoczna homogenna, hipointensywna, dobrze odgraniczona zmiana (obraz w osi poprzecznej).

B. C. i D. Obraz RGK w strefie obwodowej i przejściowej (C) - po stronie lewej widoczna homogenna, hipointensywna, dobrze odgraniczona zmiana przechodząca przez torebkę (EPE) i naciekająca pęcherzyki nasienne (T3b) (powiększone obrazy w osi poprzecznej).



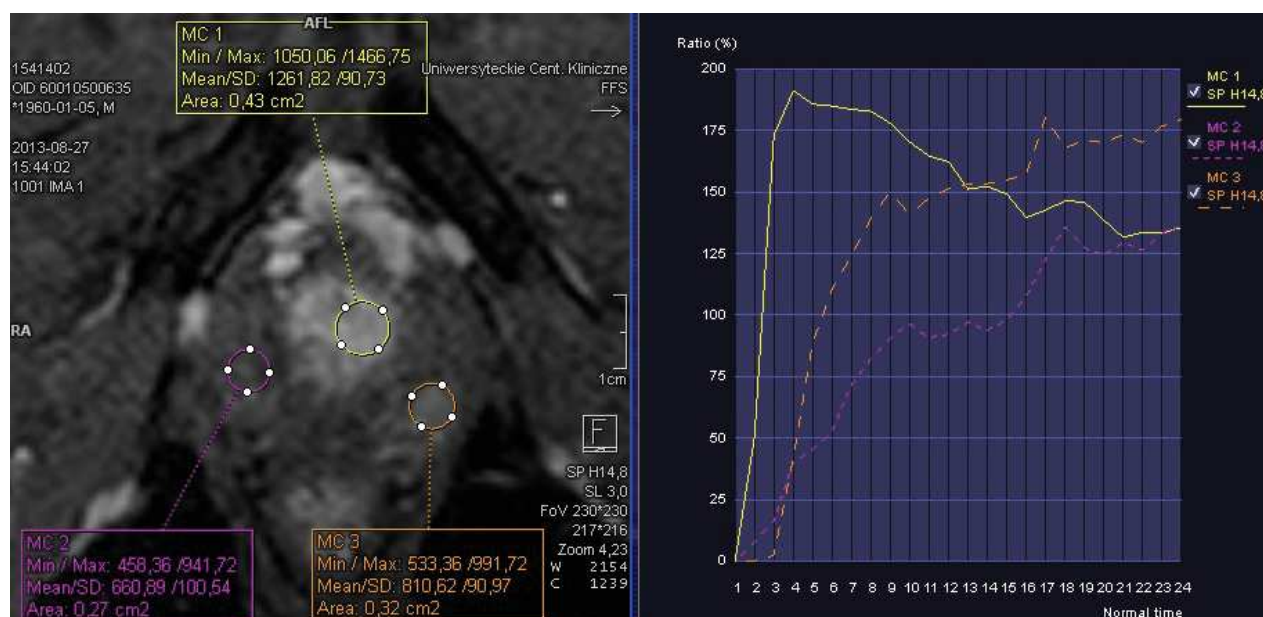
Ryc. 11 Obrazy T2(A.), mapa ADC (B.), DCE (C.) oraz DWI (D.) GK.

A. Obraz RGK - w strefie centralnej, po stronie lewej widoczne nieco niejednorodne hipointensywne ognisko 11x8mm w sekwencji T2-zależnej.

B. Obraz RGK - w strefie centralnej, po stronie lewej widoczne jednorodne hipointensywne ognisko na mapie ADC ($ADC=0.461 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

C. Obraz RGK - w strefie centralnej po stronie lewej widoczne ogniskowe wzmocnienie po podaniu środka kontrastującego w sekwencji DCE.

D. Obraz RGK - w strefie centralnej po stronie lewej widoczna jednorodna, hiperintensywna zmiana w sekwencji DWI.



Ryc. 12 Unaczynienie GK po podaniu środka kontrastującego (DCE).

A. Obraz RGK – w strefie centralnej po stronie lewej widoczne jest ognisko patologicznego wzmocnienia po podaniu środka kontrastującego.

B. Obraz przepływu CM przez RGK z charakterystycznym wypłukiwaniem („washout”) środka kontrastującego – kolor żółty. Kolor fioletowy oraz kolor pomarańczowy przedstawia przepływ przez niezmieniony nowotworowo GK.

5.1. ANALIZA ZGODNOŚCI BADAŃ H/P NA PODSTAWIE BXGK Z POOPERACYJNĄ WERYFIKACJĄ BADAŃ H/P.

Tabela 19. Procentowy rozkład wyników w skali Gleason’a materiału h/p uzyskanego z BxGK oraz po operacji RP.

	Grupa I* (N=50)	Grupa II** (N=50)	P-value
Skala Gleasona			0,1201
5	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
6	24 (48,0%)	12 (24,0%)	
7	18 (36,0%)	29 (58,0%)	
8	5 (10,0%)	3 (6,0%)	
9	2 (4,0%)	4 (8,0%)	
10	1 (2,0%)	1 (2,0%)	

* I - materiał h/p uzyskany z wielordzeniowej BxGK.

**II - materiał h/p uzyskany po operacji RP.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p=0,1201$), co wskazuje na „podobne” wartości. Analiza korelacji wykazała brak istotności statystycznej (wartość współczynnika korelacji $r=0,24$, $p=0,0889$).

Tabela 20. Analiza zgodności:

Współczynnik zgodności sędziów	Wartość
Kappa Fleissa	0,15
Alfa Krippendorfa	0,21

W ocenie h/p Bx wielordzeniowej GK odsetek pacjentów z $GS < 7$ wynosił 48,0%, natomiast po zweryfikowaniu materiału h/p po operacji RP odsetek pacjentów z $GS < 7$ wynosił 26,0%. W związku z tym w ocenie materiału uzyskanego z Bx GK, odsetek pacjentów z $GS \geq 7$ był niedoszacowany w 45,83%. ($p=0,0383$).

Po pogrupowaniu pacjentów na grupy niskiego ($GS < 7$) i wysokiego ($GS \geq 7$) ryzyka zbadano istotność różnicy oceny BX i pooperacyjnej (Tabela 21.).

Tabela 21. Ocena skuteczności BxGK weryfikowana badaniem h/p po operacji RP.

Wynik w skali Gleasona	Grupa I* (N=50)	Grupa II** (N=50)	<i>p</i>
			0,0383
$GS < 7$	24 (48,0%)	13 (26,0%)	
$GS \geq 7$	26 (52,0%)	37 (74,0%)	

* I - materiał h/p uzyskany z BxGK.

**II - materiał h/p uzyskany po operacji RP.

Wśród wszystkich pacjentów poddanych BxGK oraz następnie operacji RP 11 pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych jako GS<7 okazało się mieć wyższy wynik po weryfikacji h/p po zabiegu operacyjnym RP (Tabela 22).

Tabela 22. Ocena skuteczności BxGK weryfikowana badaniem pooperacyjnym h/p po operacji RP.

Wynik w skali	GS<7	GS≥7
	grupa I	grupa I
GS<7 grupa II	9 (62,5%)	4 (15,38%)
GS≥7 grupa II	15(37,5%)	22 (84,61%)

* I - materiał h/p uzyskany z BxGK.

**II - materiał h/p uzyskany po operacji RP.

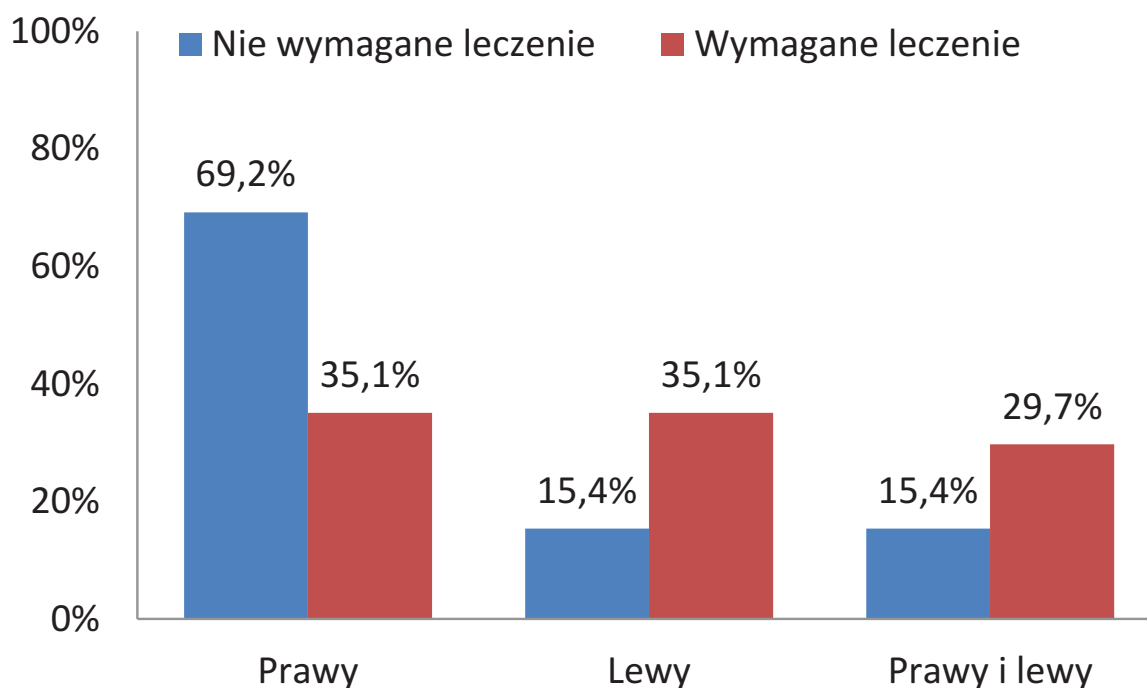
5.2. ANALIZA WYNIKÓW TOMOGRAFII MR MIEDNICY MNIEJSZEJ.

Dla badanych z RGK zarówno z grupy z wynikiem GS<7, jak i GS≥7 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wielkości GK w badaniach obrazowych MR. Wartość ta wynosiła dla grupy z GS<7 i GS≥ 7 odpowiednio 76,1 ml oraz 65,6 ml ($p=0,6401$). Średnia liczba ognisk ocenionych jako nowotworowe w tomografii MR w grupie z GS<7 i GS≥7 stanowiła odpowiednio 2,1 i 1,6 ($p=0,1046$).

Odsetek pacjentów z lokalizacją ogniska w prawym płacie GK w grupie z GS<7 wynosił 84,6%, a z GS≥ 7 wynosił 64,9% (Ryc.2). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wynikiem w skali Gleasona i lokalizacją ogniska w prawym płacie GK ($p=0,1813$)(Tabela 8). Natomiast odsetek pacjentów z lokalizacją ogniska w lewym płacie GK w grupie z GS<7, wynosił 30,8%, a w grupie z GS≥ 7 wynosił 64,9% (Ryc2). Pacjenci z GS≥7 istotnie częściej mieli zlokalizowane ognisko w lewym płacie GK ($p=0,0331$) (Tabela 23). Odsetek pacjentów z lokalizacją ogniska w dwóch płatach GK w grupie z GS < 7 wynosił 15,4%, a w grupie z GS≥ 7 wynosił 29,7%. ($p=0,3104$) (Tabela 23),(Ryc13).

Tabela 23. Charakterystyka porównawcza grupy GS <7) i GS≥7 pod względem lokalizacji zmiany ocenianych w tomografii MR.

	Gleason <7 (N=13)	Gleason ≥7 (N=37)	Razem (N=50)	<i>p</i>
Prawy	9 (69,2%)	13 (35,1%)	22 (44,0%)	0,0331
Lewy	2 (15,4%)	13 (35,1%)	15 (30,0%)	0,1813
Prawy i lewy	2 (15,4%)	11 (29,7%)	13 (26,0%)	0,3104



Ryc. 13. Wykres przedstawiający podział umiejscowienia RGK w poszczególnych płatach GK dla GS<7 i GS≥7 ocenianych w tomografii MR.

Średnia wielkość największego ogniska RGK w grupie GS<7 wynosiła 1,5 cm, a w grupie GS≥7 wynosiła 2,4 cm. Pacjenci w GS ≥ 7 mieli istotnie większą wielkość największego ogniska RGK (p=0,0097) (Tabela 24).

Tabela 24. Charakterystyka porównawcza grupy GS<7 i grupy GS≥7 pod względem wielkości największego ogniska RGK ocenianych w tomografii MR.

	GS<7 (N=13)	GS ≥7 (N=37)	Razem (N=50)	p
Wielkość [cm]				0,0097
śr. (SD)	1,5 (0,7)	2,4 (1,8)	2,2 (1,6)	
zakres	0,5-3,1	0,4-11,4	0,4-11,4	
mediana	1,4	2,2	1,8	
95%CI	[1,2;1,8]	[2,0;2,9]	[1,9;2,5]	

Liczby ognisk dla GS<7 oraz ≥7 wynosiły odpowiednio 2,1 oraz 1,6. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie ognisk ze względu na wynik w GS (p=0,1046).

Odsetek pacjentów z zajęciem pęcherzyków nasiennych strony prawej, jak i lewej w grupie z GS <7 wynosił 0,0%, a w grupie z GS≥7 - 8,1%.

Odsetek pacjentów z zajęciem zwieracza zewnętrznego cewki w grupie GS<7 wynosił 7,7%, a w grupie GS≥7 - 5,4%.

Odsetek pacjentów z przekroczeniem przez nowotwór torebki GK w grupie GS <7 wynosił 15,4%, a w grupie GS ≥7 - 32,4%.

Odsetek pacjentów z limfadenopatią w grupie GS<7 wynosił 7,7%, a w grupie GS≥7 - 27,0%. Mimo widocznej większej częstości analizowanych objawów inwazji RGK nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy powyższymi wynikami (Tabela 25).

Tabela 25. Objawy inwazji RGK oceniane w tomografii MR miednicy mniejszej.

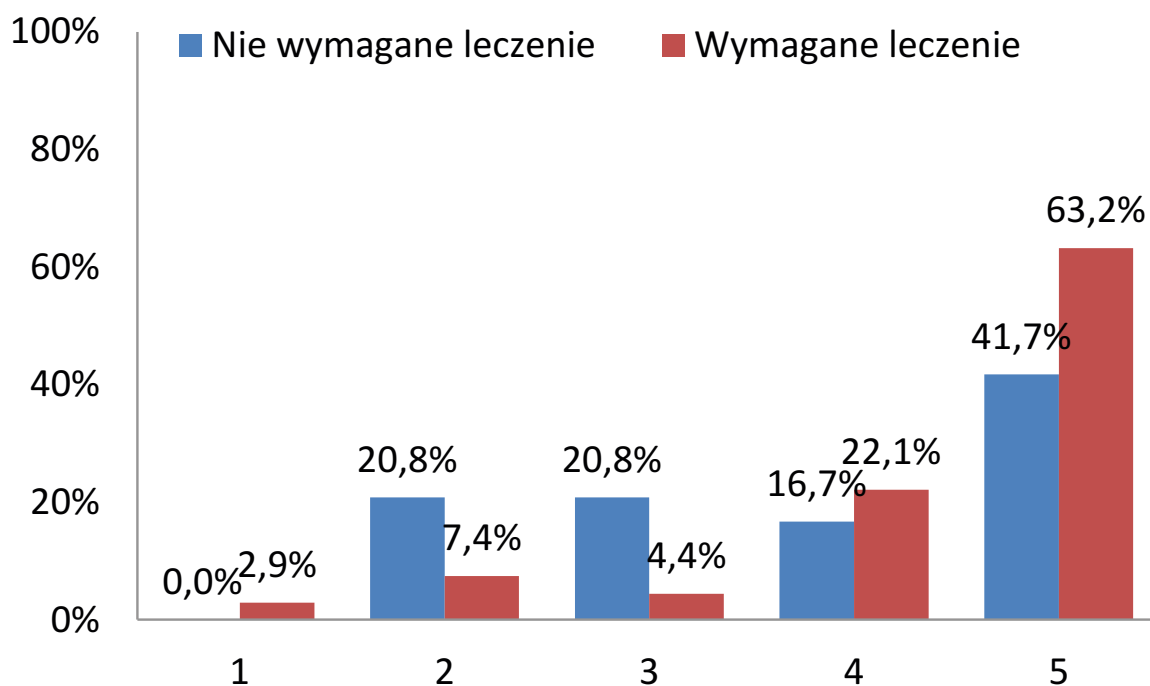
	GS<7 (N=13)	GS≥7 (N=37)	Razem (N=50)	P-value
Pęcherzyki nasienne prawe	0 (0,0%)	3 (8,1%)	3 (6,0%)	0,2896
Pęcherzyki nasienne lewe	0 (0,0%)	3 (8,1%)	3 (6,0%)	0,2896
Zajęcie zwieracza cewki moczowej	1 (7,7%)	2 (5,4%)	3 (6,0%)	0,7652
Naciek torebki GK	2 (15,4%)	12 (32,4%)	14 (28,0%)	0,2389
Limfadenopatia	1 (7,7%)	10 (27,0%)	11 (22,0%)	0,1477
Przerzuty do kości	0 (0,0%)	1 (2,7%)	1 (2,0%)	0,5493

ANALIZA INTENSYWNOŚCI SYGNAŁU W SEKWENCJI T2-ZALEŻNEJ W PODGRUPACH RÓŻNYCH OCEN WG ZASAD PI-RADS V. 2

Odsetek pacjentów z wartością równą 1 dla obrazów T2w zależnych w z GS<7 i GS≥7 wyniosły odpowiednio 0,0% i 2,9%, dla wartości 2 - 20,8% i 7,4%, dla wartości 3 -20,8% i 4,4%, dla wartości 4 -16,7% i 22,1% oraz dla wartości 5 -41,7% i 63,2%. W grupie z GS≥7 pacjenci uzyskiwali istotnie wyższe wartości dla obrazów T2w zależnych ($p=0,0320$) (Tabela 26),(Ryc. 14).

Tabela 26. Charakterystyka porównawcza grupy GS <7 i grupy GS≥7 pod względem uzyskanych wartości PI-RADS w obrazach T2-zależnych w dwukrotnie wykonanej ocenie.

Wartość w skali Pi-RADS v. 2 dla obrazów T2-zależnych	GS <7 (N=26)	GS ≥ 7 (N=74)	Razem (N=100)	P
				0,0320
1	0 (0,0%)	2 (2,9%)	2 (2,2%)	
2	5 (20,8%)	5 (7,4%)	10 (10,9%)	
3	5 (20,8%)	3 (4,4%)	8 (8,7%)	
4	4 (16,7%)	15 (22,1%)	19 (20,7%)	
5	10 (41,7%)	43 (63,2%)	53 (57,6%)	



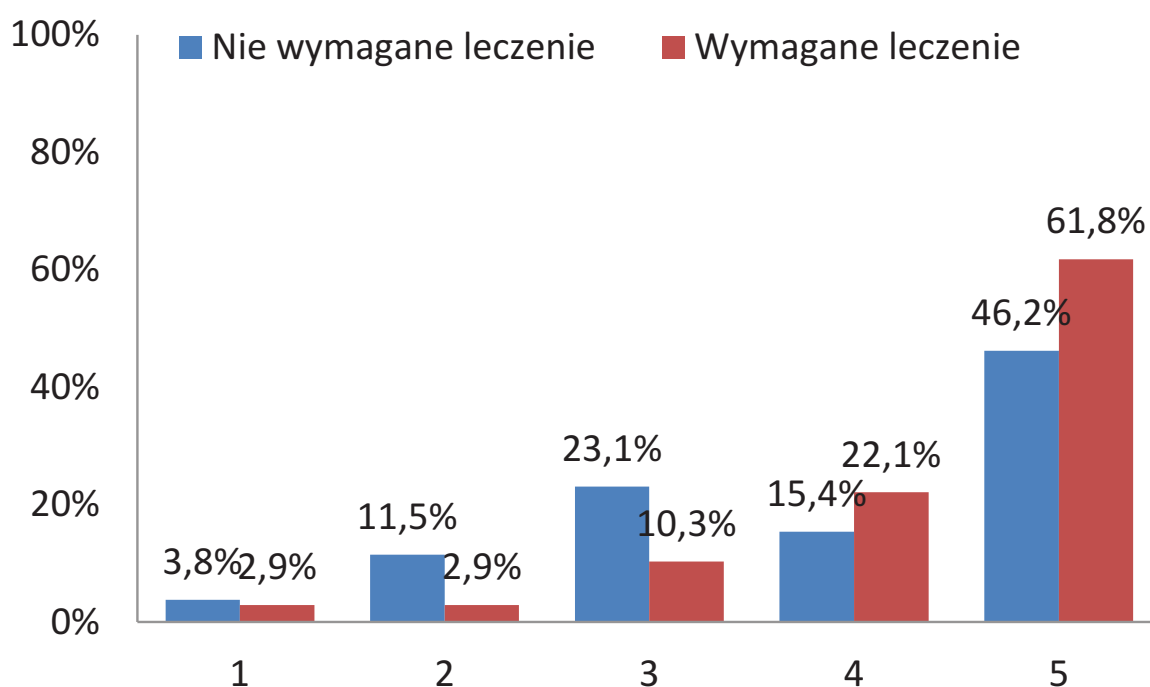
**Ryc14. Odsetek uzyskanych wyników tomografii MR w skali PI-RADS dla obrazów T2-
zależnych w zależności od wyników w GS.**

ANALIZA RESTRYKCJI DYFUZJI W SEKWENCJI DWI W PODGRUPACH RÓŻNYCH OCEN WG ZASAD PI-RADS V. 2

Odsetek pacjentów z wartością równą 1 dla obrazów DWI zależnych w grupie z $GS < 7$ i $GS \geq 7$ wyniosły odpowiednio 3,8% i 2,9%, dla wartości 2 - 11,5% i 2,9%, dla wartości 3 - 23,1% i 10,3%, dla wartości 4 - 15,4% i 22,1% oraz dla wartości 5 - 46,2% i 61,8%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p=0,1074$)(Tabela 27),(Ryc.15).

Tabela 27. Charakterystyka porównawcza grupy GS <7 i grupy GS≥7 pod względem uzyskanych wartości PI-RADS w obrazach DWI w dwukrotnie wykonanej ocenie

Wartość w skali Pi-RADS dla Obrazów DWI	GS <7 (N=26)	GS ≥ 7 (N=74)	Razem (N=100)	P-value
				0,1074
1	1 (3,8%)	2 (2,9%)	3 (3,2%)	
2	3 (11,5%)	2 (2,9%)	5 (5,3%)	
3	6 (23,1%)	7 (10,3%)	13 (13,8%)	
4	4 (15,4%)	15 (22,1%)	19 (20,2%)	
5	12 (46,2%)	42 (61,8%)	54 (57,4%)	



Ryc 15. Odsetek uzyskanych wyników tomografii MR w skali Pi RARDS dla obrazów DWI w zależności od wyników w GS.

CHARAKTERYSTYKA UNACZYNIENIA ZMIAN PO PODANIU ŚRODKA KONTRASTUJĄCEGO.

Odsetek pacjentów dla obrazów DCE zależnych w GS <7 i GS ≥ 7 wynosił odpowiednio 92,3% oraz 97%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie wartości. (p=0,4851)(Tabela 28).

Tabela 28. Charakterystyka porównawcza GS<7 i GS≥7 pod względem DCE.

	GS<7 (N=13)	GS ≥ 7 (N=37)	Razem (N=50)	P-value
DCE	12 (92,3%)	32 (97,0%)	44 (95,7%)	0,4851

Zwraca uwagę obecność patologicznego unaczynienia prawie u wszystkich chorych, niezależnie od GS.

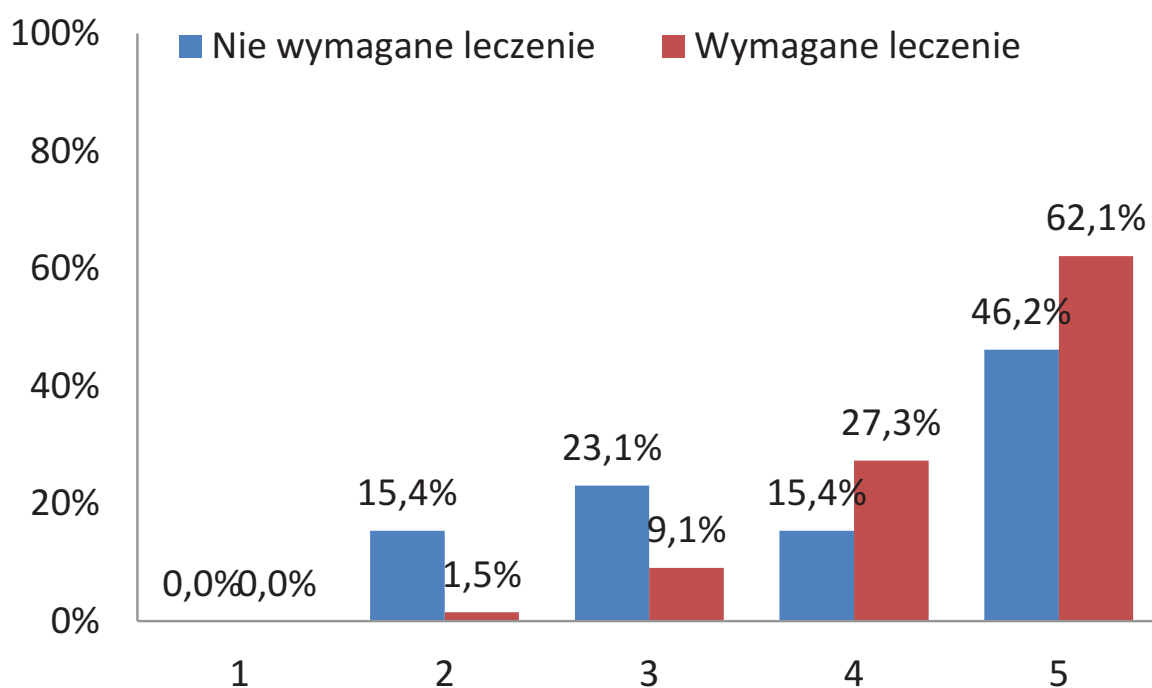
ŁĄCZNA OCENA PRAWDOPODOBIENSTWA OBECNOŚCI PROCESU ZŁOŚLIWEGO (PI RADS V.2)

Odsetek pacjentów z wartością równą 2 w skali PI RADS w GS<7 i GS ≥ 7 pod względem uzyskanych wartości w skali PI RADS, wyniosły odpowiednio 15,4% i 1,5%, dla wartości 3-23,1% i 9,1%, dla wartości 4 -15,4% i 27,3% oraz dla wartości 5 -46,2% i 62,1%. W grupie GS ≥ 7 pacjenci uzyskiwali istotnie wyższe wartości PI RADS (p=0,0310)(Tabela 29),(Ryc. 16).

Tabela 29. Charakterystyka porównawcza grupy GS<7 i grupy GS≥7 pod względem uzyskanych wartości w skali PI RADS v.2 w dwukrotnie wykonanej ocenie.

	GS<7 (N=26)	GS≥7 (N=74)	Razem (N=92)	<i>p</i>
PI RADS				0,0310
1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
2	4 (15,4%)	1 (1,5%)	5 (5,4%)	
3	6 (23,1%)	6 (9,1%)	12 (13,0%)	
4	4 (15,4%)	18 (27,3%)	22 (23,9%)	
5	12 (46,2%)	41 (62,1%)	53 (57,6%)	
Razem	26	66	92	

Pełna ocena obejmuje 92 obserwacje. U czterech chorych nie wykonano sekwencji dynamicznej po i.v. CM.



Ryc 16. Charakterystyka porównawcza grupy GS <7 i grupy GS≥7 pod względem uzyskanych wartości w skali PI-RADS (odsetki przedstawiają strukturę wewnątrz poszczególnych grup)

OCENA PRZYDATNOŚCI POMIARU STOPNIA RESTRYKCJI DYFUZJI W WYKRYWANIU INWAZYJNOŚCI RGK.

Średnia wartość wielkości ADC min (najmniejsza wartość w obszarze analizowanym) w grupie z $GS < 7$ wynosiła 0,59 (0,20), a w grupie $GS \geq 7$ 0,58 (0,22). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ADC min ze względu na uzyskany wynik w GS ($p=0,6870$) (Tabela 30)

Średnia wartość wielkości ADC mean (średnia wartość w obszarze analizowanym) w grupie z $GS < 7$ wynosiła 0,72 (0,21), a w grupie $GS \geq 7$ 0,69 (0,21). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ADC mean ze względu na uzyskany wynik w GS ($p=0,3939$) (Tabela 30).

Tabela 30. Charakterystyka porównawcza grupy z $gs < 7$ i grupy z $gs \geq 7$ pod względem wartości ADC w dwukrotnie wykonanej ocenie.

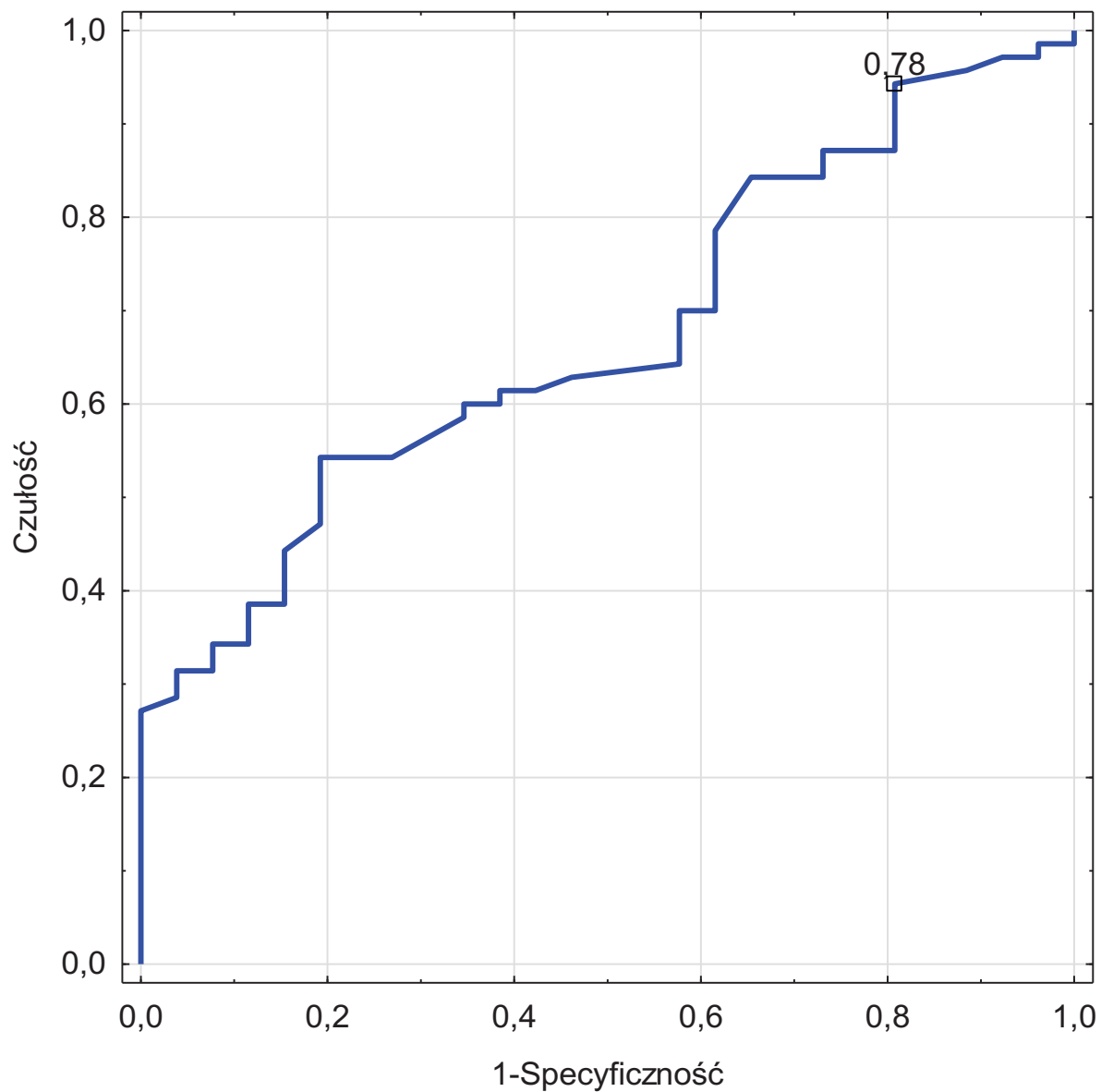
	GS<7 (N=26)	GS ≥ 7 (N=74)	Razem (N=100)	P-value
ADC min				0,6870
śr. (SD)	0,59 (0,20)	0,58 (0,22)	0,58 (0,22)	
zakres	0,24-0,96	0,18-1,00	0,18-1,00	
mediana	0,62	0,54	0,54	
95%CI	[0,51;0,67]	[0,53;0,64]	[0,54;0,63]	
ADC mean				0,3939
śr. (SD)	0,72 (0,21)	0,69 (0,21)	0,70 (0,21)	
zakres	0,30-1,19	0,37-1,14	0,30-1,19	
mediana	0,76	0,64	0,68	
95%CI	[0,63;0,81]	[0,64;0,75]	[0,66;0,74]	

Analiza ROC wielkości największego ogniska RGK u pacjentów podzielonych na dwie grupy ryzyka.

Średnia wielkość największego ogniska w grupie $GS < 7$ wynosiła 1,5cm, a w grupie $GS > 6$ – 2,4cm. Stwierdzono istotność statystyczną tej różnicy. W celu wyznaczenia optymalnej wartości granicznej wielkości największego ogniska przeprowadzono analizę zmian czułości i swoistości (ROC) w zależności od przyjętego progu (cut-off value) (Tabela 31),(Rycinia 17).

Tabela 31. Analiza ROC w różnicowaniu raka gruczołu krokowego z wynikiem w $GS \geq 7$ dla wielkości największego ogniska.

	Badana grupa
Wielkość	
AUC	0,67
95%CI	[0,56;0,78]
P-value	0,0022
Proponowany punkt odcięcia	
<i>Metoda stycznej</i>	0,78
Czułość	94,3%
Swoistość	19,2%
 <i>Indeks Youdena</i>	 2,0
Czułość	54,3%
Swoistość	80,8%



Ryc 17. Krzywa ROC dla wielkości największego ogniska RGK.

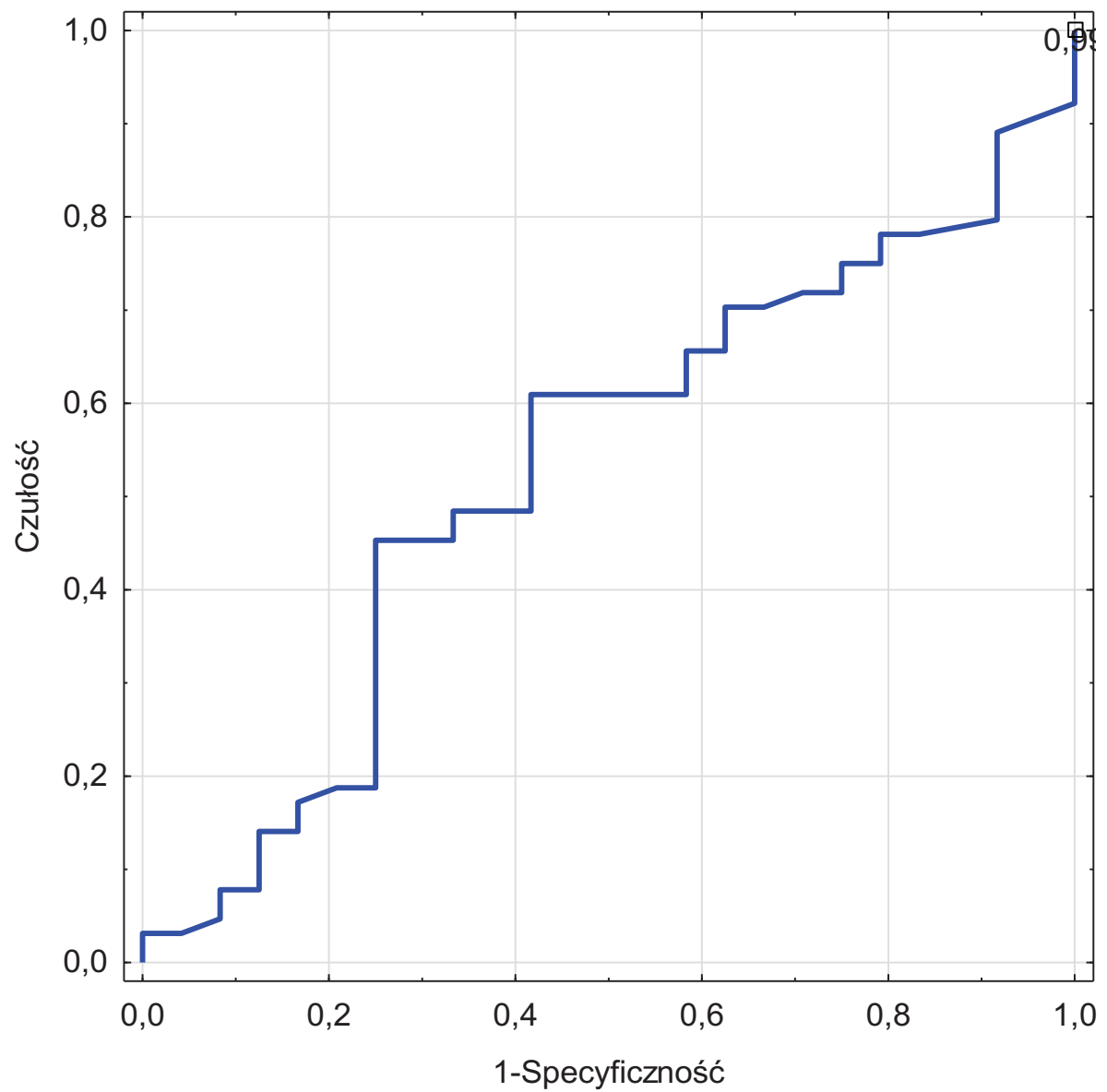
AUC 0,67 przemawia za dyskryminacyjnymi właściwościami wielkości największego ogniska RGK. Optymalna wartość graniczna wynosi 2cm.

Analiza ROC wartości szybkości dyfuzji międzykomórkowej u pacjentów podzielonych na dwie grupy ryzyka Tabela 32. Rycina 18.

Tabela 32. Analiza ROC w różnicowaniu RGK na podstawie pomiaru minimalnej szybkości dyfuzji międzykomórkowej (ADCmin).

	Badana grupa
Wielkość	
AUC	0,53
95%CI	[0,40;0,66]
<i>P</i> -value	0,6783
Proponowany punkt odcięcia	
<i>Metoda stycznej</i>	0,18
Czułość	1,6%
Swoistość	100,0%
<i>Indeks Youdena</i>	0,50
Czułość	45,3%
Swoistość	75,0%

Wielkość pola pod krzywą AUC wyniosła 0.53, co dowodzi braku właściwości dyskryminacyjnych pomiaru ADCmin. (Rycina 18).

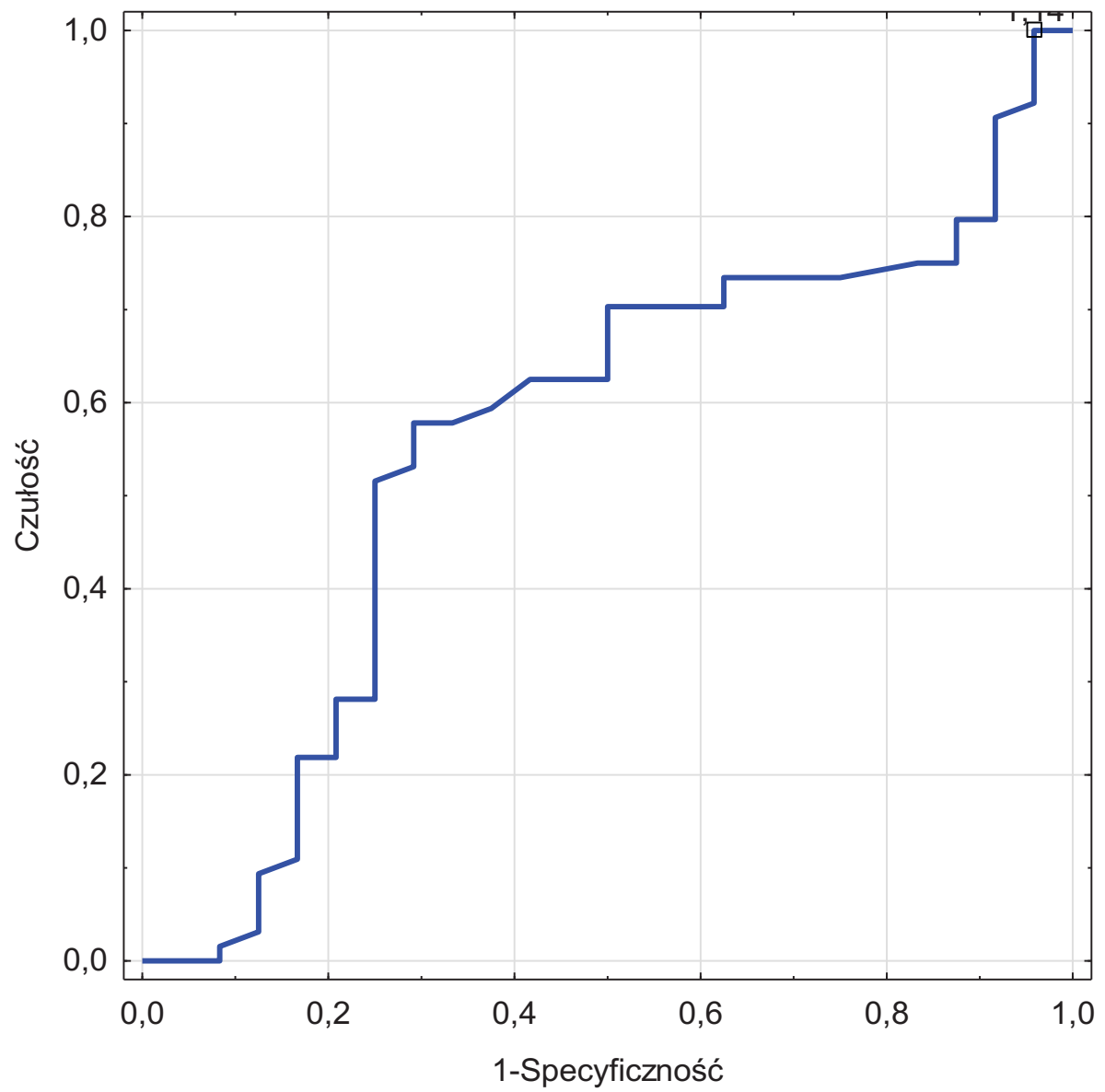


Ryc. 18. Krzywa ROC dla ADCmin.

Tabela 33. Analiza ROC w różnicowaniu RGK na podstawie pomiaru średniej szybkości dyfuzji międzykomórkowej (ADCmean)

	Badana grupa
Wielkość	
AUC	0,56
95%CI	[0,42;0,70]
<i>P-value</i>	0,3965
Proponowany punkt odcięcia	
<i>Metoda stycznej</i>	1,14
Czułość	100,0%
Swoistość	4,2%
<i>Indeks Youdena</i>	0,67
Czułość	57,8%
Swoistość	70,8%

Wielkość pola pod krzywą AUC wyniosła 0.56, co dowodzi braku właściwości dyskryminacyjnych pomiaru ADCmean. (Rycina 19).

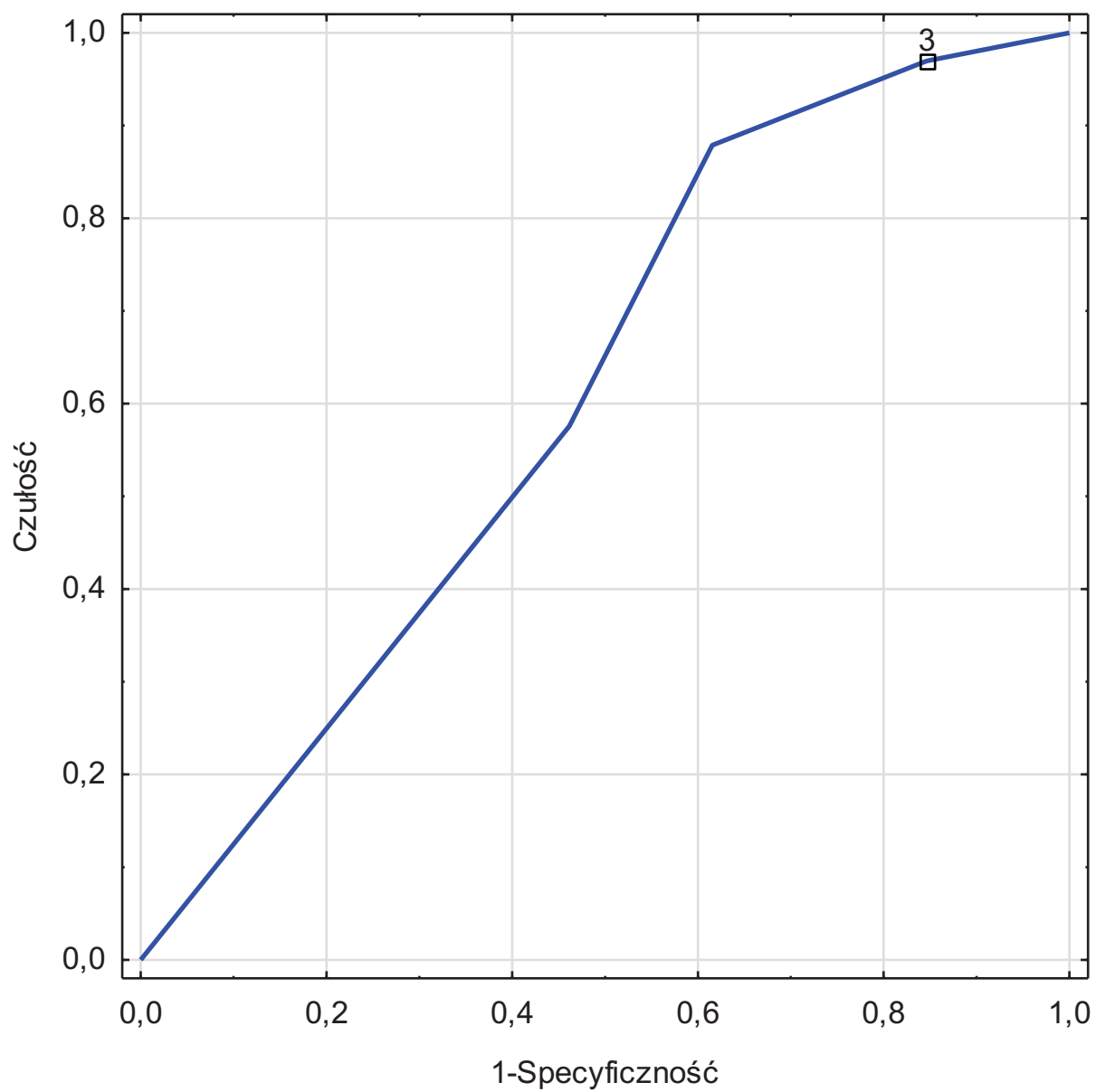


Ryc 19. Krzywa ROC dla ADC mean.

Tabela 34. Analiza czułości, swoistości i ROCw różnicowaniu RGK z GS $\geq$ 7 dla PI RADS.

Wielkość		Badana grupa
	AUC	0,61
	95%CI	[0,41;0,81]
	P-value	0,2755
Proponowany punkt odcięcia		
	<i>Metoda stycznej</i>	3
	Czułość	97,0%
	Swoistość	15,4%
<i>Indeks Youdena</i>		4
	Czułość	87,9%
	Swoistość	38,5%

Proponowany punkt odcięcia dla PI RADS (metoda stycznej), który różnicuje pacjentów ze względu na RGK z GS $\geq$ 7 to 3. Wyższe wartości PI RADS wpływają na częstsze występowanie RGK z GS $\geq$ 7. Wartość pola pod krzywą ROC nie była istotna statystycznie ($p=0,2755$) (Rycina 20).



Ryc. 20. Krzywa ROC dla PI-RADS.

6.2 OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW W ZWIĄZANYCH Z AGRESYWNOCIĄ RGK

Tabela 35. Wyniki analizy regresji logistycznej (jednoczynnikowej i wieloczynnikowej).

Dane	Regresja logistyczna jednoczynnikowa			Regresja logistyczna wieloczynnikowa		
	Ocena	Iloraz szans	P-value	Ocena	Iloraz szans	P-value
Wiek	0,02	1,02	0,5717	-0,01	0,99	0,9005
Wielkość prostaty [ml]	-0,01	0,99	0,1107	-0,02	0,98	0,1284
Liczba ognisk	-0,21	0,81	0,2355	-0,28	0,75	0,3201
Lokalizacja największego ogniska						
Strefa obwodowa	-0,17	0,84	0,7571	-0,78	0,46	0,4021
Strefa przejściowa	0,17	1,19	0,7571	0,01	1,00	-
Zajęty płąt						
Prawy	-1,20	0,30	0,0476	-1,72	0,18	0,1820
Lewy	1,10	3,00	0,0302	-0,06	0,94	0,9503
Prawy i lewy	0,22	1,25	0,7256	0,01	1,00	-
Wielkość największego ogniska	0,66	1,93	0,0138	0,54	1,71	0,2483
Przekroczenie torebki gruczołu	1,06	2,90	0,0813	1,90	6,67	0,1242
Limfadenopatia	1,55	4,71	0,0498	0,39	1,48	0,7138
DWI (ADC)	0,63	1,87	0,0099	-0,65	0,52	0,4895
ADC min	-0,19	0,83	0,8666	2,01	7,48	0,7021
ADC mean	-0,55	0,58	0,6353	-1,74	0,18	0,7373
PI-RADS	0,73	2,08	0,0058	1,19	3,28	0,3737

W analizie regresji jednoczynnikowej uzyskano następujące istotne statystycznie parametry, które wpływają na ocenę histoarchitektoniki RGK: zajęcie płata prawego, zajęcie płata lewego, wielkość największego ogniska, występowanie limfadenopatii, wartość w skali PI RADS dla obrazów DWI (ADC) oraz wartość w skali PI RADS ogółem. Zajęcie prawego płata było związane z mniejszym prawdopodobieństwem RGK z wynikiem w GS $\geq$ 7 po tej stronie. Natomiast zajęcie lewego płata, wielkość wymiaru największego ogniska RGK oraz występowanie limfadenopatii związane było z większym prawdopodobieństwem raka wymagającego leczenia. Większe wartości dla DWI ocenianej jakościowo i skali PI RADS również wiązały się z większym prawdopodobieństwem raka agresywnego. Natomiast w analizie regresji wieloczynnikowej nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dla rozpatrywanych parametrów (Tabela 35).

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny klinicznego znaczenia tomografii rezonansu magnetycznego miednicy mniejszej w ocenie architektoniki raka gruczołu krokowego, z uwzględnieniem stopnia zróżnicowania patomorfologicznego wg. klasyfikacji Gleasona u chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu RP (n=50). Porównano wyniki badania histopatologicznego ocenianego za pomocą skali Gleasona, uzyskanego z wielordzeniowej BxGK pod kontrolą TRUS oraz z preparatów histopatologicznych po operacji RP. Wszystkie badania MR wykonano co najmniej 6 tygodni po BxGK, celem uniknięcia obrazów nie diagnostycznych z powodu obecności krwiaków po biopsji⁸⁷. Każdy z uzyskanych wyników mpMR (n=50) oceniano za pomocą skali PI RADS v. 2. W niniejszej pracy badano zależność pomiędzy poszczególnymi cechami badania histopatologicznego z Bx i po operacji RP, a obrazami uzyskanymi w MR oraz wartość rokowniczą obrazów MR przy zastosowaniu analizy statystycznej jedno- i wieloczynnikowej.

Obecnie diagnostyka przesiewowa w kierunku RGK opiera się na badaniu DRE oraz oznaczeniu stężenia PSA. Jak dotąd nie ustalono jednoznacznej wartości stężenia PSA, przy którym można jednoznacznie przewidzieć wystąpienie nowotworu. Wiele czynników ma wpływ na podwyższenie stężenia PSA. Ponadto wartości te rosną z wiekiem. Rutynowo badane jest stężenie PSA obok DRE w codziennej praktyce urologicznej. Obecnie nie zaleca się wdrażania metod wykrywania RGK wyłącznie na podstawie badań przesiewowych PSA^{88 89}. Konieczna jest obserwacja dynamiki wzrostu PSA, mierzona czasem podwojenia stężenia.

Poszukiwane są metody diagnostyczne, inne niż obrazowe, pozwalające na odróżnienie pacjentów, u których należy odstąpić od biopsji od tych, u których należy wcześniej rozpocząć leczenie (np. 4k score lub PHI test). Jednak w sytuacjach budzących niepokój, zalecane jest wykonanie wielordzeniowej Bx GK²⁶.

Nad rozpoznawalność RGK jest problemem istotnym klinicznie. Wyniki dotyczące wdrożenia leczenia operacyjnego przeprowadzone w badaniach ERSPC oraz PIVOT wykazały, iż znaczna część operacji jest wykonywana bez jednoznacznych wskazań⁸⁹ i często przedwcześnie lub wręcz niepotrzebnie. Ze względu na zmieniające się trendy w leczeniu operacyjnym RGK, praca zawiera również opisy przypadków pacjentów ze stopniem w skali Gleasona równym 6, których poddano operacji RP. Informacje, takie jak stopień złośliwości

histologicznej struktur w skali Gleasona, są często niewystarczające by decydować o wdrożeniu leczenia radykalnego zamiast aktywnego nadzoru ⁹⁰. Powstało wiele prób zdefiniowania tzw. istotnego klinicznie raka gruczołu krokowego (ang. *clinically significant prostate cancer* -CSPCa), który nieleczone, doprowadziłby do choroby przerzutowej, a w konsekwencji do śmierci chorego ^{36 37 38}.

EAU nie zaleca wykonania badania MR miednicy mniejszej w grupie niskiego ryzyka, ponieważ limfadenopatia i choroba przebiegająca z przerzutami w tej grupie występuje niezmiernie rzadko. Badanie MR pozwala wykazać zajęcie węzłów chłonnych. Udowodniono, iż odsetek podejrzewanych o przerzuty węzłów chłonnych w CSPCa wynosi 20-40% ⁸⁸. Dla porównania w naszym badaniu odsetek limfadenopatii w grupie z GS ≥ 7 wynosił 25,7 %. Ponadto nie odnotowano zmian w węzłach chłonnych w grupie z GS < 7 . Mimo to, nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy uzyskanym wynikiem w skali Gleasona, a zajęciem węzłów chłonnych, pęcherzyków nasiennych, zajęciem zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, jak i przekroczeniem przez nowotwór torebki gruczołu krokowego (we wszystkich przypadkach $p > 0,05$). W literaturze światowej podkreśla się małą swoistość MR w ocenie mikro nacieku okołosterczowego (ang. *extraprostatic extension* -EPE), od kiedy opublikowano wyniki, w których wykazano, że mpMR jest w stanie przewidzieć RGK naciekającego poza torebkę GK nie więcej niż 1mm oraz 3 mm w odpowiednio 14% oraz 100% ⁹¹.

DIAGNOSTYKA HISTOPATOLOGICZNA RGK W OCENIANIA SKALI GLEASONA.

Zasadnicza rola wyniku w skali Gleasona sprawia, że głównie na tej podstawie klasyfikuje się pacjentów do agresywnego leczenia ⁹². Powstało wiele badań, mających na celu usystematyzowanie wiedzy, która pozwoliłaby na ustalenie odpowiedniego momentu wdrożenia leczenia radykalnego. Przydatnymi kryteriami są między innymi ³⁷ :

- Kryteria Epstein'a: Gleason > 6 ; PSA > 10 ng/ml
- Klasyfikacja UCL: Gleason > 6 ; wymiar powyżej 6mm powierzchni rdzenia pochodzącego z Bx (w większości prac 3-5mm.)
- Oraz inne: Gleason > 6 , trzy skrawki dodatnie lub jeden dodatni z rakiem w ponad 50% objętości rdzenia pochodzącego z Bx.

Na potrzeby niniejszej pracy jako RGK istotnego klinicznie, przyjęto jedynie przypadki, gdzie wartość GS były ≥ 7 .

Diagnozę RGK najczęściej ustala się w oparciu o wynik badania histopatologicznego, uzyskanego drogą Bx pod kontrolą TRUS. Dostrzeżono potrzebę zmniejszenia wykonywanych niepotrzebnie BxGK⁹³. Ilość badań dotyczących skali Gleasona jest bardzo duża, jednak klasyfikacja ta przetrwała w niemal nie zmienionej formie od lat 70 zeszłego stulecia. Ostatnia modyfikacja zaproponowana przez ISUR w 2016r. zakłada uwzględnienie trzeciego typu utkania nowotworowego, podkreśla się także znaczenie obecności 4 stopnia jako decydującego o konieczności leczenia^{92 66}.

Schemat Bx jest oparty na badaniach, w których oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia RGK w określonej lokalizacji w gruczole. Dotychczas podejmowano liczne próby ustalenia optymalnego schematu biopsji, który pozwoliłby uzyskać jak najlepszego wycinka. Próby standaryzacji sprawiły, iż obowiązującym jest tzw. schemat 12 rdzeniowy, który w określonych okolicznościach zostaje rozszerzony (np. w przypadku dużej obj. GK). Niestety wyniki biopsji GK nadal pozostają niewystarczająco dokładne, co wynika w dużej mierze z losowego pobierania próbek wg schematu ogólnego. Istotnym zagadnieniem jest niska zgodność wyniku badania histopatologicznego uzyskanego drogą Bx w porównaniu do wyniku badania histopatologicznego uzyskanego po operacji RP⁹⁴. W niniejszym badaniu uzyskano niedoszacowanie wyniku Bx sięgające 45,83% ($p=0,0383$). Podobne wyniki można znaleźć w dostępnym piśmiennictwie. Fałszywie ujemne wyniki Bx są opisywane w 33% wyników⁸⁵. Dla przykładu: w strefie obwodowej wykrywane jest zwykle około 70-75% nowotworów, natomiast w strefie przejściowej około 20-30 %. Biopsja przednia nie jest wykonywana rutynowo, przez co można pominąć 15% ognisk zlokalizowanych w tej części gruczołu⁴⁷. Zasadnym więc, wydaje się poszukiwanie nowych metod wykrycia choroby istotnej klinicznie.

W niniejszym badaniu stwierdzono niezgodność pomiędzy wynikami w skali Gleasona uzyskanymi z wielordzeniowej BxGK, a wynikami oceny histopatologicznej materiału uzyskanego po RP. Niedoszacowanie wśród wszystkich pacjentów poddanych Bx GK, a następnie operacji RP dotyczyło 45,83%. Odsetek pacjentów ze stopniem 6 w skali Gleasona wyniósł w badaniu histopatologicznym uzyskanym z Bx 48%, natomiast po weryfikacji po operacji RP tylko 26%. Podobne wyniki można znaleźć w dostępnym piśmiennictwie⁹¹ Trzeba

pamiętać, że materiałem niniejszego opracowania byli wyłącznie chorzy poddani operacji RP, po uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka – nie tylko GS $\geq$ 7.

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA MR MIEDNICY MNIEJSZEJ OCENIANA W SKALI PI RADS.

W ostatnich latach zyskało na znaczeniu badanie mpMR gruczołu krokowego i miednicy mniejszej. Uważa się je za najbardziej dokładną, nieinwazyjną metodę oceny stopnia zaawansowania RGK o największej negatywnej wartości predykcyjnej (NPV)⁸⁵. Potwierdzono fakt, że Mp MR umożliwia skutecznie przewidzieć występowanie RGK⁸⁵. Ponadto stwierdzono, iż TRUS nie jest wystarczająco czułym badaniem i pozwala jedynie na nakierowanie toru biopsyjnego w obrębie GK¹⁵. Powstał szereg prac, w których próbowano odpowiedzieć na pytanie czy oraz w jaki sposób MR pomaga zlokalizować ognisko RGK i poprawić wynik Bx^{42 43 44 85 86}. Zaobserwowano również zmniejszenie liczby pobieranych wycinków przy jednocześnie wyższej skuteczności rozpoznania RGK^{19 95}. Bx pod kontrolą MR wymaga specjalnych materiałów i generuje duże koszty. Niemniej technologia ta jest już dostępna. Interesujące są badania nad dostępnym oprogramowaniem umożliwiające fuzję obrazów uzyskanych w TRUS i MR w celach ułatwienia Bx pod kontrolą TRUS⁸⁶.

Ilość badań przeprowadzonych do tej pory dotyczących mpMR sprawiła, że EAU zaleca wykonanie badania mpMR przed kolejną BxGK po wcześniejszych dwóch ujemnych wynikach⁹². Nadal zaleca się wykonywanie mpMR na równi z tomografią komputerową u pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka wystąpienia CSPCa w przypadku planowanego leczenia, co z radiologicznego punktu widzenia nie ma sensu.

Ogólne kierunki badań mają na celu ocenę w jakim stopniu mp MR:

- Umożliwia odróżnienie zmian łagodnych („uśpionych”), nie zagrażających życiu, od zmian wymagających leczenia
- Zmniejsza liczbę niepotrzebnych biopsji
- Umożliwia lokalizację ogniska(a) do biopsji lub ewentualnego leczenia ogniskowego (HIFU, IRE) lub radioterapii.

W literaturze opublikowano badania opisujące, która z sekwencji mpMR jest najbardziej przydatna w lokalizowaniu ognisk nowotworowych w GK⁹⁶. Obrazów umożliwiających ocenę

anatomii np.: obrazów T2 zależnych, w tym obrazów uzyskanych po podaniu CM (DCE). Do mpMR wprowadzono obrazowanie z wykorzystaniem spektroskopii (MRSI – magnetic resonance spectroscopic imaging) oraz obrazowanie z oceną szybkości dyfuzji. Jednak dopiero usystematyzowanie oceny wszystkich tych metod jednocześnie przez J. Barentsza i współpracowników pozwoliło na wprowadzenie MR do rutynowej oceny wielkości i stopnia zaawansowania RGK w codziennej praktyce klinicznej⁹⁷. Klasyfikacja PI RADS ulegała modyfikacjom. Obecnie ESUR wprowadziło v2. Jednocześnie trwają badania nad kolejnymi wersjami. Okazało się bowiem, iż wersja pierwsza była zbyt szczegółowa i niespójna, a w związku z tym uzyskiwano wiele rozbieżnych wyników⁹⁸. Co ciekawe mpMR pozwala wnioskować, że im wyższy stopień w skali PI-RADS tym bardziej prawdopodobnie występuje RGK istotny klinicznie⁸⁵, przy czym możliwa jest również jego lokalizacja pod kątem kolejnej Bx.

Powszechnie uznany jest związek pomiędzy zajęciem dwóch pól GK, a stopniem złośliwości RGK⁹⁹. Jest to jedna ze składowych decydujących o podjęciu decyzji o wdrożeniu leczenia³⁷. W niniejszym opracowaniu pacjenci wymagający leczenia istotnie częściej mieli ogniska zlokalizowane w prawym i lewym płacie GK równocześnie (51,4%) w porównaniu do pacjentów niewymagających leczenia 15,4% ($p=0,0238$).

Stwierdzono również związek pomiędzy wielkością największego ogniska, a stopniem złośliwości w skali Gleasona zarówno w badaniach pooperacyjnych jak i MR. W grupie pacjentów z $GS<7$ wielkość największego ogniska wynosiła 1,5 cm, natomiast w grupie z $GS\geq 7$ 2,4cm. Różnica w wielkości była istotna statystycznie ($p=0,0213$). Może mieć to związek z większą dynamiką wzrostu stwierdzoną w nowotworach o niższym stopniu zróżnicowania. W konsekwencji guzy te szybciej stają się objawowe i mogą posiadać większą skłonność do przerzutowania oraz prowadzić do śmierci chorego. Proponowany punkt odcięcia dla wielkości największego ogniska, który różnicuje pacjentów ze względu na raka agresywnego **to 20mm**. Większe ogniska są częstym raka agresywnego. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie ($p=0,0022$).

Poza wielkością nowotworu, obecnością zmian w obu płatach oraz stopniem złośliwości istotne są także cechy radiologiczne takie jak: obecność hipointensywnego ogniska w obrazach T2-zależnych, hiperintensywne ognisko w sekwencji DWI, ognisko patologicznego

unaczynienia w sekwencji DCE oraz przesunięcia metabolitów w spektroskopii (MP MR), ocenianych na stopień 4-5 w skali PI RADS. Dostępne są liczne publikacje na temat zastosowania mpMR w korelacji do skali GS^{100 101}. Szczególnie ważne jest wykrycie zmian istotnych klinicznie (Gleason ≥ 7) w niniejszym opracowaniu. Różnicowanie ze zmianami nieistotnymi klinicznie („uśpionymi”), pozwoliłoby na zmniejszenie liczby niepotrzebnych biopsji oraz częstego podejmowania zbyt radykalnego leczenia. Z drugiej strony zmiany pierwotnie interpretowane przez patologów jako nie wymagające leczenia w rzeczywistości okazują się mieć wyższy stopień złośliwości w skali Gleasona^{102 85}. W dobie leczenia celowanego zasadnym wydaje się poszukiwanie metod precyzyjnej lokalizacji ogniska do biopsji, leczenia ogniskowego (HIFU,) lub radioterapii⁸⁵.

Analiza statystyczna wyników mpMR potwierdziła zasadność użycia sekwencji T2 w ocenie morfologii i stopnia zaawansowania RGK ($p=0,0320$). Natomiast obrazy DWI/ADC, DCE oraz spektroskopia MR okazały się niepewne (nieznamienne statystycznie) ($p=0,1074$ oraz $0,4851$). W niniejszej pracy jednak każda z wymienionych składowych wydaje się mieć znaczenie w ocenie MR miednicy mniejszej.

CHARAKTERYSTYKA OBRAZÓW T2 ZALEŻNYCH.

W grupie wymagającej leczenia, pacjenci uzyskiwali istotnie wyższe wartości oceny PI-RADS dla obrazów T2 zależnych ($p=0,0320$). Obrazy te są szczególnie przydatne do oceny anatomii GK oraz anatomii ogniska RGK. Posługiwano się nimi do pomiaru wielkości ogniska RGK, stąd silna korelacja z nowotworami większymi, czyli o niższym stopniu zróżnicowania i wyższym potencjale inwazji (rozszewem).

CHARAKTERYSTYKA UNACZYNIENIA ZMIAN.

Odsetek pacjentów z cechami patologicznego unaczynienia wykrywanymi w sekwencji DCE w grupie niewymagających leczenia i wymagających leczenia wynosił odpowiednio 92,3% oraz 97%. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy tej częstości ($p=0,4851$). W dostępnym piśmiennictwie podejmuje się próby powiązania DCE z RGK o dużej agresywności¹⁰³. Bardzo wysoki odsetek pozytywnych obrazów DCE dotyczy pacjentów z potwierdzonym RGK. Składowa oceniająca zwiększone unaczynienie nowotworu może mieć kluczowe znaczenie w diagnozowaniu RGK i związanej z nim neoangiogenezy¹⁰⁴. Metoda ta mogłaby

posłużyć do potwierdzenia istnienia RGK. Ze względu na małą liczebność badanej grupy, wyniki wymagają dalszej oceny na większym materiale klinicznym.

CHARAKTERYSTYKA STOPNIA RESTRYKCJI DYFUZJI.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w interpretacji obrazów DWI w grupie z $GS < 7$ i $GS \geq 7$. Poziom istotności $p = 0,06$ może wskazywać na istnienie tej zależności, ale populacja objęta niniejszym opracowaniem jest za mała. Potwierdza to doniesienia, w których pojedyncze składowe badania mpMR nie dostarczają wystarczających informacji do stwierdzenia wysokiego prawdopodobieństwa występowania RGK¹⁰⁵. Powyższe wyniki są częściowo rozbieżne z dostępnymi publikacjami.^{81 106}

OCENA PRAWDOPODOBIENSTWA OBECNOŚCI PROCESU ZŁOŚLIWEGO (PI-RADS V. 2)

Dopiero całościowa ocena wszystkich składowych mpMR miednicy mniejszej, według ujednoliconych standardów pozwoli na skuteczne użycie MR jako narzędzia diagnostycznego RGK^{84 87}. W niniejszym badaniu stwierdzono związek pomiędzy stopniem w skali Gleasona ≥ 7 , a wynikami 4 i 5 w skali PI RADS v.2. W grupie z $GS \geq 7$ pacjenci uzyskiwali istotnie wyższe wartości PI-RADS ($p = 0,0310$). Wartość 4 i 5 w skali PI RADS dla grupy z $GS < 7$ oraz z $GS \geq 7$, uzyskano odpowiednio u 71,6% oraz 89,4%. Ocena obrazów MR w skali PI-RADS v.2 pozwala w 89,4% rozpoznać RGK istotnego klinicznie. Jest to wynik znacznie wyższy niż uzyskany z Bx Pod kontrolą TRUS (54,17%). W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć informacje o zastosowaniu MR jako skutecznego narzędzia do lokalizacji ogniska nowotworowego^{42 86 107}.

Interesujące wyniki badania mpMR dotyczyły zastosowania środków kontrastujących (DCE). U prawie wszystkich chorych z diagnozą RGK wynik był pozytywny. Wynika z tego że nie można zróżnicować chorych wymagających leczenia od pozostałych tylko na podstawie charakteru unaczynienia zmiany. Być może pomiar wielkości patologicznie unaczynionej tkanki okaże się przydatny do tego celu. Ciekawe byłoby zastosowanie DCE do wykrywania wznowy po radioterapii, która jest co raz częściej stosowana¹⁰⁸.

Wielkość ogniska ściśle korelowała z agresywnością w skali histopatologicznej, podobnie zajęcie obydwu płatów RGK, co można uzasadnić tym, że wyższy stopień złośliwości wiąże się z szybszym rozwojem nowotworu.

Jak dotąd leczenie RGK opiera się na materiale uzyskanym z wielordzeniowej Bx GK pod kontrolą TRUS. Uzyskany materiał ma charakter przypadkowy. Analiza przydatności i tomografii MR do oceny zaawansowania RGK w porównaniu do badania histopatologicznego materiału uzyskanego po operacji RP stanowi ważny aspekt poznawczy.

Stwierdzenie obrazów mp MR ocenianych według skali PI-RADS v.2 na stopień 4 lub 5 (analogicznie do skali Likerta) może przyczynić się do lepszego wykrywania nowotworów istotnych klinicznie.

Liczebność grupy badanej nie pozwoliła na przeprowadzenie pełnej wieloczynnikowej analizy statystycznej. Wydłużenie parametru b-value w sekwencji DWI do 2-3 tysięcy, może pozwolić w przyszłości na zwiększenie czułości MR. Wyniki niniejszej pracy mogą stanowić pewien krok na drodze poznania patofizjologii RGK, a co za tym idzie lepszej wykrywalności raków istotnych klinicznie, co pozwoliłoby uniknąć zbędnych operacji. W przyszłości może także pozwolić na wychwycenie konkretnych ognisk do leczenia z intencją pozostawienia narządu.

7. WNIOSKI

1. Wykazano niedoszacowanie rzeczywistego stopnia zaawansowania RGK w dwunastordzeniowej BxGK u 45,83% chorych.
2. Badanie mp MR oceniane w skali PI-RADS v. 2 umożliwia w 89,4 % oszacowanie występowania RGK istotnego klinicznie.
3. RGK wymagające leczenia w momencie diagnozy są większe i zajmują częściej dwa płaty. W ocenie MR właściwości dyskryminacyjne pozwalające na zróżnicowanie RGK istotnego i nieistotnego klinicznie dotyczą pomiaru wielkości w sekwencji T2-zależnej oraz proponowanej oceny wieloparametrycznej w systemie PIRADS v. 2

8. STRESZCZENIE

Badanie miało na celu ocenę raka gruczołu krokowego (RGK) uwidocznionego w obrazach uzyskanych w wieloparametrycznej tomografii rezonansu magnetycznego miednicy mniejszej. Sekwencje: T2, DWI, DCE porównano do wyników badania histopatologicznego w skali Gleasona (GS) materiału uzyskanego z dwunastordzeniowej biopsji gruczołu krokowego (BxGK) pod kontrolą TRUS oraz materiału pooperacyjnego po operacji radykalnej prostatektomii (RP). Badanie przeprowadzono w grupie 50 pacjentów, w wieku od 50 do 77 lat, zakwalifikowanych do RP na podstawie dodatniej BxGK, u których następnie co najmniej 6 tygodni po biopsji wykonano badanie mp MR miednicy mniejszej ocenione wg. skali PI-RADS v. 2 zaproponowanej przez Berentsza i współpracowników. Z użyciem sekwencji T2 w trzech płaszczyznach sekwencji DWI (b values 1400 s²/mm) , oraz sekwencji DCE w płaszczyźnie poprzecznej, po podaniu dożylnie 0,1-0,2ml/kg środka kontrastowego.

Przeanalizowano wyniki przedoperacyjnej biopsji wieloskrawkowej (12) wg obowiązującego schematu. Wykazano, iż w kompleksowym badaniu przeprowadzonym przez anatomopatologa po operacji RP, proporcje utkania nowotworowego w GS są różne w porównaniu do BxGK. Niedoszacowanie oceny agresywnego nowotworu (GS≥7) w BxGK w niniejszej pracy wyniosło 45,83%. Wynik ten poddaje w wątpliwość znaczenie prognostyczne BxGK. Stwierdzono natomiast, że im większy był stopień złośliwości w GS, tym morfologicznie większe wykrywano ognisko, często z zajęciem obu pól (T2c) (p=0,0238). Potwierdzono, że objętość zmian u pacjentów ze stopniem w GS≥7 wyniosła średnio 2,4cm, vs 1.5cm u chorych bez agresywnego RGK (p=0,0213). Obserwację tę stwierdzono zarówno w badaniach histopatologicznych, jak i obrazowych mpMR.

Poszczególne składowe mpMR oceniane osobno miały różną skuteczność w ocenie RGK istotnego klinicznie. Wyniki badania MR w sekwencjach T2-zależnych pozwoliły podejrzewać RGK istotnego klinicznie u 85,3% chorych (p=0,032). Ciekawym wynikiem jest potwierdzenie obecności patologicznego wzmocnienia kontrastowego ognisk RGK zarówno w grupie nie wymagającej jak i wymagającej leczenia w odpowiednio: 92,3% oraz 97%, po podaniu środka kontrastującego (DCE) (p=0,485). Wyniki badania sekwencji oceniających dyfuzję międzykomórkową (DWI) nie różnicowały kandydatów do RP (p=0,06), dopiero pełna ocena mp MR wg kryteriów PI-RADS v.2 okazała się być różnicującą. Wyniki badania z użyciem

wieloparametrycznej oceny PI-RADS v.2 potwierdziły, że MR jest w stanie wyodrębnić zmiany istotnie klinicznie z większą dokładnością niż BxGK. Wartość 4 i 5 w skali PI RADS dla grupy $GS \geq 7$ oraz $GS < 7$ uzyskano odpowiednio u 71,6% oraz 89,4% ($p=0,031$). Wynik ten wskazuje również na konieczność dalszych badań nad zastosowaniem mpMR. Udoskonalenie powyższej metody mogłoby w przyszłości pozwolić na lepsze lokalizowanie ognisk RGK istotnego klinicznie oraz na ewentualne zastosowanie terapii ogniskowej z intencją pozostawienia narządu.

Badanie mpMR jest dokładniejszym narzędziem w ocenie RGK istotnego klinicznie niż wielordzeniowa biopsja GK i naszym zdaniem może być stosowane do wykrywania ognisk RGK w przyszłości.

8.1. SUMMARY.

The aim of a study was to compare the diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging of pelvis (mpMRI) in the detection of significant prostate cancer in comparison to twelve-score template transrectal ultrasound guided biopsy of prostate gland (TRUS-Bx). The study was performed on 50 patients diagnosed as CSPCa and referred to radical prostatectomy. This study tested the value of presurgical template biopsy, mpMRI imaging, in protocol including T2, DWI and DCE sequences. There were several attempts to classify CSPCa. The diagnosis depends on histopathologic verification by TRUS-Bx or postoperative evaluation with the use of Gleason grading system (Gleason score- GS). MpMRI was performed according to methodology advised by PI-RADS v.2 system, proposed by Barentsz et al. T2 sequences in three orthogonal planes, DWI in transverse plane and b values up to 1400 s²/mm, and DCE sequence in transverse plane in dynamic mode after intravenous injection of CM.

The results of TRUS-Bx and mpMRI were compared to final diagnosis and statistical analysis testing the discriminative values and accuracies of both methods were done. The presence of CSPCa (Gleason pattern 4 or 5) in prostate TRUS-Bx was underestimated in 45,83% of cases in this study. This result may affect the prognostic value of Bx in future treatment planning. We assessed that the higher tumour aggressiveness, the larger lesion was detected and both lobes were involved more commonly (T2c). Lesions larger than 2cm or present in both lobes were found more often in cases with GS $\geq$ 7. In contrast histopathological findings have shown that mpMRI did not detect clinically significant cases in 10,6 %.

Our study confirmed acceptable sensitivity in detecting significant PCa in T2 imaging (85,3% of cases). DWI sequence did not discriminate the candidates to RP (p=0,060), but whole PI-RADS v.2 system proved to be determinative (p=0,032). We also found that contrast enhancement (DCE) has confirmed lesions in all cases, with no difference between indolent and significant ones (p=0,485).

This analysis has shown that mp MRI achieve better results than Bx and we hope that in the future it could be widely used in detection of CSPCa.

9. SKRÓTY

Wykaz najczęściej stosowanych skrótów:

AC- spoidło przednie (ang. *anterior commissura*)

BRCA 1 and 2 - gen raka piersi 1 i 2 (ang. *germline breast cancer gene 1 and 2*)

CSPCa - znaczących klinicznie postaci RGK (ang. *clinically significant prostate cancer*)

DCE - badania dynamicznego z użyciem środka kontrastowego (*dynamic contrast enhanced*)

DWI - obrazowaniem rezonansu magnetycznego mierzącym dyfuzję (ang. *diffusion weighted imaging*)

DRE badanie przezodbytnicze (ang. *digital rectal examination*)

ED- przewody wytryskowe (ang. *ejaculatory ducts*)

EPE - lokalizacją nacieku (ang. *extraprostatic extension*).

f/t PSA – stosunek wolnego do całkowitego PSA (ang. *free / total PSA*)

GR - klasa zalecenia (ang. *grade of recommendation*)

GS - skala Gleasona (ang. *Gleason Scale*)

HIFU -użycia zogniskowanych fal ultradźwiękowych o dużej energii (ang. *high intensity focused ultrasound*)

Hk3 ludzka kalikreiny trzecia (ang. *human kalikrein 3*)

LC - laparoscopia (ang. *laparoscopy*)

LE - siła dowodu (ang. *level of evidence*)

LN- węzły chłonne (ang. *lymph nodes*)

MAB - Maksymalna blokada androgenowa (ang. *maximum androgen blockade*.)

mpMR - wieloparametryczny rezonans magnetyczny (ang. *-multiparametric magnetic*

MR Bx (ang. *magnetic resonance imaging-targeted biopsy*)

NPV - negatywna wartość predykcyjna (ang. *negative predictive value*)

p2PSA – kombinacja wolnego PSA, całkowitego PSA oraz izoformy 2 pro PSA

PET - Pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *positrone emission tomography*,)

PHI -wskaźnik zdrowego PSA (ang. *Prostate Health Index*).

PSA – antygen specyficzny dla gruczołu krokowego (ang. *Prostate Specific Antygen*,)

PSADT - Podwojenie stężenia PSA (ang. *PSA dubling time*)

PZ- strefa obwodowa (ang. *periferal zone*)

RGK - Rak gruczołu krokowego (ang. *prostate cancer*)

T2 - obrazów T2 zależnych

TRUS - transrektalne USG (ang. *transrectal ultrasound*,)

TZ -strefa przejściowa (ang. *transitional zone*)

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

VDR - receptor dla witaminy D (ang. *vitamin D receptor*)

9.1. PIŚMIENICTWO

1. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer*. 1977;20(5):680-688. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0017720307&partnerID=tZ0tx3y1>.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34. doi:10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
3. Arnold M. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120180>.
4. Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. *Nowotwory*. 2014;63(3):197-216.
5. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-1757. doi:10.1002/ijc.29538.
6. Salinas CA, Tsodikov A, Ishak-Howard M, Cooney KA. Prostate cancer in young men: an important clinical entity. *Nat Rev Urol*. 2014;11(6):317-323. <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2014.91>.
7. Fiedler W, Tchen N, Bloch J, et al. A study from the EORTC new drug development group: open label phase II study of sabarubicin (MEN-10755) in patients with progressive hormone refractory prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):200-204. doi:10.1016/j.ejca.2005.07.030.
8. *Clinical Pathology of Urological Tumours*. CRC Press; 2007. <https://books.google.com/books?id=L3brM4ZiX24C&pgis=1>. Accessed May 8, 2016.
9. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol*. 2014;66(3):489-499. doi:10.1016/j.eururo.2014.01.003.
10. Breslow N CC. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691>.
11. Leitzman MF Rohman S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291478>.

12. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *Eur J Cancer*. 2010. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.013.
13. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of Pretreatment Nomograms for Predicting Indolent Prostate Cancer: Efficacy in Contemporary Urological Practice. *J Urol*. 2008;180(1):150-154. doi:10.1016/j.juro.2008.03.053.
14. Ilic D. Screening for prostate cancer. - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>.
15. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012;110(7):942-948. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x.
16. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*. 2011;186(5):1818-1824. doi:10.1016/j.juro.2011.07.013.
17. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology*. 2010;255(1):89-99. doi:10.1148/radiol.09090475.
18. Selnæs KM, Heerschap A, Jensen LR, et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol*. 2012;47(11):624-633. doi:10.1097/RLI.0b013e318263f0fd.
19. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. March 2017. doi:10.1016/j.eururo.2017.02.026.
20. Popiolek M, Rider JR, Andrén O, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol*. 2013;63(3):428-435. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.002.
21. Santis D, Henry A, Joniau S, et al. Prostate Cancer EAU ESTRO SIOG Guidelines on. 2017.
22. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of Serum Prostate-Specific Antigen Levels. *JAMA*. 2003;289(20):2695. doi:10.1001/jama.289.20.2695.
23. Luboldt HJ, Schindler JF, Rübben H. Age-Specific Reference Ranges for Prostate-Specific Antigen as a Marker for Prostate Cancer{A figure is presented}. *EAU-EBU Updat Ser*. 2007;5(1):38-48. doi:10.1016/j.eeus.2006.10.003.
24. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(5):848-864. doi:10.1093/annonc/mdu525.

25. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol.* 1996;155(1):3-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490873>. Accessed May 14, 2017.
26. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men. *BJU Int.* 2016;117(1):72-79. doi:10.1111/bju.13139.
27. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44(1):8-15-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669>. Accessed October 21, 2016.
28. Elgamal AA, Holmes EH, Su SL, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA): current benefits and future value. *Semin Surg Oncol.* 18(1):10-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617892>. Accessed October 21, 2016.
29. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol.* 2005;12 Suppl 1:44-8-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780165>. Accessed April 30, 2017.
30. Isbarn H, Briganti A, De Visschere PJL, et al. Systematic ultrasound-guided saturation and template biopsy of the prostate: indications and advantages of extended sampling. *Arch Esp Urol.* 2015;68(3):296-306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25948801>. Accessed April 30, 2017.
31. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, et al. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer.* 2008;113(2):286-292. doi:10.1002/cncr.23575.
32. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol.* 1989;142(1):66-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659826>. Accessed October 18, 2016.
33. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):134-138. doi:10.1038/sj.pcan.4500985.
34. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology.* 2008;71(2):191-195. doi:10.1016/j.urology.2007.09.029.
35. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876-892. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.049.
36. Satasivam P, Poon BY, Ehdaie B, Vickers AJ, Eastham JA. Can Confirmatory Biopsy be Omitted in Patients with Prostate Cancer Favorable Diagnostic Features on Active Surveillance? *J Urol.* 2016;195(1):74-79. doi:10.1016/j.juro.2015.07.078.

37. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58(6):843-848. doi:10.1016/S0090-4295(01)01441-8.
38. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173(6):1938-1942. doi:10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7.
39. Pessoa RR, Viana PC, Mattedi RL, et al. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. *BJU Int*. 2017;119(4):535-542. doi:10.1111/bju.13624.
40. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012;110(7):942-948. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x.
41. Da Rosa MR, Milot L, Sugar L, et al. A prospective comparison of MRI-US fused targeted biopsy versus systematic ultrasound-guided biopsy for detecting clinically significant prostate cancer in patients on active surveillance. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(1):220-225. doi:10.1002/jmri.24710.
42. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68(3):438-450. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.037.
43. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013;23(7):2019-2029. doi:10.1007/s00330-013-2795-0.
44. Selnæs KM, Heerschap A, Jensen LR, et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol*. 2012;47(11):624-633. doi:10.1097/RLI.0b013e318263f0fd.
45. Umbehre MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;64(1):106-117. doi:10.1016/j.eururo.2013.04.019.
46. Wittekind C, Compton CC, Brierley J, Sobin L H. TNM Supplement A Commentary on Uniform Use FOURTH EDITION EDITED BY SUMMARY OF SLIDE 1 (TNM CLASSIFICATION) TNM CLASSIFICATION.
47. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: Implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):142-152. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04004.x.

48. Stanisław Szempliński. Przegląd Urologiczny - Krytyczna ocena własnego schematu biopsji "mappingowej" stercza u mężczyzn, u których podejrzenie raka stanowi jedynie podwyższenie stężenia PSA w surowicy. *Przegląd Urol.* 2011;(69). <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artykul.php?2153>. Accessed May 15, 2017.
49. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 2012;60(1):59-74. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x/full>. Accessed October 5, 2016.
50. Gupta R, O'Connell R, Haynes AM, et al. Extraprostatic extension (EPE) of prostatic carcinoma: Is its proximity to the surgical margin or Gleason score important? *BJU Int.* 2015;116(3):343-350. doi:10.1111/bju.12911.
51. Anast JW, Andriole GL, Grubb RL. Managing the local complications of locally advanced prostate cancer. *Curr Prostate Rep.* 2008;6(1):5-10. doi:10.1007/s11918-008-0002-6.
52. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(2):517-523. doi:10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7.
53. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, Carter HB. Active Surveillance Versus Surgery for Low Risk Prostate Cancer: A Clinical Decision Analysis. *J Urol.* 2012;187(4):1241-1246. doi:10.1016/j.juro.2011.12.015.
54. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol.* 2008;179(3):892-5; discussion 895. doi:10.1016/j.juro.2007.10.057.
55. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(10):932-942. doi:10.1056/NEJMoa1311593.
56. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):374-383. doi:10.1093/jnci/djp001.
57. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int.* 2014;114(3):323-325. doi:10.1111/bju.12854.
58. Amin MB, Lin DW, Gore JL, et al. The Critical Role of the Pathologist in Determining Eligibility for Active Surveillance as a Management Option in Patients With Prostate Cancer: Consensus Statement With Recommendations Supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(10):1387-1405. doi:10.5858/arpa.2014-0219-SA.
59. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--A systematic review. *J Surg Oncol.* 2014;109(8):830-835. doi:10.1002/jso.23584.

60. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-277. doi:10.1200/JCO.2014.55.1192.
61. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(13):2883-2891. doi:10.1002/cncr.25900.
62. Ficarra V, Cavalleri S, Novara G, Aragona M, Artibani W. Evidence from Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2007;51(1):45-56. doi:10.1016/j.eururo.2006.06.017.
63. Poulakis V, Dillenburg W, Moeckel M, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: Prospective evaluation of the learning curve. *Eur Urol*. 2005;47(2):167-175. doi:10.1016/j.eururo.2004.09.006.
64. Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. January 2017. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.003.
65. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006;68(1):121-125. doi:10.1016/j.urology.2006.01.055.
66. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11(1):25. doi:10.1186/s13000-016-0478-2.
67. Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. January 2017. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.003.
68. Graversen PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology*. 1990;36(6):493-498. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247914>. Accessed October 26, 2016.
69. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Nerve-Sparing Open Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;51(1):90-97. doi:10.1016/j.eururo.2006.10.013.
70. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4300-4305. doi:10.1200/JCO.2008.18.2501.
71. Fischer B, Engel N, Fehr JL, John H. Complications of robotic assisted radical prostatectomy. *World J Urol*. 2008;26(6):595-602. doi:10.1007/s00345-008-0287-7.
72. Ezzell G a, Galvin JM, Low D, et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee. *Med Phys*. 2003;30(8):2089-2115. doi:10.1118/1.1591194.

73. Becker-Schiebe M, Abaci A, Ahmad T, Hoffmann W. Reducing radiation-associated toxicity using online image guidance (IGRT) in prostate cancer patients undergoing dose-escalated radiation therapy. *Reports Pract Oncol Radiother.* 2016;21(3):188-194. doi:10.1016/j.rpor.2016.01.005.
74. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012;103(2):217-222. doi:10.1016/j.radonc.2012.01.007.
75. Madersbacher S, Marberger M. High-Energy Shockwaves and Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound. *J Endourol.* 2003;17(8):667-672. doi:10.1089/089277903322518680.
76. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol.* 2000;37(1):2-13. doi:20091.
77. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467-479. doi:10.1016/j.eururo.2013.11.002.
78. Le JD, Tan N, Shkolyar E, et al. Multifocality and Prostate Cancer Detection by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Whole-mount Histopathology. *Eur Urol.* 2015;67(3):569-576. doi:10.1016/j.eururo.2014.08.079.
79. Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol.* 2007;63(3):351-360. doi:10.1016/j.ejrad.2007.06.024.
80. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2015;69(1):16-40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052.
81. Manenti G, Nezzo M, Chegai F, Vasili E, Bonanno E, Simonetti G. DWI of Prostate Cancer: Optimal b-Value in Clinical Practice. *Prostate Cancer.* 2014;2014:868269. doi:10.1155/2014/868269.
82. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-245. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.029.
83. Kamrava M, Kishan AU, Margolis DJ, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer improves Gleason score assessment in favorable risk prostate cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(6):411-416. doi:10.1016/j.prro.2015.04.006.
84. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67(6):1112-1121. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.033.
85. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be

- Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2015;68(6):1045-1053. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.013.
86. Ma TM, Tosoian JJ, Schaeffer EM, et al. The Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Biopsy in Active Surveillance. *Eur Urol.* 2017;71(2):174-180. doi:10.1016/j.eururo.2016.05.021.
 87. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2015;69(1):16-40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052.
 88. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2002;95(5):1016-1021. doi:10.1002/cncr.10811.
 89. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):e484-92. doi:10.1016/S1470-2045(14)70211-6.
 90. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(5):411-419. doi:10.1016/S1470-2045(07)70136-5.
 91. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *Am J Roentgenol.* 1996;166(4):845-852. doi:10.2214/ajr.166.4.8610561.
 92. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003.
 93. Kirby R, Fitzpatrick JM. Optimising repeat prostate biopsy decisions and procedures. *BJU Int.* 2012;109(12):1750-1754. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10809.x.
 94. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428-435. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046.
 95. van Hove A, Savoie P-H, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol.* 2014;32(4):847-858. doi:10.1007/s00345-014-1332-3.
 96. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-245. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.029.
 97. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol.* 2016;69(1):41-49. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.038.

98. Auer T, Edlinger M, Bektic J, et al. Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World Journal of Urology*. 2016;1-7.
99. Klaassen Z, Singh AA, Howard LE, et al. Is clinical stage T2c prostate cancer an intermediate- or high-risk disease? *Cancer*. 2015;121(9):1414-1421. doi:10.1002/cncr.29147.
100. Pokharel SS, Patel NU, Garg K, et al. Multi-parametric MRI findings of transitional zone prostate cancers: correlation with 3-dimensional transperineal mapping biopsy. *Abdom Imaging*. 2015;40(1):143-150. doi:10.1007/s00261-014-0199-5.
101. Selnaes KM, Heerschap A, Jensen LR, et al. Peripheral Zone Prostate Cancer Localization by Multiparametric Magnetic Resonance at 3 T. *Invest Radiol*. 2012;47(11):624-633. doi:10.1097/RLI.0b013e318263f0fd.
102. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(5):411-419. doi:10.1016/S1470-2045(07)70136-5.
103. Sanz-Requena R, Mart??-Bonmat?? L, P??rez-Mart??nez R, Garc??a-Mart?? G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *Eur J Radiol*. 2016;85(11):2119-2126. doi:10.1016/j.ejrad.2016.09.022.
104. Berman RM, Brown AM, Chang SD, et al. DCE MRI of prostate cancer. *Abdom Radiol*. 2016;41(5):844-853. doi:10.1007/s00261-015-0589-3.
105. Vargas HA, Akin O, Franiel T, et al. Diffusion-weighted Endorectal MR Imaging at 3 T for Prostate Cancer: Tumor Detection and Assessment of Aggressiveness. *Radiology*. 2011;259(3):775-784. doi:10.1148/radiol.11102066.
106. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Zamecnik P, Schlemmer HPW, Scherr MK. Diffusionsgewichtete MRT der Prostata. *Radiologe*. 2011;51(3):205-214. doi:10.1007/s00117-010-2061-2.
107. Abdi H, Pourmalek F, Zargar H, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Enhances Detection of Significant Tumor in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Urology*. 2015;85(2):423-429. doi:10.1016/j.urology.2014.09.060.
108. Alonzo F, Melodelima C, Bratan F, et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(4):433-441. doi:10.1016/j.diii.2016.01.008.

9.2. RYCINY

Ryc. 1. Odsetek występowania RGK w zależności od wieku.(Źródło Bell et al. Int J Canc 2016r.)

Ryc. 2. Schemat przedstawiający trójstrefową budowę gruczołu krokowego.

Ryc.3. Rycina przedstawiająca schemat mikroskopowej metody oceny gruczołu krokowego za pomocą klasyfikacji Gleasona. (rys. oryginalny)

Ryc. 4. Schemat podziału GK stosowany przy opisie w skali PI-RADS

Ryc 5. Wykres przedstawiający umiejscowienie ogniska RGK w zależności od uzyskanego wyniku w GS.

Ryc.6. Schemat przedstawiający możliwe warianty wykonania BxGK.

Ryc.7. Mikrofotografie przedstawiają:

A. Tkanka prawidłowego GK. Jądra komórek podstawnych oraz komórki nabłonkowe (powiększenie 100 x).

B. Tkanka GK z wynikiem w GS 3 + 3 (powiększenie 100 x).

Ryc.8. Mikrofotografie przedstawiają:

A. Tkanka GK z wynikiem w GS 4 + 4 (powiększenie 200 x).

B. Tkanka GK z wynikiem w GS 4 + 4 z widocznym naciekiem okołonerwowym (powiększenie 400 x).

Ryc.9. Mikrofotografie przedstawiają:

A. Tkanka GK z wynikiem w GS 5 + 5 (powiększenie 200 x).

B. Tkanka GK z wynikiem w GS 5 + 5 (powiększenie 200 x).

Ryc. 10. Obrazy T2 zależne GK

A. Obraz RGK - w strefie obwodowej, po stronie lewej widoczna homogenna, hipointensywna, dobrze odgraniczona zmiana (obraz w osi poprzecznej).

B. C. i D. Obraz RGK w strefie obwodowej i przejściowej (C) - po stronie lewej widoczna homogenna, hipointensywna, dobrze odgraniczona zmiana przechodząca przez torebkę (EPE) i naciekająca pęcherzyki nasienne (T3b) (powiększone obrazy w osi poprzecznej).

Ryc. 11. Obrazy T2(A.), mapa ADC (B.), DCE (C.) oraz DWI (D.) GK.

A. Obraz RGK - w strefie centralnej, po stronie lewej widoczne nieco niejednorodne hipointensywne ognisko 11x8mm w sekwencji T2-zależnej.

B. Obraz RGK - w strefie centralnej, po stronie lewej widoczne jednorodne hipointensywne ognisko na mapie ADC ($ADC=0.461 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

C. Obraz RGK - w strefie centralnej po stronie lewej widoczne ogniskowe wzmocnienie po podaniu środka kontrastującego w sekwencji DCE.

D. Obraz RGK - w strefie centralnej po stronie lewej widoczna jednorodna, hiperintensywna zmiana w sekwencji DWI.

Ryc. 12 Unaczynienie GK po podaniu środka kontrastującego (DCE).

A. Obraz RGK – w strefie centralnej po stronie lewej widoczne jest ognisko patologicznego wzmocnienia po podaniu środka kontrastującego.

B. Obraz przepływu CM przez RGK z charakterystycznym wypłukiwaniem („washout”) środka kontrastującego – kolor żółty. Kolor fioletowy oraz kolor pomarańczowy przedstawia przepływ przez niezmienny nowotworowo GK.

Ryc. 13. Wykres przedstawiający podział umiejscowienia RGK w poszczególnych płatach GK dla $GS < 7$ i $GS \geq 7$ ocenianych w tomografii MR.

Ryc. 14. Odsetek uzyskanych wyników tomografii MR w skali PI-RADS dla obrazów T2-zależnych w zależności od wyników w GS.

Ryc. 15. Odsetek uzyskanych wyników tomografii MR w skali Pi RARDS dla obrazów DWI w zależności od wyników w GS.

Ryc. 16. Charakterystyka porównawcza grupy $GS < 7$ i grupy $GS \geq 7$ pod względem uzyskanych wartości w skali PI-RADS (odsetki przedstawiają strukturę wewnątrz poszczególnych grup)

Ryc. 17. Krzywa ROC dla wielkości największego ogniska RGK.

Ryc. 18. Krzywa ROC dla ADC_{min} .

Ryc. 19. Krzywa ROC dla ADC_{mean} .

Ryc. 20. Krzywa ROC dla PI-RADS.

9.3. TABELE.

Tabela 1. Odsetek występowania powikłań po biopsji gruczołu krokowego wg.

Tabela 2. Klasyfikacje grup ryzyka raka gruczołu krokowego wg: UCSF CAPRA SCORE

Tabela 3. Klasyfikacje grup ryzyka raka gruczołu krokowego wg: NCCN, EAU oraz D'Amico.

Tabela 4. Odsetek wykrytych RGK w badaniu mpMR w zależności od objętości guza i wyniku w skali Gleasona.

Tabela 5. Zalecane badania obrazowe w przypadku wysokiego ryzyka RGK wg EAU.

Tabela 6. Klasyfikacja TNM dla RGK wg WHO.

Tabela 7. Powikłania wczesne i późne operacji prostatektomii radykalnej.

Tabela.8. Schemat klasyfikacji Gleasona.

Tabela 9. Stopnie zaawansowania histopatologicznego w Skali Gleasona oraz w skali ISUP 2014r.

Tabela 10. Klasyfikacja PIRADS.

Tabela 21. Charakterystyka podstawowa grupy pod względem wieku.

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza grupy z wynikiem GS <7 i grupy z wynikiem GS≥7 pod względem lokalizacji ogniska RGK.

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza grupy gs <7 i grupy gs ≥ 7) pod względem lokalizacji największego ogniska (budowa strefowa GK).

Tabela 14. Charakterystyka porównawcza grupy z wynikiem gs<7 i grupy z wynikiem gs≥7 pod względem średniej wielkości największego ogniska w badaniu h/p po operacji radykalnej prostatektomii.

Tabela 15. Odsetek zajęcia poszczególnych struktur anatomicznych miednicy mniejszej po weryfikacji h/p operacją RP.

Tabela 16. Oznaczenia przyjęte dla pobieranych rdzeni w zależności od lokalizacji w GK.

Tabela 17. Odsetek poszczególnych wyników w klasyfikacji Gleasona uzyskanych po operacji radykalnej prostatektomii.

Tabela 18. Odsetek wyników mp MR pod względem punktacji uzyskanej w skali PI-RADS v.2 u wszystkich ocenianych.

Tabela 19. Procentowy rozkład wyników w skali Gleason'a materiału histopatologicznego uzyskanego z BxGK oraz po operacji RP.

Tabela 20. Analiza zgodności (testy:Kappa Fleissa; Alfa Krippendorfa)

Tabela 21. Ocena skuteczności biopsji wielordzeniowej gruczołu krokowego weryfikowana badaniem histopatologicznym po operacji radykalnej prostatektomii.

Tabela 22. ocena skuteczności biopsji skrawkowej weryfikowana badaniem po operacji RP.

Tabela 23. Charakterystyka porównawcza grupy $GS < 7$ i $GS \geq 7$ pod względem lokalizacji zmiany ocenianych w tomografii MR.

Tabela 24. Charakterystyka porównawcza grupy $GS < 7$ i grupy $GS \geq 7$ pod względem wielkości największego ogniska RGK.

Tabela 25. Objawy inwazji RGK oceniane w tomografii MR.

Tabela 26. Charakterystyka porównawcza grupy $GS < 7$ i grupy $GS \geq 7$ pod względem uzyskanych wartości PI-RADS w obrazach T2-zależnych w dwukrotnie wykonanej ocenie.

Tabela 27. Charakterystyka porównawcza grupy $GS < 7$ i grupy $GS \geq 7$ pod względem uzyskanych wartości PI-RADS w obrazach DWI w dwukrotnie wykonanej ocenie

Tabela 28. Charakterystyka porównawcza $GS < 7$ i $GS \geq 7$ pod względem DCE.

Tabela 29. Charakterystyka porównawcza grupy $GS < 7$ i grupy $GS \geq 7$ pod względem uzyskanych wartości w skali PI RADS v.2 w dwukrotnie wykonanej ocenie.

Tabela 30. Charakterystyka porównawcza grupy z $gs < 7$ i grupy z $gs \geq 7$ pod względem wartości ADC w dwukrotnie wykonanej ocenie.

Tabela 31. Analiza ROC w różnicowaniu raka gruczołu krokowego z wynikiem w $GS \geq 7$ dla wielkości największego ogniska.

Tabela 32. Analiza ROC w różnicowaniu RGK na podstawie pomiaru minimalnej szybkości dyfuzji międzykomórkowej (ADC_{min}).

Tabela 33.. Analiza ROC w różnicowaniu RGK na podstawie pomiaru średniej szybkości dyfuzji międzykomórkowej (ADC_{mean}).

Tabela 34. Analiza czułości, swoistości i ROCw różnicowaniu RGK z $GS \geq 7$ dla PI RADS.

Tabela 35. Wyniki analizy regresji logistycznej (jednoczynnikowej i wieloczynnikowej).