



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μαριάννα Βλάχου**

**Διδακτορική Διατριβή**

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ  
ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΗΓΜΕΝΩΝ  
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ»**

υπό

**ΑΓΡΟΤΗ ΓΕΩΡΓΙΟΥ**

**ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2024

© 2024 ΑΓΡΟΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής  
(17<sup>η</sup>/09-06-2024 Συνέλευση του Τμήματος):**

|                                                   |                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1<sup>ος</sup> Εξεταστής<br/>(Επιβλέπουσα)</b> | <b>Βλυχού Μαριάννα</b><br>Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο<br>Θεσσαλίας               |
| <b>2<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                   | <b>Βάσιου Αικατερίνη</b><br>Καθηγήτρια Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας                         |
| <b>3<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                   | <b>Τζώρτζης Βασίλειος</b><br>Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας                        |
| <b>4<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                   | <b>Τσούγκος Χρυσοβαλάντης - Ιωάννης</b><br>Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο<br>Θεσσαλίας |
| <b>5<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                   | <b>Βαλοτάσιου Βαρβάρα</b><br>Επίκουρη Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,<br>Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας   |
| <b>6<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                   | <b>Κύργιας Γεώργιος</b><br>Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής,<br>Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας    |
| <b>7<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                   | <b>Ζάχος Ιωάννης</b><br>Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογία, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο<br>Θεσσαλίας                 |



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στους καθηγητές μου, Καθηγήτρια Βλυχού Μαριάννα, Καθηγήτρια Βάσιου Κατερίνα, Καθηγητή Τσούγκο Ιωάννη και Καθηγητή Τζώρτζη Βασίλειο για την καθοδήγηση, την υποστήριξη και την αδιάλειπτη πίστη στο εν λόγω εγχείρημα. Η εμπειρογνωμοσύνη και οι γνώσεις τους υπήρξαν αναντικατάστατες στη διαμόρφωση της έρευνας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής, είτε με την υλική είτε με την ηθική τους υποστήριξη.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για την κατανόηση και υπομονή τους σε κάθε στάδιο της διατριβής μου. Η στήριξή τους υπήρξε το θεμέλιο πάνω στο οποίο στηρίχτηκε κάθε μου προσπάθεια.

Η έρευνα και η επιστημονική πρόοδος δεν είναι απλώς πράξεις γνώσης και ανακάλυψης, αλλά πράξεις πίστης στο ότι η ανθρώπινη προσπάθεια μπορεί να φέρει θετικές αλλαγές. Η πίστη μας στην αξία της ανθρώπινης προσπάθειας και στη δύναμη της επιστήμης είναι αυτή που μας δίνει την ώθηση να συνεχίζουμε, ακόμη και στις πιο δύσκολες στιγμές.

Αγρότης Γεώργιος



## PERSONAL INFORMATION



## Georgios Agrotis

Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων (Υπηρεσία  
Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας)

Address |  
Telephone |  
E-mail |

Mobile Phone |

Sex Male | Date of birth

| Nationality Greek - Cypriot

## EDUCATION AND TRAINING

**February 2023- July 2023**

Scholarship of ESOR Bracco Research Fellow at Netherlands Cancer Institute (NKI)/ AVL

“Novel imaging and AI strategies to boost personalized and minimally invasive treatment in oncology”

**April 2021-July 2024**

PhD candidate in imaging and diagnosis of prostate cancer, University of Thessaly, Larisa

**September 2022-January 2023**

MSc in Biomedical Imaging and Radiology Protection, University of Thessaly, Larisa

**December 2018-December 2023**

Radiology Resident, University Hospital of Larisa, Greece

**September 2012-June 2018**

Doctor of Medicine, University of Thessaly, Larisa, Greece

**July 2010-July 2012**

Grade: 7,44 out of 10

**September 2007-June 2010**

Military service, Corporal, Cyprus National Military guard

Student, Acropolis Lyceum, Nicosia, Cyprus

## CLINICAL WORK EXPERIENCE

**January 2019-August 2019**

Internal Medicine Resident, Internal Medicine Clinic, University Hospital of Larisa, Greece

history and physical examination, diagnostic and therapeutic planning, procedures, and interaction with family.

**December 2018-December 2023**

Radiology Resident, University Hospital of Larisa, Greece

xray, u/s, CT, MRI, oncology imaging, intervention techniques, PET/CT

## ACADEMIC WORK EXPERIENCE

**April 2021- present**

PhD candidate in imaging and diagnosis of prostate cancer, University of Thessaly, Larisa

Multiparametric prostate MRI, fusion guided biopsy mpMRI – US of prostate, statistical analysis of results, imaging analysis

**February 2023- July 2023**

ESOR Bracco Research Fellow at Netherlands Cancer Institute (NKI)

AI imaging in oncology patients and mpMRI prostate cancer

## ABROAD EXPERIENCE

**February 2023- July 2023**

ESOR Bracco Research Fellow at Netherlands Cancer Institute (NKI)

**September 2015 – October 2015**

Visitor at University of British Columbia, Jack Bell Research Center, Vancouver, Canada

"Advances in the field of human kidney transplantation"

|                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ECR</b></p>                                                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agrotis G, Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS v2.1 for Prostate MRI across 6 Centres in Central Greece, ECR 2024, March 2024 (oral poster presentation -EPOS)</li> <li>2. Research Oral presentation ECR 2022 - Session: RPS 1107, What is best to detect prostate cancer? 14900 - The role of ADC values in the distinction between clinically significant PCa, insignificant PCa and HPIN lesions by 3T MRI.</li> <li>3. Poster presentation ECR 2022 – EPOS - Comparisons between ADC parameters from prostate mpMRI in 1.5T and 3T in prostate adenocarcinomas (C-18317) doi:10.26044/ecr2022/18317</li> <li>4. Invest in the Youth Programme 2022 and 2023</li> <li>5. Member in Training in good standing 2022 – MD GEORGIOS AGROTIS ESR ID 30071</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>ESUR</b></p>                                                   | <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Scientific Oral Presentations II. Prostate Imaging – 28<sup>th</sup> ESUR, Which biopsy method is superior for the diagnosis of prostate cancer? A prospective single-center study from Greece,</li> <li>7. Scientific Oral Presentations Prostate Imaging – 29<sup>th</sup> ESUR, Multi-scanner evaluation of ADC values and ADCratio in Prostate Cancer diagnosis: a retrospective analysis of the PROMIS trial</li> <li>8. Poster Presentations Prostate Imaging – 29<sup>th</sup> ESUR Diagnostic Performance of ADC values Versus ADC ratio in Prostate Cancer diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>ADDITIONAL INFORMATION</b><br/><b>Written Publications</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Georgios Agrotis, Rhiannon van Loenhout, Frank Zijta, Robin Smithuis and Ivo Schoots (2023), Prostate Cancer - PI-RADS v2.1, The Radiology Assistant</li> <li>2. Agrotis G, Tsougos I, Oikonomou A, et al. Combination of fusion guided multiparametric MRI—transrectal US with systematic biopsy of the prostate for the detection of clinically significant prostate cancer: A prospective single-center study. J Clin Ultrasound. 2023;1-11. doi:10.1002/jcu.23497</li> <li>3. Agrotis G, Vassiou K, Tsougos I, Karatzas A, Tzortzis V, Vlychou M. Prostate cancer imaging and diagnosis: A pictorial review with common and uncommon findings. <i>Hell J Radiol</i> 2023; 8(2): 28-39. doi.org/10.36162/hjr.v8i2.541</li> <li>4. Kountouras, J., Papaefthymiou, A., Polyzos, S. A., Vardaka, E., Boziki, M., Kyriakopoulos, A., Sampsonas, F., <u>Agrotis, G.</u>, Karafyllidou, K., &amp; Doulberis, M. (2021). Impact of Helicobacter pylori-related Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome and Gastrointestinal Dysmotility Disorders. <i>Journal of neurogastroenterology and motility</i>, 27(4), 653–654. <a href="https://doi.org/10.5056/jnm21059">https://doi.org/10.5056/jnm21059</a></li> <li>5. Sgantzu, I. K., Vassiou, K., Gkrinia, E., Maiou, C., <u>Agrotis, G.</u>, &amp; Vlychou, M. (2021). Asymptomatic unilateral aplasia of the left parotid gland: an unusual entity and case report. <i>Radiology case reports</i>, 16(11), 3453–3456. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.07.096">https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.07.096</a></li> <li>6. Silva D, Agrotis G, Beets-Tan R, et al (2023) Attention-Based Regularisation for Improved Generalisability in Medical Multi-Centre Data. In: 2023 International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA). pp 1412–1417</li> </ol> |
| <p><b>Professional Memberships</b></p>                               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ESUR (European Society of Urogenital Radiology) Junior Network Member for 2024</li> <li>2. RSNA Active Member Number:00915632</li> <li>3. Member in Training in good standing 2024 – MD GEORGIOS AGROTIS ESR ID 30071</li> <li>4. Hellenic Radiological Society Active Member for 2024</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Attended Courses and Meetings</b></p>                          | <p>European Congress of Radiology, March 2024, Vienna<br/> 29th European Symposium on Urogenital Radiology, October 2023, Rome<br/> 11th Prostate MRI Teaching Course in Zurich, May 2023<br/> European Congress of Radiology, March 2023, Vienna<br/> 11<sup>th</sup> Urology Congress of Central Greece, November 2022<br/> 28th European Symposium on Urogenital Radiology, October 2022, Athens<br/> European Congress of Radiology, July 2022, Vienna<br/> 25<sup>th</sup> Interuniversity Hellenic Radiology Congress, May 2022<br/> 10<sup>th</sup> Urology Congress of Central Greece, November 2021<br/> 22<sup>nd</sup> Hellenic Radiology Congress, October 2021<br/> 2nd National Congress of Hellenic Urological Association Sections, October 2021<br/> CHILI – Conference of Hybrid Imaging Live, October 2021<br/> Intracranial Glioma Workshop: From A To Z, June 2019</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



1. Agrotis G, I.Tsougos, A.Karatzas, K.Vassiou, M.Vlychou «Fusion guided mpMRI -transrectal prostate biopsy. First results on 110 patients», 2nd National Congress of Hellenic Urological Association Sections, October 2021, Thessaloniki, Greece (poster presentation)
2. Agrotis G, I.Tsougos, A.Karatzas, K.Vassiou, M.Vlychou «Fusion guided mpMRI -transrectal prostate biopsy. First results on 119 patients», 22nd Hellenic Radiology Congress, October 2021, (oral presentation)
3. Agrotis G, I.Tsougos, A.Karatzas, K.Vassiou, M.Vlychou, V.Tzortzis «Our experience -Fusion guided mpMRI –transrectal ultrasound prostate biopsy», 10th Urology Congress of Central Greece, November 2021, (speaker)
4. Agrotis G, I.Tsougos, V.Tzortzis, M.Vlychou, K.Vassiou “Comparisons between ADC parameters from prostate mpMRI in 1.5T and 3T in prostate adenocarcinomas”, European Congress of Radiology, March 2022. (poster presentation)
5. Agrotis G, I.Tsougos, V.Tzortzis, M.Vlychou, K.Vassiou “The role of ADC values in the distinction between clinically significant PCa, insignificant PCa and HGPIN lesions by 3T MRI”, 25th Interuniversity Hellenic Radiology Congress, May 2022, (oral presentation)
6. Agrotis G, I.Tsougos, V.Tzortzis, M.Vlychou, K.Vassiou. “Comparisons between ADC parameters from prostate mpMRI in 1.5T and 3T in prostate adenocarcinomas, 25th Interuniversity Hellenic Radiology Congress, May 2022, (poster presentation)
7. Agrotis G, “Prostate Cancer: mpMRI and fusion guided biopsy”, 25th Interuniversity Hellenic Radiology Congress, May 2022 (speaker)
8. Agrotis G, I.Tsougos, V.Tzortzis, M.Vlychou, K.Vassiou “The role of ADC values in the distinction between clinically significant PCa, insignificant PCa and HGPIN lesions by 3T MRI”, European Congress of Radiology, July 2022, (oral presentation)
9. Agrotis G, Which biopsy method is superior for the diagnosis of prostate cancer? A prospective single-center study from Greece, 28th European Symposium on Urogenital Radiology, October 2022 (oral presentation)
10. Agrotis G, «Our experience -Fusion guided mpMRI –transrectal ultrasound prostate biopsy», 11th Urology Congress of Central Greece, November 2022, (speaker)
11. Eduardo Pooch, Georgios Agrotis, Regina Beets-Tan, Ivo Schoots, Sean Benson, Can AI annotations replace human expertise? Evaluating the impact of semi-supervised learning on prostate cancer detection in bpMRI, The International PhD Student Cancer Conference Cambridge, July 2023, (poster presentation)
12. Agrotis G, Multi-scanner evaluation of ADC values and ADCratio in Prostate Cancer diagnosis: a retrospective analysis of the PROMIS trial, 29th European Symposium on Urogenital Radiology, October 2023 (oral presentation)
13. Agrotis G, Diagnostic Performance of ADC values Versus ADC ratio in Prostate Cancer diagnosis: A Systematic Review and Meta-

Analysis, 29th European Symposium on Urogenital Radiology, October 2023 (poster presentation)

**14.** Agrotis G, «Role of mpMRI in active surveillance of prostate cancer», 12th Urology Congress of Central Greece, November 2023, (speaker)

**15.** Daniel Silva, Georgios Agrotis, Regina Beets-Tan, Luís F. Teixeira, Wilson Silva, Attention-based Regularisation for Improved Generalisability in Medical Multi-Centre Data, Deep Learning Special Session, 22nd International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA) 2023, USA, December 2023 (poster presentation)

**16.** Αγρότης Γ, Βάσιου Κ, Σαμαράς Δ, Τζώρτζης Β, Βλυχού Μ, Τσούγκος Ι, Διορθική Βιοψία Προστατη Καθοδηγούμενη Υπο Πολυπαραμετρική Μαγνητική Τομογραφία (Fusion Trus-Mpmri Biopsy) Με Oblique T2 Ακολουθίες, 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών Στην Υγεία, September 2023 (Oral Presentation)

**17.** Agrotis G, Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS v2.1 for Prostate MRI across 6 Centres in Central Greece, 23rd Hellenic Radiology Congress, December 2023, (oral presentation)

**18.** Agrotis G, Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS v2.1 for Prostate MRI across 6 Centres in Central Greece, ECR 2024, March 2024 (oral poster presentation -EPOS)

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ  
ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΗΓΜΕΝΩΝ  
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ»**

**Αγρότης Γεώργιος**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Βλυχού Μαριάννα** Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας  
(Επιβλέπουσα)
2. **Βάσιου Αικατερίνη** Καθηγήτρια Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας
3. **Τζώρτζης Βασίλειος** Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας



## Περίληψη Διδακτορικής Διατριβής

### Εισαγωγή – Στόχοι

Η διδακτορική διατριβή διερευνά την απεικονιστική προσέγγιση του καρκίνου του προστάτη, με επίκεντρο τη χρήση της πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας (mpMRI) σε συνδυασμό με διορθική υπερηχογραφική καθοδηγούμενη βιοψία (Fusion-guided mpMRI-TRUS). Η εργασία έχει ως στόχο την αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας αυτής της μεθόδου σε σύγκριση με τις παραδοσιακές συστηματικές βιοψίες, καθώς και τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων μέσω της ακριβέστερης ανίχνευσης και κατηγοριοποίησης των καρκινικών εστιών.

### Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία της μελέτης περιλαμβάνει την ανάλυση δεδομένων από 185 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε mpMRI και βιοψία με συστηματική και fusion-guided mpMRI-TRUS. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν με βάση συγκεκριμένα κριτήρια (DRE, PSA, κλινική υποψία) και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το SPSS έκδοση 28. Η μεθοδολογία περιλαμβάνει περιγραφή των διαδικασιών απεικόνισης και βιοψίας, καθώς και των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των ευρημάτων.

### Αποτελέσματα

Συνολικά εντοπίστηκαν 81/185 (43,8%) περιπτώσεις θετικές για καρκίνο. 23/81 (28,4%) περιπτώσεις με μη κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη-insPCa και 58/81 (71,6%) περιπτώσεις με κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη-csPCa. Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική ανίχνευση αδενοκαρκινωμάτων μεταξύ των μεθόδων ( $p = .035$ , δοκιμή McNemar). Επιπλέον, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανίχνευση του insPCa μεταξύ των δύο μεθόδων ( $p = .004$ , δοκιμή McNemar). Η συστηματική βιοψία ανίχνευσε 13 ασθενείς με insPCa περισσότερους (14,4%) από τη στοχευμένη μέθοδο βιοψίας. Ωστόσο, δεν υπήρξε στατιστική διαφορά στο ποσοστό ανίχνευσης του csPCa μεταξύ των δύο μεθόδων ( $p = 1$ , δοκιμή McNemar). Όταν συνδυάστηκαν και οι δύο τεχνικές, εντοπίστηκαν περισσότερες περιπτώσεις csPCa.

### Συμπεράσματα

Η διατριβή καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία σε συνδυασμό με τη στοχευμένη διορθική υπερηχογραφική βιοψία αποτελεί μια αξιόπιστη και αποτελεσματική μέθοδο για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την ανίχνευση κλινικά σημαντικών καρκίνων με μεγαλύτερη ακρίβεια, μειώνοντας παράλληλα τον αριθμό των περιττών βιοψιών. Επιπλέον, η mpMRI χρησιμοποιείται ως εργαλείο διαλογής των ασθενών πριν τη βιοψία, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Η μελέτη προτείνει τη χρήση της mpMRI και της fusion-guided mpMRI-TRUS μαζί με τη συστηματική βιοψία, ως πρότυπο για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, επισημαίνοντας τα πλεονεκτήματα αυτού του συνδυασμού σε σχέση με τις παραδοσιακές μεθόδους βιοψίας. Τέλος, η διατριβή τονίζει τη σημασία της συνεχούς εκπαίδευσης και εξειδίκευσης των ιατρών στη χρήση αυτών των τεχνολογιών για την επίτευξη βέλτιστων κλινικών αποτελεσμάτων.



## **Abstract**

### **Introduction – Objectives**

The PhD thesis explores the imaging approach of prostate cancer, focusing on the use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in combination with transrectal ultrasound-guided biopsy (Fusion-guided mpMRI-TRUS). The work aims to evaluate the diagnostic accuracy of this method compared to traditional systemic biopsies, as well as to improve clinical results through more accurate detection and categorization of cancer foci.

### **Methodology**

The study methodology includes the analysis of data from 185 patients who underwent mpMRI and fusion-guided mpMRI-TRUS biopsy. Patients were selected based on specific criteria and statistical analysis of the data was performed with SPSS Statistics version 28. The methodology includes a description of the imaging and biopsy procedures, as well as the parameters used to evaluate the findings.

### **Results**

A total of 81/185 (43.8%) cancer-positive cases were identified. 23/81 (28.4%) cases with non-clinically significant prostate cancer-insPCa and 58/81 (71.6%) cases with clinically significant prostate cancer-csPCa. There was a statistically significant difference in overall adenocarcinomas detection between methods ( $p = .035$ , McNemar test). In addition, there was a statistically significant difference in the detection of insPCa between the two methods ( $p = .004$ , McNemar test). The systemic biopsy detected 13 patients with insPCa more (14.4%) than the targeted biopsy method. However, there is no statistical difference in the detection rate of csPCa between the two methods ( $p = 1$ , McNemar test). When both techniques were combined, more instances of csPCa were identified.

### **Conclusions**

The thesis concludes that multiparametric MRI in combination with targeted transrectal ultrasound biopsy is a reliable and effective method for detecting prostate cancer. This approach allows clinically significant cancers to be detected more accurately, while reducing the number of unnecessary biopsies. In addition, mpMRI is used as a screening tool for patients before biopsy, providing important information for clinical decision-making. The study suggests using mpMRI and fusion-guided mpMRI-TRUS along with systemic biopsy as a standard for diagnosing prostate cancer, highlighting the advantages of this combination over traditional biopsy methods. Finally, the thesis emphasizes the importance of continuous training and specialization of physicians in using these technologies to achieve optimal clinical results.





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>                                                                                | <b>19</b> |
| <b>1. Εισαγωγή .....</b>                                                                                 | <b>21</b> |
| 1.01. Ανατομία - ιστολογία προστάτη αδένος και καρκινώματος προστάτη αδένος: .....                       | 21        |
| 1.02 Καρκίνος του προστάτη και ιστολογικοί υπότυποι .....                                                | 24        |
| 1.02.01 Σταδιοποίηση κατά Gleason: .....                                                                 | 27        |
| 1.03 Απεικονιστική προσέγγιση και ανατομία προστάτη αδένος .....                                         | 29        |
| 1.03.01 Διορθικός Υπέρηχος: .....                                                                        | 29        |
| 1.03.02 Μαγνητικός Συντονισμός: .....                                                                    | 30        |
| 1.03.03 Επισκόπηση ακολουθιών μαγνητικού συντονισμού για την αξιολόγηση του προστάτη: .....              | 30        |
| 1.04 Επισκόπηση των τεχνικών βιοψίας.....                                                                | 35        |
| <b>2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση .....</b>                                                                 | <b>37</b> |
| 2.01 Επιδημιολογία καρκίνου προστάτη .....                                                               | 37        |
| 2.02 Ανασκόπηση μεθόδων απεικόνισης για τον καρκίνο του προστάτη .....                                   | 38        |
| 2.03 Πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mpMRI).....                                                   | 39        |
| 2.03.01. Διαλογή ασθενών με τη χρήση της mpMRI .....                                                     | 40        |
| 2.03.02 Στοχευμένη βιοψία υπό κατεύθυνση mpMRI και σύγκριση με συστηματική βιοψία .....                  | 44        |
| 2.03.03 Η χρήση της mpMRI στην ενεργό παρακολούθηση του καρκίνου του προστάτη .....                      | 45        |
| 2.03.04 Η χρήση της mpMRI συνεργικά με βιοδείκτες.....                                                   | 46        |
| 2.03.05 Εκτίμηση κόστους mpMRI.....                                                                      | 46        |
| 2.04 Τεχνικές στοχευμένης βιοψίας και συγκριτική αποτελεσματικότητα .....                                | 47        |
| 2.05 Ανασκόπηση κλινικών κατευθυντήριων γραμμών και βέλτιστων πρακτικών .....                            | 49        |
| 2.06 Περιορισμοί στη χρήση της mpMRI.....                                                                | 54        |
| <b>3.01 Στόχοι της μελέτης.....</b>                                                                      | <b>55</b> |
| <b>3.02 Σημασία της μελέτης στο πλαίσιο της Ελλάδας.....</b>                                             | <b>55</b> |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>                                                                                | <b>56</b> |
| <b>4. Απεικονιστική προσέγγιση καρκίνου προστάτη με παρουσίαση κοινών και ασυνήθων περιστατικών.....</b> | <b>58</b> |
| 4.01. Εισαγωγή .....                                                                                     | 58        |
| 4.02. Πρωτόκολλο απεικόνισης και ιστολογική σταδιοποίηση .....                                           | 59        |
| 4.03 Φυσιολογικά ευρήματα – ανατομία .....                                                               | 60        |
| 4.04 Καλοήγητης υπερπλασία προστάτη .....                                                                | 63        |
| 4.05 Αιμορραγία .....                                                                                    | 64        |
| 4.06 Απλές κύστεις .....                                                                                 | 65        |
| 4.07 Φλεγμονή – προστατίτιδα .....                                                                       | 66        |
| 4.08 Πρωτόκολλο βιοψίας εργαστηρίου.....                                                                 | 67        |
| 4.09 Περιστατικά Ασθενών που υπεβλήθησαν σε βιοψία στο εργαστήριο.....                                   | 68        |

|                                                          |            |
|----------------------------------------------------------|------------|
| 4.09.01 Περιστατικό 1.....                               | 68         |
| 4.09.02 Περιστατικό 2.....                               | 69         |
| 4.09.03 Περιστατικό 3.....                               | 70         |
| 4.09.04 Περιστατικό 4.....                               | 71         |
| 4.09.05 Περιστατικό 5.....                               | 72         |
| 4.09.06 Περιστατικό 6.....                               | 73         |
| 4.09.07 Περιστατικό 7 – Τυχαία ευρήματα.....             | 75         |
| 4.10 Συμπεράσματα .....                                  | 78         |
| <b>5. Μεθοδολογία.....</b>                               | <b>80</b>  |
| 5.1 Σχεδιασμός μελέτης και υποψήφιοι.....                | 80         |
| 5.2 Απεικονιστική μέθοδος.....                           | 81         |
| 5.2.1 Μαγνητική απεικόνιση προστάτη.....                 | 81         |
| 5.2.2 Fusion-guided mpMRI-TRUS biopsy.....               | 81         |
| 5.2.3 Στατιστική ανάλυση.....                            | 84         |
| 5.2.4 Δήλωση ηθικής .....                                | 85         |
| <b>6. Αποτελέσματα .....</b>                             | <b>85</b>  |
| 6.1 Fusion guided mpMRI-TRUS vs συστηματική βιοψία ..... | 85         |
| 6.2 Συμφωνία αποτελεσμάτων με ευρήματα PI-RADS v2.1..... | 90         |
| 6.3 PSA density.....                                     | 91         |
| 6.4 Αριθμός ιστοτεμαχιδίων .....                         | 92         |
| <b>7. Συζήτηση93</b>                                     |            |
| <b>8. Συμπεράσματα.....</b>                              | <b>96</b>  |
| <b>9. Τελικά συμπεράσματα διατριβής .....</b>            | <b>98</b>  |
| Μελλοντικές κατευθύνσεις .....                           | 98         |
| <b>10. Παραπομπές.....</b>                               | <b>102</b> |

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

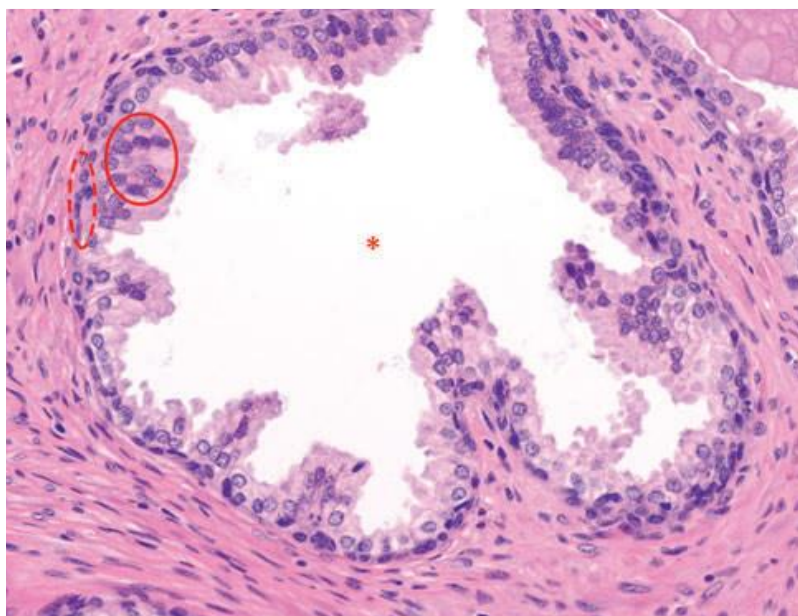


## 1. Εισαγωγή

### 1.01. Ανατομία - ιστολογία προστάτη αδένος και καρκινώματος προστάτη αδένος:

Ο φυσιολογικός προστάτης αδένος, ζυγίζει συνήθως περί τα 20-30 γραμμάρια. Παρουσιάζει σχήμα ανάστροφου κώνου και έχει βάση τον αυχένα της ουροδόχου κύστης και κορυφή προς τα κάτω. Ανατομικά καθώς και ιστολογικά, ο προστάτης χωρίζεται σε τρεις ζώνες (περιφερική, μεταβατική και κεντρική ζώνη) οι οποίες αποτελούν ζώνες με παρουσία αδενίων καθώς και μια ζώνη στο πρόσθιο τμήμα του προστάτη, το πρόσθιο ινομυώδες στρώμα, το οποίο δεν αποτελείται ούτε από αγγεία ούτε από αδένια.

Ιστολογικά, ο προστάτης αδένος αποτελείται από επιθηλιακά και στρωματικά κύτταρα. Το παρέγχυμα του αδένος αποτελείται από πολυάριθμους αδένες οι οποίοι διατίθενται σε στιβάδες, τους βλεννογόνους, υποβλεννογόνιους και έξω αδένες. Το στρώμα αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα. Οι αδένες αποτελούνται κυρίως από δυο είδη κυττάρων, τα εκκριτικά και τα βασικά κύτταρα(1).



Εικόνα 1: Φυσιολογική ιστολογική απεικόνιση προστάτη αδένος με παρουσία εκκριτικών κυττάρων και βασικών κυττάρων (2) .

Η πρωταρχική αρτηριακή παροχή του προστάτη γίνεται από την κάτω κυστική αρτηρία, ο οποίος είναι κλάδος της έσω λαγόνιας αρτηρίας, ενώ δευτερευόντως αρδεύεται από τη μέση και έσω αιμορροϊδική καθώς και έσω αιδοϊκή αρτηρία. Η φλεβική παροχέτευση γίνεται από το προστατικό φλεβικό πλέγμα που παροχετεύει στις έσω λαγόνιες φλέβες και επικοινωνεί με το κυστικό και πείκό φλεβικό πλέγμα.

Η φλεβική αποχέτευση γίνεται από τους λεμφαδένες του απιοειδούς και της έσω λαγονίου. Δευτερογενώς παρουσιάζεται αποχέτευση στους έξω λαγόνιους, προϊερούς και παραορτικούς λεμφαδένες.

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, αποτελεί μια κοινή ουρολογική κατάσταση, στην οποία παρατηρείται ανάπτυξη του επιθηλίου και στρώματος της μεταβατικής και περιουρηθρικής περιοχής. Οι αδένες παρουσιάζουν υπερπλαστικά μικρά κύτταρα και κυστικές εκφυλίσεις.

Η πλειοψηφία των καρκίνων του προστάτη αφορούν την περιφερική ζώνη του αδένα. Ιστολογικά, ο καρκίνος του προστάτη παρουσιάζει αρχιτεκτονική ατυπία με συγχρωτισμό των αδενίων τα οποία διατάσσονται καθέτως μεταξύ τους και διαχωρίζονται από ινομυώδες στρώμα. Όταν το καρκίνωμα αποδιαφοροποιείται παρατηρείται απώλεια της αδενικής διαφοροποίησης με σχηματισμό κυβοειδών σχηματισμών, συγχώνευση αδενίων, ασαφώς αφοριζόμενα αδένια, ινώδες ταινίες και μονήρη κύτταρα. Ο καρκίνος του προστάτη παρουσιάζει διογκωμένους πυρήνες και ορατούς πυρηνίσκους (3).

Συχνότερα, ο καρκίνος του προστάτη παρουσιάζεται με την πολυεστιακή μορφή με την παρουσία δυο ή περισσότερων εστιών εντός του προστάτη. Ευρήματα προστατεκτομής παρουσιάζουν επίσης διαφορετικές ιστολογικές διαφοροποιήσεις εντός του αδένα στις διάφορες εστίες. Έχει προταθεί να χρησιμοποιείται η επικρατής εστία στον καρκίνο του προστάτη όπου έχει την μεγαλύτερη πιθανότητα να έχει επιθετική βιολογική συμπεριφορά και συνήθως είναι αυτή με την μεγαλύτερη διάμετρο εντός του προστάτη βάση της International Society of Urological Pathology (ISUP) σε ποσοστά έως και 89%. Ωστόσο υπάρχουν και εστίες εντός του προστάτη οι οποίες δεν παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη διάμετρο και παρουσιάζουν μεταστατική συμπεριφορά(4).

Σημαντικό ρόλο στην κατανόηση του καρκίνου του προστάτη αποτελεί η μορφή του μη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη. Η κλινική σημασία αυτού του καρκίνου βασίζεται στην παρατήρηση και επιβεβαίωση ότι χαμηλού κακοήθειας (Gleason 6), μικρού όγκου και εντός του προστάτη παρουσιάζουν πολύ αργή ανάπτυξη και καθυστερημένη θνητότητα χωρίς θεραπεία(5). Ο ορισμός του μη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη αποτελείται από τρεις σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες όπως τη διαφοροποίηση κατά Gleason κάτω από 6, νόσο εντός του προστάτη χωρίς εξωπροστατική επέκταση και όγκος της καρκινικής εστίας  $< 0.5\text{cm}^3$ . Τα κριτήρια Epstein χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα για τον χαρακτηρισμό των ευρημάτων από τις βιοψίες με τα εξής κριτήρια: απουσία Gleason 4 ή 5 προτύπου, λιγότερα από 3 ιστοτεμαχίδια θετικά με παρουσία κακοήθειας και λιγότερο από 50% κατάληψη του ιστοτεμαχίου(6). Τα κριτήρια αυτά αποτελούν χαρακτηριστικά που μαζί με το κλινικό αλλά και εργαστηριακό προφίλ του ασθενή να δίνουν την δυνατότητα της ενεργής παρακολούθησης του ασθενή με μη κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη (1).

## 1.02 Καρκίνος του προστάτη και ιστολογικοί υπότυποι

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί στη πλειοψηφία του αδενοκαρκινώματα (95%) με διάφορους υπότυπους όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 1 κατά 2022 WHO Classification of Urinary and Male Genital Tumors (5th Edition) (7).

**Πίνακας 1. Ιστολογικοί υπότυποι καρκίνου προστάτη**

---

*Foamy gland carcinoma*

*Pseudohyperplastic carcinoma*

*Adenocarcinoma with atrophic features*

*Adenocarcinoma with glomeruloid features*

*Large duct carcinoma*

*Mucinous (colloid) carcinoma*

*Small cell neuroendocrine carcinoma*

*Sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma)*

*Signet ring–cell carcinoma*

*Squamous and adenosquamous carcinoma*

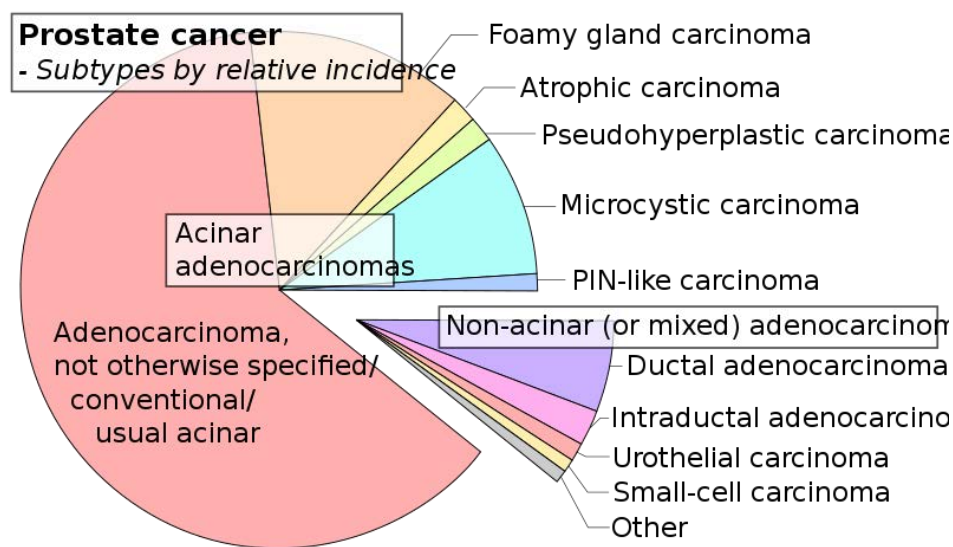
*Adenoid cystic–type basaloid carcinoma*

*Urothelial carcinoma*

---



Εικόνα 2: Σχετική επίπτωση υπότυπων καρκίνου του προστάτη, από (2):



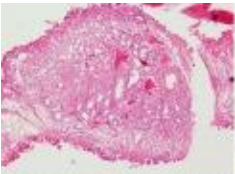
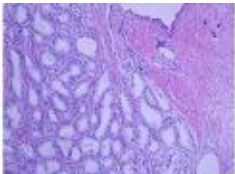
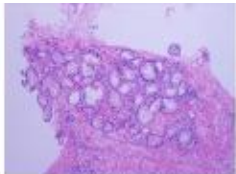
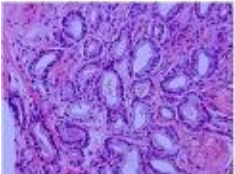
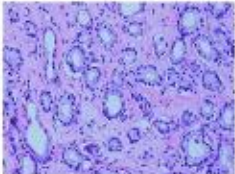
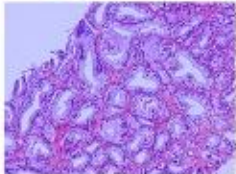
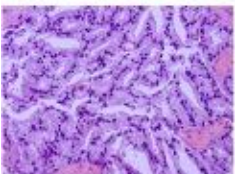
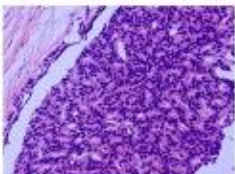
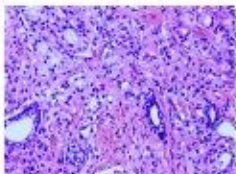
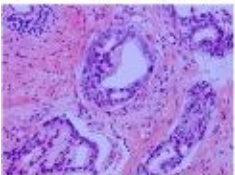
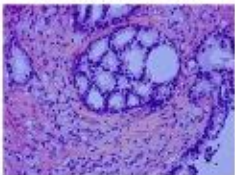
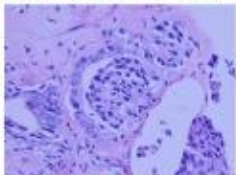
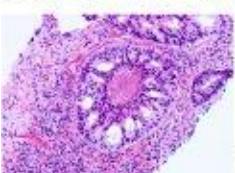
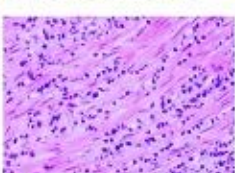
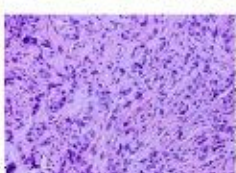
| Ιστολογικοί Υπότυποι                                   |                                                                    | Σχετική επίπτωση |                      |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|
|                                                        |                                                                    | Βιοψία           | Ριζική Προστατεκτομή |
| Acinar adenocarcinoma - 93%                            | Adenocarcinoma (not otherwise specified/conventional/usual acinar) | 77%              | 54%                  |
|                                                        | Foamy gland carcinoma                                              | 17%              | 13–23%               |
|                                                        | Atrophic carcinoma                                                 | 2%               | 16%                  |
|                                                        | Pseudohyperplastic carcinoma                                       | 2%               | 11%                  |
|                                                        | Microcystic carcinoma                                              |                  | 11%                  |
| Non acinar (or mixed acinar/non-acinar) adenocarcinoma | PIN-like                                                           | 1.3%             |                      |
|                                                        | Ductal adenocarcinoma                                              | 3% to 12.7%      |                      |
|                                                        | Intraductal adenocarcinoma                                         | 2.8%             |                      |
|                                                        | Urothelial carcinoma                                               |                  | 0.7 to 2.8%          |

|                                   |        |
|-----------------------------------|--------|
| <b>Small-cell carcinoma</b>       | 0.3–2% |
| <b>Mucinous adenocarcinoma</b>    | 0.2%   |
| <b>Signet-ring adenocarcinoma</b> | 0.02%  |
| <b>Basal-cell carcinoma</b>       | 0.01%  |

### 1.02.01 Σταδιοποίηση κατά Gleason:

Το σύστημα αναπτύχθηκε το 1967 από τον Donald Gleason, χρησιμοποιείται ευρέως στη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη και έχει προγνωστική αξία για τον ασθενή αφού υψηλότερα στάδια Gleason παρουσιάζουν βιοχημικές υποτροπές, μεταστάσεις και αυξημένη θνητότητα. Το σύστημα χρησιμοποιεί ιστολογικούς υπότυπους 1 έως 5, με το στάδιο 1 να είναι καλώς διαφοροποιημένο και το στάδιο 5 να παρουσιάζει τη μικρότερη διαφοροποίηση. Το Gleason score ορίζεται ως το άθροισμα του πρωτεύοντος και δευτερευόντος προτύπου και μπορεί να κυμανθεί από 2 έως 10 . Πιο σύγχρονο σύστημα βαθμονόμησης αποτελεί το ISUP modified Gleason grading system που θεσπίστηκε το 2005 (8).

Στην εικόνα 3 παρατίθεται σχηματικά ο πίνακας διαφοροποίησης Gleason score και ISUP score από τους Chen et al (8).

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                                |                                                                                        |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|    |    |    | <b>Gleason patterns 1–3</b><br>distinct, discrete,<br>individual glands                        | <b>Gleason score <math>\leq 6</math></b>                                               | <b>Grade group I</b>   |
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                                |                                                                                        |                        |
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                                |                                                                                        |                        |
|   |   |   | <b>Gleason pattern 4</b><br>fused, cribriform, or<br>poorly-formed glands, or<br>glomerulation | <b>Gleason score <math>3+4=7</math></b>                                                | <b>Grade group II</b>  |
|  |  |  |                                                                                                | <b>Gleason score <math>4+3=7</math></b>                                                | <b>Grade group III</b> |
|  |  |  |                                                                                                | <b>Gleason score <math>4+4=8</math><br/><math>3+5=8</math><br/><math>5+3=8</math></b>  | <b>Grade group IV</b>  |
|  |  |  | <b>Gleason pattern 5</b><br>comedo necrosis, cords,<br>sheets, solid nests, single<br>cells    | <b>Gleason score <math>4+5=9</math><br/><math>5+4=9</math><br/><math>5+5=10</math></b> | <b>Grade group V</b>   |

Η καταγραφή του σταδίου της νόσου του ασθενή είναι αναγκαία για τη σωστή διαχείριση και αντιμετώπιση της νόσου. Η σταδιοποίηση συνοψίζεται και παρατίθεται στην 8<sup>η</sup> έκδοση του AJCC Cancer Staging Manual (2018)(9):

### **T – Πρωτοπαθής Όγκος**

Tx Ο πρωτοπαθής όγκος δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί

T0 Χωρίς ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου

T1 Κλινικά μη εμφανής όγκος, μη ψηλαφητός ή ορατός με απεικονιστικές μεθόδους

- T1a Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε λιγότερο από το 5% του ιστού εκτομής

- T1b Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε περισσότερο από το 5% του ιστού εκτομής

- T1c Όγκος που ανευρέθηκε σε βιοψία προστάτη (π.χ. λόγω αυξημένου PSA)

T2 Όγκος εντοπισμένος στον προστάτη<sup>1</sup>

- T2a Όγκος καταλαμβάνει το μισό ή λιγότερο τους ενός λοβού

- T2b Όγκος καταλαμβάνει περισσότερο από το μισό του ενός λοβού, όχι όμως τους δύο λοβούς

- T2c Όγκος καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς

T3 Όγκος που επεκτείνεται πέραν της προστατικής κάψας<sup>2</sup>

- T3a Εξωκαψική επέκταση (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) που περιλαμβάνει και την μικροσκοπική συμμετοχή του αυχένα της κύστης

- T3b Ο όγκος επεκτείνεται στην σπερματοδόχο κύστη(εις)

T4 Ο όγκος είναι καθηλωμένος ή διηθεί παρακείμενες δομές εκτός των σπερματοδόχων κύστεων: έξω σφιγκτήρα, ορθό, ανελκτήρα του πρωκτού και/ή πυελικό τοίχωμα

### **N – Επιχώριοι Λεμφαδένες**

Nx Επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν N0 Απουσία επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων

N1 Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες

### **M – Απομακρυσμένες Μεταστάσεις**

Mx Η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί

M0 Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1 Απομακρυσμένες μεταστάσεις

- M1a Σε μη επιχώριο λεμφαδένα(ες)

- M1b Οστική(ες)

- M1c Άλλη εντόπιση(εις)

<sup>1</sup> Όγκος που ανευρίσκεται και στους δύο λοβούς στη βιοψία, αλλά είναι αψηλάφητος ή δεν απεικονίζεται ταξινομείται ως T1c.

<sup>2</sup> Επέκταση στην κορυφή του προστάτη ή εντός (αλλά όχι πέραν) της προστατικής κάψας δεν ταξινομείται ως T3, αλλά T2.

<sup>3</sup> Επιχώριοι είναι οι λεμφαδένες κάτω από τον διχασμό της κοινής λαγονίου αρτηρίας. <sup>4</sup> Η εντόπιση δεν μεταβάλλει την ταξινόμηση των λεμφαδένων.

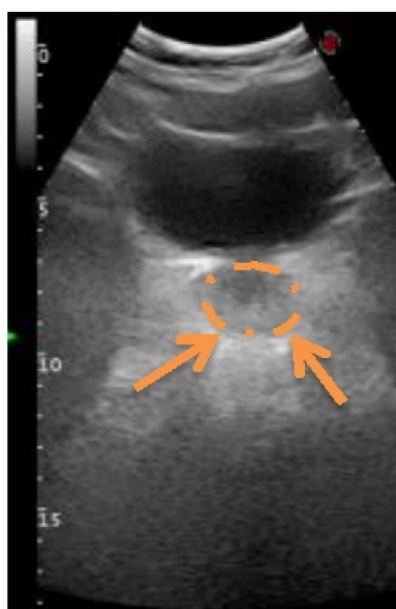
<sup>5</sup> Όταν εντοπίζονται περισσότερες από μια μεταστατικές εστίες, χρησιμοποιείται αυτή με το μεγαλύτερο καρκινικό φορτίο.

### 1.03 Απεικονιστική προσέγγιση και ανατομία προστάτη αδένα

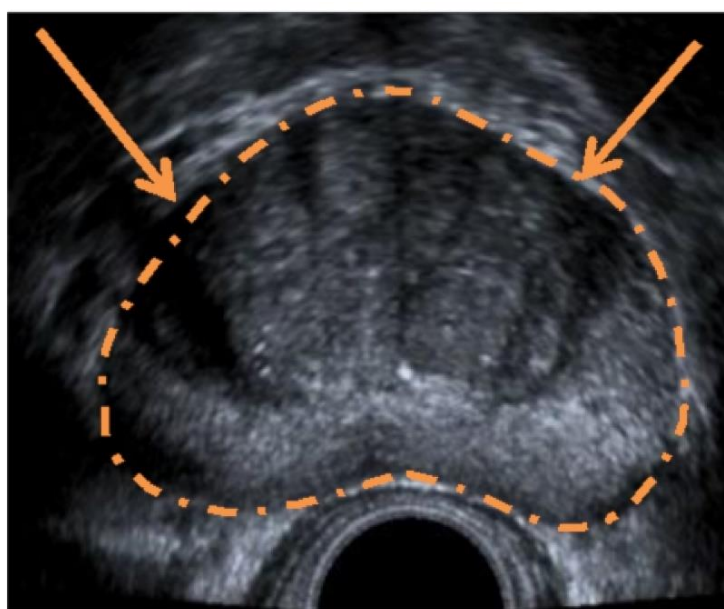
Ο προστάτης βρίσκεται στην πυελική κοιλότητα, κάτω από την ουροδόχο κύστη, προσθίως του ορθού και οπισθίως της ηβικής σύμφυσης.

#### 1.03.01 Διορθικός Υπέρηχος:

Ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε αριστερή πρηνή θέση. Χρησιμοποιείται ηχοβολέας με τη χρήση λιπαντικού τζελ, ο οποίος έχει διορθική προσπέλαση και αναδεικνύει τον προστάτη αδένα. Αναδεικνύεται η περιφερική ζώνη του αδένα με υποηχοική εμφάνιση συγκριτικά με τη μεταβατική και κεντρική ζώνη του αδένα, οι οποίες είναι πιο ηχογενείς. Στο κέντρο του αδένα αναδεικνύεται η ουρήθρα ως σωληνοειδής υποηχοική δομή. Ο υπέρηχος χρησιμοποιείται κυρίως για καθοδήγηση της βιοψίας για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη. Μέσω του υπερήχου μπορούμε να μετρήσουμε τον όγκο του προστάτη και να αναδείξουμε παθολογία συνήθως ως υποηχοικές αλλοιώσεις (1).



Abdominal Ultrasound  
Image



Transrectal Ultrasound  
Image

Στην **εικόνα 4** (10), απεικονίζεται ο διακοιλιακός υπέρηχος και η απεικόνιση του προστάτη και στα δεξιά ο ενδοορθικός υπέρηχος με ανάδειξη της περιφερικής και μεταβατικής ζώνης του προστάτη.

### 1.03.02 Μαγνητικός Συντονισμός:

Ο μαγνητικός συντονισμός αποτελεί την απεικόνιση αναφοράς για την απεικόνιση του προστάτη, συνδυάζοντας ανατομικές και λειτουργικές δυνατότητες για την αξιολόγηση του αδένου.

Η εξέταση συνδυάζει υψηλής ευκρίνειας ανατομικές εικόνες (T2W) με ακολουθίες διάχυσης και ακολουθίες μετά σκιαγραφικό. Πόλοι παράγοντες παίζουν ρόλο στο αποτέλεσμα της εικόνας εκ των οποίων το μαγνητικό πεδίο, το πηνίο, η διάρκεια μετά από τη βιοψία και η προετοιμασία του εξεταζομένου πριν την απεικόνιση. Πολλά συστήματα έχουν υιοθετήσει τη χρήση ενδοορθικού πηνίου με αβέβαια οφέλη. Τα οφέλη και μειονεκτήματα συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**.

#### Χρήση ενδοορθικού πηνίου (από (1))

| Πλεονεκτήματα              | Μειονεκτήματα                     |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Αυξημένη χωρική ανάλυση T2 | Αυξημένα artifacts (phase ghosts) |
| Αυξημένη ευκρίνεια σε DCE  | Παραμόρφωση σχήματος αδένου       |
| Αυξημένο SNR σε DWI        | Αυξημένο κόστος εξέτασης          |
|                            | Αυξημένος χρόνος εξέτασης         |
|                            | Άβολο για τον εξεταζόμενο         |

### 1.3.03 Επισκόπηση ακολουθιών μαγνητικού συντονισμού για την αξιολόγηση του προστάτη:

**T2W:** T2-weighted ακολουθίες προσφέρουν εξαιρετική αντίθεση και ανάδειξη του προστάτη αδένου. Μπορούν να διαφοροποιηθούν σαφώς οι ζώνες του προστάτη και να οριοθετηθούν ύποπτες αλλοιώσεις εντός του προστάτη καθώς και να αξιολογηθεί η παρακείμενη περιοχή, εξωπροστατική επέκταση και σπερματοδόχες κύστεις. Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει εγκάρσια ακολουθία και τουλάχιστον ακόμη μια ορθογώνια απεικόνιση (στεφανιαία ή οβελιαία) χρησιμοποιώντας ακολουθίες fast spin-echo sequence (also called turbo spin-echo or rapid acquisition with relaxation enhancement). Η εγκάρσια απεικόνιση πρέπει να είναι σε ορθογώνια λήψη με το ορθό και να περιλαμβάνει πλήρως τον προστάτη και τις σπερματοδόχες κύστεις. Ικανοποιητική λήψη θεωρούνται 20-30 slices με πάχος τομής 3-4χιλ, χωρίς να μεσολαβεί κενό μεταξύ των εικόνων(11).

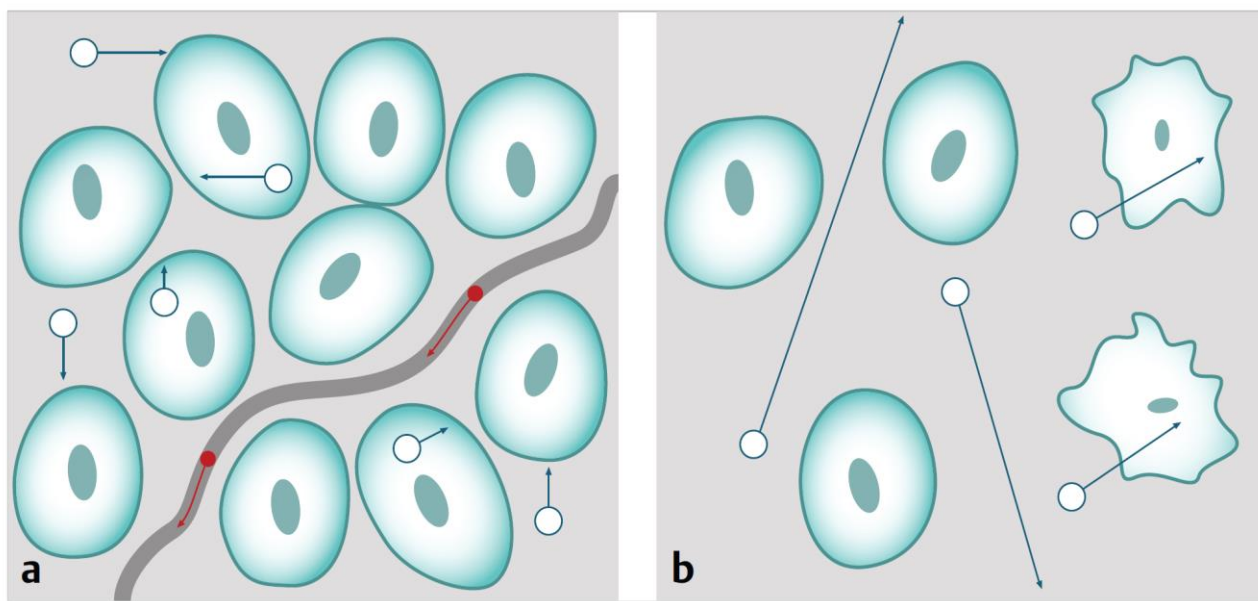
**Ανατομία σε T2 εικόνες:** Με κρανιοουραία κατευθυνση ο αδένας χωρίζεται σε ζώνες, αρχικά η βάση του αδένα, μεσότητα και κορυφή. Η περιφερική ζώνη απεικονίζεται ως ομοιογενούς υψηλούς έντασης σήματος μηνοειδούς σχήματος περιφερική δομή κατά το οπίσθιο και πλάγιο τμήμα του προστάτη. Η μεταβατική ζώνη του αδένα απεικονίζεται με ενδιάμεσο σήμα με παρουσία πολλαπλών όζων, οι οποίοι αυξάνονται και διογκώνονται με την ηλικία. Ο προστάτης διαχωρίζεται από τα παρακείμενα μαλακά μόρια με την προστατική ψευδοκάψα η οποία απεικονίζεται ως δακτύλιος χαμηλού σήματος. Τα νευροαγγειώδη δωμάτια βρίσκονται οπισθίως και πλαγίως κατά την 5<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> ώρα και αποτελούν σημαντική ανατομική οντότητα για τον χειρουργικό προγραμματισμό(1).

**Παθολογία σε T2 εικόνες:** Η παθολογία της περιφερικής ζώνης απεικονίζεται με χαμηλό σήμα σε σχέση με το παρακείμενο παρέγχυμα. Η εστία μπορεί να αφορά καρκίνωμα, προστατίτιδα, ατροφία, αιμορραγία και ουλές. Στη μεταβατική ζώνη του αδένα, η παθολογική εστία απεικονίζεται με χαμηλό σήμα και μορφολογία με ασαφή όρια. Η ακολουθία προσφέρεται για την αξιολόγηση της εξωπροστατικής επέκτασης, διήθηση σπερματοδόχων κύστεων αλλά και αξιολόγηση των νευροαγγειακών δεματιών.

**T1W:** Οι T1-weighted ακολουθίες χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση αιμορραγικού υλικού μετά από βιοψίες, το οποίο αναδεικνύεται με υψηλό σήμα εντός της περιφερικής ζώνης και σπερματοδόχων κύστεων. Η λήψη γίνεται με εγκάρσιο προσανατολισμό με τη χρήση 2D/ 3D spoiled gradient-echo sequences. Η αιμορραγία στις εικόνες T2 απεικονίζεται με χαμηλό σήμα, που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα κακοήθειας στις T2 εικόνες. Σε ιστορικό βιοψίας, η εξέταση γίνεται μετά από την παρέλευση 3-4 εβδομάδες. Οι ακολουθίες T1 βρίσκουν χρήση στην αξιολόγηση λεμφαδένων διογκώσεων αλλά και οστικών μεταστάσεων, συγκεκριμένα με ευρύ FOV.

**Τεχνικές διάχυσης (DWI):** Η DWI βασίζεται στην παρουσία πρωτονίων του νερού τα οποία διαχέονται ελεύθερα στον οργανισμό μας. Η διάχυση μελετά τη μετατόπισή των μορίων του νερού η οποία παρεμποδίζεται σε περιπτώσεις κυτταροβρίθειας ή παρουσίας κυτταρικών μεμβρανών. Για τη μέτρηση της μετατόπισης των μορίων του νερού χρησιμοποιούνται «single-shot echo-planar–imaging spin-echo pulse sequence ». Εάν τα μόρια κινούνται ελεύθερα τότε υπάρχει κενό σήματος στην ακολουθία, ενώ αν υπάρχει περιορισμός της διάχυσης των μορίων του νερού θα αυξηθεί το σήμα. Η δύναμη των παλμών που εφαρμόζονται καθορίζεται από την τιμή b value. Πιο ισχυροί παλμοί, αυξάνουν την ευαισθησία την τεχνική της διάχυσης στην κίνηση των μορίων του νερού(1).





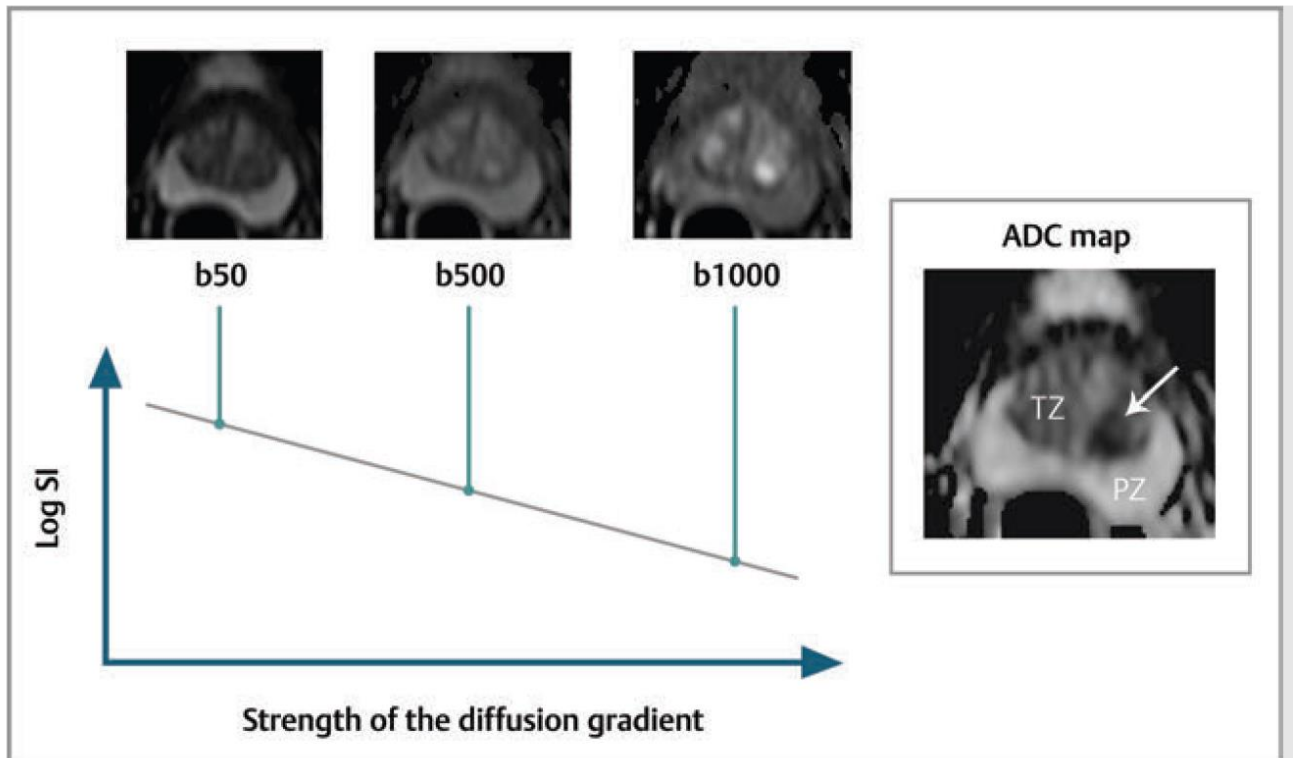
**Εικόνα 5** (12), Διάχυση μορίων νερού. α) Ιστός με υψηλή κυτταρική πυκνότητα και άθικτες κυτταρικές μεμβράνες. Τα μόρια του νερού μέσα στον εξωκυτταρικό χώρο (λευκά βέλη) εμποδίζουν τη διάχυση επειδή ο εξωκυτταρικός χώρος είναι μικρός και οι κυτταρικές μεμβράνες παρουσιάζουν εμπόδιο στην «ελεύθερη» διάχυση των μορίων του νερού. Τα μόρια νερού του τριχοειδούς δικτύου (κόκκινα βέλη), κινούνται ταχύτερα, επηρεάζοντας έτσι τις μετρήσεις διάχυσης. (β) Ιστός με χαμηλή (ή ανύπαρκτη) κυτταρική πυκνότητα ή/και ελαττωματικές κυτταρικές μεμβράνες. Ο εξωκυτταρικός χώρος αυξάνεται και η «ελεύθερη» διάχυση των μορίων του νερού, ιδιαίτερα μεταξύ των εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών χώρων, είναι μεγαλύτερη.

Σημασία της υψηλής τιμής b value: Εικόνες με με υψηλή τιμή b ( $b \geq 800 \text{ s/mm}^2$ ).

Αποτελούν πλέον μέρος του πρωτοκόλλου της μαγνητικής απεικόνισης και έχουν ως στόχο την καλύτερη ανάδειξη καρκίνων εντός του προστάτη. Οι υψηλότερες τιμές b παρέχουν καλύτερη αντίθεση ενώ σε τιμές b μικρότερες από  $800 \text{ s/mm}^2$ , η συμβολή των ακολουθιών T2 μπορεί να καταστήσουν την ανάδειξη της βλάβης πιο δύσκολη. Για παράδειγμα, η υψηλή ένταση σήματος αντανακλά τόσο τη διάχυση των μορίων του νερού αλλά και χρόνους από τις T2 εικόνες. Ο καλοήθης αδενικός ιστός του προστάτη μπορεί να έχει αυξημένο χρόνο χαλάρωσης T2 και έτσι διατηρεί υψηλή ένταση σήματος στις εικόνες DWI (T2 shinethrough). Ωστόσο, η χρήση πολύ υψηλών τιμών b παρουσιάζει αυξημένα ποσοστά σφάλματος στις εικόνες, με μείωση του λόγου σήματος προς θορύβου. Συνήθως οι υψηλές τιμές b value υπολογίζονται με τη βοήθεια χαμηλότερων τιμών b value εφαρμόζοντας τη μέθοδο του extrapolating signal decay. Ενώ η φλεγμονή του προστάτη και η καλοήθης υπερπλασία μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένο σήμα σε  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ , σε υπερυψηλές τιμές μπορεί να παρουσιαστεί καταστολή του σήματος. Αντίστοιχα, ο καρκίνος του προστάτη, λόγω της παρεμπόδισης της ελεύθερης διάχυσης των μορίων του νερού, έχει υψηλό σήμα στις υπερυψηλές τιμές (1,11).



**ADC map:** Η χρήση διαφόρων τιμών  $b$  value μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ποσοτικό χαρακτηρισμό μιας αλλοίωσης. Συνήθως χρησιμοποιούνται τρεις τιμές, μια χαμηλή (50 ή 100 s/mm<sup>2</sup>), μια ενδιάμεση (400 ή 500 s/mm<sup>2</sup>), και μια υψηλή (800 ή 1000 s/mm<sup>2</sup>). Η τιμή = 0 συνήθως αποφεύγεται λόγω της μικροαδρευσης – τριχοειδικής άρδευσης που προκαλεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ο χάρτης του ADC δεν επηρεάζεται από το φαινόμενο T2 shine through και χρησιμοποιείται για την εξαγωγή τιμών οι οποίες παρουσιάζουν αντίστροφη συσχέτιση με την παρουσία περιορισμού διάχυσης (1,11).



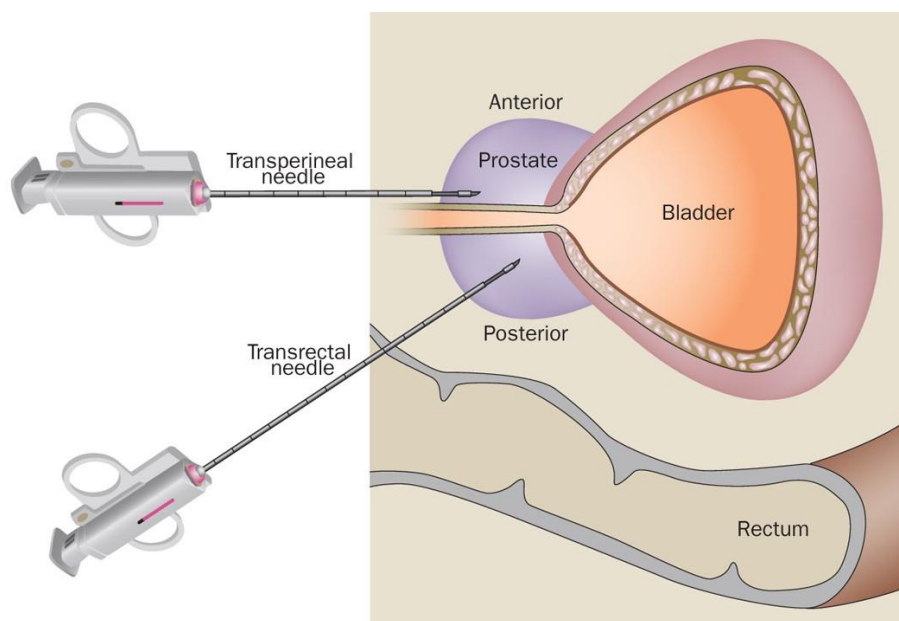
**Εικόνα 6 (12):** Υπολογισμός φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC) με απεικόνιση σταθμισμένη με μονοεκθετική διάχυση. Ο λογάριθμος του σήματος (Log SI) απεικονίζεται έναντι κάθε τιμής  $b$  για κάθε εικόνα voxel που λαμβάνεται στην ίδια ανατομική θέση. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται για όλα τα voxels και τα αποτελέσματα απεικονίζονται ως παραμετρικός χάρτης τιμών ADC. Στον χάρτη ADC, η φυσιολογική περιφερική ζώνη (PZ) εμφανίζει υψηλό ADC, μεγαλύτερο από αυτό της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (BPH) εντός της ζώνης μετάβασης (TZ). Η βλάβη της αριστερής οπίσθιας ζώνης μετάβασης (βέλος), που εφάπτεται της χειρουργικής κάψας, είναι ένας στρωματικός όζος BPH, αν και παρουσιάζει αυξημένο σήμα στην εικόνα  $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup> σταθμισμένη διάχυση και μειωμένο ADC.

**DCE (Dynamic Contrast-Enhanced) MRI:** Η ακολουθία T1 μετά τη χρήση σκιαγραφικού (fast gradient-echo images) αποτελεί μια από τις τρεις ακολουθίες της πολυπαραμετρικής του προστάτη. Η χρήση της ακολουθίας βασίζεται στην αρχή της αγγειογένεσης, η οποία συσχετίζεται με την κυτταροβρίθεια του καρκίνου. Το πρότυπο των αγγείων του όγκου δεν ακολουθεί την οργάνωση αρτηριδίων-τριχοειδών-φλεβιδίων και αξιολογείται η πρώιμη αρτηριακή ενίσχυση των ύποπτων βλαβών (1). Η αξία της χρήσης των ακολουθιών μετά το σκιαγραφικό αμφισβητείται καθώς δεν είναι ειδική για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη (13).

#### 1.04 Επισκόπηση των τεχνικών βιοψίας

Η διορθική προσπέλαση θεωρείται η πιο διαδεδομένη μέθοδος για τη βιοψία του προστάτη. Χρησιμοποιείται με τη χορήγηση τοπικής αναισθησίας στα περιπροστατικά νευρικά δεμάτια.

Αυξημένη χρήση βρίσκει η περινεϊκή μέθοδος λόγω των μικρότερων καταγεγραμμένων ποσοστών σήψης, παρόλ' αυτά χρήζει γενικής αναισθησίας.



**Εικόνα 7:** Περινεϊκή οδός και διορθική προσπέλαση βιοψίας από τους Chang et al (14).

**Συστηματική βιοψία:** γίνεται λήψη από όλες τις περιοχές του προστάτη χωρίς να υπάρχει ειδική στόχευση. Συνήθως λαμβάνονται 12 ιστοτεμάχια. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η σχετική απλότητα της μεθόδου, η ευρεία χρήση της και το χαμηλό της κόστος. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η αυξημένη ανίχνευση μη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη καθώς και η μειωμένη ανίχνευση εστιών στα πρόσθια τμήματα του προστάτη.

**Στοχευμένη βιοψία:** γίνεται λήψη βάσει των υπόπτων περιοχών της μαγνητικής τομογραφίας. Τυπικά ο ασθενής πραγματοποιεί την μαγνητική τομογραφία και στη συνέχεια ακολουθεί στοχευμένη βιοψία είτε με τη μέθοδο της (in-bore) biopsy εντός του μαγνητικού τομογράφου με τη χρήση ειδικών βελόνων, είτε με τη μέθοδο της fusion biopsy όπου γίνεται σύντηξη των εικόνων του μαγνητικού συντονισμού με τις εικόνες του υπερήχου. Η fusion βιοψία μπορεί να γίνει είτε με τη χρήση λογισμικού είτε χωρίς (cognitive biopsy). Τα πλεονεκτήματα της στοχευμένης μεθόδου είναι τα αυξημένα ποσοστά ανίχνευσης csPCa και τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου και το αυξημένο κόστος της μεθόδου, θέματα τα οποία αναπτύσσονται σε επόμενα κεφάλαια (15).

Συνοπτικά:

| <i>Τεχνική βιοψίας (1)</i>             | <b>Μέθοδος</b>                                                                                       | <b>Σημειώσεις</b>                                                  |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <i>in-bore MRI βιοψία</i>              | Η μαγνητική καθοδηγεί τη βελόνη εντός του μαγνητικού τομογράφου στην απεικονιζόμενη ύποπτη εστία     | Άμεση καλή ορατότητα βλάβης<br>Αυξημένο κόστος και χρόνος εξέτασης |
| <i>MRI-TRUS cognitive fusion</i>       | Ανάγνωση μαγνητικής και στη συνέχεια γνωστική βιοψία της αλλοίωσης χωρίς την υποβοήθηση προγράμματος | Απλή<br>Περιορισμένη χρήση σε στοχευμένη λήψη βιοψίας              |
| <i>MRI-TRUS software-based fusion:</i> | Χρήση της μαγνητικής σε συνέργεια με τον υπέρηχο με τη χρήση ειδικών προγραμμάτων                    | Πιο φθηνή συγκριτικά με in bore,<br>Προβλήματα στόχευσης,          |

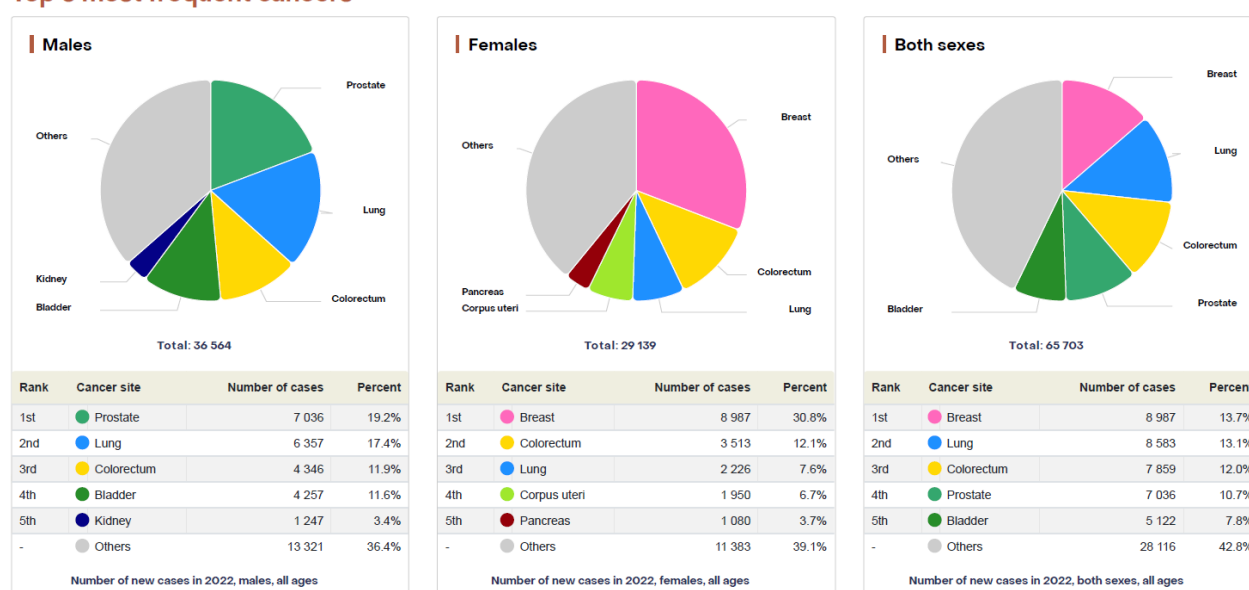
## 2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

### 2.01 Επιδημιολογία καρκίνου προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγεία το 2020 καταγράφηκαν περίπου 1.3εκατ νέες διαγνώσεις καρκίνου του προστάτη με αυξημένη συχνότητα στις βόρειες χώρες. Αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Η επίπτωση της νόσου για το έτος 2022 ήταν 51.4 με θνητότητα 8.9 παγκοσμίως.

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η αυξημένη ηλικία, ιδία μετά τα 50 έτη, το οικογενειακό ιστορικό από Α βαθμού συγγενείς καθώς και οι Αφρικοαμερικανοί, αφού παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα και θνησιμότητα.

#### Top 5 most frequent cancers\*\*



**Εικόνα 8:** Στην Ελλάδα, ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πρώτος πιο συχνός καρκίνος που παρουσιάζεται στους άνδρες, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Το 2022 καταγράφηκαν 7,036 νέα περιστατικά καρκίνου του προστάτη, ενώ η ετήσια θνησιμότητα ανέρχεται σε περίπου 1945 άνδρες ετησίως (16) .

## 2.02 Ανασκόπηση μεθόδων απεικόνισης για τον καρκίνο του προστάτη

Οι καινούριες τεχνικές για την απεικόνιση του καρκίνου του προστάτη έχουν βελτιώσει τα ποσοστά ανίχνευσης, χαρακτηρισμού και διαχείρισης της νόσου. Η ανάδειξη της πολυπαραμετρικής του προστάτη ως εργαλείο διάγνωσης και διαχείρισης του ασθενή με υποψία καρκίνου του προστάτη έχει ως βάση την πολύ καλή ανάδειξη της ανατομίας και ζωνών του προστάτη με τη χρήση των T2-weighted imaging, την ανάδειξη της βιολογίας με τη χρήση diffusion-weighted imaging (DWI), και την ανάδειξη νεοαγγείωσης με τη χρήση dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging (17).

Το Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) PET είναι μια καινούρια τεχνική με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση και σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη. Το PSMA είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται σε υψηλό ποσοστό στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, η οποία δρα ως στόχος για την εξέταση. Η συνδυασμένη χρήση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως, CT και MRI συνδυάζουν την ανατομική πληροφορία με τη λειτουργική απεικόνιση αποκτώντας μεγάλη σημασία για την ανίχνευση του πρωτοπαθούς αλλά την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου (18).

Καινούριες τεχνικές με τη χρήση των υπερήχων έχουν χρησιμοποιηθεί και έχουν παρουσιάσει καλά ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου του προστάτη με τη χρήση υψηλής συχνότητας υπερήχων, η οποία προσφέρει καλύτερη ανάδειξη του παρεγχύματος του προστάτη, ή ανάδειξη μικρών εστιών που δεν μπορούν να ανιχνευθούν με τη χρήση συμβατικού υπερήχου ή μαγνητικής τομογραφίας. Καλή ανάδειξη των μικρών αυτών βλαβών με παρόμοια ποσοστά με την μαγνητική απεικόνιση παρουσιάζει και το micro-Ultrasound (MicroUS)(19).

Η συνδυαστική χρήση της μαγνητικής με την χρήση των υπερήχων συνδυάζει έξυπνα την αυξημένη διακριτική ικανότητα του μαγνητικού συντονισμού με την ζωντανή μετάδοση εικόνας του υπερήχου κατά τη διάρκεια της βιοψίας του προστάτη, δίνοντας τη δυνατότητα στοχευμένης λήψης τεμαχιδίων από ύποπτες βλάβες (20).

Η χρήση των ανωτέρω προηγμένων μεθόδων έχουν βελτιώσει τα ποσοστά ανίχνευσης του καρκίνου του προστάτη και πιο συγκεκριμένα του κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη. Επίσης, η ανάπτυξη τεχνικών μηχανικής εκμάθησης για σκοπούς ραδιομικής αλλά και ανάπτυξης μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης χρησιμοποιούνται για τον χαρακτηρισμό ύποπτων εστιών και πρόβλεψης πιθανότητας κακοήθειας από μια ύποπτη βλάβη, αξιοποιώντας μορφολογικά χαρακτηριστικά, το κλινικό και βιοχημικό ιστορικό του εξεταζομένου(21).

### 2.03 Πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mpMRI)

Η μαγνητική του προστάτη έχει βελτιώσει την διαγνωστική ακρίβεια του κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη με την εξαιρετική απεικόνιση των υποπτωών βλαβών εντός του προστάτη και τη χρήση των τεχνικών που διαθέτει (T2W, DWI, DCE).

Η Χρήση της για καθοδήγηση της βιοψίας με τις μεθόδους που αναφέραμε πιο πάνω, για παράδειγμα σύντηξη υπερήχου με μαγνητική προστάτη έχει αυξήσει τα ποσοστά ανίχνευσης κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη ενώ έχει μειώσει την ανίχνευση του μη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη(22).

Η στοχευμένη βιοψία, με τη σύντηξη των εικόνων της mpMRI βρίσκει χρήση στην στοχευμένη λήψη από τις ύποπτες περιοχές, ενώ η συστηματική βιοψία περιλαμβάνει τη δειγματοληψία τυχαίων περιοχών του προστάτη, χωρίς να λαμβάνει υπόψη ύποπτες περιοχές. Ο συνδυασμός και των δύο μεθόδων μπορεί να ενισχύσει τη διαγνωστική ακρίβεια των κλινικά σημαντικών καρκίνων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενες αρνητικές βιοψίες και αυξημένα επίπεδα PSA(23).

Η mpMRI είναι αποτελεσματική στην αξιολόγηση και εντοπισμό του όγκου, καθώς και της παρουσίας εξωπροστατικής επέκτασης (EPE) ή διήθησης σπερματοδόχων κύστεων (SVI). Η ακριβής σταδιοποίηση είναι απαραίτητη για τον σχεδιασμό κατάλληλων θεραπευτικών στρατηγικών, όπως ριζική προστατεκτομή ή η ακτινοθεραπεία (24). Παράλληλα, μπορεί να γίνει παρακολούθηση της νόσου μετά από την αρχική θεραπεία η οποία ανιχνεύει τοπικές υποτροπές και να καθορίσει θεραπευτικούς χειρισμούς. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα πρωτόκολλα αξιολόγησης καθώς και τεχνικές ολοσωματικής απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό (25).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση 3T μαγνητικού πεδίου, καθώς παρουσιάζει καλύτερη αναλογία σήματος/ θορύβου, ωστόσο και η χρήση μαγνητικών τομογράφων με 1.5T είναι ικανοποιητική για τη διενέργεια της εξέτασης (26).

Η χρήση ενδοορθικού πηνίου κρύβει αυξημένα κόστη και διάρκεια εξέτασης καθώς και αυξημένα ποσοστά δυσχέρειας από τον ασθενή. Δεν υπάρχουν ξεκάθαρα οφέλη της χρήσης ενδοορθικού πηνίου και οι επίσημες οδηγίες δεν καθιστούν τη χρήση του αναγκαστική, ενώ κάποιες μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση του και παρουσιάζουν αύξηση της ευαισθησίας από 45% σε 76% και της θετικής προγνωστικής αξίας από 64% σε 80% (27).

### **2.03.01. Διαλογή ασθενών με τη χρήση της mpMRI**

Συγκεκριμένα, η μελέτη PROMIS ανέδειξε ότι με τη χρήση της MP-MRI σε ασθενείς με αυξημένο PSA, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο διαλογής ασθενών αφού το 27% των ασθενών μπορούν να αποφύγουν τη βιοψία προστάτη ενώ ταυτόχρονα η χρήση της μεθόδου διέγνωσε 5% λιγότερους μη κλινικά σημαντικούς καρκίνους ενώ ανιχνεύθηκαν έως και 18% περισσότερες περιπτώσεις κλινικά σημαντικού καρκίνου σε σύγκριση με τη συστηματική μέθοδο βιοψίας.

Στη μελέτη PRECISION 28% των εξεταζομένων απέφυγαν τη βιοψία, λόγω αρνητικής μαγνητικής, ποσοστό παρόμοιο με την μελέτη PROMIS (28).

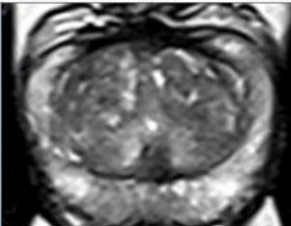
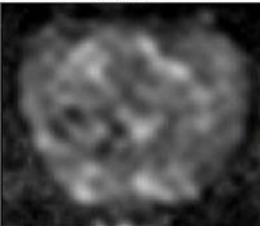
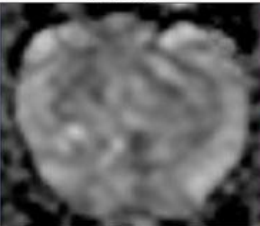
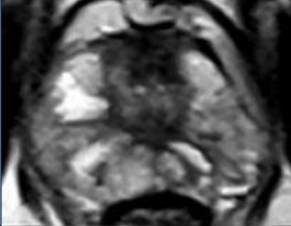
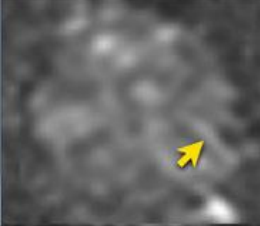
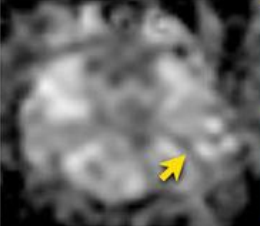
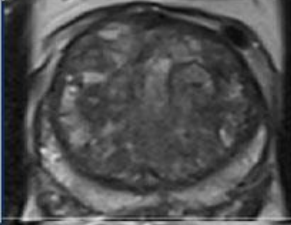
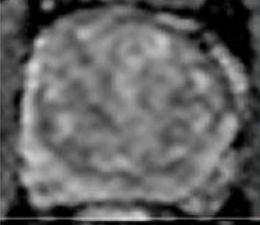
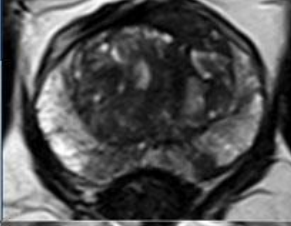
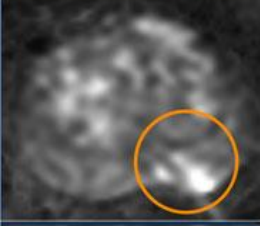
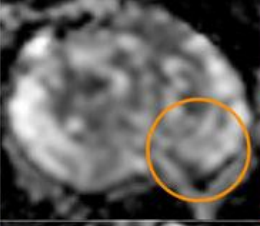
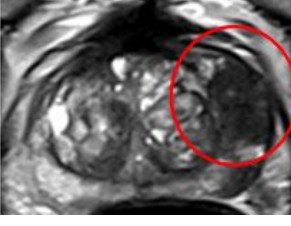
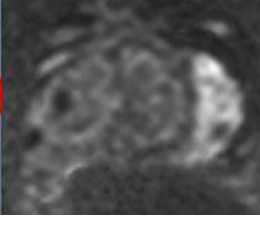
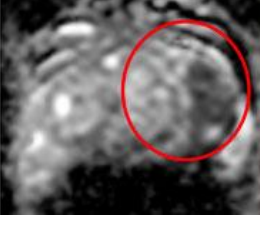
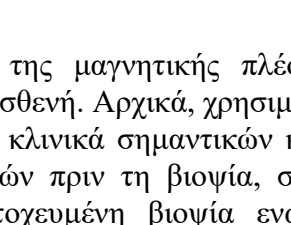
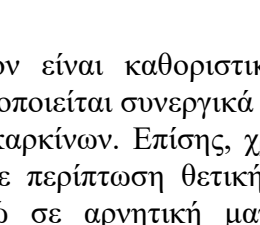
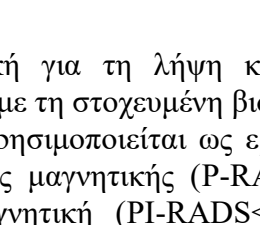
Το σημαντικό ωστόσο, στην αρνητική απεικόνιση μιας μαγνητικής, είναι η αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης, ώστε με βεβαιότητα ο ασθενής να αποφύγει σε πρώτο στάδιο τη βιοψία. Η αρνητική προγνωστική αξία της μαγνητικής απεικόνισης του προστάτη για τον κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη κυμαίνεται 89-95% (29). Η μελέτη της Panebianco et al, παρακολούθησε ασθενείς μετά από 4 χρόνια μετά από μια αρνητική μαγνητική και το ποσοστό το οποίο οι εξεταζόμενοι δεν παρουσίασαν καρκίνο του προστάτη ήταν 95% (30).

Έτσι συμπερασματικά, η MP-MRI μειώνει την υπερδιάγνωση του μη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη και βελτιώνει την ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου. Επίσης είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο διαλογής ασθενών, πριν αυτοί προχωρήσουν σε βιοψία. (23).

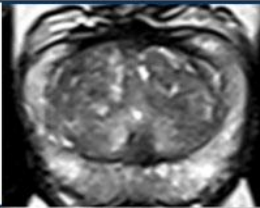
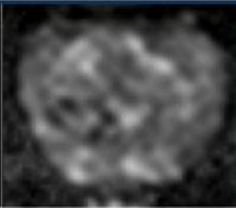
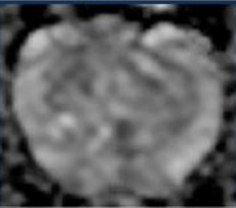
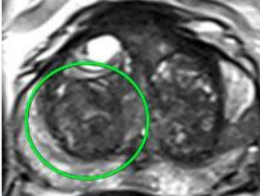
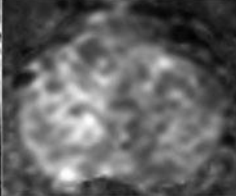
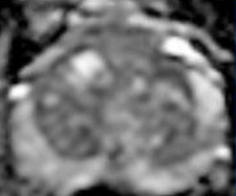
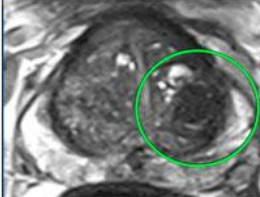
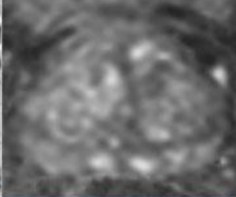
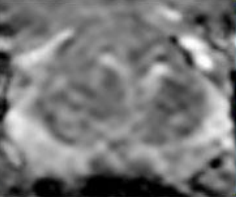
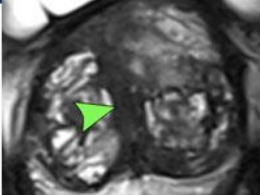
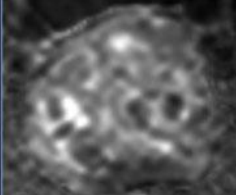
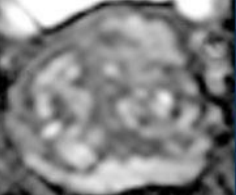
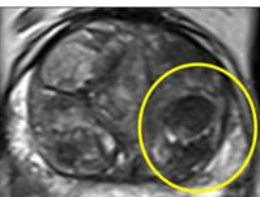
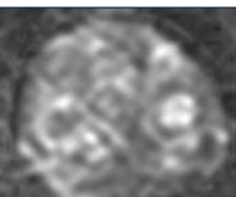
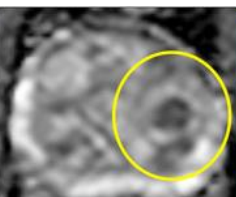
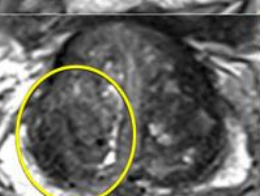
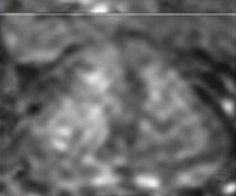
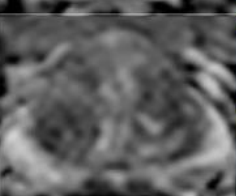
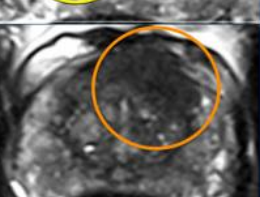
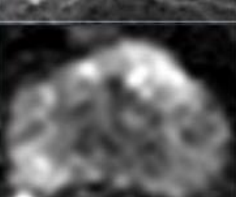
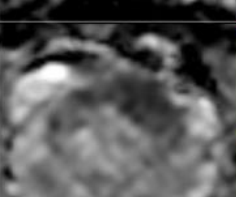
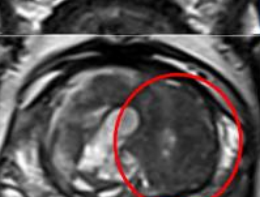
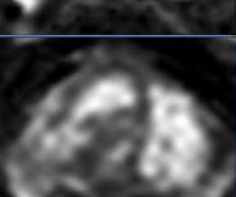
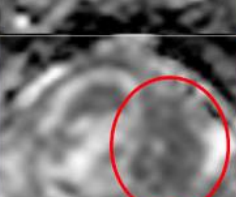
Η χρήση της μαγνητικής ωστόσο παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς, τα οποία είναι πεδίο έρευνας και ανάπτυξης. Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί η μεγάλη διακύμανση της θετικής προγνωστικής αξίας της εξέτασης η οποία ουσιαστικά προβάλλει την ευρεία διακύμανση της ερμηνείας της εξέτασης. Ένω πλέον χρησιμοποιείται σε παγκόσμιο επίπεδο το σύστημα αναφοράς Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), το οποίο μειώνει τη διακύμανση των ερμηνειών, υπάρχει ακόμη αυξημένο ποσοστό ψευδών θετικών αποτελεσμάτων (11). Το πρώτο σύστημα (v1) αναπτύχθηκε το 2012, οριοθετώντας μια κλίμακα 1-5 χρησιμοποιώντας τις ακολουθίες T2, DWI, DCE και φασματοσκοπίας. Το πρώτο σύστημα παρουσίαζε ευαισθησία 78% και ειδικότητα 79%. Το 2014 εκδόθηκε το v2, αφαιρώντας την φασματοσκοπία από τον αλγόριθμο βαθμονόμησης των υπόπτων εστιών παρουσιάζοντας αυξημένη ευαισθησία (95%) με ειδικότητα 75% (31). Η τελευταία έκδοση προτείνει τεχνικές αναβαθμίσεις και αναβάθμιση του σκορ εάν παρουσιάζεται περιορισμός διάχυσης σε εστίες της μεταβατικής ζώνης.



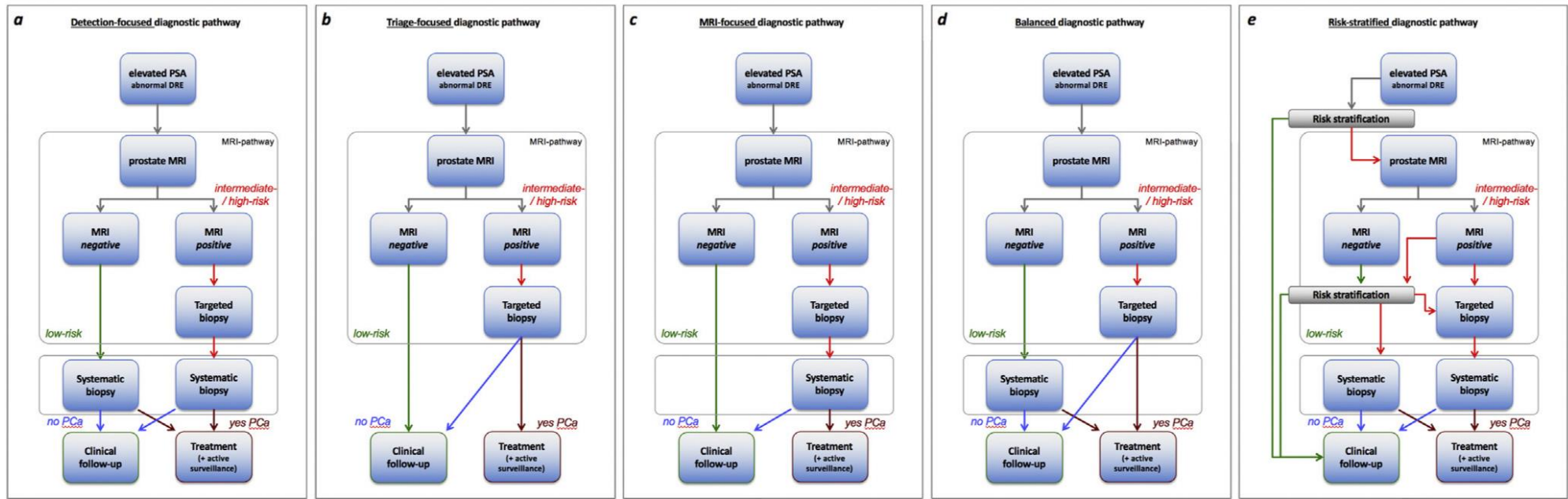
Στις εικόνες 9 και 10 απεικονίζονται τα στάδια PIRADS με περιστατικά από το εργαστήριο μας, για την περιφερική και μεταβατική ζώνη του προστάτη (32) :

| Peripheral zone                                                                                                                                           |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                                                                                                                                                           | T2W                                                                                 | DWI                                                                                  | ADC                                                                                   |          |
| <b>1</b> No abnormality (i.e., normal) on ADC and high b-value DWI                                                                                        |    |    |    | <b>1</b> |
| <b>2</b> ADC: linear/wedge shaped hypointense and/or<br>DWI: linear/wedge shaped hyperintense                                                             |    |    |    | <b>2</b> |
| <b>3</b> ADC: Focal hypointense<br>DWI: focal hyperintense<br>May be markedly hypointense on ADC or hyperintense on high b-value DWI, but not both. DCE - |   |   |   | <b>3</b> |
| <b>3</b> Same as above but DCE +                                                                                                                          |  |  |  | <b>4</b> |
| <b>4</b> Focal markedly hypointense on ADC and markedly hyperintense on high b-value DWI. Diameter < 1.5cm                                                |  |  |  | <b>4</b> |
| <b>5</b> Same as 4, but ≥ 1.5cm or definite extraprostatic extension                                                                                      |  |  |  | <b>5</b> |

Η εισαγωγή της μαγνητικής πλέον είναι καθοριστική για τη λήψη κλινικών αποφάσεων για τον ασθενή. Αρχικά, χρησιμοποιείται συνεργικά με τη στοχευμένη βιοψία ως εργαλείο ανίχνευσης κλινικά σημαντικών καρκίνων. Επίσης, χρησιμοποιείται ως εργαλείο διαλογής των ασθενών πριν τη βιοψία, σε περίπτωση θετικής μαγνητικής (P-RADS>3) πραγματοποιείται στοχευμένη βιοψία ενώ σε αρνητική μαγνητική (PI-RADS<2) και κλινικοεργαστηριακής υποψίας πραγματοποιείται συστηματική βιοψία(26).

| Transition zone                                                                                          |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---|
|                                                                                                          | T2W                                                                                 | DWI                                                                                  | ADC                                                                                   |   |
| Normal appearing TZ (rare) or round, completely encapsulated nodule ("typical")                          |    |    |    | 1 |
| Mostly encapsulated nodule                                                                               |    |    |    | 2 |
| Homogeneous circumscribed nodule without encapsulation. ("atypical nodule")                              |    |    |    | 2 |
| Homogeneous mildly hypointense area between nodules                                                      |   |   |   | 2 |
| Same as PI-RADS 2 but DWI >4                                                                             |  |  |  | 3 |
| Heterogeneous signal intensity with obscured margins (Includes others that do not qualify as 2, 4, or 5) |  |  |  | 3 |
| Lenticular or non-circumscribed, homogeneous, moderately hypointense, <1.5cm                             |  |  |  | 4 |
| Same as 4, but ≥1.5cm or definite extraprostatic extension/invasive behavior                             |  |  |  | 5 |

Οι στρατηγικές προσέγγισης απεικόνισης και βιοψίας συνοψίζονται **στην εικόνα 11** από την μελέτη των Schoots et al και παρατίθενται αυτούσιες οι οδηγίες όπως παρακάτω (33):



(A) **Detection-focused diagnostic pathway**; the MRI pathway (prostate MRI without MRI-targeted biopsy) as an additional biopsy test to systematic biopsy, irrespective of the MRI-pathway outcome.

(B) **Triage-focused diagnostic pathway**; the MRI pathway as the only biopsy test, reducing systematic biopsy testing in MRI-positive and MRI-negative men.

(C) **MRI focused diagnostic pathway**; the MRI pathway and systematic biopsy in MRI-positive men only, reducing systematic biopsy testing in MRI-negative men.

(D) **Balanced diagnostic pathway**; the MRI pathway as the only biopsy test in MRI-positive men only, reducing systematic biopsy in these men, combined with systematic biopsy testing in MRI-negative men.

(E) **Risk-stratified pathway**; the MRI pathway with combinations of pre-MRI risk stratification (to indicate the need for prostate mpMRI) and/or following MRI (to indicate the need for targeted with or without systematic biopsy testing).



### **2.03.02 Στοχευμένη βιοψία υπό κατεύθυνση mpMRI και σύγκριση με συστηματική βιοψία**

Στη μελέτη MRI-FIRST, μεταξύ 16 γαλλικών ιατρικών κέντρων συγκρίθηκε η μέθοδος της MRI στοχευμένης βιοψίας με τη συστηματική μέθοδο βιοψίας, στον ίδιο ασθενή. Η ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου στις δυο ομάδες ήταν αντίστοιχα 32% και 30%, με το μεγαλύτερο ποσοστό ανίχνευσης να παρατηρείται όταν συνδυάζονται οι δυο μέθοδοι(34).

Αντίστοιχη μελέτη (4M μελέτη) που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των δυο μεθόδων ανέδειξε 25% ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου με τη μέθοδο της μαγνητικής στοχευμένης βιοψίας και 23% με τη μέθοδο της συστηματικής βιοψίας. Ωστόσο, 49% των εξεταζόμενων είχαν αρνητική μαγνητική, ποσοστό που θα μπορούσε να αποφύγει τη βιοψία και να ωφεληθεί από τη χρήση της μαγνητικής. Επιπλέον αποτέλεσμα της μελέτης ήταν η μειωμένη ανίχνευση μη κλινικά σημαντικών καρκίνων (14%) με τη μέθοδο της μαγνητικής βιοψίας, ενώ η συστηματική βιοψία ανέδειξε ποσοστό 25% αντίστοιχα (35).

Στη μελέτη PRECISION οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες, στην πρώτη ομάδα πραγματοποιήθηκε μαγνητική και στη δεύτερη ομάδα πραγματοποιήθηκε διορθική βιοψία. Στην πρώτη ομάδα 28% των εξεταζόμενων απέφυγαν την βιοψία λόγω αρνητικής μαγνητικής, ταυτοποιήθηκαν 38% κλινικά σημαντικοί καρκίνοι ενώ στην δεύτερη ομάδα ταυτοποιήθηκαν 26% κλινικά σημαντικοί καρκίνοι, εύρημα το οποίο διαχωρίζεται από τις ανωτέρω δυο μελέτες (28). Επίσης στην πρώτη ομάδα της μαγνητικής τομογραφίας ταυτοποιήθηκαν 9% μη κλινικά σημαντικοί καρκίνοι ενώ στη Β ομάδα 22% μη κλινικά σημαντικοί καρκίνοι.

Μια μετανάλυση με 14 μελέτες το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης κλινικά σημαντικού καρκίνου με τον διορθικό υπέρηχο ήταν 24% ενώ η στοχευμένη βιοψία με τη χρήση της μαγνητικής ανίχνευσε συνολικά 33% κλινικά σημαντικούς καρκίνους(36). Η μεμονωμένη χρήση της στοχευμένης βιοψίας έχασε 2% των κλινικά σημαντικών καρκίνων ενώ η μεμονωμένη χρήση της συστηματικής βιοψίας έχασε 9% των κλινικά σημαντικών καρκίνων. Παρόμοια μεταανάλυση παρουσίασε υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης κλινικά σημαντικών καρκίνων με τη χρήση της μαγνητικής και στοχευμένης μεθόδου κατά 20%(33).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν επίσης μελέτες που αναδεικνύουν μικρή υπεροχή στην χρήση της μαγνητικής για την ανίχνευση του κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη (55%) σε σύγκριση με την διορθική βιοψία (45%), χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά (37)

Σε μια προοπτική μελέτη με 275 ασθενείς με υποψία για καρκίνο του προστάτη οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μαγνητική και σε διορθική βιοψία καθώς και σε επιπλέον στοχευμένη βιοψία. Δεν παρουσιάστηκε διαφορά στην ανίχνευση του κλινικά σημαντικού καρκίνου (32.3% vs 29.9%), ενώ ο συνδυασμός των δυο μεθόδων παρουσίασε το υψηλότερο ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου του προστάτη (37%) (35).

Παρόμοιες μελέτες παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ των μεθόδων για την ανίχνευση του κλινικά σημαντικού καρκίνου, ωστόσο η μαγνητική – στοχευμένη απεικόνιση παρουσίασε 14% ανίχνευση μη κλινικά σημαντικών καρκίνων συγκριτικά με την διορθική

βιοψία όπου παρουσίασε ποσοστά ανίχνευση 24.8%. Τελικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν η αποφυγή βιοψίας σε 49% των εξεταζομένων, με κόστος την απώλεια 4% κλινικά σημαντικών καρκίνων(35).

Μελέτες επίσης που έδειξαν ότι ο συνδυασμός συστηματικής και στοχευμένης μεθόδου είναι πιο αποτελεσματικός από τη χρήση μιας μεθόδου μεμονωμένα είναι από τους Valerio et al (36) Wegelin et al (38), Moore et al (39) καθώς επίσης και η μετανάλυση των Drost et al (40).

Το ισχυρότερο επιχείρημα υπέρ της μεμονωμένης χρήσης στοχευμένης βιοψίας είναι ο μικρός αριθμός απώλειας διάγνωσης κλινικά σημαντικού καρκίνου και ο σχεδόν διπλάσιος αριθμός διάγνωσης μη κλινικά σημαντικών καρκίνων (40,41). Επιπλέον επιχειρήματα αποτελούν τα μειωμένα σε αριθμό ιστοτεμάχια, ο μειωμένος χρόνος εξέτασης αλλά και αξιολόγησης από τον παθολογοανατόμο, και οι μειωμένες επιπλοκές από την επεμβατική πράξη.

### ***2.03.03 Η χρήση της mpMRI στην ενεργό παρακολούθηση του καρκίνου του προστάτη***

Η υπερδιάγνωση μη κλινικά σημαντικών καρκίνων του προστάτη έχει οδηγήσει την αύξηση της ανάγκης για ενεργό παρακολούθηση των ασθενών με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας, επιτρέποντας τη μη επεμβατική παρακολούθηση, ανιχνεύοντας ευρήματα υπέρ εξέλιξης της νόσου, όπως αύξηση της διαμέτρου της αλλοίωσης, ή με ποσοτικές μετρήσεις. Μάλιστα, επί σταθερών κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων καθώς και αρνητικές απεικονίσεις για εξέλιξη της εστίας, μπορεί να αποφευχθεί η βιοψία (42). Η χρήση της μαγνητικής απεικόνισης μπορεί σε 70% των εξεταζομένων να αναδείξει κλινικά σημαντικό καρκίνο σε προγράμματα ενεργής παρακολούθησης(43).

Στη μελέτη ASSIST (44) ωστόσο, το ποσοστό αναβάθμισης από GG1 σε GG2 στους ασθενείς με μαγνητική στοχευμένη βιοψία ήταν 14% και στη στοχευμένη ομάδα 23% .

Οι τελευταίες επίσημες κατευθύνσεις και μεταanalύσεις, σε ασθενείς με μη κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη, αναδεικνύουν ότι η συνδυασμένη χρήση της μαγνητικής απεικόνισης και στοχευμένης βιοψίας μαζί με την συστηματική βιοψία, οδηγούν σε 27% αύξηση του σταδίου της νόσου, συγκριτικά με τη μεμονωμένη χρήση των μεθόδων (45), συνιστώντας της συνδυασμένη χρήση τους στα προγράμματα ενεργούς παρακολούθησης.

#### **2.03.04 Η χρήση της mpMRI συνεργικά με βιοδείκτες**

Η χρήση βιοδεικτών μαζί με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας έχουν παρουσιάσει αποτελεσματικότητα στη διαχείριση των ασθενών και στην λήψη αποφάσεων σχετικά με τη λήψη βιοψιών αλλά και παρακολούθησης των ασθενών. Μάλιστα, βαθμονόμηση PI-RADS 3 και PSAd <0.15 δεν παρουσίασαν κανένα περιστατικό κλινικά σημαντικού καρκίνου. Περιστατικά PI-RADS score  $\geq 4$  και PSAd  $\geq 0.15$  ng/ml/ml, ή PI-RADS score = 3 and a PSAd  $\geq 0.30$  ng/ml/ παρουσίασαν τα υψηλότερα ποσοστά κλινικά σημαντικού καρκίνου με ποσοστά ανίχνευσης έως 97% (46).

Θέτοντας ως όριο την τιμή 0.15 στον δείκτη του PSA density και PI-RADS 3 σκορ, η αρνητική προγνωστική αξία της πολυπαραμετρικής αυξάνεται σε ποσοστά που φτάνουν το 98% (47).

Η χρήση της mpMRI στην κλινική πράξη έχει βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια του καρκίνου του προστάτη. Η δυνατότητά της να παρέχει λεπτομερείς ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες έχει βελτιώσει την ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη ενώ μείωσε τις περιττές βιοψίες. Επιπλέον, η mpMRI είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την ενεργητική παρακολούθηση ασθενών χαμηλού κινδύνου, επιτρέποντας μη επεμβατική παρακολούθηση.

#### **2.03.05 Εκτίμηση κόστους mpMRI**

Η χρήση της μαγνητικής συγκριτικά με τη κλασική στρατηγική της συστηματικής βιοψίας ενώ αρχικά υπολογίστηκε σε πιο ακριβή μέθοδο διαγνωσης καρκίνου, τα μακροχρόνια αποτελέσματα έδειξαν ότι λόγω των μειωμένων ψευδών θετικών αποτελεσμάτων της συστηματικής βιοψίας και τα μειωμένα κοστη των θεραπειών που προλαμβάνει, την κατατάσσουν πλέον την πιο αποδεκτή μέθοδο προσέγγισης των ασθενών. Επίσης αυξάνει τα ποιοτικά χρόνια ζωής (QALYs) αφού αποφεύγει περιστατικά ριζικής θεραπείας, τα οποία είναι ψευδώς θετικά (48,49).

## 2.04 Τεχνικές στοχευμένης βιοψίας και συγκριτική αποτελεσματικότητα

Η στοχευμένη βιοψία έχει ως βάση τη μαγνητική τομογραφία για τον προσδιορισμό της θέσης μιας υποπτης εστίας πριν από τη βιοψία. Όπως αναφερθήκαμε και στο εισαγωγικό κομμάτι, υπάρχουν τρεις προσεγγίσεις στοχευμένης βιοψίας με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας: οπτική καταγραφή (αναφέρεται επίσης ως γνωστική καταχώρηση), συντηξη με τη βοήθεια λογισμικού (αναφέρεται επίσης ως εγγραφή συγχώνευσης εικόνας) και η βιοψία εντός του μαγνητικού τομογράφου.

Δεν υπάρχει επίσημη προτίμηση ως προς τον τρόπο στοχευμένης βιοψίας μιας ύποπτης βλάβης. Η μετανάλυση των Wegelin et al, παρουσίασε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ανίχνευση του κλινικά σημαντικού καρκίνου μεταξύ των 3 μεθόδων βιοψίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ευαισθησία στις τεχνικές με τη υποβοήθηση λογισμικού (89%) και εντός του μαγνητικού τομογράφου (in-bore) (92%)(38). Μια μελέτη από τους Stabile et al, παρουσίασε υπεροχή των μεθόδων σύντηξης με λογισμικό συγκριτικά με τις τεχνικές οπτικής καταγραφής με 2.4 φορές παραπάνω πιθανότητα ανίχνευσης κλινικά σημαντικού καρκίνου(50).

Το 2019 δημοσιεύτηκε η μελέτη FUTURE όπου τυχαιοποίησε ασθενείς να λάβουν 1 εκ των 3 μεθόδων βιοψίας και η οποία ανέδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά στην ανίχνευση των κλινικά σημαντικών καρκίνων μεταξύ των 3 διαφορετικών μεθόδων στοχευμένης βιοψίας (51). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και από την προοπτική μελέτη SmartTarget Biopsy (52).

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται αρκετές μελέτες σχετικά με τη χρήση της περινεϊκής στοχευμένης βιοψίας και την αξία της για τη διάγνωση του κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη. Τα ισχυρότερα επιχειρήματα για τη χρήση της είναι οι μειωμένες λοιμώξεις και αυξημένη διαγνωστική ακρίβεια, αφού η χρήση της διορθικής προσπέλασης παρουσιάζει μικρά ποσοστά σήψης ως επιπλοκής και ανθεκτικότητα στις κινολόνες ως μέσο χημειοπροφύλαξης κατά τη βιοψία (53). Η περινεϊκή μέθοδος μέσα από την μελέτη των Pepe et al, παρουσίασε αυξημένα ποσοστά ανίχνευσης κλινικά σημαντικού καρκίνου με σημαντικά αυξημένα ποσοστά ανίχνευσης πρόσθιων βλαβών συγκριτικά με τη διορθική μέθοδο (93.3% vs 25%,  $P = .0001$ ) (54).

Συμπερασματικά, δεν υπάρχει επίσημη προτίμηση ως προς τη μέθοδο της βιοψίας που θα χρησιμοποιηθεί, αφού κάθε μέθοδος έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της, όπως αναφερθήκαμε πιο πάνω.

Παρακάτω, συνοψίζονται στον πίνακα τα αποτελέσματα από τις συγκριτικές μελέτες των μεθόδων στοχευμένης βιοψίας από τους Porpiglia et al (55).

**Table 2.** Summary of recent key studies evaluating registration method for MRI-targeted biopsy

| First author, year               | Centre, country       | Trial name  | Trial design  | No. pts | Study population                  | Registration method                   | Key findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------|-----------------------|-------------|---------------|---------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wegelin, 2019 [30 <sup>■</sup> ] | Multiple, Netherlands | FUTURE      | RCT           | 665     | Prev. negative biopsy             | Cognitive vs. US-fusion vs. in-bore   | There were no significant differences in the detection rates of csPCa between each of the registration approaches (fusion 34%, cognitive 33%, in-bore 33%; $P > 0.9$ ).                                                                                                                                                                    |
| Hamid, 2019 [31]                 | UCL, UK               | SMARTTARGET | Paired cohort | 141     | Prev. negative or positive biopsy | Cognitive vs. US-fusion (SmartTarget) | Similar levels of csPCa detected by each method (86% each); however, detection was maximised when the two approaches are combined. Interestingly, the cases missed by one technique were detected by the other.                                                                                                                            |
| Elkhoury, 2019 [32]              | UCLA, USA             | PAIREDCAP   | Paired cohort | 300     | Biopsy-naïve men                  | Cognitive vs. US-fusion (Artemis)     | Cancer detection rates were lower for cognitive biopsy (47%) than for fusion biopsy (62%) or for systematic biopsy (60%). Highest levels of detection were achieved when MRI-TB was combined with systematic biopsy (70%). Tumour locations varied between biopsy techniques suggest each technique may detect different types of tumours. |
| Simmons, 2018 [33]               | UCL, UK               | PICTURE     | Paired cohort | 249     | Prev. TRUS biopsy                 | Cognitive vs. US-fusion (SmartTarget) | Similar levels of csPCa detected by each method (31% for cognitive; 28% for fusion); however, detection was maximised when the two approaches are combined.                                                                                                                                                                                |

csPCa, clinically significant prostate cancer; no., number; prev., previous; pts, patients; UCL, University College London; UK, United Kingdom; US, ultrasound; USA, United States of America.



## 2.05 Ανασκόπηση κλινικών κατευθυντήριων γραμμών και βέλτιστων πρακτικών

Οι ανανεωμένες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU) σχετικά με την χρήση της MRI:

### **Κατευθυντήριες Γραμμές EAU (26):**

Πολυπαραμετρική MRI (mpMRI): Συνιστάται για ασθενείς με κλινική υποψία καρκίνου του προστάτη για τη διάγνωση του κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη.

PI-RADS: Η βαθμονόμηση PI-RADS χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό των ευρημάτων της mpMRI, βοηθώντας στην αναγνώριση βλαβών που απαιτούν βιοψία.

MRI πριν από τη βιοψία: Συνιστάται η διενέργεια mpMRI πριν από τη διενέργεια πρώτης βιοψίας αλλά και για τη λήψη στοχευμένων βιοψιών. Συνιστάται επίσης η διενέργεια μαγνητικής απεικόνισης ξανά, πριν την επανάληψη της βιοψίας

Τοπική Σταδιοποίηση: Συνιστάται η διενέργεια mpMRI για την τοπική σταδιοποίηση σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο καρκίνο του προστάτη, για την αξιολόγηση της εξωπροστατικής επέκτασης (EPE), της διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων (SVI) και για την αξιολόγηση των πυελικών λεμφαδένων.

Προχωρημένη Νόσος: Η MRI χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση της τοπικά προχωρημένης νόσου για σκοπούς χειρουργικού σχεδιασμού ή ακτινοθεραπείας, παρέχοντας λεπτομερείς ανατομικές πληροφορίες. Μπορεί να συμπληρωθεί από άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως το PSMA PET/CT.

Ενεργή Παρακολούθηση: Συνιστάται η χρήση της mpMRI σε ασθενείς υπό ενεργή παρακολούθηση για την αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου, μαζί με άλλους κλινικοεργαστηριακούς παράγοντες.

Παρακολούθηση μετά τη Θεραπεία: Η MRI είναι πολύτιμη για την ανίχνευση τοπικής υποτροπής μετά από ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή.

**The role of mpMRI in detecting prostate cancer in different settings** (παρατίθεται αυτούσιος ο Πίνακας από Stabile et al (31):

| <i>Setting</i>      | <i>Year</i> | <i>Test</i>                                            | <i>Study design (n)</i>    | <i>Comparator</i> | <i>Key findings</i>                                                                                                                                                                       | <i>Refs</i>            |
|---------------------|-------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <i>Biopsy-naive</i> | 2018        | MRI-TBx alone and no biopsy in men with negative mpMRI | Matched cohort RCT (500)   | 12-core TRUS-Bx   | MRI-TBx detected more csPCa than 12-core TRUS-Bx (38% versus 26%, $P = 0.005$ ). In the MRI arm, 28% of patients avoided biopsy owing to negative mpMRI.                                  | Kasivisvana et al (28) |
| <i>Biopsy-naive</i> | 2017        | MRI-TBx alone and TRUS-Bx in men with negative mpMRI   | Matched cohort RCT (212)   | 12-core TRUS-Bx   | Detection of csPCa was higher in the MRI arm (test arm) than in the standard biopsy arm (43.9% versus 18.1%, $P < 0.001$ ). In 3.8% of men with negative MRI, TRUS-Bx detected csPCa.     | Porpiglia et al (56)   |
| <i>Biopsy-naive</i> | 2015        | MRI-TBx + TRUS-Bx                                      | Matched cohort RCT (1,140) | 12-core TRUS-Bx   | Detection of csPCa was higher in the MRI-TBx + TRUS-Bx arm than in the 12-core TRUS-Bx arm (73% versus 38%).                                                                              | Panebianco et al (24)  |
| <i>Biopsy-naive</i> | 2016        | 10-core or 12-core TRUS-Bx + MRI-TBx                   | Matched cohort RCT (130)   | 12-core TRUS-Bx   | Overall, significant differences in the detection of PCa and csPCa were observed between the two arms (64% versus 57%, $P = 0.5$ and 55% versus 45%, $P = 0.8$ , respectively).           | Tonttila et al (37)    |
| <i>Biopsy-naive</i> | 2015        | 2-core MRI-TBx + TRUS-Bx                               | Matched cohort RCT (175)   | 12-core TRUS-Bx   | Overall, the PCa and csPCa detection rates did not differ significantly between arms (59% versus 54%, $P = 0.4$ and 44% versus 49%, $P = 0.5$ , respectively). 2-core MRI-TBx and 12-core | Baco et al, (57)       |

|              |      |                                                                 |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |
|--------------|------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|              |      |                                                                 |                                    |                            | TRUS-Bx detection rates of csPCa were similar, suggesting the increased efficiency of the former in terms of number of cores.                                                                                                                      |                        |
| Biopsy-naive | 2018 | 2-core MRI-TBx + 10-core TRUS-Bx in patients with positive bMRI | Paired cohort; prospective (1,020) | 10-core TRUS-Bx alone      | Restricting combined biopsies to men with positive bMRI could avoid 30% of biopsies, increasing csPCa detection by 11% and decreasing detection of clinically insignificant PCa by 40% compared with TRUS-Bx alone. NPV of bMRI for csPCa was 97%. | Boesen et al (58)      |
| Biopsy-naive | 2015 | MRI-TBx                                                         | Paired cohort; retrospective (452) | 12-core TRUS-Bx            | MRI-TBx detected a significantly higher proportion of csPCa than TRUS-Bx (88.6% versus 73.3%, P = 0.037). 83% of cancers missed by MRI-TBx were Gleason score 6.                                                                                   | Mendhiratta et al (59) |
| Biopsy-naive | 2011 | 2-core MRI-TBx                                                  | Paired cohort; retrospective (555) | 10-core or 12-core TRUS-Bx | Detection rate of csPCa was higher for MRI-TBx than for TRUS-Bx (88% versus 72%).                                                                                                                                                                  | Haffner et al (60)     |
| Biopsy-naive | 2015 | MRI-TBx                                                         | Paired cohort; prospective (152)   | 12-core TRUS-Bx            | Detection of csPCa was higher for MRI-TBx than TRUS-Bx (66% versus 56%). MRI-TBx detected less insignificant cancers than TRUS-Bx (16% versus 30%).                                                                                                | Mozer et al (61)       |
| Biopsy-naive | 2017 | MRI-TBx                                                         | Paired cohort; prospective (807)   | 24-core transperineal-Bx   | In patients in whom mpMRI resulted in a score of PI-RADS $\geq 3$ , MRI-TBx had lower csPCa detection                                                                                                                                              | Hansen et al (62)      |

|                          |      |                                                                                                  |                                  |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |
|--------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Biopsy-naive             |      |                                                                                                  |                                  |                                                    | than 24-core transperineal-Bx (49% versus 52%). 20% of patients with PI-RADS score 1 or 2 had csPCa.                                                                                                                                                                                                                                 |                     |
|                          | 2019 | MRI-TBx                                                                                          | Paired cohort; prospective (275) | 12-core TRUS-Bx                                    | No difference was observed between MRI-TBx and TRUS-Bx in the detection of csPCa (32.3% versus 29.9%, P = 0.38). The combination of the two techniques reached the highest csPCa detection (37%).                                                                                                                                    | Rouvière et al (34) |
| Biopsy-naive             | 2019 | MRI pathway (MRI-TBx alone in men with positive mpMRI and no biopsy for men with negative mpMRI) | Paired cohort; prospective (626) | TRUS-Bx pathway (12-core TRUS-Bx for all patients) | The MRI pathway resulted in a similar detection of csPCa to the TRUS-Bx pathway (25.4% versus 23.3%, P = 0.17) and a significant reduction in the detection of insignificant PCa (14.1% versus 24.8%, P < 0.0001). MRI pathway would have avoided half of men receiving biopsy at the cost of missing csPCa in 4% of these patients. | van der Leest (35)  |
| Previous negative biopsy | 2015 | MRI-TBx                                                                                          | Paired cohort; prospective (108) | 24-core transperineal-Bx                           | Use of MRI-TBx did not result in any csPCa detected by 24-core transperineal-Bx being missed.                                                                                                                                                                                                                                        | Radtke et al (63)   |
| Previous negative biopsy | 2017 | MRI-TBx                                                                                          | Paired cohort; prospective (206) | 10-core TRUS-Bx                                    | Detection of csPCa was similar using MRI-TBx than 10-core TRUS-Bx (34% versus 39%, P = 0.155). MRI-TBx detected more clinically significant disease than 10-core TRUS-Bx                                                                                                                                                             | Boesen et al (64)   |

*Previous  
negative  
biopsy*

|      |             |                          |                          |                                                                                                                                                                                                                           |                  |
|------|-------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|      |             |                          |                          | (26% versus 17%, P = 0.001).                                                                                                                                                                                              |                  |
| 2015 | In-bore TBx | Matched cohort RCT (267) | Fusion MRI-TBx + TRUS-Bx | Detection of csPCa was similar in the test and comparator arm (29 versus 32%, P = 0.7). Within the comparator arm, fusion MRI-TBx detected a significantly higher number of csPCa compared with TRUS-Bx (26% versus 15%). | Arson et al (65) |

## 2.06 Περιορισμοί στη χρήση της mpMRI

Περιορισμοί στη χρήση της μαγνητικής αποτελούν η ποικίλη ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ακόμη και με την χρήση βαθμονομημένων συστημάτων (PI-RADS) (66).

Σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη θετική προγνωστική αξία της mpMRI αποτελούν καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν κακοήθεια όπως η χρόνια φλεγμονή, αιμορραγία, οζώδης υπερπλασία, αποστήματα (11).

Υπάρχει επίσης καμπύλη εκμάθησης ως προς την χρήση της μαγνητικής για την αξιολόγηση του καρκίνου καθώς και για σκοπούς στοχευμένης βιοψίας, η οποία κυμαίνεται περίπου στη διενέργεια 100 περιστατικών (67). Άλλη μελέτη έδειξε ότι μέσα σε 2 χρόνια το ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου του προστάτη αυξήθηκε από το 27% σε 63%, δίνοντας έμφαση στη σωστή εκπαίδευση(68).

### **3.01 Στόχοι της μελέτης**

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η πρόωπη ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς που έχουν κλινική και εργαστηριακή ένδειξη, συμπεριλαμβανομένης θετικής δακτυλικής εξέτασης και αυξημένου PSA με τη συνδυασμένη χρήση διαθέσιμων σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων, η εφαρμογή της fusion guided βιοψίας μέσω διορθικού υπερήχου υπό κατεύθυνση σε πραγματικό χρόνο με βάση την πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία και εφαρμογή του κατάλληλου λογισμικού, συγκριτική μελέτη της αποτελεσματικότητας των νεότερων απεικονιστικών μεθόδων προ βιοψίας, στατιστική και κλινική συσχέτιση των απεικονιστικών μεθόδων με τα αποτελέσματα της βιοψίας καθώς και με επιμέρους δείκτες.

### **3.02 Σημασία της μελέτης στο πλαίσιο της Ελλάδας**

Η ανωτέρω μελέτη θα διεξαχθεί στον πληθυσμό της ευρύτερης περιοχής της Θεσσαλίας μέσω συνεργασίας του Εργαστηρίου Ακτινολογίας και της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ως η πρώτη ολοκληρωμένη προσέγγιση για τον καρκίνο του προστάτη με τη χρήση προηγμένων απεικονιστικών μεθόδων, εξελεγμένων λογισμικών και λήψη υλικού βιοψίας από ασθενείς με παθολογία του προστατικού αδένα μέσω καινούριων μεθόδων βιοψίας, για την ανίχνευση της βέλτιστης τεχνικής στον πληθυσμό της Θεσσαλίας για τη διάγνωση του κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





#### **4. Απεικονιστική προσέγγιση καρκίνου προστάτη με παρουσίαση κοινών και ασυνήθων περιστατικών.**

##### **4.01. Εισαγωγή**

Ο καρκίνος του προστάτη θεωρείται από τους πιο σημαντικούς καρκίνους στους άνδρες στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Περίπου 450.000 Ευρωπαίοι άνδρες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του προστάτη κάθε χρόνο και 107.000 Ευρωπαίοι άνδρες πεθαίνουν από καρκίνο του προστάτη. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι έχει ξεπεράσει τον καρκίνο του παχέος εντέρου(80), και η θνησιμότητα του είναι υψηλότερη από τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες.

Ωστόσο, και οι δύο καρκίνοι έχουν παρουσιάσει συνολική πτώση στα ποσοστά θνησιμότητας τους τις τελευταίες δεκαετίες (81). Επιδημιολογικά στοιχεία από την Ελλάδα ειδικότερα, αναφέρουν αύξηση 17,1% (6217) στα νέα κρούσματα για το 2020, που αποτελούν το 13,2% όλων των καρκίνων με ποσοστό θνησιμότητας 8,7-12 ανά 100.000 άντρες. Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο, ότι το κύριο πρόβλημα με τον καρκίνο του προστάτη είναι υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία σε μη κλινικά σημαντικά αδενοκαρκινώματα, χωρίς κανένα όφελος για τον ασθενή.

Αν και η απεικόνιση του προστάτη μπορεί να γίνει με ποικίλες μεθόδους, η πολυπαραμετρική μαγνητική απεικόνιση έχει αποδειχθεί ότι είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος για τοπική ανίχνευση και σταδιοποίηση της παθολογίας του προστάτη. Επομένως, η mpMRI πραγματοποιείται πριν από τη βιοψία προστάτη, με υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία έως και 95% για τον αποκλεισμό του καρκίνου του προστάτη(40). Ωστόσο, πολλές εξετάσεις με ψευδή θετικά αποτελέσματα εξακολουθούν να υποβάλλουν σε περιττές βιοψίες τους εξεταζομένους.

Η απεικόνιση με διάχυση (DWI) και ποσοτικές μετρήσεις με τους χάρτες φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC) είναι απαραίτητα στοιχεία της mpMRI για τον προσδιορισμό των υποπτων εστιών απεικόνισης του καρκίνου του προστάτη. Επιθετικές βλάβες με περιορισμό διάχυσης και χαμηλές τιμές ADC αντιστοιχούν σε κυτταροβριθείς βλάβες με υψηλότερη ιστολογική βαθμολογία Gleason (GS).

Η μέθοδος διάχυσης βασίζεται στην τυχαία κίνηση των μορίων του νερού (κίνηση Brownian) σε βιολογικούς ιστούς και εξαρτάται από την περιορισμένη κίνηση που προκαλείται από την κυτταροβρίθεια ή ίνωση. Η ποσοτικοποίηση αυτού του περιορισμού της ελεύθερης διάχυσης είναι μετρούμενο με τον συντελεστή φαινομενικής διάχυσης (ADC), υποβοηθώντας την ταξινόμηση ύποπτων βλαβών (82).

Στόχος αυτού του εικονογραφικού δοκιμίου είναι η ανασκόπηση τυπικών ευρημάτων απεικόνισης mpMRI προστάτη και βιοψίας σύντηξης, μαζί με ενδιαφέρον ευρήματα που προέκυψαν από την εμπειρία του ιδρύματός μας.

#### 4.02. Πρωτόκολλο απεικόνισης και ιστολογική σταδιοποίηση

Το πρωτόκολλο απεικόνισης του εργαστηρίου πραγματοποιείται με βάσει τις διεθνείς συστάσεις του PI-RADS v2.1 που δημοσιεύτηκε από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας (ACR), την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ουρογεννητικής Ακτινολογίας (ESUR) και AdMeTech Foundation. Εκτελείται σε μαγνητικό πεδίο 3T με σπείρα σώματος 16 καναλιών. Οι ακολουθίες παλμών περιλαμβάνουν τόσο μεγάλο όσο και μικρό πεδίο απεικόνισης με εγκάρσια, οβελιαία, στεφανιαία T2 εικόνες, τεχνική διάχυσης (b0, b500, 800, 1000 και 1600s/mm<sup>2</sup>), ADC χάρτες και εγκάρσια DCE με βαρύτητα T1 (11). Ενδοορθικά πηνία και αντισπασμωδικά δεν χρησιμοποιούνται συνήθως και δεν παρουσιάζονται στα παραδείγματα που παρουσιάζονται σε αυτό το άρθρο.

Τα καρκινικά κύτταρα από τον προστάτη εμπίπτουν σε 5 διαφορετικά μοτίβα καθώς αλλάζουν από το κανονικά αδενικά κύτταρα σε καρκινικά κύτταρα. Η ταξινόμηση των κυττάρων διαφοροποιείται από φυσιολογική σε υψηλόβαθμη, επομένως όσο υψηλότερος είναι ο βαθμός τόσο πιο επιθετική η διάγνωση παθολογίας. Η τυπική ιστολογική εικόνα για τον καρκίνο του προστάτη πραγματοποιείται με το ακόλουθο πρότυπο: το δείγμα βιοψίας θα αντιστοιχιστεί σε έναν βαθμό Gleason, σε κυρίαρχο μοτίβο και δεύτερο βαθμό Gleason στο δεύτερο πιο επικρατέστερο πρότυπο. Για παράδειγμα: 3 + 4. Οι δύο βαθμοί στη συνέχεια θα προστεθούν μαζί για να προσδιοριστεί το τελικό Gleason σκορ, δηλαδή 7 (3+4). Με βάση την παθολογία, οι βαθμολογίες Gleason κυμαίνονται από 2 έως 10. Ωστόσο, ο μη κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη έχει βαθμολογία 6 και ο κλινικά σημαντικός καρκίνος έχει βαθμολογία μεταξύ 7 και 10. Συνοπτικά, βαθμολογία Gleason 6 είναι χαμηλός βαθμός, το 7 είναι ενδιάμεσος βαθμός και βαθμολογία από 8 έως 10 είναι καρκίνος του προστάτη υψηλού βαθμού.

#### 4.03 Φυσιολογικά ευρήματα – ανατομία

Ο αδένας του προστάτη αναφέρεται συνήθως ως κάστανο, λόγω του κωνικού σχήματος του. Αποτελείται από τη βάση (ακριβώς κάτω από την ουροδόχο κύστη), τη μέση και την κορυφή. Υπάρχουν τέσσερις διακριτές ιστολογικές ζώνες που μπορούν να εντοπιστούν στην mpMRI του φυσιολογικού προστάτη. Η περιφερική ζώνη (PZ), η ζώνη μετάβασης (TZ), η κεντρική ζώνη (CZ) καθώς και το πρόσθιο ινομυώδες στρώμα (AFM). Ο αδενικός ιστός υπάρχει κυρίως στην περιφερική ζώνη, επομένως το 75% του καρκίνου του προστάτη προέρχεται από εδώ και μόνο το 25% στις άλλες ζώνες (Εικ. 1).

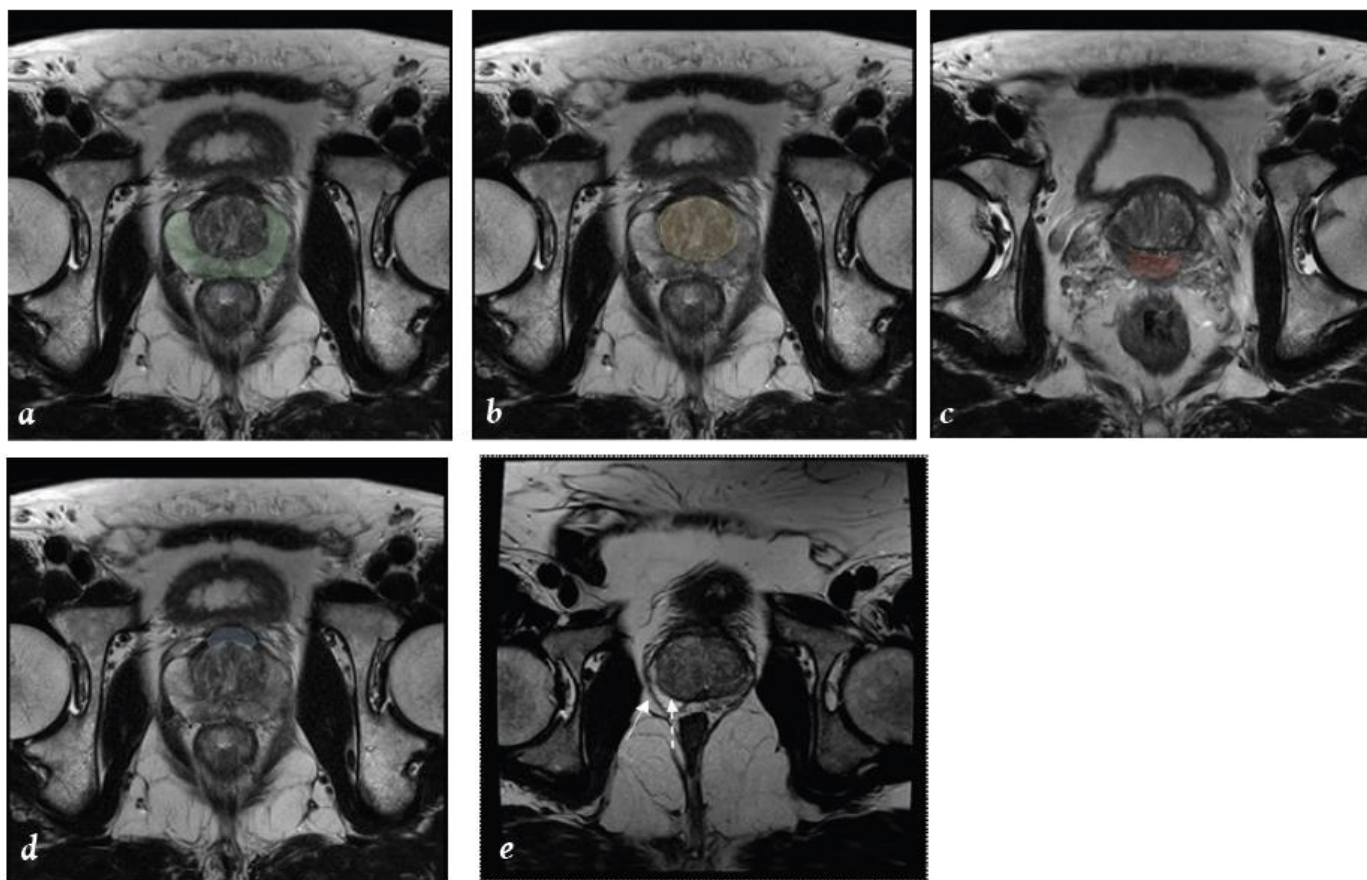


FIGURE 1 (a-e)

a) Peripheral Zone: 75% of cancers

b) Transition Zone: 20% of cancers

c) Central Zone: 5% of cancers

d) Anterior Fibromuscular stroma: can be secondarily infiltrated

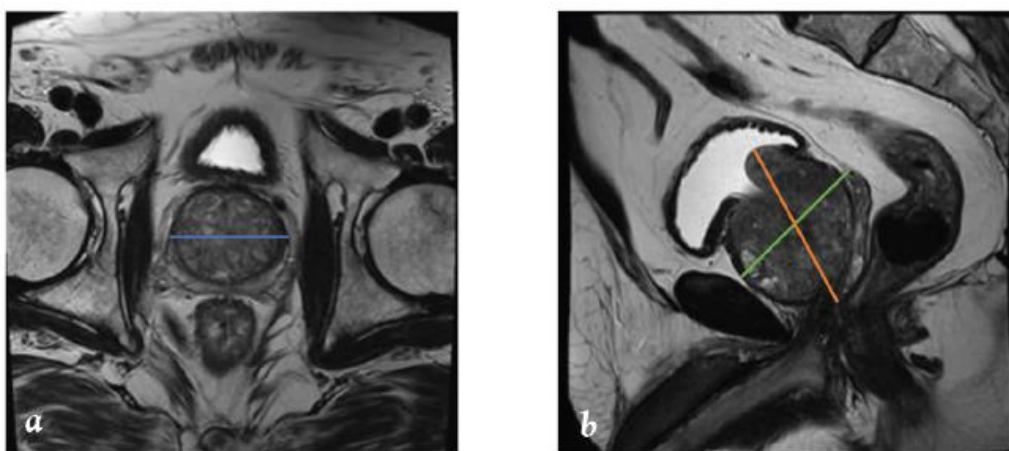
e) Delineation of prostate gland by a thin line of fibrous tissue is shown as low T2 signal (arrow). A thin, low-intensity rim separates the peripheral zone from the transition zone, which is compressed prostate tissue (dotted arrow)

Καθώς αυξάνεται η ηλικία, εμφανίζεται καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (BPH) και η μεταβατική ζώνη διογκώνεται, προκαλώντας συμπίεση της κεντρικής και περιφερικής ζώνης (11), με κλινικά συμπτώματα και μερικές φορές σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ανδρών (Πίνακας 1).

| <b>Table 1. Clinical sequelae of BPH [7]</b>         |
|------------------------------------------------------|
| Increased frequency of urination at night (nocturia) |
| Urgent need to urinate                               |
| Difficulty starting urination                        |
| Weak stream – dribbling at the end of urination      |
| UTI infections                                       |
| Haematuria                                           |

Ο αδένας του προστάτη περιβάλλεται από ένα λεπτό στρώμα ινώδους ιστού που αναγνωρίζεται ως χαμηλό σήμα στις εικόνες T2 και είναι σημαντικό για την αξιολόγηση της εξωπροστατικής επέκτασης του καρκίνου.

Ο υπολογισμός του όγκου του προστάτη βασίζεται στον ελλειψοειδή τύπο. Ο ελλειψοειδής τύπος λαμβάνεται πολλαπλασιάζοντας τις τιμές ύψους (πρόσθιο-οπίσθιο), πλάτους (μέσο-πλευρικό) και μήκους (κρανιο-ουραίο) του προστάτη κατά 0,52 ( $W \times H \times L \times 0,52$ ). Είναι μια αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση του όγκου του προστάτη, με εξαιρετική συμφωνία μεταξύ παρατηρητών (83). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην ακριβή μέτρηση του όγκου με μαγνητική τομογραφία ώστε να συσχετίζεται με το επίπεδο PSA και τον υπολογισμό της πυκνότητας PSA (όγκος PSA/προστάτη). Με βάση το PIRADS v2.1 θα πρέπει να λαμβάνονται μετρήσεις όπως φαίνεται στις ακόλουθες εικόνες (**Σχήμα 1, Σχήμα 2**) [5].



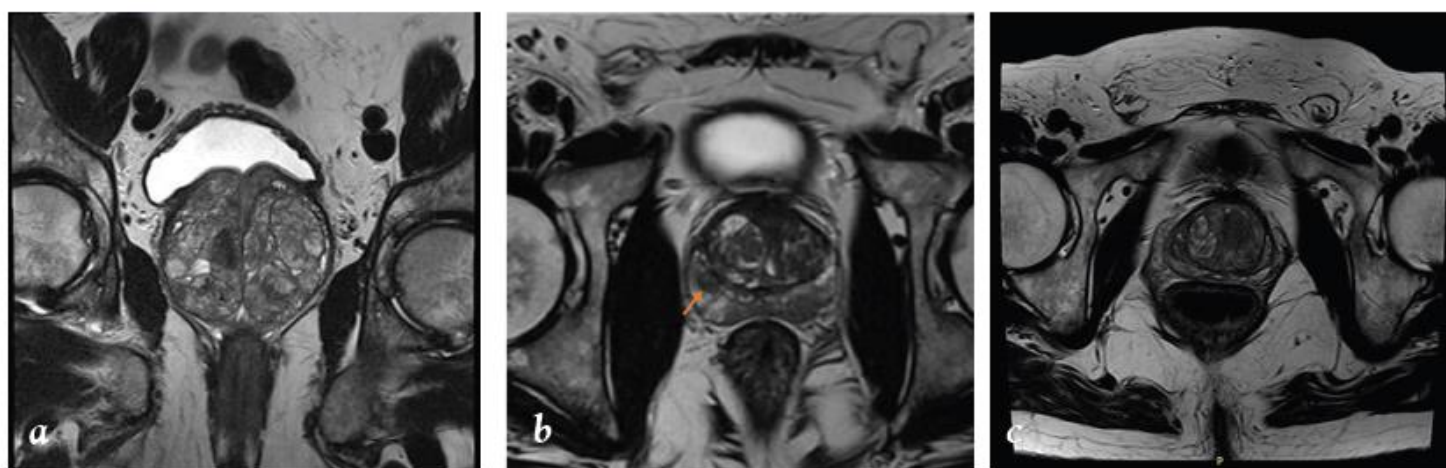
**FIGURE 2 (a,b)**

*a) T2W mid axial image with maximum transverse diameter*

*b) T2W mid sagittal image with maximum anterior - posterior and craniocaudal diameter*

#### 4.04 Καλοήθης υπερπλασία προστάτη

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη βρίσκεται στη μεταβατική ζώνη λόγω απόκρισης στα επίπεδα τεστοστερόνης. Είναι ένας συνδυασμός στρωματικής και αδενικής υπερπλασίας και μπορεί να απεικονισθούν ως περιοχές που μοιάζουν με ζώνες ή / και «εγκλωβισμένα στρογγυλά οζίδια με περιγεγραμμένα ή ενθλακωμένα περιθώρια». Μπορούν να έχουν ποικίλο σήμα σε εικόνες T2 και μπορούν εύκολα να διακριθούν από την ένταση και τα όρια του σήματος τους. Κάποια περιστατικά BPH μπορεί να είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθή μετά τη σκιαγραφική ενίσχυση και με ποικίλες εντάσεις σήματος στο DWI. Τα πυκνά οζίδια μπορούν να δείξουν περιορισμό της διάχυσης, εύρημα το οποίο δεν θεωρείται πάντα κακοήθεια (Εικ. 3).



**FIGURE 3 (a,b,c)**

*a) Most common findings of the transitional zone are encapsulated stromal nodules*

*b) Ectopic nodule in the peripheral zone (arrow).*

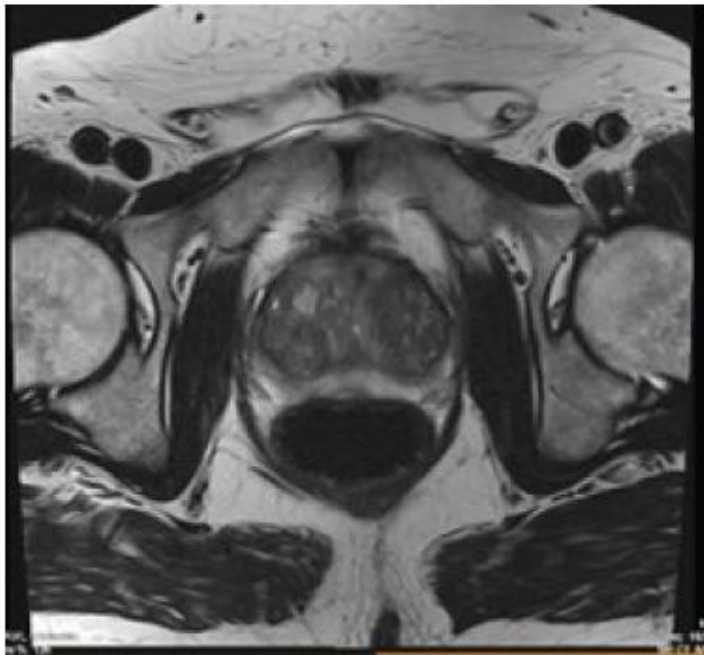
*c) Organized chaos – multiple benign nodules*

Μερικοί όζοι μπορούν να περιέχονται μέσα σε άλλους όζους (οζίδιο σε οζίδιο). Τυπική εμφάνιση της ζώνης TZ αυτού που ονομάζεται «οργανωμένο χάος» με πολλά στρωματικά και αδενικά οζίδια, μερικά από τα οποία περιέχονται σε μεγαλύτερα οζίδια (βέλος). Ωστόσο, δεν υπάρχουν όλα τα οζίδια στην TZ ζώνη. Μερικά οζίδια μπορεί να είναι έκτοπα και μπορεί να βρεθούν στην περιφερική ζώνη. Αυτή η οντότητα δεν πρέπει να συγχέεται με τον καρκίνο του προστάτη (84).



#### 4.05 Αιμορραγία

Οι βλάβες χαμηλού σήματος στις εικόνες T2 μπορεί να αντιστοιχούν σε προϊόντα αίματος. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ερμηνεία της μαγνητικής τομογραφίας προστάτη για σταδιοποίηση και διάγνωση. Η παρουσία αιμοσιδιδίνης η οποία προκαλεί διαταραχή του σήματος MR. Επομένως, ένα διάστημα τουλάχιστον 4-6 εβδομάδων ή περισσότερο θα πρέπει να μεσολαβήσει μεταξύ βιοψίας και μαγνητικής τομογραφίας για να διαλυθούν τα αιμορραγικά στοιχεία (85). Αυτά τα ευρήματα μπορούν να εμφανιστούν ως εστιακές ή διάχυτες εστίες αυξημένου σε εικόνες T1W και ισοέντονο ή ακόμα και υποέντονο σήμα σε εικόνες T2W. Το χρόνιο αίμα μπορεί να εμφανιστεί υποέντονο τόσο στις εικόνες T1 όσο και στις εικόνες T2 (**Εικ.4**).



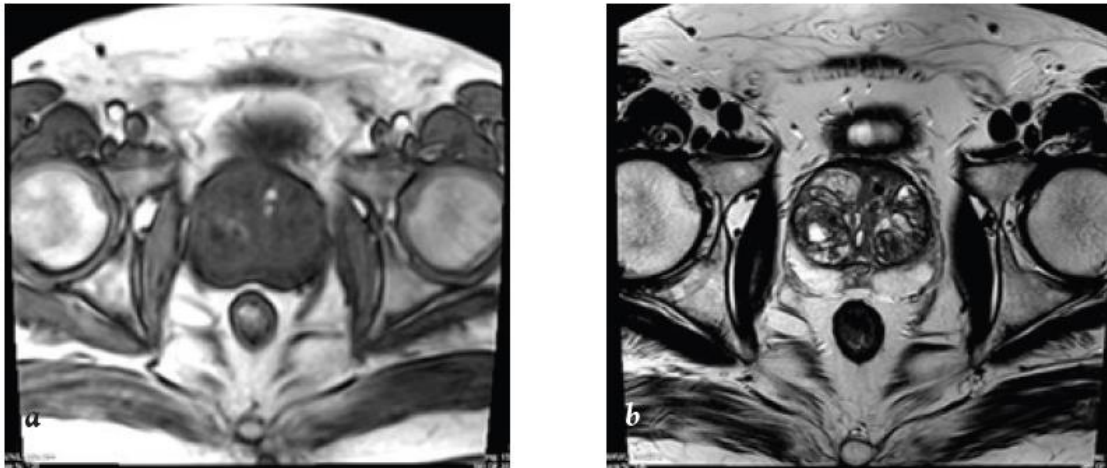
**FIGURE 4**

*Focal hyperintensity on T1 image representing post biopsy blood product.*



#### 4.06 Απλές κύστεις

Ένα άλλο κοινό εύρημα στον αδένα του προστάτη είναι διάφοροι τύποι κύστεων. Οι απλές κύστεις περιέχουν διαυγές υγρό και είναι συνήθως υπερέντονες σε εικόνες T2W και χαμηλού σήματος σε εικόνες T1 (**Εικ.5**). Οι επιπλεγμένες ή πρωτεϊνικές κύστεις μπορεί να έχουν διαφορετική ένταση σήματος σε εικόνες T1.



**FIGURE 5**

*Prostate gland with multiple cystic changes, typically returning low signal on T1-w (a) and high signal on T2-w images (b)*

#### 4.07 Φλεγμονή – προστατίτιδα

Η μεγαλύτερη πρόκληση για τον ακτινολόγο είναι να διαφοροποιήσει τη φλεγμονή του προστάτη από τον καρκίνο του προστάτη, με βάση τα χαρακτηριστικά απεικόνισης. Αναφέρεται ότι η προστατίτιδα μπορεί να εμφανιστεί με μειωμένο σήμα σε εικόνες T2W, να παρουσιάσει αυξημένη διάχυση και χαμηλές τιμές ADC και να παρουσιάσει πρόσληψη DCE, δημιουργώντας πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Πίνακας 2). Με βάση την ορολογία PI-RADS η φλεγμονή παρουσιάζεται με σφηνοειδής ή διάχυτη παρά εστιακή, στρογγυλή, ωοειδής ή ακανόνιστη (86).

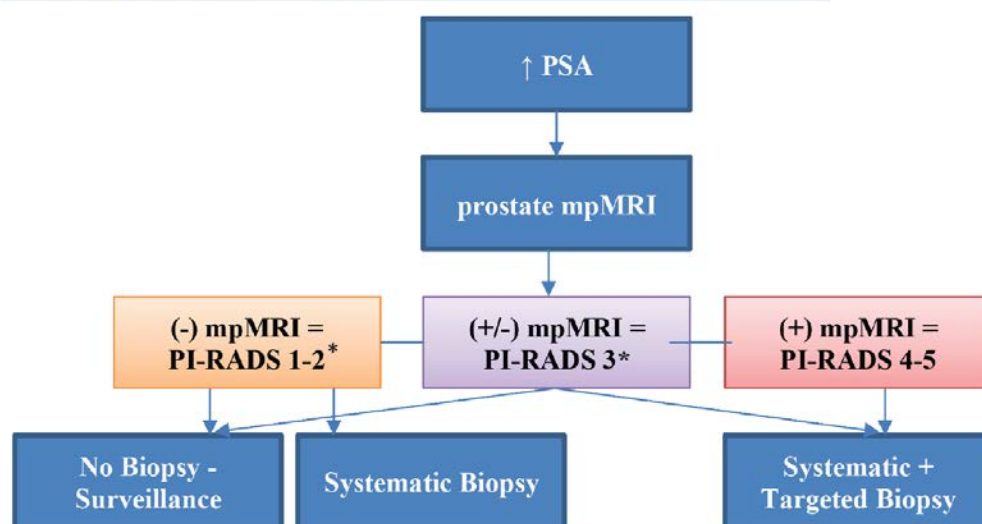
| Table 2. Imaging differentiation of Prostatitis and Prostate Cancer[9] |                          |                          |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                        | Prostatitis              | PCa                      |
| Morphology                                                             | Triangular- wedge shape  | Round                    |
| Contour                                                                | Sharp borders            | Ill defined              |
| DWI                                                                    | Normal /mild restriction | Higher restriction       |
| ADC                                                                    | Normal/ mild hypointense | Marked hypointense       |
| ADC Value                                                              | Intermediate low value   | Low value                |
| DCE                                                                    | Uptake of contrast media | Uptake of contrast media |

#### 4.08 Πρωτόκολλο βιοψίας εργαστηρίου

Υπάρχουν πολλές προτεινόμενες μέθοδοι στη βιβλιογραφία σχετικά με τη βιοψία μιας ύποπτης βλάβης του προστάτη. Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία ανέφερε στις προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες ότι θα πρέπει να πραγματοποιούνται τόσο στοχευμένες, καθοδηγούμενες από μαγνητική τομογραφία όσο και συστηματικές βιοψίες προστάτη (87). Ομοίως, η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία συνιστά προσωποποίηση της μεθόδου με βάση τον ασθενή (88). Οι κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Φροντίδας του Ηνωμένου Βασιλείου συνιστούν βιοψία μόνο της ύποπτης βλάβης. Η Συντονιστική Επιτροπή του PI-RADS v2 συνιστά βιοψία της εστίας και του περιβάλλοντος ιστού των βλαβών PI-RADS 4 και 5, αλλά προσθήκη συστηματικής βιοψίας κατά την αξιολόγηση των βλαβών PI-RADS 3 (17).

Το διαγνωστικό πρωτόκολλο που ακολουθεί το ακτινολογικό μας τμήμα, είναι σύμφωνο με τις τελευταίες συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας και στρωματοποίηση βάσει κινδύνου (Πίνακας 3). Σε περίπτωση αυξημένης τιμής PSA, οι άνδρες υποβάλλονται πάντα σε mpMRI προστάτη. Με βάση τα αποτελέσματα, π.χ. το PIRADS 1,2 δεν υποβάλλεται σε βιοψία, το PIRADS 4,5 υποβάλλεται τόσο σε συστηματικές όσο και σε στοχευμένες βιοψίες, ενώ PIRADS 3 συζητούνται και αξιολογούνται κλινικά εάν πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία ή να ερευνηθούν ενεργά. Επίσης, οι περιπτώσεις PIRADS 1,2 με υψηλό κίνδυνο και υψηλή υποψία PCa θα μπορούσαν να υποβληθούν σε συστηματικές βιοψίες (89,90)

Table 3. Diagram of proposed biopsy protocol



\*High/intermediate risk of PCa [14]

PSA density  $\geq 0.15$  ng/mL

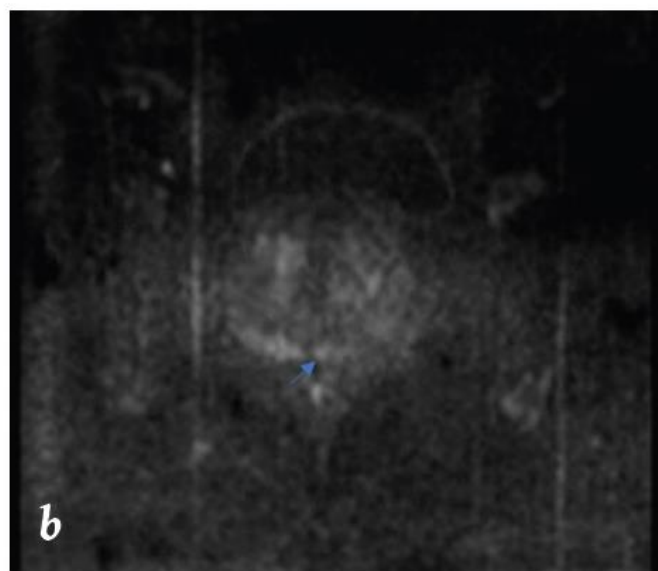
Abnormal DRE

Family history of csPCa

#### 4.09 Περιστατικά Ασθενών που υπεβλήθησαν σε βιοψία στο εργαστήριο

##### 4.09.01 Περιστατικό 1

Από τη σειρά βιοψιών μας, ένας ασθενής ηλικίας 57 ετών παραπέμφθηκε στο τμήμα μας λόγω αυξημένου PSA 9ng/ml, πυκνότητας PSA 0,07 και βαθμολογίας PIRADS 5 λόγω χαμηλής έντασης περιοχής στη δεξιά περιφερική ζώνη στη μεσότητα του αδένα, με περιορισμό διάχυσης και ενίσχυση DCE. Η διάμετρος της βλάβης αναφέρθηκε ως 1,7cm. Η βιοψία πραγματοποιήθηκε στο τμήμα μας με τη μέθοδο mpMRI – TRUS καθοδηγούμενη από σύντηξη. Τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογίας έδειξαν χρόνια φλεγμονή του προστάτη και απουσία καρκίνου. Προσεκτική επανεξέταση των απεικονιστικών χαρακτηριστικών επιβεβαίωσε ότι η ύποπτη βλάβη ήταν τριγωνική και ήταν συμβατή με φλεγμονώδη βλάβη (Εικ.6).

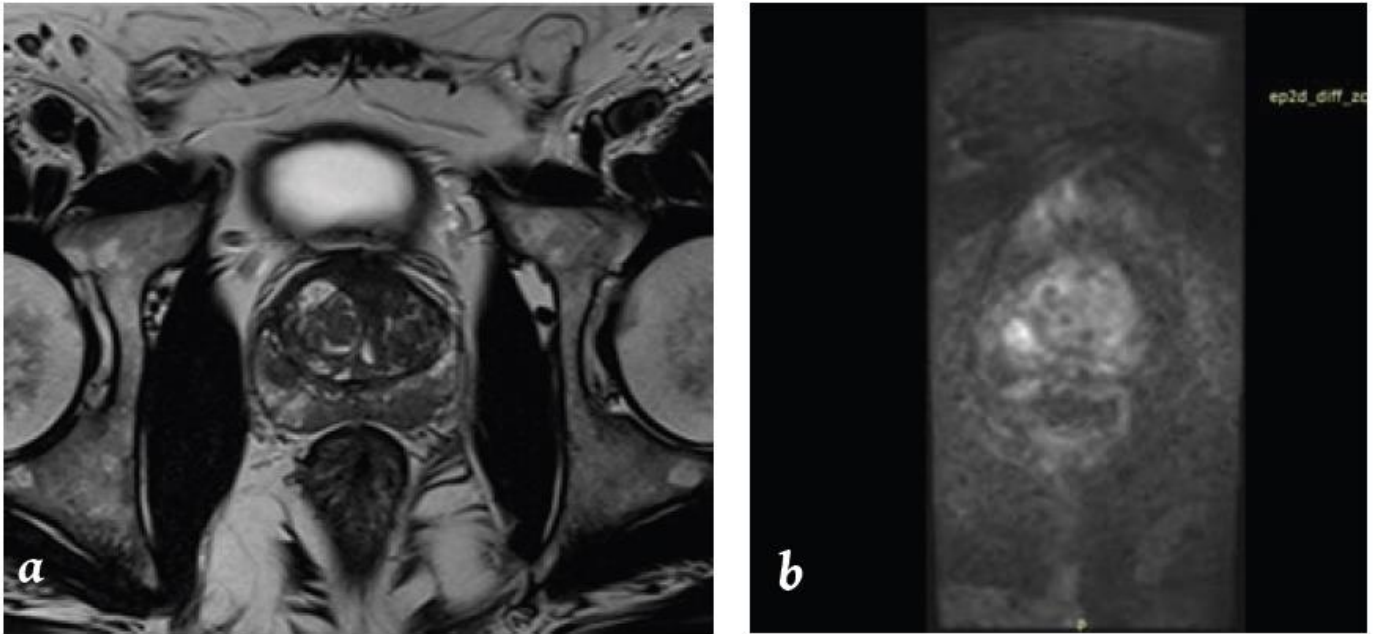


**FIGURE 6**

a) T2-w image shows a low intensity triangular lesion with b) mildly restricted diffusion in DWI. Fusion guided biopsy revealed an area of inflammation.

#### 4.09.02 Περιστατικό 2

Ασθενής ηλικίας 70 ετών, παραπέμφθηκε στο τμήμα μας λόγω αυξημένου PSA 9ng/ml, πυκνότητας PSA 0,10 και βαθμολογίας PI-RADS 5, λόγω χαμηλής έντασης περιοχής στη δεξιά περιφερική ζώνη στη μεσότητα του αδένα, με περιορισμό διάχυσης και ενίσχυση DCE περιφερικώς της βλάβης. Η διάμετρος της βλάβης ήταν 1,7 εκατοστά. Η βιοψία ακολουθήθηκε στο τμήμα μας με τη μέθοδο mpMRI – TRUS καθοδηγούμενη από σύντηξη. Τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογίας έδειξαν αποστήματος. Η περιφερική ενίσχυση είναι τυπικό απεικονιστικό εύρημα ενός αποστήματος (Εικ.7).



**FIGURE 7**

a) T2-w image shows a low intensity lesion with

b) highly restricted diffusion in DWI.  
Fusion guided biopsy revealed an abscess.

#### 4.09.03 Περιστατικό 3

Ασθενής ηλικίας 71 ετών παραπέμφθηκε στο τμήμα μας λόγω αυξημένου PSA 39ng/ml, πυκνότητας PSA 0,20 και βαθμολογίας PI-RADS 5 λόγω χαμηλής έντασης περιοχής στη δεξιά περιφερική ζώνη στη μεσότητα του αδένα, με περιορισμό διάχυσης και ενίσχυση DCE. Η διάμετρος της βλάβης ήταν 1,8 εκατοστά. Η βιοψία ακολούθηθηκε στο τμήμα μας με τη μέθοδο mpMRI – TRUS καθοδηγούμενη από σύντηξη. Τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογίας έδειξαν αδενοκαρκίνωμα του Gleason 7 (4+3) (Εικ. 8).

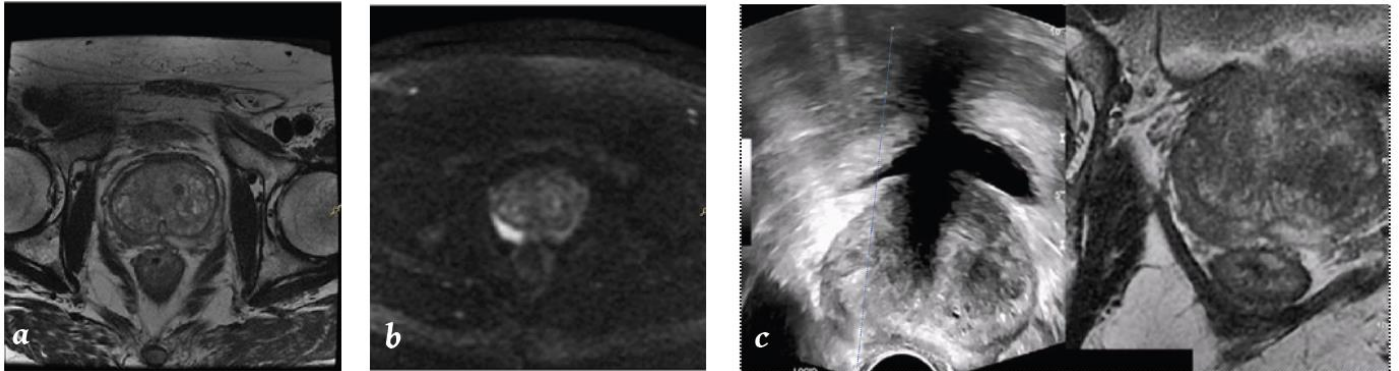


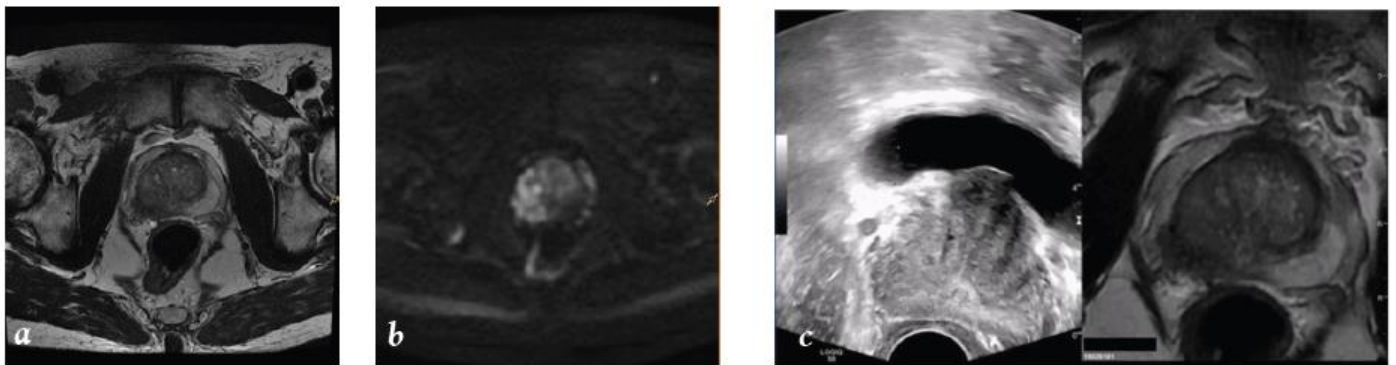
FIGURE 8a,b,c

- a) T2W image with low-intensity lesion, b) DWI with highly restricted diffusion,  
c) Fusion-guided biopsy revealed an area of adenocarcinoma Gleason 7 (4+3) Dotted blue line represents the track of the biopsy needle.



#### 4.09.04 Περιστατικό 4

Ασθενής ηλικίας 69 ετών παραπέμφθηκε στο τμήμα μας λόγω αυξημένου PSA 13,3ng/ml, πυκνότητας PSA 0,16 και βαθμολογίας PI-RADS 5 λόγω περιοχής χαμηλής έντασης στη δεξιά περιφερική ζώνη στο μέσο αδένα με χαρακτηριστικά εξωπροστατικής έκτασης. Υπάρχει σαφής περιορισμός διάχυσης, ενίσχυση DCE και η διάμετρος της βλάβης ήταν 1,7cm. Η βιοψία ακολουθήθηκε στο τμήμα μας με τη μέθοδο mpMRI – TRUS καθοδηγούμενη από σύντηξη. Τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογίας έδειξαν αδενοκαρκίνωμα του Gleason 8 (4+4) με εξωπροστατική επέκταση (**Εικ. 9**).



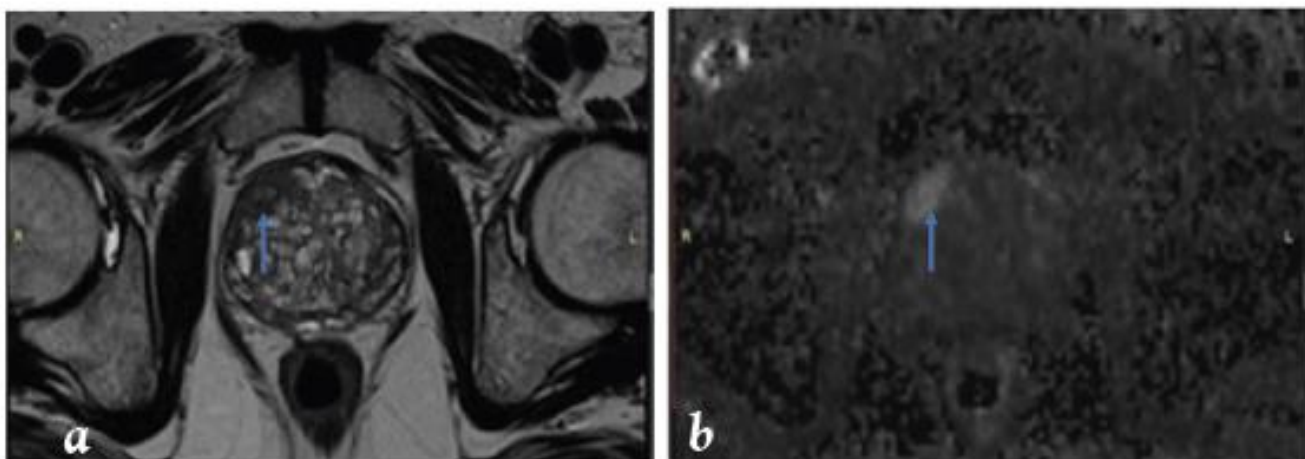
**FIGURE 9**

a) T2W image with low intensity lesion, b) DWI with highly restricted diffusion, c) Fusion guided biopsy revealed an area of adenocarcinoma Gleason 8 (4+4) with extraprostatic extension.

#### 4.09.05 Περιστατικό 5

Ασθενής ηλικίας 79 ετών παραπέμφθηκε στο τμήμα μας λόγω αυξημένου PSA 6,4ng/ml, πυκνότητας PSA 0,05 και βαθμολογίας PI-RADS 4 λόγω χαμηλής έντασης περιοχής στη δεξιά πρόσθια ζώνη TZ στη μεσότητα του αδένα. Υπάρχει περιορισμός διάχυσης, ενίσχυση DCE, η διάμετρος της βλάβης ήταν 1,2cm. Η βιοψία ακολουθήθηκε στο τμήμα μας με τη μέθοδο mpMRI – TRUS καθοδηγούμενη από σύντηξη.

Τα ιστοπαθολογικά αποτελέσματα έδειξαν υψηλού βαθμού προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HPIN) (Εικ. 10). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μια επαναληπτική βιοψία πραγματοποιήθηκε μετά από έξι μήνες λόγω αυξημένης ανησυχίας ότι υπάρχει κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη (csPCa). Η δεύτερη βιοψία επιβεβαίωσε επίσης μια βλάβη HPIN. Δεν περιέχουν αδενοκαρκινώματα όλες οι βλάβες που βαθμολογήθηκαν με βάση τα κριτήρια PI-RADS του >4. Με βάση πρόσφατες μετα-αναλύσεις η θετική προγνωστική αξία του PIRADS 3 είναι 12%, του PIRADS 4 είναι 48% και του PIRADS 5 είναι 72% (91), ενώ η αρνητική προγνωστική αξία της mpMRI είναι 95% (92). Σε απλή γλώσσα, αυτό σημαίνει ότι μια αρνητική mpMRI μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια csPCa, ενώ θα πρέπει να δίνεται προσοχή στις θετικές mpMRI λόγω ετερογένειας στην αναφορά και στα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται.



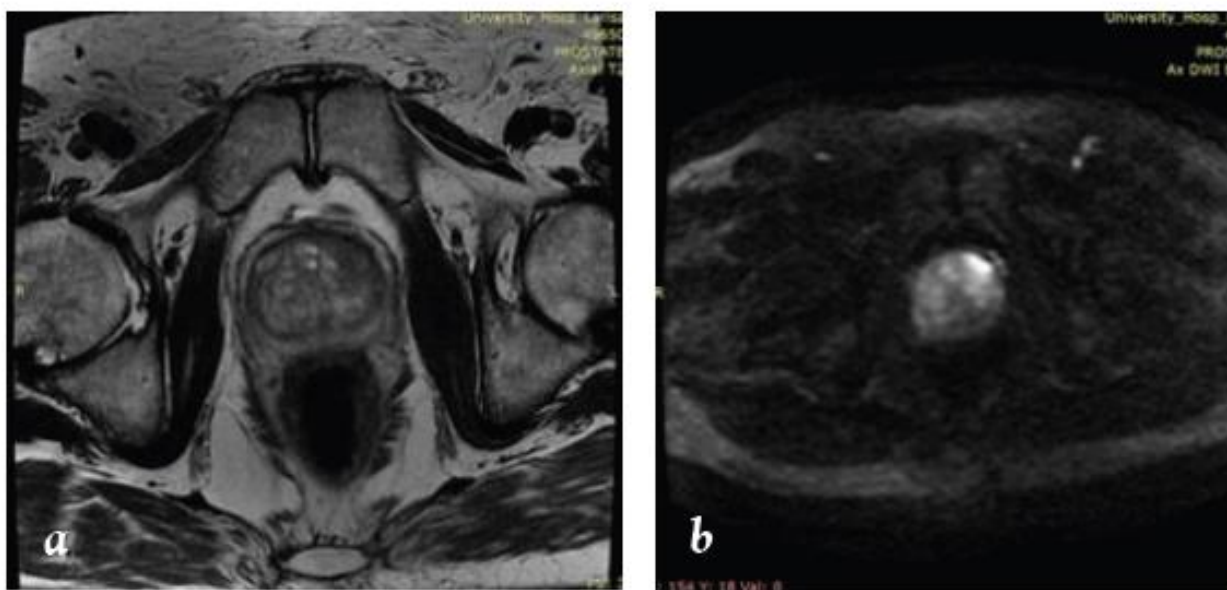
**FIGURE 10**

a) T2W image with low intensity lesion (arrow) b) DWI with highly restricted diffusion (arrow). Fusion guided biopsy revealed an area of high grade prostatic intraepithelial neoplasia.



#### 4.09.06 Περιστατικό 6

Ασθενής ηλικίας 70 ετών παραπέμφθηκε στο τμήμα μας λόγω αυξημένου PSA 6,4ng/ml, πυκνότητας PSA 0,16 και βαθμολογίας PI-RADS 4 λόγω χαμηλής έντασης περιοχής στην αριστερή πρόσθια ζώνη TZ στη μεσότητα του αδένα. Υπάρχει περιορισμός διάχυσης, ενίσχυση DCE και η διάμετρος της βλάβης ήταν 1cm. Η βιοψία παρακολουθήθηκε στο τμήμα μας με τη μέθοδο mpMRI – TRUS (**Εικ. 11**). Στην περίπτωση 6, η συστηματική βιοψία έχασε την πιο επιθετική περιοχή του αδενοκαρκινώματος, λόγω της δύσκολης πρόσθιας θέσης της βλάβης. Είναι πλέον αποδεκτό ότι οι στοχευμένες βιοψίες μπορούν να προσφέρουν περισσότερα στη διαγνωστική απόδοση για τον ασθενή, εντοπίζοντας τον «πυρήνα» της καρκινικής βλάβης. Στις συστηματικές βιοψίες, η βελόνα μπορεί να χάσει την περιοχή του καρκίνου ή ακόμη να ανιχνεύσει ένα μη κλινικά σημαντικό αδενοκαρκίνωμα (40). Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι συνολικά το 90% των csPCa βρίσκονται σε ακτίνα 10mm από την περιοχή ενδιαφέροντος, η οποία ονομάζεται περιοχή penumbra (93). Οι περιεστιακές βιοψίες φαίνεται ότι στο μέλλον μπορεί να αντικαταστήσουν τη συστηματική μέθοδο και να γίνουν τελικά το νέο πρότυπο μεθόδου σε συνδυασμό με στοχευμένες βιοψίες, για τη διενέργεια βιοψιών προστάτη.



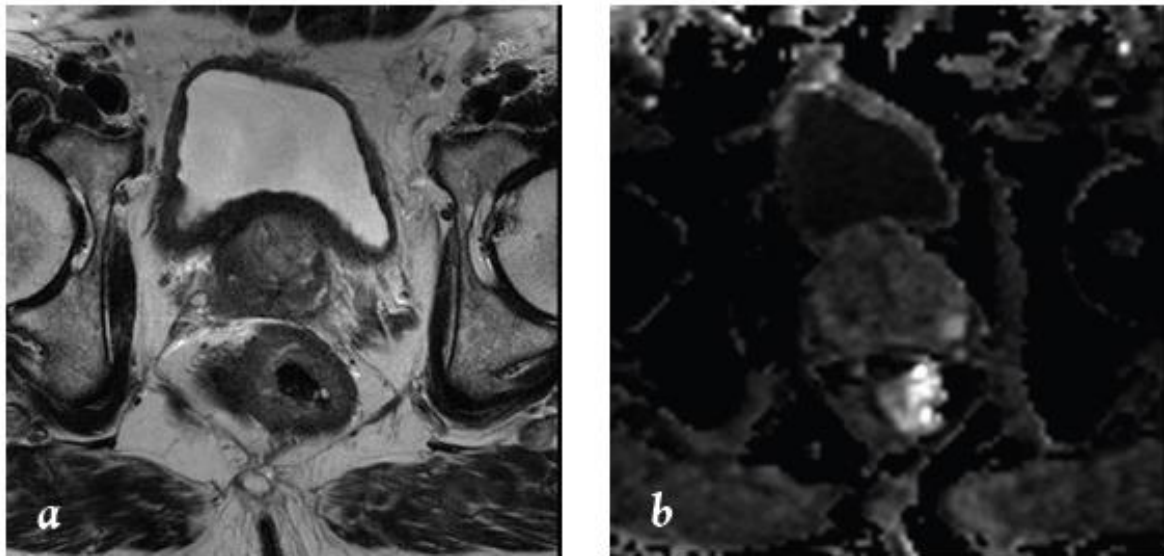
**FIGURE 11**

a) T2W with low intensity lesion, b) DWI with highly restricted diffusion, Targeted fusion guided biopsy revealed an area of adenocarcinoma Gleason 8 (4+4) whereas systematic biopsies showed Gleason 7 (3+4).

Τα κυριότερα προβλήματα που συναντήσαμε προσπαθώντας να εντοπίσουμε και να βιοψήσουμε βλάβες του προστάτη, οφείλονταν κυρίως στην καμπύλη μάθησης της διαδικασίας (78). Επίσης, περιορισμοί όπως προβλήματα στόχευσης / προβλήματα εγγραφής λογισμικού, απόκλιση της βελόνας, πρόσθιες βλάβες δυσπρόσιτες, μεγάλοι όγκοι προστάτη και ο αριθμός των πυρήνων βιοψίας ήταν επίσης περιοριστικοί παράγοντες. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι όλοι οι καρκίνοι του προστάτη ορατοί στη μαγνητική τομογραφία, ιδιαίτερα οι βλεννώδεις υπότυποι (75,76)

#### 4.09.07 Περιστατικό 7 – Τυχαία ευρήματα

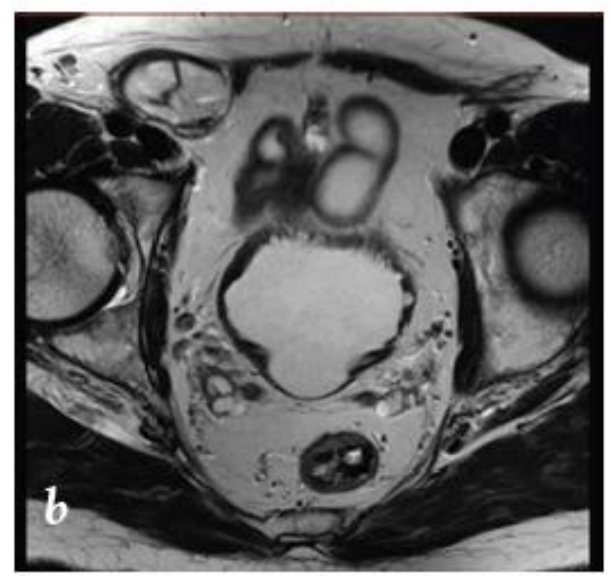
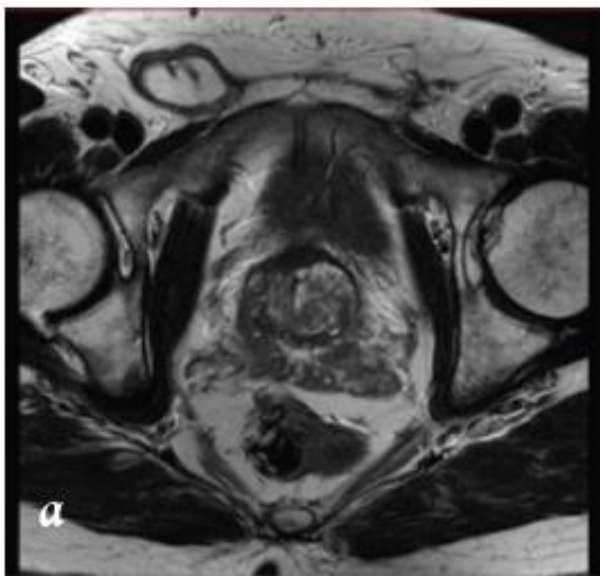
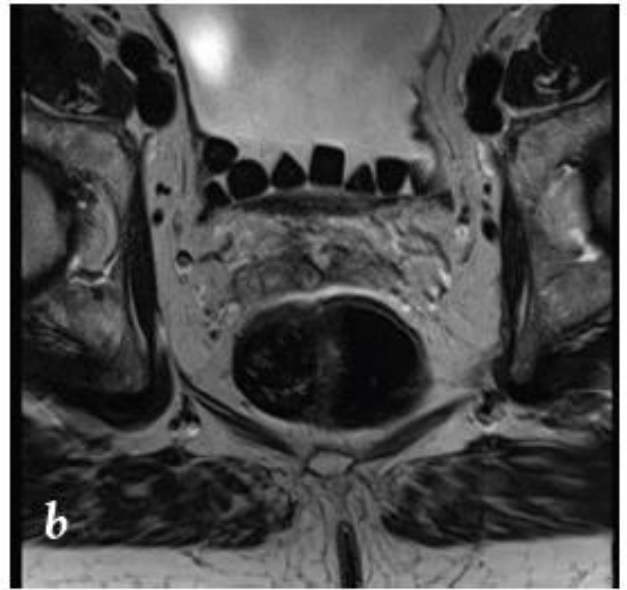
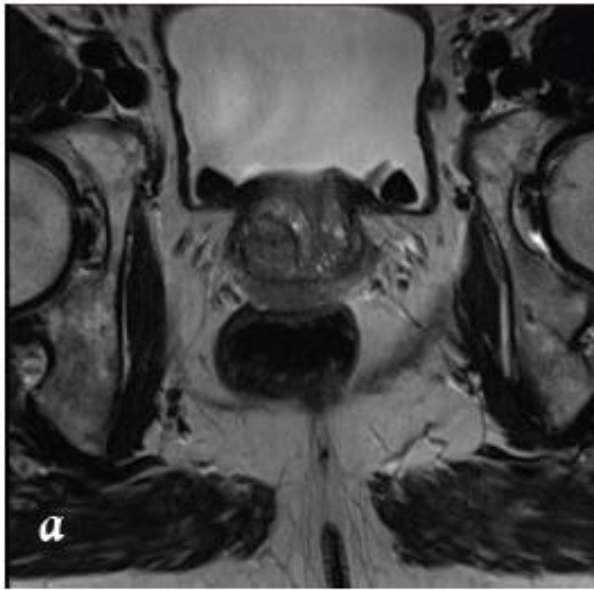
Ασθενής με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη, ηλικίας 69 ετών και τιμή PSA 5,9ng/ml και πυκνότητα PSA 0,15. Στην αριστερή περιφερική ζώνη στη μεσότητα του αδένα βρέθηκε μια βλάβη χαμηλής έντασης με περιορισμό της διάχυσης και χαμηλές τιμές ADC στο χάρτη ADC. Αυτό ήταν ένα αδενοκαρκίνωμα του Gleason 8 (4+4). Παρεμπιπτόντως, μια πολυποειδής μάζα βρέθηκε στο ορθό. Αυτά τα ευρήματα πρέπει πάντα να αναφέρονται (Σχήμα 12).



**FIGURE 12**

*a) T2W image, on the left peripheral zone in the midgland a low-intensity lesion was found with DWI image with restriction of diffusion. This was an adenocarcinoma of Gleason 8 (4+4). b) Incidentally a lobulated polypoid mass was found on the rectum.*

Άλλα τυχαία ευρήματα παρουσιάζονται στις περιπτώσεις 8,9,10,11 (Εικ. 13,14,15,16).

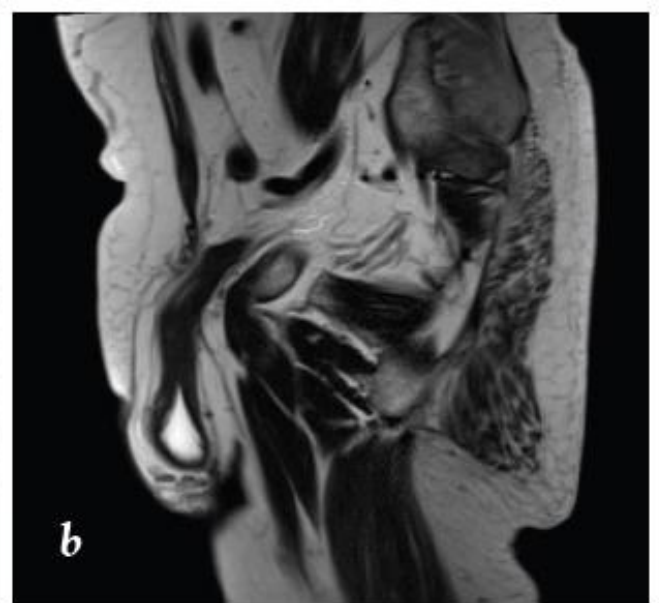
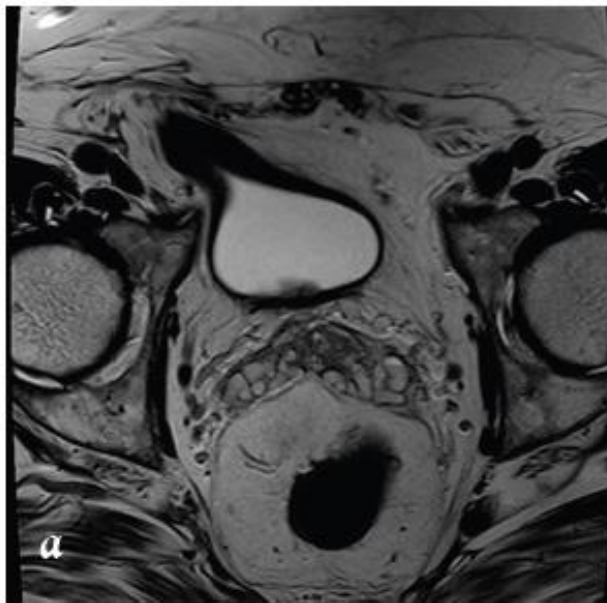
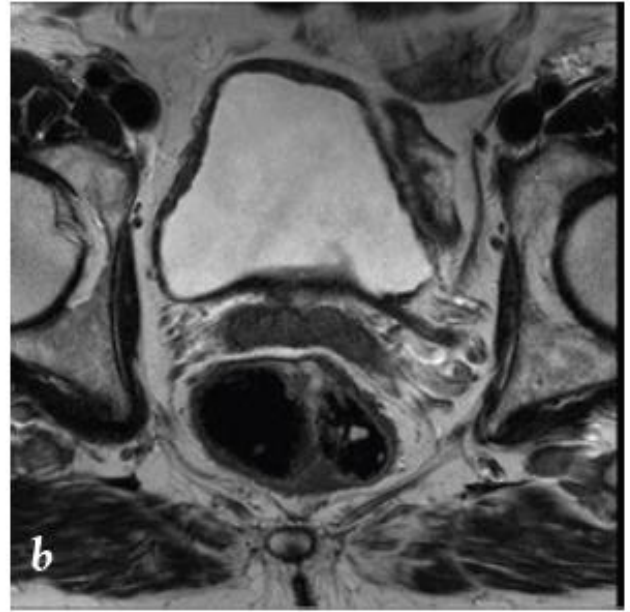
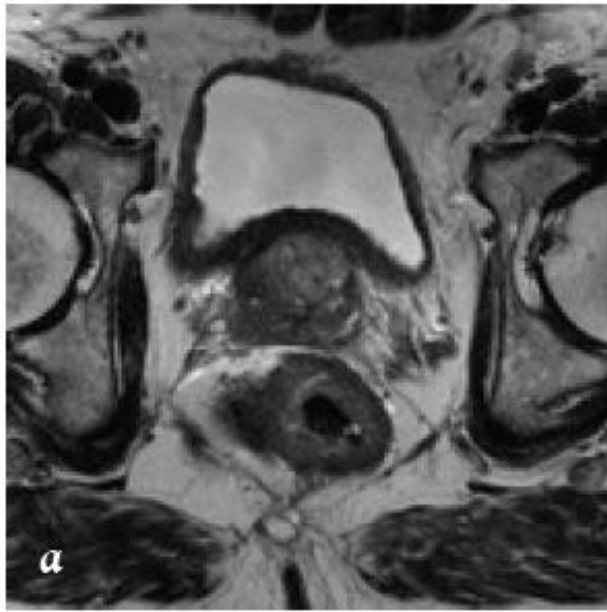


**FIGURE 13**

a) T2W images showing adenocarcinoma of Gleason 8(4+4) b) Incidental finding of urinary bladder stones.

**FIGURE 14**

a) hypertrophic anterior fibromuscular zone can be confused with a suspicious lesion. This is a normal finding. b) inguinal hernias, containing fat and intestines.



**FIGURE 15**

a) T2W axial images showing adenocarcinoma of Gleason 9 (4+5) on the right peripheral zone with EPE. b) There is also infiltration of the seminal vesicles, which are shown with diffuse low signal.

**FIGURE 16**

a) T2W axial and b) sagittal image from a prostate mpMRI with no suspicious findings of the prostate. b) a urinary bladder hernia was detected and reported.

#### 4.10 Συμπεράσματα

Ο θεμελιώδης στόχος της mpMRI προστάτη είναι η ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου με τυποποιημένο και επαναλαμβανόμενο τρόπο. Υπάρχουν πολλές πιθανές εφαρμογές που απαιτούν εκτεταμένη ανάπτυξη και αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων των δυναμικών ακολουθιών μέσων αντίθεσης και της τεχνητής νοημοσύνης. Είναι σημαντικό να ενισχύσουμε τα υπάρχοντα πρωτόκολλα μας χρησιμοποιώντας με ακρίβεια τα κριτήρια PI-RADS και τις ενημερωμένες κατευθυντήριες διαδικασίες βιοψίας, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη τις πιθανές προκλήσεις και περιορισμούς. Αυτή η ανασκόπηση παρέχει μια σταθερή βάση για μελλοντικές αναβαθμίσεις, βελτίωση των διαγνωστικών αποτελεσμάτων και τελικώς αύξηση της κλινικής αποδοχής και αποδοχής των ασθενών.



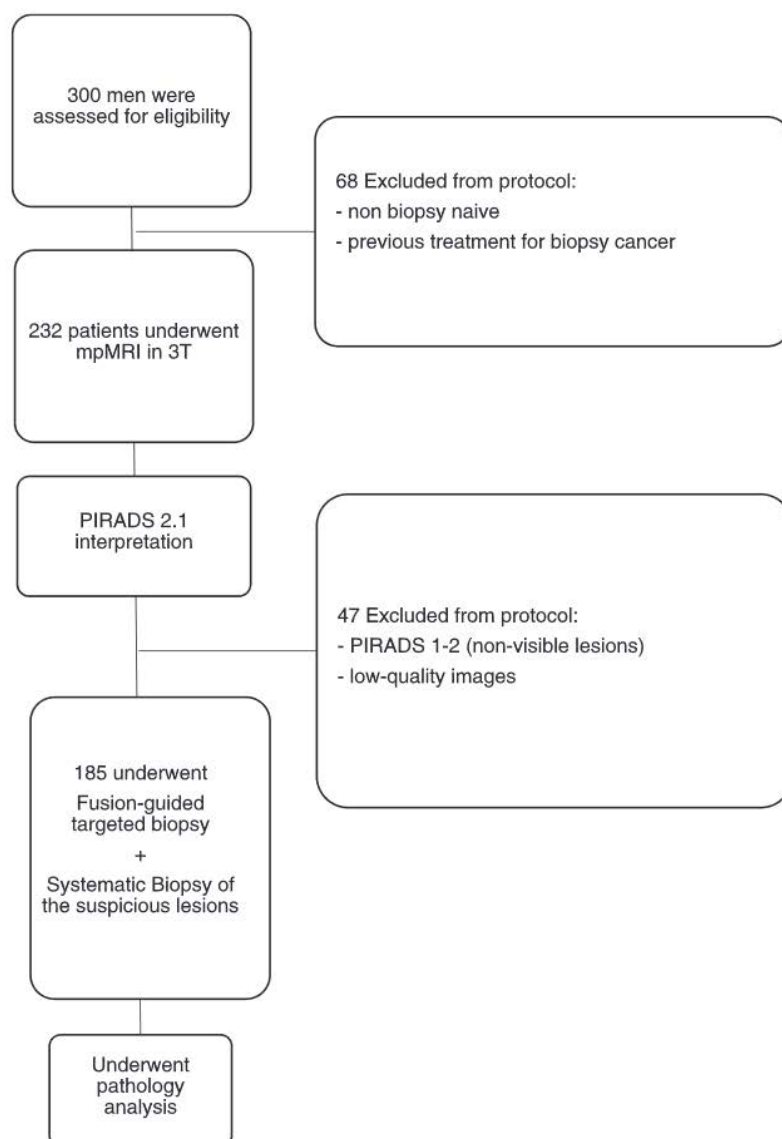


## 5. Μεθοδολογία

### 5.1 Σχεδιασμός μελέτης και υποψήφιοι

Πρόκειται για μια προοπτική μονοκεντρική μελέτη που διήρκεσε 2 χρόνια. Διακόσιοι τριάντα τέσσερις διαδοχικοί άρρενες ασθενείς με αυξημένες τιμές PSA και με ύποψια για καρκίνο του προστάτη βάσει είτε παθολογικής δακτυλικής εξέτασης είτε οικογενειακού ιστορικού εγγράφηκαν στην παρούσα προοπτική μελέτη. Το ηλικιακό εύρος των ασθενών ήταν μεταξύ 43 και 89 ετών. Τα επίπεδα του PSA κυμαίνονταν από 0,4 έως 50 ng/mL και οι όγκοι του προστάτη από 23 cc έως 255 cc. Ασθενείς με προηγούμενες βιοψίες προστάτη ή με προηγούμενη θεραπεία για καρκίνο του προστάτη αποκλείστηκαν από τη μελέτη (Εικόνα 1). Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Έρευνας Υγείας του συμμετέχοντος Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου (αρ. 4861-25/02/2021) καθώς και από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Πανεπιστημιακής Έρευνας Υγείας.

**FIGURE 1** The flowchart of patient enrollment.





## 5.2 Απεικονιστική μέθοδος

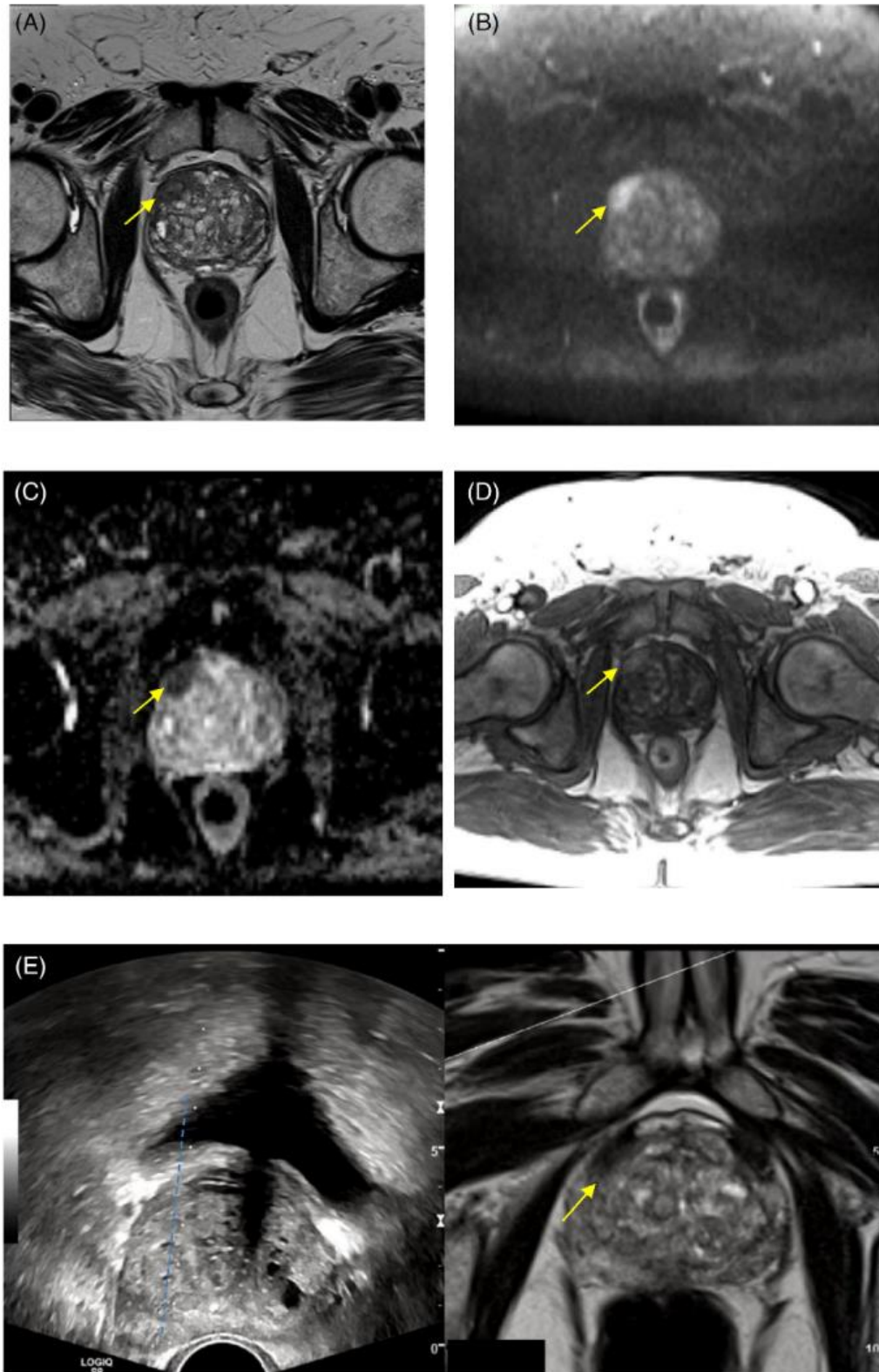
### 5.2.1 Μαγνητική απεικόνιση προστάτη

Όλοι οι ασθενείς που ήταν υποψήφιοι για βιοψία προστάτη παραπέμφθηκαν αρχικά για mpMRI του προστάτη. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε mpMRI σε μαγνητικό τομογράφο με μαγνητικό πεδίο 3Tesla (HDx, GE Healthcare) εντός 3 μηνών πριν από τη διαδικασία, με πηνίο κοιλίας. Το πρωτόκολλο ακολούθησε τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ουρογεννητικής Ακτινολογίας. Συγκεκριμένα, οι εικόνες περιλάμβαναν: εικόνες με στάθμιση T2 σε τρία επίπεδα, εικόνες DWI που χρησιμοποιούν πολλαπλές τιμές b (500, 800, 1000 και 1600 s/mm<sup>2</sup>), υπολογισμό χαρτών φαινομενικού συντελεστή διάχυσης και εικόνες βελτίωσης δυναμικής αντίθεσης. Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, χρησιμοποιήθηκε το σύστημα PI-RADS v2.1) ως η προτιμώμενη μέθοδος βαθμολόγησης των υπόπτων βλαβών του προστάτη. Δύο έμπειροι ακτινολόγοι με 15 και 14 χρόνια εμπειρίας στην απεικόνιση της κοιλίας ερμήνευσαν τις mpMRI. Οι ύποπτες βλάβες με ελάχιστο σκορ PI-RADS 3 επαναξιολογήθηκαν από τον παραπέμποντα ιατρό και τον ακτινολόγο.

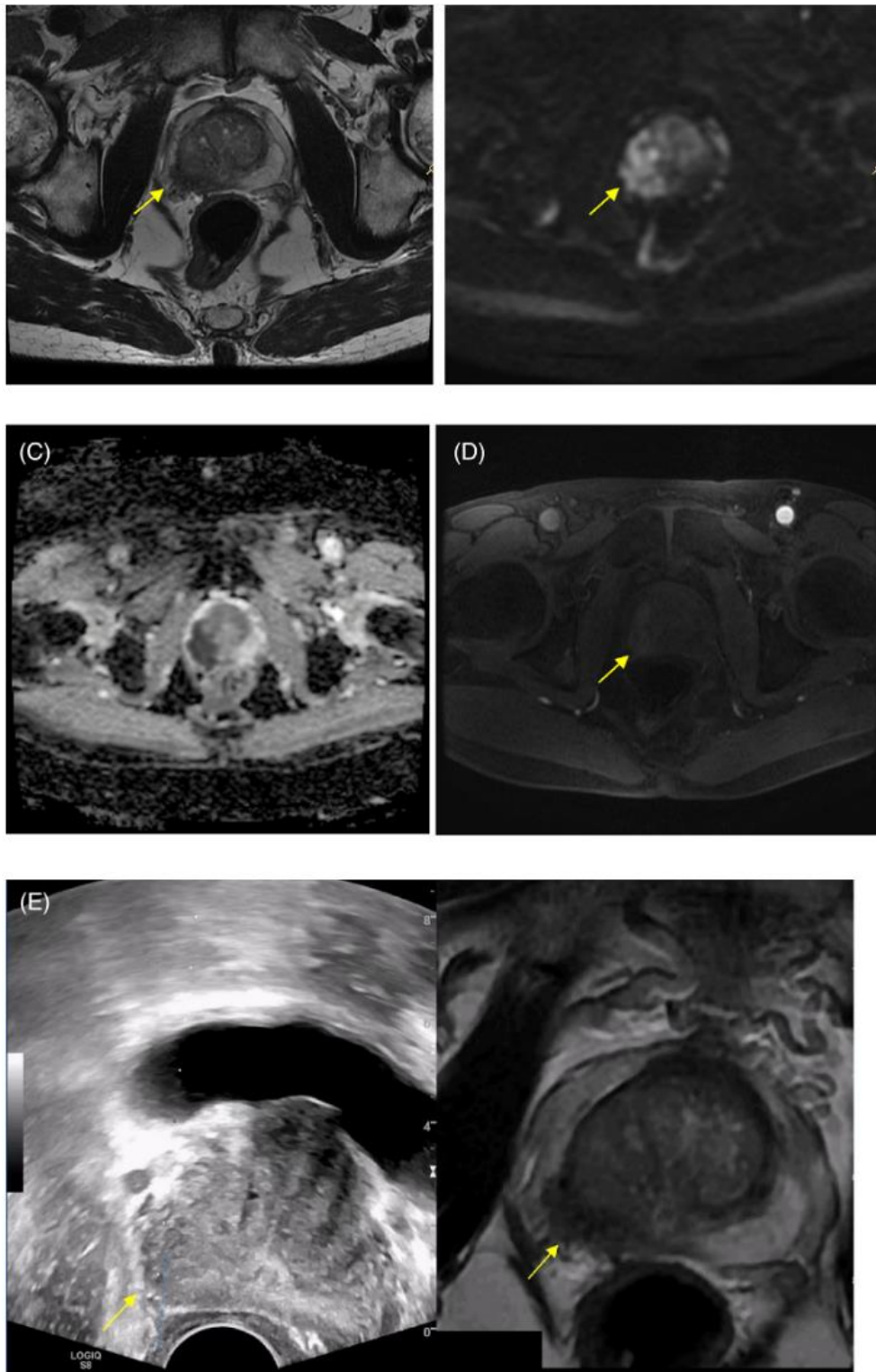
Σαράντα επτά ασθενείς με PIRADS 1 και 2 αποκλείστηκαν από το πρωτόκολλο. Επίσης, εξαιρέθηκαν ασθενείς με εικόνες χαμηλής ποιότητας λόγω τεχνικών προβλημάτων ή αδυναμίας συνεργασίας των ασθενών. Συνολικά 185 ασθενείς αποτέλεσαν την τελική ομάδα μελέτης. Οι ασθενείς παραπέμφθηκαν από τους ουρολόγους τους για βιοψία του προστάτη στο απεικονιστικό εργαστήριο με PI-RADS v2.1 κατηγορίας 3 ή μεγαλύτερη και με υψηλή υποψία για καρκίνο του προστάτη. Όλοι οι άνδρες υποβλήθηκαν σε κατευθυνόμενη με σύντηξη mpMRI-TRUS και συστηματική βιοψία του προστάτη. Ελήφθη ενημερωμένη συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

### 5.2.2 Fusion-guided mpMRI-TRUS biopsy

Όλες οι βιοψίες διεξήχθησαν από μια ομάδα τριών ιατρών με εμπειρία από 8 έως 11 χρόνια στη βιοψία προστάτη TRUS και 3 χρόνια στην κατευθυνόμενη με σύντηξη βιοψία. Πριν από τη βιοψία χρησιμοποιήθηκε αντιβιοτική προφύλαξη και τροποποιήθηκαν οι αντιπηκτικές θεραπείες. Οι εικόνες mpMRI φορτώθηκαν σε ένα σύγχρονο μηχάνημα υπερήχων πλήρως εξοπλισμένο με λογισμικό σύντηξης (GE LOGIQ™ S8). Μετά τη σύντηξη επιλεγμένων εικόνων mpMRI με εικόνες TRUS σε πραγματικό χρόνο, πραγματοποιήθηκε στοχευμένη βιοψία λαμβάνοντας τρία δείγματα από την ύποπτη βλάβη όπως υποδείκνυε η mpMRI. Μόνο μία επικρατούσα βλάβη εκχωρήθηκε για τη μέθοδο βιοψίας στόχευσης, η οποία είχε την υψηλότερη βαθμολογία PI-RADS και θεωρήθηκε η κυρίαρχη ύποπτη βλάβη. Τα παραδείγματα φαίνονται στα Σχήματα 2 και 3.



**FIGURE 2** (A) T2W image with low intensity lesion. (B) DWI image with a lesion of highly restricted diffusion. (C) ADC map with low values and (D) DCE sequence with early enhancement. (E) Fusion guided biopsy revealed an lesion of adenocarcinoma Gleason 8 (4 + 4). Dotted blue line represents the track of the biopsy needle.



**FIGURE 3** (A) T2W image with low intensity lesion. (B) DWI with highly restricted diffusion. (C) ADC map image with very low values and (D) DCE with early enhancement. (E) Fusion guided biopsy revealed an area of adenocarcinoma Gleason 9 (4 + 5) with extraprostatic extension. Dotted blue line represents the track of the biopsy needle.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε συστηματική βιοψία με τη λήψη 12 ιστοτεμαχιδίων. Όλα τα δείγματα αναλύθηκαν από το Παθολογικό Τμήμα του νοσοκομείου μας. Ο κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη (csPCa) ορίστηκε ως Gleason 7 (3 + 4) και άνω. Το ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου υπολογίστηκε από τον αριθμό των καρκίνων που ανιχνεύθηκαν ανεξάρτητα από τη μέθοδο βιοψίας που χρησιμοποιήθηκε από τον συνολικό αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βιοψία. Επίσης, το ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου υπολογίστηκε από τον αριθμό των καρκίνων που ανιχνεύθηκαν με κάθε μέθοδο βιοψίας (σύντηξη καθοδηγούμενη από mpMRI-TRUS στοχευμένη και συστηματική) από τον συνολικό αριθμό καρκίνων που ανιχνεύθηκαν.

### 5.2.3 Στατιστική ανάλυση

Από το 2014, προτάθηκε ένα αναθεωρημένο σύστημα από τη Διεθνή Εταιρεία Ουρολογικής Παθολογίας με απλούστερη ταξινόμηση του καρκίνου του προστάτη με πέντε βαθμούς (Πίνακας 1).

**TABLE 1** Pathologic classification scores.

| ISUP grade group | Gleason score     |
|------------------|-------------------|
| Grade Group 1    | Gleason <6        |
| Grade Group 2    | Gleason 7 (3 + 4) |
| Grade Group 3    | Gleason 7 (4 + 3) |
| Grade Group 4    | Gleason 8         |
| Grade Group 5    | Gleason 9–10      |

Στο ινστιτούτο μας, ο κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη ορίστηκε ως η ομάδα ISUP 2 και άνω. Χρησιμοποιήθηκε περιγραφική ανάλυση για την αξιολόγηση δημογραφικών, απεικονιστικών, εργαστηριακών και ιστοπαθολογικών δεδομένων. Τα ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου των δύο μεθόδων βιοψίας συγκρίθηκαν κατά ζεύγη χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό αμφίπλευρο τεστ McNemar. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε  $\alpha = 0,05$ , ενώ εφαρμόστηκε διόρθωση Bonferroni για την προσαρμογή του επιπέδου σημαντικότητας σε περίπτωση πολλαπλών συγκρίσεων. Ο συντελεστής Κάπα του Cohen υπολογίστηκε επιπλέον για να εκτιμηθεί ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ των δύο μεθόδων. Ο συντελεστής συσχέτισης κατάταξης tau του Kendall χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των κατηγοριών ISUP και των κατηγοριών PIRADS, καθώς και των κατηγοριών ISUP και των τιμών Πυκνότητας PSA. Η μη παραμετρική δοκιμή Mann-Whitney U ( $\alpha = 0,05$ ) επιλέχθηκε, σύμφωνα με τη δοκιμή Shapiro-Wilk για κανονικότητα ( $p < 0,001$ ), για να εκτιμηθούν οι διαφορές τιμών PSA density του CS-PCa. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε

ανάλυση ROC για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ικανότητας του PSA density. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το IBM SPSS Statistics έκδοση 28.

#### 5.2.4 Δήλωση ηθικής

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Έρευνας Υγείας του συμμετέχοντος Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου (Αρ.: 4861–25/02/2021) καθώς και από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Πανεπιστημιακής Έρευνας Υγείας.

### 6. Αποτελέσματα

#### 6.1 Fusion guided mpMRI-TRUS vs συστηματική βιοψία

Συνολικά 185 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 2.

**TABLE 2** Patients demographics.

| Characteristics of patients    | No                  |
|--------------------------------|---------------------|
| Patients (n)                   | 185                 |
| Age, [median (IQR)]            | 66 (43–89)          |
| Race                           | Caucasian           |
| PSA, ng/mL [median (IQR)]      | 6,4 (0,4-50 ng/mL)  |
| Prostate volume [median (IQR)] | 44,99 (23-255 cc)   |
| PSA density [median (IQR)]     | 0.103 (0,009–0.465) |
| PIRADS 3                       | 70 patients         |
| PIRADS 4                       | 81 patients         |
| PIRADS 5                       | 34 patients         |

Όλοι οι ασθενείς είχαν ορατές ύποπτες βλάβες στο mpMRI και υποβλήθηκαν τόσο σε συστηματική όσο και σε στοχευμένη βιοψία καθοδηγούμενη από σύντηξη. Τα ιστολογικά αποτελέσματα των περισσότερων δειγμάτων που ελήφθησαν έδειξαν υψηλές αλλοιώσεις ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του προστάτη (HPIN) (42,7%). Ανιχνεύθηκαν συνολικά 81 αδενοκαρκινώματα (43,8%). Η ιστολογική ταξινόμηση των αποτελεσμάτων δειγμάτων από 185 ασθενείς φαίνεται στον Πίνακα 3.



**TABLE 3** Histologic classification of total prostate results.

| Description                       | Histology |
|-----------------------------------|-----------|
| Normal prostate                   | 1         |
| Inflammation                      | 11        |
| Benign prostate hyperplasia (BPH) | 4         |
| BPH/inflammation                  | 4         |
| ASAP (a)                          | 0         |
| LPIN (c)                          | 79        |
| HPIN (b)                          | 5         |
| GLEASON 6 (3 + 3)                 | 23        |
| GLEASON 7 (3 + 4)                 | 28        |
| GLEASON 7 (4 + 3)                 | 10        |
| GLEASON 8 (4 + 4)                 | 9         |
| GLEASON 9 (4 + 5)                 | 9         |
| GLEASON 9 (5 + 4)                 | 2         |
| Sum                               | 185       |

<sup>a</sup>Atypical small acinar proliferation.

<sup>b</sup>High grade prostatic intraepithelial neoplasia.

<sup>c</sup>Low grade prostatic intraepithelial neoplasia.

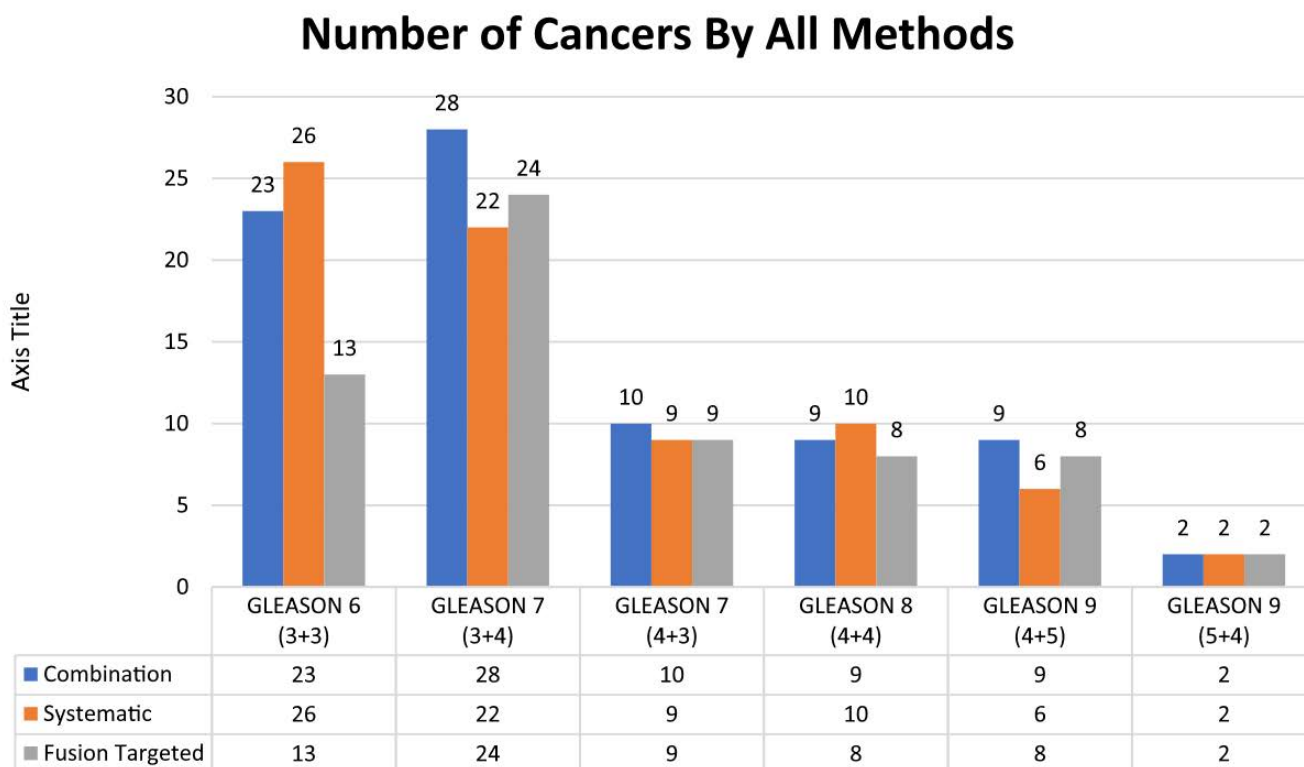
Το ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου και για τις δύο μεθόδους είναι 43,8% (81/185 ασθενείς). 81 περιπτώσεις βρέθηκαν θετικές για αδenoκαρκίνωμα. Η βαθμολογία του Gleason 6 (3 + 3) βρέθηκε στο 28,4% (23/81 ασθενείς), συμβατή με μη σημαντικό καρκίνο του προστάτη. Περιπτώσεις με κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη (CS-Pca) βρέθηκαν στο 71,6% (58/81 ασθενείς) και οι βαθμολογίες Gleason ήταν οι εξής: Gleason 7 (3 + 4) σε 34,6% (28/81 ασθενείς), Gleason 7 (4 + 3) σε 12,3% (10/81 ασθενείς), Gleason 8 (4 + 4) σε 11% (9/81 ασθενείς), Gleason 9 (4 + 5) σε 11% (9/81 ασθενείς) και Gleason 9 (5 + 4) σε 2,5% (2/81 ασθενείς, Πίνακας 4).

**TABLE 4** Fusion guided versus systematic prostate biopsy.

|                               | Targeted fusion biopsy (FBX) n (%) | Systematic biopsy (SBX) n (%) | All (Combination of SBX–FBX) n (%) | Statistical comparison SBX vs. FBX (McNemar test) p-value |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Patients (n)                  | 185                                | 185                           | 185                                | -                                                         |
| Core samples                  | 519                                | 2192                          | 2711                               | -                                                         |
| Positive for PCa              | 64 (34.60)                         | 75 (40.54)                    | 81 (43.78)                         | 0.035**                                                   |
| Insignificant PCa (Gleason 6) | 13 (20.31)                         | 26 (34.66)                    | 23 (28.40)                         | 0.004**                                                   |
| CS-PCa (all)                  | 51 (79.68)                         | 49 (65.33)                    | 58 (71.60)                         | 1                                                         |
| Gleason 7 (3 + 4)             | 24 (37.50)                         | 22 (29.33)                    | 28 (34.56)                         | 0.791                                                     |
| Gleason 7 (4 + 3)             | 9 (14.06)                          | 9 (12.00)                     | 10 (12.34)                         | 1                                                         |
| Gleason 8 (4 + 4)             | 8 (12.50)                          | 10 (13.33)                    | 9 (11.10)                          | 0.687                                                     |
| Gleason 9 (4 + 5)             | 8 (12.50)                          | 6 (8.00)                      | 9 (11.10)                          | 0.625                                                     |
| Gleason 9 (5 + 4)             | 2 (3.13)                           | 2 (2.60)                      | 2 (2.46)                           | 1                                                         |

\*\*Statistically significant.

Τα αποτελέσματα φαίνονται στο γράφημα 1 και στον πίνακα 4.



Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική ανίχνευση αδενοκαρκινωμάτων μεταξύ στοχευμένων και συστηματικών μεθόδων βιοψίας (McNemar,  $p = 0,035$ , Cohen's Kappa =  $0,737 + 0,051$  [ $p < .001$ ]). Ωστόσο, η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για μόνο τα κλινικά σημαντικά αδενοκαρκινώματα ( $\geq$ Gleason 7) έδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο μεθόδων (στοχευμένες και συστηματικές βιοψίες, δοκιμή McNemar  $p = 1$ , Cohen's Kappa =  $0,766 + 0,054$  [ $p < .001$ ]).

Η στατιστική ανάλυση σε υποομάδες ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά (Bonferroni διορθώθηκε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha = 0,05/6 = 0,008$ ) στην ανίχνευση μη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη Gleason 6 (3 + 3) μεταξύ των δύο μεθόδων (στοχευμένες και συστηματικές βιοψίες· δοκιμή McNemar,  $p = 0,004$ , Κάπα του Κόέν =  $0,380 + 0,108$  [ $p < .001$ ]). Οι ειδικά στοχευμένες βιοψίες διέγνωσαν 20,3%, 13 αδενοκαρκινώματα Gleason 6(3+ 3), ενώ οι συστηματικές βιοψίες διέγνωσαν 34,7%, 26 αδενοκαρκινώματα Gleason 6 (3 + 3).

Η στατιστική ανάλυση σε υποομάδες υψηλότερων βαθμολογιών Gleason (κλινικά σημαντικοί καρκίνοι) δεν ανίχνευσε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ανίχνευση μεταξύ των δύο μεθόδων. Συγκεκριμένα, οι στοχευμένες βιοψίες ανίχνευσαν 37,5%, 24 αδενοκαρκινώματα Gleason 7 (3 + 4), ενώ οι συστηματικές βιοψίες 29,3%, 22 αδενοκαρκινώματα Gleason 7 (3 + 4) (McNemar  $p = 0,791$ , Cohen's Kappa =  $0,653 + 0,086$  [ $p < 0,001$ ]).



Οι στοχευμένες βιοψίες ανίχνευσαν 14,06%, 9 Gleason 7 (4+ 3) ενώ οι συστηματικές βιοψίες ανίχνευσαν 12,00%, 9 αδενοκαρκινώματα Gleason 7 (4 + 3) (δοκιμή McNemar  $p = 1$ , Κάπα του Cohen = 0,650 + 0,133 [ $p < .001$ ]),

Οι στοχευμένες βιοψίες ανίχνευσαν 12,50% , 8 Gleason (4+4) αδενοκαρκινώματα, ενώ οι συστηματικές βιοψίες διέγνωσαν 13,33%, 10 Gleason 8 (4 + 4) αδενοκαρκινώματα, (δοκιμή McNemar  $p = 0,687$ , Κάπα του Cohen = 0,650 + 0,133  $p < .001$ %).

Οι στοχευμένες βιοψίες ανίχνευσαν 12.5% 8 Gleason 9(4+ 5) αδενοκαρκινώματα, ενώ οι συστηματικές βιοψίες διέγνωσαν 8,00%, 6 Gleason 9 (4 + 5) αδενοκαρκινώματα (δοκιμή McNemar  $p = 0,625$ , Κάπα του Cohen = 0,703 + 0,141  $p < .001$ %)

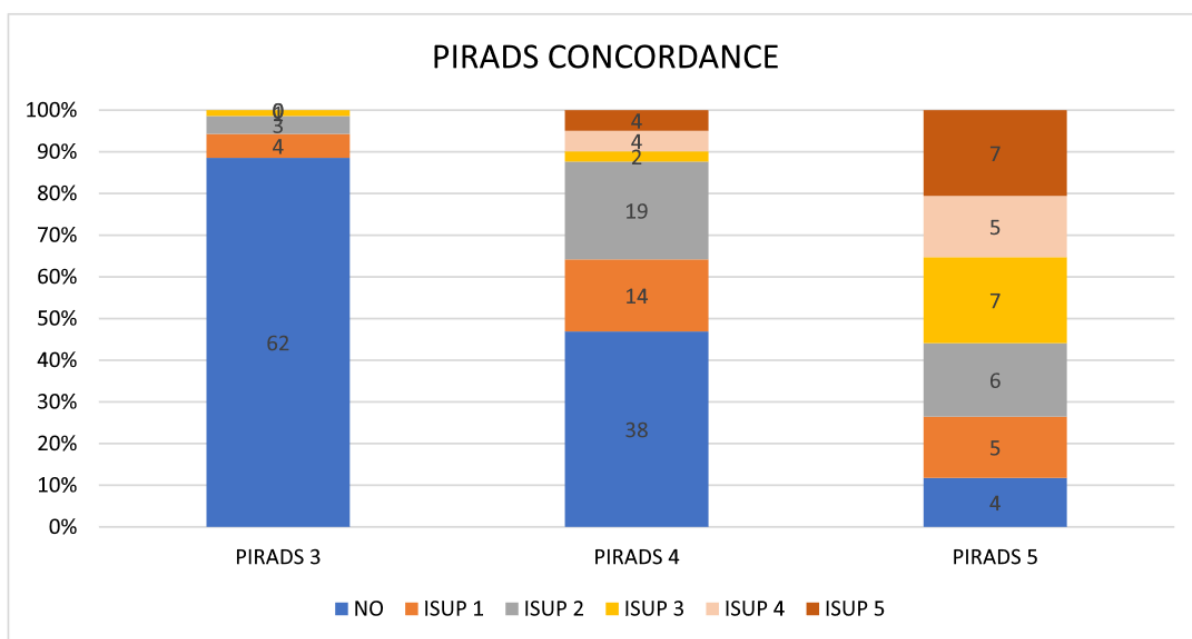
Και οι δύο, στοχευμένες και συστηματικές βιοψίες διέγνωσαν 2 αδενοκαρκινώματα Gleason 9 (5 + 4) (δοκιμή McNemar  $p = 1$ , Κάπα του Cohen = 1 [ $p < .001$ ]).

Στη συστηματική βιοψία, το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης των αδενοκαρκινωμάτων του προστάτη είναι 40,5% (75/185 ασθενείς). Στη στοχευμένη βιοψία, το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης των αδενοκαρκινωμάτων του προστάτη είναι 34,6% (64/185 ασθενείς).

Η στοχευμένη βιοψία ήταν θετική για CS-PCa σε 7/81 αδενοκαρκινώματα, ενώ η συστηματική βιοψία ήταν αρνητική, επομένως το 8,6% των CS-PCa θα χανόταν. Αντίστοιχα, η συστηματική βιοψία ήταν θετική για CS-PCa το 5/81, ενώ η στοχευμένη βιοψία ήταν αρνητική, επομένως το 6,1% του CS-PCa θα χανόταν. Επιπλέον, οι στοχευμένες βιοψίες αναβάθμισαν τη βαθμολογία Gleason στο 11% των ασθενών (9/81 ασθενείς). Οι συστηματικές βιοψίες εντόπισαν 49 csPCa (26,4%) ενώ οι στοχευμένες βιοψίες εντόπισαν 51 csPCa (27,5%). Όταν συνδυάστηκαν και οι δύο τεχνικές, εντοπίστηκαν περισσότερες περιπτώσεις (58 περιπτώσεις, 31%) με κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη (βαθμολογία Gleason  $\geq 7$ ).

## 6.2 Συμφωνία αποτελεσμάτων με ευρήματα PI-RADS v2.1

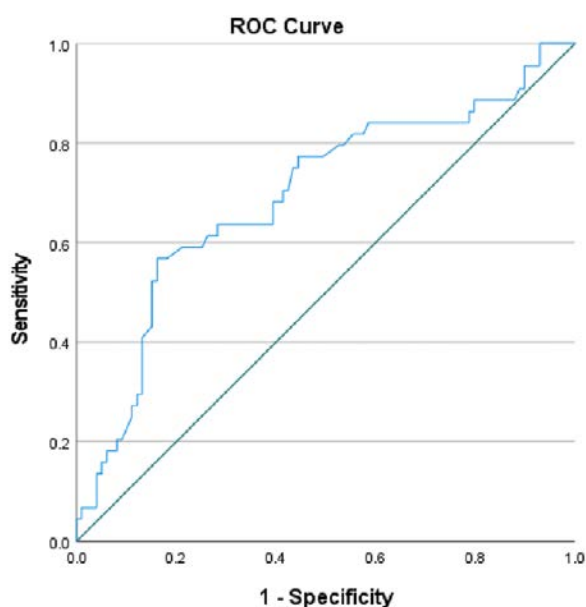
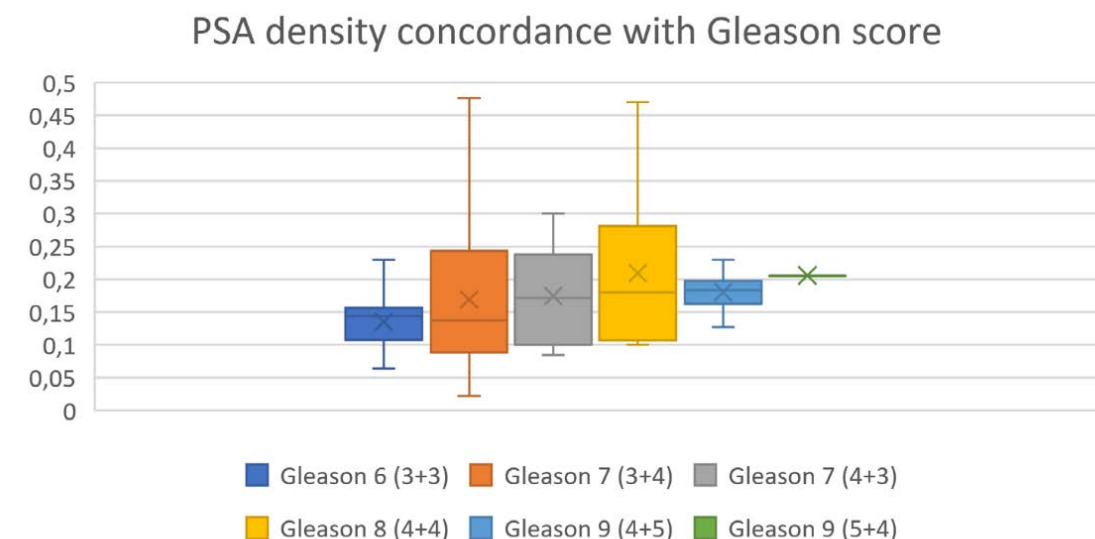
Οι ασθενείς με βαθμολογία PI-RADS 3 είχαν ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου 11% (8/70), το PI-RADS 4 είχε ποσοστό ανίχνευσης 53% (43/81) και PI-RADS 5 88,23% (30/34). Το ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου και για τις δύο μεθόδους ήταν σημαντικά υψηλότερο στους άνδρες με βαθμολογίες PI-RADS 4 και 5 σε σχέση με τους άνδρες με PIRADS 3, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των μεθόδων βιοψίας και της βαθμολογίας PIRADS. Υψηλότερα ποσοστά ομάδων CS-PCa βρέθηκαν σε PI-RADS 4 και 5. Υπήρχε στατιστικά σημαντική ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ PI-RADS και ISUP με Kendall's tau = 0,542 [95% CI 0,471–0,606] ( $p < .001$ ) όπως φαίνεται στο γράφημα 2.



|        | PIRADS 3 | PIRADS 4 | PIRADS 5 |
|--------|----------|----------|----------|
| NO CA  | 62       | 38       | 4        |
| ISUP 1 | 4        | 14       | 5        |
| ISUP 2 | 3        | 19       | 6        |
| ISUP 3 | 1        | 2        | 7        |
| ISUP 4 | 0        | 4        | 5        |
| ISUP 5 | 0        | 4        | 7        |
| TOTAL  | 70       | 81       | 34       |

### 6.3 PSA density

Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ PSA density και ISUP με Kendall's tau = 0,280 [95% CI 0,176–0,378] ( $p < 0,001$ ). Επιπλέον, το PSA density βρέθηκε με στατιστικά σημαντικά διαφορα σε ασθενείς με CS-PCa, σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη αδενοκαρκίνωμα ή ασήμαντο καρκίνο του προστάτη (δοκιμή Mann-Whitney U  $p < 0,001$ ). Το PSA density έχει δείξει μια μέτρια ικανότητα για τη διάγνωση CS-PCa (AUC = 0,693 [95% CI 0,595–0,792]), ενώ μια βέλτιστη τιμή αποκοπής PSA density 0,159 ng/mL ταυτοποιήθηκε με αντίστοιχη ευαισθησία 57% και ειδικότητα 84% (γραφήματα 3 και 4).



**GRAPH 3** Prostate-specific antigen density receiver operating characteristic analysis.

#### 6.4 Αριθμός ιστοτεμαχιδίων

Ο συνολικός αριθμός ιστοτεμαχιδίων και για τις δύο μεθόδους ήταν 2711, εκ των οποίων 2192 χρησιμοποιήθηκαν για συστηματική δειγματοληψία (περίπου 11,4 πυρήνες/ασθενή) με 296//2192 θετικά ιστοτεμαχιδία (13,53%) ενώ 519 χρησιμοποιήθηκαν για στοχευμένη βιοψία (περίπου 2 7. / ασθενή) με 109/519 θετικά ιστοτεμαχιδία (20,9%). Τα αποτελέσματα δείχνουν υψηλότερη αποτελεσματικότητα στην ανίχνευση CS-PCa με τη στοχευμένη μέθοδο σε σύγκριση με τη συστηματική μέθοδο. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς με κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη υποβλήθηκαν σε περαιτέρω θεραπεία και ορισμένοι ασθενείς με βλάβες Gleason 6 προτίμησαν τη χειρουργική επέμβαση παρά την ενεργητική παρακολούθηση. Ωστόσο, δεν παρέμειναν όλοι στην ιατρική μας μονάδα.

## 7. Συζήτηση

Ο κύριος στόχος της κατευθυνόμενης βιοψίας προστάτη υπό mpMRI-TRUS είναι η αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης του CS-PCa και η καλύτερη στρωματοποίηση ασθενών με σοβαρή προστατική νόσο. Η διάγνωση του μη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη φαίνεται να μην έχει κανένα όφελος για τον ασθενή, αφού πλέον δεδομένα υποδεικνύουν ότι περιπτώσεις υπό ενεργό παρακολούθηση είτε επεμβατικής θεραπείας είχαν παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης (69,70).

Η μετα-ανάλυση Cochrane από τους Drost et al (40), έδειξε ότι η κατευθυνόμενη βιοψία με σύντηξη mpMRI επιτρέπει το βέλτιστο αποτέλεσμα στη διάγνωση κλινικά σημαντικού και μη καρκίνου του προστάτη σε σύγκριση με τη συστηματική προσέγγιση. Ως εκ τούτου, η στοχευμένη μέθοδος ήταν στατιστικά συγκρίσιμη με τη συστηματική μέθοδο στην ανίχνευση CS-PCa, αποτέλεσμα που επιβεβαιώνεται και στη δική μας μελέτη. Ωστόσο, προηγούμενες δοκιμές, όπως η μελέτη PRECISION(28), έδειξαν ότι υπάρχει υψηλότερο ποσοστό έως και 12% στην ανίχνευση CS-PCa με τη στοχευμένη μέθοδο. Επίσης, οι Ahdoot et al (22), έδειξαν ότι η στοχευμένη μέθοδος βιοψίας διέγινε 30% περισσότερους καρκίνους υψηλού κινδύνου και 17% λιγότερους καρκίνους χαμηλού κινδύνου.

Πρόσφατη βιβλιογραφία έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ανίχνευση CS-PCa μεταξύ των δύο μεθόδων και ότι η συστηματική μέθοδος δεν είναι κατώτερη. Οι Eklund et al (71), έδειξαν ότι η μαγνητική τομογραφία με στοχευμένη και τυπική βιοψία σε άνδρες με υποψία καρκίνου του προστάτη, δεν ήταν κατώτερη από την τυπική βιοψία για την ανίχνευση CS-PCa. Έδειξαν επίσης ότι η συστηματική βιοψία είναι σημαντική επιπλέον της στοχευμένης βιοψίας για άνδρες που έχουν θετικά αποτελέσματα MRI για την υψηλότερη ανίχνευση CS-PCa. Οι Klotz et al (72), έδειξαν ότι η μαγνητική τομογραφία που ακολουθείται από στοχευμένη βιοψία δεν είναι κατώτερη από την αρχική συστηματική βιοψία στη διάγνωση CS-PCa με παρόμοια ποσοστά μεταξύ των δύο μεθόδων, με ποσοστά 35% και 30%, αντίστοιχα.

Η μετα-ανάλυση Cochrane (40) ανέδειξε ότι, στην ανίχνευση του CSPCa, η στοχευμένη βιοψία πρόσθεσε 6,3% στη συστηματική ομάδα ενώ συστηματική βιοψία προστέθηκε 4,3% στην ομάδα της στοχευμένης MRI, δείχνοντας ότι και οι δύο μέθοδοι εξακολουθούν να είναι απαραίτητες για τη βέλτιστη διάγνωση CS-PCa. Επιπλέον, για κάθε επιπλέον ασθενή που διαγιγνώσκεται με CS-PCa συνδυάζοντας δύο μεθόδους, ένας επιπλέον άνθρωπος με μη κλινικά σημαντική νόσο θα διαγνωστεί, χωρίς ουσιαστικό όφελος για την υγεία του. Στη μελέτη μας, στην ομάδα της συστηματικής βιοψίας, βρέθηκαν 26 άτομα με μη κλινικά σημαντική νόσο, ενώ στην ομάδα της στοχευμένης βιοψίας εντοπίστηκαν μόνο 13 άτομα.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η συνδυασμένη χρήση της κατευθυνόμενης με σύντηξη βιοψίας mpMRI-TRUS και της συστηματικής βιοψίας οδήγησε σε αυξημένο αριθμό καρκίνων σε ποσοστό 9,9% από ότι με μεμονωμένη χρήση μεθόδου(42,73). Στη μελέτη PAIREDCAP (74), τα ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου διέφεραν. Τα ποσοστά κυμάνθηκαν

από 47% (116/248 άνδρες) όταν χρησιμοποιούνταν μόνο η γνωστική βιοψία σύντηξης, σε περίπου 60% όταν χρησιμοποιούνταν συστηματική βιοψία (149/248 άνδρες) ή οποιαδήποτε μέθοδο σύντηξης μόνο (154/248 άνδρες), έως 70% (174/248 άνδρες) όταν συνδυάζεται η συστηματική και στοχευμένη βιοψία. Αυτό το μοτίβο είναι πολύ παρόμοιο με τα αποτελέσματά μας, όπου τα ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου κυμαίνονταν από 34,6% όταν χρησιμοποιείται μόνο η στοχευμένη βιοψία σύντηξης, έως 40,5% όταν χρησιμοποιείται μόνο η συστηματική βιοψία έως και 43,7% όταν συνδυάζεται τόσο η συστηματική όσο και η στοχευμένη βιοψία.

Στη μελέτη μας, οι στοχευμένες βιοψίες αναβάθμισαν ένα σημαντικό ποσοστό (11%) των ασθενών σε ένα υψηλότερο ιστολογικό πρότυπο που αυτό επηρεάζει το σχέδιο θεραπείας τους. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι στοχευμένες βιοψίες μπορούν να εντοπίσουν καλύτερα τον πυρήνα της βλάβης, ο οποίος είναι ελάχιστα διαφοροποιημένος και αντιστοιχεί καλύτερα στη βλάβη με ύποπτο σήμα στις εικόνες mpMRI.

Η στοχευμένη ομάδα βιοψίας ήταν θετική για CS-PCa στο 8,6% των περιπτώσεων που η συστηματική βιοψία ήταν αρνητική ενώ η ομάδα συστηματικής βιοψίας ήταν θετική για CS-PCa στο 6,1% των περιπτώσεων που η στοχευμένη βιοψία ήταν αρνητική. Πιστεύουμε ότι ορισμένα από αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να αποδοθούν σε σφάλματα στόχευσης που σχετίζονται με την τεχνική σύντηξης, συμπεριλαμβανομένης της εκτροπής της βελόνας και της κακής σύντηξης των εικόνων MR και υπερήχου (75,76). Επιπλέον, ο βέλτιστος αριθμός ιστοτεμαχιδίων των στοχευμένων δειγμάτων ποικίλει. Χρησιμοποιήσαμε τρία δείγματα για τις στοχευμένες βιοψίες, ενώ ορισμένες μελέτες προτείνουν τέσσερα δείγματα (77). Επίσης, καθώς αυτή είναι η πρώτη φορά που χρησιμοποιείται μέθοδος βιοψίας σύντηξης του προστάτη σε Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο στην Ελλάδα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η καμπύλη εκμάθησης. Πρόσφατη βιβλιογραφία έδειξε ότι τουλάχιστον 110 περιπτώσεις θεωρούνται το μεταβατικό σημείο για την επάρκεια του εξεταστή (78).

Οι Schoots et al(33), βασισμένοι σε πέντε μελέτες με έναν αριθμό 2235 βιοψιών, έδειξαν ότι το PI-RADS 3 προσδιορίζει έως και το 16% των αληθινών θετικών αποτελεσμάτων για το CS-PCa και το 84% για τον μη καρκίνο και τους μη κλινικά σημαντικούς καρκίνους. Το PIRADS 4 προσδιορίζει έως και 63% αληθώς θετικά αποτελέσματα για CS-PCa και 37% ψευδώς θετικά, υποδηλώνοντας ότι ένα ποσοστό έως και 50% των «θετικών» mpMRI έχουν αρνητικά ή μη κλινικά σημαντικά αδενοκαρκινώματα. Στη μελέτη μας, μια μεγάλη ποσότητα βλαβών PI-RADS 3 υποβλήθηκε σε βιοψία και μόνο μια μικρή ποσότητα (5,7%) ανέδειξε CS-PCa. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να κατανοήσουμε ποιες βλάβες πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία. Σύμφωνα με την εμπειρία μας, οι τιμές ADC, η πυκνότητα του PSA και οι διεπιστημονικές συναντήσεις μεταξύ ιατρών έχουν δείξει δυνατότητες διαφοροποίησης των καρκινικών βλαβών, με την εφαρμογή τεχνικών αξιολόγησης κινδύνου για την ανίχνευση csPCa.

Με βάση τα δεδομένα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βιοψία, η πυκνότητα PSA με τιμή αποκοπής 0,159 βρέθηκε ως τιμή κατωφλίου για τη διαφοροποίηση του CS-PCa από τον μη κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (79), μια

εκτιμώμενη πυκνότητα PSA 0,15–0,20 φέρει ενδιάμεσο έως υψηλό κίνδυνο για ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη και σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα mpMRI του PIRADS >3, η βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη.

Οι περιορισμοί της μελέτης μας περιλαμβάνουν θέματα επιλογής των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βιοψία. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών παραπέμφθηκε στο νοσοκομείο μας από άλλες δομές υγείας, επομένως υπάρχει περιορισμός στο πραγματικό πρότυπο της νόσου στην κοινότητα. Επίσης, η ένδειξη της mpMRI και η διενέργεια βιοψίας του προστάτη ήταν απόφαση του θεράποντα ουρολόγου. Ωστόσο, η μελέτη μας είναι μια μελέτη ροής που αντικατοπτρίζει την καθημερινή πρακτική σε δομές υγείας που εκτελούν βιοψίες προστάτη και καλούνται για σωστή επιλογή ασθενών. Η μελέτη των Eklund et al(71) δεν είχε προκατάληψη επιλογής επειδή ήταν μια μελέτη προσυμπτωματικού ελέγχου βασισμένη στον πληθυσμό, η οποία τόνισε την ανάγκη για καλύτερη επιλογή ανδρών για την αποφυγή υπερδιάγνωσης περιπτώσεων. Περαιτέρω περιορισμοί της μελέτης μας περιλαμβάνουν την καμπύλη μάθησης αυτής της μεθόδου, όπως προαναφέρθηκε, η οποία έδειξε βελτίωση με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, τα ευρήματα της ριζικής προστατεκτομής δεν ήταν διαθέσιμα για σύγκριση με το ιστοπαθολογικό αποτέλεσμα των βιοψιών.

## **8. Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, η συνδυασμένη εφαρμογή fusion guided mpMRI-TRUS και της συστηματικής βιοψίας οδηγεί σε βέλτιστα ποσοστά ανίχνευσης του καρκίνου του προστάτη, στην καθημερινή πρακτική. Τα συστηματικά αποτελέσματα θεωρούνται συγκρίσιμα με τα στοχευμένα αποτελέσματα για την ανίχνευση CS-PCa. Η εφαρμογή της συστηματικής βιοψίας φαίνεται να σχετίζεται μόνο με την ανίχνευση αυξημένου αριθμού μη κλινικά σημαντικών καρκίνων του προστάτη, ενώ η παράλειψη μιας μεθόδου μπορεί να οδηγήσει σε χαμένες περιπτώσεις CS-PCa.





## 9. Τελικά συμπεράσματα διατριβής

Την τελευταία δεκαετία, η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mpMRI) έχει αναδειχθεί ως ένα σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση και τη διαχείριση του καρκίνου του προστάτη. Η τεχνική αυτή προσφέρει σημαντική πρόοδο σε σχέση με τις παραδοσιακές μεθόδους λόγω της ικανότητάς της να συνδυάζει ανατομική και λειτουργική απεικόνιση, βελτιώνοντας έτσι την ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη. Μελέτες έχουν δείξει ότι η mpMRI, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με στοχευμένες βιοψίες, αυξάνει το ποσοστό ανίχνευσης κλινικά σημαντικών καρκίνων ενώ μειώνει τον εντοπισμό μη κλινικά σημαντικών βλαβών. Αυτή η επιλεκτική προσέγγιση μπορεί να ελαχιστοποιήσει την υπερθεραπεία και τις σχετικές νοσηρότητες αυτής. Ωστόσο, στην καθημερινή πράξη ο συνδυασμός της στοχευμένης βιοψίας υπό μαγνητική απεικόνιση με τη συστηματική βιοψία έχουν δείξει ότι προσφέρουν στην καλύτερη και μέγιστη ανίχνευση κλινικά σημαντικών καρκίνου του προστάτη.

Επιπλέον, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της mpMRI στη διαγνωστική οδό έχει υποστηριχθεί από αρκετές μελέτες, οι οποίες υπογραμμίζουν την ικανότητά της να μειώνει τις περιττές βιοψίες και θεραπείες, αντισταθμίζοντας έτσι το υψηλότερο αρχικό κόστος της.

Παρά τις προόδους αυτές, εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις όσον αφορά την ευρεία υιοθέτηση της mpMRI. Η διακύμανση της θετικής προγνωστικής αξίας μεταξύ των αναγνωστών και η ανάγκη για τυποποιημένα συστήματα αναφοράς όπως το PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) είναι τομείς που χρήζουν βελτίωση.

Η εκπαίδευση και η εμπειρία των ακτινολόγων είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη ακριβών ερμηνειών. Η αναπαραγωγιμότητα και η αξιοπιστία της mpMRI μπορεί να ενισχυθεί μέσω της συνεχούς εκπαίδευσης και της τήρησης τυποποιημένων πρωτοκόλλων.

### Μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι βασικοί τομείς για μελλοντική έρευνα και ανάπτυξη σχετικά με την μαγνητική τομογραφία του προστάτη περιλαμβάνουν:

1. **Ποσοτική απεικόνιση και τεχνητή νοημοσύνη:** Η ενσωμάτωση ποσοτικών βιοδεικτών απεικόνισης με mpMRI μπορεί να ενισχύσει τη διαγνωστική ακρίβεια και τις προγνωστικές δυνατότητες. Προηγμένες υπολογιστικές τεχνικές και αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης (AI) αναπτύσσονται για να βοηθήσουν τους ακτινολόγους να ερμηνεύσουν τις mpMRI με μεγαλύτερη ακρίβεια και συνέπεια. Αυτές οι τεχνολογίες υπόσχονται την αύξηση της θετικής προγνωστικής αξίας μεταξύ των αναγνωστών και την παροχή αντικειμενικών, αναπαραγώγιμων αξιολογήσεων.

2. **Συνδυασμός με βιοδείκτες:** Ο συνδυασμός mpMRI με αναδυόμενους βιοδείκτες, όπως δείκτες ούρων και ορού, μπορεί να ενισχύσει την ειδικότητα και την ευαισθησία της διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη. Η έρευνα για διαγνωστικές οδούς που ενσωματώνουν την mpMRI με αυτούς τους βιοδείκτες είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ολοκληρωμένων, μη επεμβατικών διαγνωστικών εργαλείων.

3. **Τεχνολογικές εξελίξεις:** Οι συνεχείς εξελίξεις στην τεχνολογία μαγνητικής τομογραφίας, συμπεριλαμβανομένων των υψηλότερων εντάσεων πεδίου και των βελτιωμένων σχεδίων πηνίων, θα βελτιώσουν την ποιότητα της εικόνας και τις διαγνωστικές δυνατότητες. Η έρευνα για τη μείωση του χρόνου σάρωσης και την αύξηση της άνεσης των ασθενών θα συμβάλει επίσης στη σκοπιμότητα της mpMRI στην κλινική πρακτική ρουτίνας. Ήδη η χρήση της biparametric MRI (δηλαδή χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου) φαίνεται ότι μπορεί να αντικαταστήσει την κλασσική πολυπαραμετρική απεικόνιση.

4. **Εκπαίδευση:** Η ανάπτυξη ολοκληρωμένων προγραμμάτων κατάρτισης και πιστοποίησης ακτινολόγων με εξειδίκευση στην mpMRI είναι ζωτικής σημασίας. Οι τυποποιημένες εκπαιδευτικές ενότητες, οι προσομοιώσεις εικονικής πραγματικότητας και τα συστήματα ανατροφοδότησης που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη μπορούν να βοηθήσουν τους ακτινολόγους να επιτύχουν και να διατηρήσουν υψηλά επίπεδα διάγνωσης.

**Τα παραπάνω ερευνητικά αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί στα ακόλουθα περιοδικά:**

1. Agrotis G, Tsougos I, Oikonomou A, et al. Combination of fusion guided multiparametric MRI—transrectal US with systematic biopsy of the prostate for the detection of clinically significant prostate cancer: A prospective single-center study. *J Clin Ultrasound*. 2023;1-11. doi:10.1002/jcu.23497 (Pub Med Indexed, IF Journal of Clinical Ultrasound 1.2)
2. Agrotis G, Vassiou K, Tsougos I, Karatzas A, Tzortzis V, Vlychou M. Prostate cancer imaging and diagnosis: A pictorial review with common and uncommon findings. *Hell J Radiol* 2023; 8(2): 28-39. doi.org/10.36162/hjr.v8i2.541 (Scopus Indexed)



## 10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rosenkrantz AB. MRI of the prostate: a practical approach. New York Stuttgart Delhi Rio de Janeiro: Thieme; 2017. 207 p.
2. Histopathologic diagnosis of prostate cancer. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 13]. Available from: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Histopathologic\\_diagnosis\\_of\\_prostate\\_cancer&oldid=1226046486](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Histopathologic_diagnosis_of_prostate_cancer&oldid=1226046486)
3. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988 Aug;12(8):619–33.
4. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. J Urol. 1988 Jan;139(1):61–5.
5. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994 Feb 2;271(5):368–74.
6. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. Cancer. 2004 Nov 1;101(9):2001–5.
7. Surintranont J, Zhou M. Prostate Pathology: What is New in the 2022 WHO Classification of Urinary and Male Genital Tumors? Pathologica - Journal of the Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology. 2023 Jan 16;115:41–56.
8. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. Chin J Cancer Res. 2016 Feb;28(1):58–64.
9. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FACP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.
10. Albayrak NB, Akgul YS. Estimation of the Prostate Volume from Abdominal Ultrasound Images by Image-Patch Voting. Applied Sciences. 2022 Jan;12(3):1390.
11. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol. 2019 Sep;76(3):340–51.
12. Themes UFO. Radiology Key. 2018 [cited 2024 Jun 13]. Diffusion-Weighted Imaging of the Prostate. Available from: <https://radiologykey.com/diffusion-weighted-imaging-of-the-prostate/>
13. Berman RM, Brown AM, Chang SD, Sankineni S, Kadakia M, Wood BJ, et al. DCE MRI of prostate cancer. Abdom Radiol (NY). 2016 May;41(5):844–53.

14. Chang DTS, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate—is this the future? *Nat Rev Urol*. 2013 Dec;10(12):690–702.
15. Chang SD, Ghai S, Kim CK, Oto A, Giganti F, Moore CM. MRI Targeted Prostate Biopsy Techniques: AJR Expert Panel Narrative Review. *American Journal of Roentgenology*. 2021 Dec;217(6):1263–81.
16. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clinicians*. 2024 May;74(3):229–63.
17. Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G, Rosenkrantz AB, Margolis DJ, Turkbey B, et al. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology*. 2019 Aug;292(2):464–74.
18. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics*. 2018 Jan;38(1):200–17.
19. Dias Nuno N. Diagnostic accuracy and clinical utility of micro-ultrasound guided biopsies in patients with suspected prostate cancer. *Cent european J Urol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 13]; Available from: <http://ceju.online/journal/2022/prostate-cancer-diagnosis-ultrasonography-2251.php>
20. Boesen L. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image fusion guidance of prostate biopsies: current status, challenges and future perspectives. *Scand J Urol*. 2019;53(2–3):89–96.
21. Mata LA, Retamero JA, Gupta RT, García Figueras R, Luna A. Artificial Intelligence–assisted Prostate Cancer Diagnosis: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2021 Oct;41(6):1676–97.
22. Ahdoot Michael, Wilbur Andrew R., Reese Sarah E., Lebastchi Amir H., Mehralivand Sherif, Gomella Patrick T., et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 5;382(10):917–28.
23. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815–22.
24. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*. 2015 Jan;33(1):17.e1-17.e7.
25. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ, et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based

- Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):81–92.
26. Uroweb - European Association of Urology [Internet]. [cited 2024 May 31]. EAU Guidelines on Prostate Cancer - Uroweb. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
  27. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC, Shah V, Aras O, Bernardo M, et al. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Jun;39(6):1443–8.
  28. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767–77.
  29. Sathianathan NJ, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Punwani S, et al. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. 2020 Sep;78(3):402–14.
  30. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Del Monte M, Ciardi A, Grompone MD, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? *Eur Urol*. 2018 Jul;74(1):48–54.
  31. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Villeirs G, Gill IS, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *Nat Rev Urol*. 2020 Jan;17(1):41–61.
  32. The Radiology Assistant : Prostate Cancer - PI-RADS v2.1 [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://radiologyassistant.nl/abdomen/prostate/prostate-cancer-pi-rads-v2-1>
  33. Schoots IG, Padhani AR, Rouvière O, Barentsz JO, Richenberg J. Analysis of Magnetic Resonance Imaging–directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis. *European Urology Oncology*. 2020 Feb;3(1):32–41.
  34. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):100–9.
  35. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019 Apr;75(4):570–8.



36. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):8–19.
37. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):419–25.
38. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):517–31.
39. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):125–40.
40. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 25;4(4):CD012663.
41. 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 Sep;68(3):438–50.
42. Ploussard G, Rouvière O, Rouprêt M, Van Den Bergh R, Renard-Penna R. The current role of MRI for guiding active surveillance in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2022 Jun;19(6):357–65.
43. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):627–36.
44. Klotz L. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. *BJU International*. 2020 Mar;125(3):346–54.
45. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU International*. 2018 Dec;122(6):946–58.
46. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int*. 2017 Feb;119(2):225–33.

47. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wiczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS™ for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):575–82.
48. de Rooij M, Crienien S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JPC. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol*. 2014 Sep;66(3):430–6.
49. Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):23–30.
50. Stabile A, Dell'Oglio P, Gandaglia G, Fossati N, Brembilla G, Cristel G, et al. Not All Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies Are Equal: The Impact of the Type of Approach and Operator Expertise on the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2018 Jun;1(2):120–8.
51. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*. 2019 Apr;75(4):582–90.
52. Hamid S, Donaldson IA, Hu Y, Rodell R, Villarini B, Bonmati E, et al. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. *Eur Urol*. 2019 May;75(5):733–40.
53. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):353–65.
54. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Transperineal Versus Transrectal MRI/TRUS Fusion Targeted Biopsy: Detection Rate of Clinically Significant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Feb;15(1):e33–6.
55. Norris JM, Kinnaird A, Margolis DJ, Padhani AR, Walz J, Kasivisvanathan V. Developments in MRI-targeted prostate biopsy. *Current Opinion in Urology*. 2020 Jan;30(1):1–8.
56. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Aug;72(2):282–8.
57. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused

- Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):149–56.
58. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup KC, et al. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Biparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: The Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. *JAMA Network Open*. 2018 Jun 8;1(2):e180219.
  59. Mendhiratta N, Rosenkrantz AB, Meng X, Wysock JS, Fenstermaker M, Huang R, et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over Detection through Improved Risk Stratification. *J Urol*. 2015 Dec;194(6):1601–6.
  60. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int*. 2011 Oct;108(8 Pt 2):E171-178.
  61. Mozer P, Rouprêt M, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int*. 2015 Jan;115(1):50–7.
  62. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O’Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int*. 2018 Jul;122(1):40–9.
  63. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol*. 2015 Jan;193(1):87–94.
  64. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. A Prospective Comparison of Selective Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion-Targeted and Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsies for Detecting Prostate Cancer in Men Undergoing Repeated Biopsies. *Urol Int*. 2017;99(4):384–91.
  65. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol*. 2015 Oct;68(4):713–20.
  66. Brembilla G, Dell’Oglio P, Stabile A, Damascelli A, Brunetti L, Ravelli S, et al. Interreader variability in prostate MRI reporting using Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.1. *Eur Radiol*. 2020 Jun;30(6):3383–92.

67. Kasabwala K, Patel N, Cricco-Lizza E, Shimpi AA, Weng S, Buchmann RM, et al. The Learning Curve for Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol Oncol*. 2019 Mar;2(2):135–40.
68. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, Koo BC, Gallagher FA, Serrao E, et al. Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU Int*. 2016 Jan;117(1):80–6.
69. Tooker GM, Truong H, Pinto PA, Siddiqui MM. National Survey of Patterns Employing Targeted MRI/US Guided Prostate Biopsy in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Curr Urol*. 2019 Mar 8;12(2):97–103.
70. Popiolek M, Rider JR, Andrén O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol*. 2013 Mar;63(3):428–35.
71. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):908–20.
72. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Apr 1;7(4):534–42.
73. Ouzzane A, Renard-Penna R, Marliere F, Mozer P, Olivier J, Barkatz J, et al. Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy Improves Selection of Patients Considered for Active Surveillance for Clinically Low Risk Prostate Cancer Based on Systematic Biopsies. *Journal of Urology*. 2015 Aug;194(2):350–6.
74. Elkhoury FF, Felker ER, Kwan L, Sisk AE, Delfin M, Natarajan S, et al. Comparison of Targeted vs Systematic Prostate Biopsy in Men Who Are Biopsy Naive: The Prospective Assessment of Image Registration in the Diagnosis of Prostate Cancer (PAIREDCAP) Study. *JAMA Surg*. 2019 Sep 1;154(9):811–8.
75. Halstuch D, Baniel J, Lifshitz D, Sela S, Ber Y, Margel D. Assessment of Needle Tip Deflection During Transrectal Guided Prostate Biopsy: Implications for Targeted Biopsies. *J Endourol*. 2018 Mar;32(3):252–6.
76. Cornud F, Roumigué M, Barry de Longchamps N, Ploussard G, Bruguière E, Portalez D, et al. Precision Matters in MR Imaging-targeted Prostate Biopsies: Evidence from a Prospective Study of Cognitive and Elastic Fusion Registration Transrectal Biopsies. *Radiology*. 2018 May;287(2):534–42.
77. Williams C, Ahdoot M, Daneshvar MA, Hague C, Wilbur AR, Gomella PT, et al. Why Does Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy Miss Clinically Significant Cancer? *J Urol*. 2022 Jan;207(1):95–107.

78. Halstuch D, Baniel J, Lifshitz D, Sela S, Ber Y, Margel D. Characterizing the learning curve of MRI-US fusion prostate biopsies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Dec;22(4):546–51.
79. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int.* 2021 Feb;127(2):175–8.
80. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024 Apr 12;S0302-2838(24)02254-1.
81. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17–48.
82. Le Bihan D. Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology.* 2013 Aug;268(2):318–22.
83. Gündoğdu E, Emekli E. Evaluation of prostate volume in mpMRI: comparison of the recommendations of PI-RADS v2 and PI-RADS v2.1. *Diagn Interv Radiol.* 2021 Jan;27(1):15–9.
84. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol.* 2004;6 Suppl 9(Suppl 9):S3–10.
85. Sarradin M, Lepiney C, Celhay O, Delpech PO, Charles T, Pillot P, et al. Évaluation prospective du délai minimum de réalisation de l'IRM prostatique après une biopsie de prostate : facteurs prédictifs cliniques et anatomopathologiques de remaniements hémorragiques. *Progrès en Urologie.* 2018 Feb 1;28(2):85–93.
86. Rosenkrantz AB, Taneja SS. Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Jan;202(1):109–20.
87. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618–29.
88. Bjurlin MA, Carroll PR, Eggener S, Fulgham PF, Margolis DJ, Pinto PA, et al. Update of the Standard Operating Procedure on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urol.* 2020 Apr;203(4):706–12.
89. Bittencourt LK, Guricova K, Zucker I, Durieux JC, Schoots IG. Risk-based MRI-directed diagnostic pathway outperforms non-risk-based pathways in suspected prostate cancer biopsy-naïve men: a large cohort validation study. *Eur Radiol.* 2022 Apr;32(4):2330–9.

90. Thomas C. Perilesional sampling: the new standard for imaging-targeted prostate biopsies? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023 Sep;26(3):439–40.
91. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Apr;212(4):847–54.
92. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, 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.* 2017 Aug;72(2):250–66.
93. Brisbane WG, Priester AM, Ballon J, Kwan L, Delfin MK, Felker ER, et al. Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling. *Eur Urol.* 2022 Sep;82(3):303–10.