UNIWERSYTET JANA KOCHANOWSKIEGO W KIELCACH
COLLEGIUM MEDICUM

Łukasz Niedziela

Ocena przydatności klinicznej PET/CT PSMA w przedoperacyjnej ocenie nacieku pozasterczowego miejscowo zaawansowanego raka prostaty w korelacji z wynikami histopatologicznymi.

Rozprawa doktorska
napisana pod kierunkiem
Prof. dr hab. n. med. Stanisława Góździa

Praca przyjęta pod względem
merytorycznym i formalnym
w formie papierowej i elektronicznej

.....

/data i podpis promotora/

Kielce 2025

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania
za merytoryczne wskazówki i poświęcony czas
Profesorowi Stanisławowi Góździowi,
opiekunowi mojej pracy doktorskiej.

Szczególne podziękowania składam moim Rodzicom,
za pomoc i ogromne wsparcie.

Pracę tę dedykuję mojej Żonie Emilii oraz Dzieciom,
Laurze i Maksymilianowi za nieustanne wsparcie,
ciągłą motywację i wiarę w sukces.

Spis treści

Wykaz skrótów 7
Wykaz tabel 14
Wykaz rycin 16
1. **Wstęp** 17
1.1. Wprowadzenie 17
1.2. Rak prostaty 17
1.2.1. Epidemiologia i etiologia 17
1.2.2. Strategia wczesnego wykrywania i biopsja gruczołu krokowego 19
1.2.3. Systemy klasyfikacji raka prostaty 20
1.2.3.1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu TNM 20
1.2.3.2. Klasyfikacja stopnia złośliwości histologicznej ISUP 2014/WHO 2016 20
1.2.3.3. Klasyfikacja grup ryzyka EAU 21
1.2.4. Ocena stopnia zaawansowania raka prostaty wg TNM 21
1.2.4.1. Ocena stopnia zaawansowania miejscowego (T) 21
1.2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania węzłowego (N) i przerzutowego (M) 22
1.3. Aspekty leczenia chirurgicznego raka prostaty 23
1.3.1. Radykalna prostatektomia 23
1.3.2. Rozszerzona limfadenektomia miedniczna 23
1.3.3. Technika oszczędzenia pęczków naczyniowo-nerwowych 23
1.3.4. Ocena histopatologiczna preparatu po radykalnej prostatektomii 23
1.3.5. Dodatni margines chirurgiczny 24
1.3.6. Wyniki onkologiczne i czynnościowe po radykalnej prostatektomii 24
1.4. Naciek pozasterczowy raka prostaty 25
1.4.1. Definicja 25
1.4.2. Rola badań obrazowych w ocenie nacieku pozasterczowego raka prostaty 26
1.4.3. Rola nomogramów klinicznych w predykcji nacieku pozasterczowego raka prostaty 27
1.4.4. Histopatologiczne kryteria rozpoznania nacieku pozasterczowego raka prostaty 27

1.4.5. Strategie leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty 28
1.4.6. Radykalna prostatektomia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty 29
1.5. Pozytonowa emisyjna tomografia 30
1.5.1. Charakterystyka badania 30
1.5.2. Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) ……..... 31
1.5.3. Rodzaje i rola radioznaczników w badaniu PET/CT PSMA 31
1.5.4. Aktualne zalecenia EAU dotyczące wykorzystania PET/CT PSMA w diagnostyce i leczeniu raka prostaty 32
1.5.5. E-PSMA – standaryzowane wytyczne dotyczące raportowania PET PSMA v1.0 33
1.6. Potencjalna rola PET/CT PSMA w ocenie nacieku pozasterczowego raka prostaty 35
2. **Cele pracy i hipoteza badawcza** 36
2.1. Cel główny 36
2.2. Cele cząstkowe 36
2.3. Hipoteza badawcza 36
3. **Materiały i metody** 37
3.1. Charakterystyka grupy badanej 37
3.2. Metody badawcze 41
3.3. Kryteria włączenia i wyłączenia 42
3.4. Punkty końcowe badania 44
3.5. Analiza statystyczna 44
3.5.1. Oszacowanie optymalnych punktów odcięcia dla pojedynczych parametrów 44
3.5.2. Klasyfikacja dychotomiczna 45
3.5.3. Charakterystyka narzędzia statystycznego 46
4. **Wyniki** 47
4.1. Charakterystyka badanej populacji 47
4.2. Charakterystyka płatów gruczołu krokowego 57
4.3. Ocena zdolności dyskryminacyjnej nomogramów klinicznych (tabele Partin, nomogram MSKCC) i metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI oraz ich kombinacji) w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego, nacieku

pęcherzyków nasiennych oraz stopnia T3 raka gruczołu krokowego, stratyfikowaną według grup ryzyka EAU 59
4.4. Ocena zdolności dyskryminacyjnej metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI oraz ich kombinacji) w przedoperacyjnym przewidywaniu specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka gruczołu krokowego 67
5. **Dyskusja** 69
5.1. Uzasadnienie celu badania 69
5.2. Uzasadnienie wyboru grupy badanej 69
5.2.1. Wybór pacjentów 69
5.2.2. Wybór laparoskopowej radykalnej prostatektomii 70
5.2.3. Wybór PET/CT 18F-PSMA-1007 71
5.2.4. Wybór punktów końcowych 72
5.3. Omówienie zdolności dyskryminacyjnej ocenianych metod obrazowych i nomogramów klinicznych w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego, nacieku pęcherzyków nasiennych oraz stopnia T3 raka gruczołu krokowego w odniesieniu do literatury 73
5.3.1. PET/CT 18F-PSMA-1007 73
5.3.2. mpMRI 79
5.3.3. Kombinacja PET/CT 18F-PSMA-1007 i mpMRI 83
5.3.4. Nomogramy kliniczne 85
5.3.5. Ogólne implikacje kliniczne i ograniczenia 88
5.4. Omówienie zdolności dyskryminacyjnej metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI i ich kombinacji) w przewidywaniu specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka gruczołu krokowego w odniesieniu do literatury 89
5.5. Atuty i ograniczenia badania 91
6. **Wnioski** 94
Piśmiennictwo 95
Streszczenie 117
Abstract 119

Wykaz skrótów

ADC	ang. apparent diffusion coefficient, współczynnik dyfuzji pozornej, MRI
ADT	ang. androgen deprivation therapy, terapia deprywacji androgenów
AI	ang. artificial intelligence, sztuczna inteligencja
AJCC	ang. American Joint Committee on Cancer, Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka
aPET/CT	ang. analog Positron Emission Tomography/Computed Tomography, analogowa pozytonowa emisyjna tomografia/tomografia komputerowa
AS	ang. active surveillance, aktywny nadzór
AUC	ang. area under curve, pole pod krzywą charakterystyki odbiornika
AUS	ang. artificial urinary sphincter, sztuczny zwieracz hydrauliczny cewki moczowej
BCR	ang. biochemical recurrence, wznowa biochemiczna
BS	ang. Bone Scan, scyntygrafia kości
BRCA2	ang. BReast CAncer gene 2 - gen podatności na raka piersi typu 2
CAPRA	ang. Cancer of the Prostate Risk Assessment, skala oceny ryzyka nawrotu raka prostaty po leczeniu radykalnym
CI	ang. Confidence Interval, przedział ufności
CSS	ang. cancer specific survival, przeżycie swoiste dla nowotworu
cTNM	ang. clinical TNM - kliniczna klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania nowotworu
CT	ang. computed tomography, tomografia komputerowa, TK
DCE	ang. dynamic contrast enhanced, wzmocnienie kontrastowe, MRI
dPET/CT	ang. digital Positron Emission Tomography/Computed Tomography, cyfrowa pozytonowa emisyjna tomografia/tomografia komputerowa
DRE	ang. digital rectal examination, badanie palpacyjne gruczołu krokowego przez odbyt

DWI	ang. diffusion-weighted imaging, obrazowanie dyfuzyjne, MRI
EANM	ang. European Association of Nuclear Medicine, Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
EARL-EANM Research Ltd	program dotyczący standaryzacji, harmonizacji oraz akredytacji skanerów PET/CT
E-EPE, established EPE	ang. established extraprostatic extension, rozległe (ustalone) EPE, rozległy (ustalony) naciek pozatorebkowy raka prostaty
EAU	ang. European Association of Urology, Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EAU-BCR	ang. European Association of Urology – Biochemical Recurrence - klasyfikacja ryzyka nawrotu biochemicznego raka prostaty po radykalnej prostatektomii
EBRT	ang. external beam radiation therapy, zewnętrzna radioterapia wiązką promieniowania, teleradioterapia
EORTC 30001	badanie kliniczne prowadzone przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPE (ECE)	ang. extraprostatic (extracapsular) extension, naciek pozatorebkowy raka prostaty
ePLND	ang. extended Pelvic Lymph Node Dissection, rozszerzona limfadenektomia miedniczna
E-PSMA	standaryzowane wytyczne EANM dotyczące raportowania badania PET PSMA
F-EPE, focal EPE	ang. focal extraprostatic extension, ogniskowe EPE, ogniskowy naciek pozatorebkowy raka prostaty
18-F	ang. Fluor-18, promieniotwórczy izotop fluoru-18
18F-PSMA-1007	promieniotwórczy znacznik fluoru-18 znakowany PSMA-1007
18F-DCPyL	ang. Fluor-18 2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[^{18}F]-fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid - promieniotwórczy znacznik fluoru-18 znakowany PSMA-1007
FOLH1	ang. folate hydrolase 1 gen - gen kodujący antygen błonowy swoisty dla komórek gruczołu krokowego (PSMA)
68-Ga	ang. Gallium-68, radioizotop galu-68
68-Ga-PSMA-11	ang. Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen -11

GLOBOCAN	globalna baza danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów pod nadzorem Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC)
GS	ang. Gleason Score – wynik oceny histopatologicznej raka prostaty wg systemu Gleasona
HP EPE	naciek pozatorebkowy raka prostaty potwierdzony histopatologicznie
HP EPE side-specific	specyficzny dla strony naciek pozatorebkowy raka prostaty potwierdzony histopatologicznie
HPF	ang. high power field – pole widzenia w dużym powiększeniu (mikroskopowym)
HBOC	ang. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika
HIFU	ang. High Intensity Focused Ultrasound, skupiona wiązka fal dźwiękowych o dużym natężeniu
IARC	ang. International Agency for Research on Cancer, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
IQR	ang. interquartile range, zakres międzykwartylowy
ISUP	ang. International Society of Urological Pathology, Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej
ISUP 2014/WHO 2016	klasyfikacja stopnia złośliwości histologicznej raka prostaty
ISUP Grade (Group)	stopień (grupa) złośliwości histologicznej raka prostaty wg ISUP 2014/WHO 2016
J	Indeks Youdena
κ	współczynnik kappa Cohena
keV	ang. kiloelektronowolt, jednostka energii
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCC	ang. capsule contact length, długość kontaktu guza z torebką
LDCT	ang. low dose computed tomography, niskodawkowa tomografia komputerowa
LRP	ang. laparoscopic radical prostatectomy, laparoskopowa radykalna prostatektomia

177Lu-PSMA-617	Lutet-177 znakowany ligandem PSMA-617 - radiofarmaceutyk wykorzystywany w terapii celowanej raka prostaty
LVI	ang. lymphovascular invasion, naciek naczyń chłonnych i krwionośnych
M	ang. Metastasis, cecha M opisywana w klasyfikacji TNM i jej pochodnych
mBq	ang. milibequerel – jednostka aktywności promieniotwórczej
mCRPC	ang. metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, przerzutowy rak prostaty oporny na kastrację
miTNM	ang. molecular imaging TNM, klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania nowotworu oparta na obrazowaniu molekularnym
mpMRI	ang. mulitparametric magnetic resonance imaging - multiparametryczny rezonans magnetyczny gruczołu krokowego
mSv	ang. milisievert – jednostka miary dawki promieniowania
N	ang. Node, cecha N opisywana w klasyfikacji TNM i jej pochodnych
NCB	ang. needle core biopsy, biopsja gruboigłowa, rdzeniowa
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network, Narodowa Sieć Kompleksowej Opieki Onkologicznej (USA)
Nomogram MSKCC	ang. nomogram Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Centrum Onkologiczne im. Memoriala Sloana Ketteringa w Nowym Jorku)
NPV	ang. negative predictive value, wartość predykcyjna ujemna
NTM	nietrzymanie moczu
OS	ang. overall survival, przeżycie całkowite
ORP	ang. open retropubic radical prostatectomy, otwarta, załonowa radykalna prostatektomia
PCa	ang. prostate cancer, rak prostaty
PET	ang. Positron Emission Tomography, pozytonowa emisyjna tomografia
PET/CT	ang. Positron Emission Tomography/Computed Tomography Prostate Specific Membrane Antigen, pozytonowa emisyjna tomografia/tomografia komputerowa

PET/CT PSMA	ang. Positron Emission Tomography/Computed Tomography Prostate Specific Membrane Antigen, pozytonowa emisyjna tomografia/tomografia komputerowa z zastosowaniem antygenu błonowego swoistego dla komórek gruczołu krokowego
PET/MRI	ang. Positron Emission Tomography Magnetic Resonance Imaging, pozytonowa emisyjna tomografia/rezonans magnetyczny
PI3K/AkT	ang. Phosphoinositide 3-kinase/Akt, fosfoinozydo-3-kinaza, enzym szlaku sygnałowego w komórkach, reguluje wzrost, przeżycie, proliferację komórek
PI-RADSv2.1	ang. Prostate Imaging and Reporting and Data System v.2.1 – system raportowania i oceny obrazowania prostaty, wersja 2.1
PI-RADS (skala)	Ogólny system oceny prawdopodobieństwa obecności istotnej klinicznie postaci raka prostaty w MRI
PPV	ang. positive predictive value, wartość predykcyjna dodatnia
PRIMARY	skala oceny zmian w raku prostaty w PET PSMA
PROMISE	ang. PROstate cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation, system standaryzowanej oceny obrazów PSMA w raku prostaty
PSA	ang. prostate specific antigen - stężenie swoistego antygenu stercza w surowicy krwi
PSA DT	ang. prostate specific antigen double time, czas podwojenia PSA
PSA V	ang. prostate specific antigen velocity – miara zmiany stężenia PSA w czasie
PSM	ang. positive surgical margin, dodatni margines chirurgiczny
PSMA	ang. Prostate Specific Membrane Antigen, antygen błonowy swoisty dla komórek gruczołu krokowego
PSMA expression V (Visual Score)	ang. Prostate Specific Membrane Antigen visual score, wizualna skala oceny ekspresji PSMA w PET/CT
PSMA expression Q (Quantitative Score)	ang. Prostate Specific Membrane Antigen *quantitative* score, ilościowa skala oceny ekspresji PSMA w PET/CT
PSMATV	ang. Prostate Specific Membrane Antigen tumour volume, objętość guza prostaty w badaniu PET PSMA

pTNM	ang. pathological TNM, patologiczna klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania nowotworu (oparta na ocenie histopatologicznej preparatu)
PNI	ang. perineural invasion, naciek okołonerwowy
RARP	ang. robot-assisted radical prostatectomy, radykalna prostatektomia w asyście systemu robotycznego
RCPath	ang. The Royal College of Pathologists, Królewskie Kolegium Patologów w Wielkiej Brytanii
RCT	ang. randomized controlled trial, randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
ROC	ang. receiver operating characteristic curve – krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika
RP	ang. radical prostatectomy, radykalna prostatektomia
RGK	rak gruczołu krokowego
RTH	ang. radiotheraphy, radioterapia
SEER	ang. Surveilance, Epidemiology and End Results – program prowadzony przez Narodowy Instytut Raka (USA)
ssEPE	side-specific EPE ang. side-specific extraprostatic extension, specyficzny dla strony naciek pozatorebkowy raka prostaty
ssEPE-	płat stercza bez specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka prostaty
ssEPE+	płat stercza ze specyficznym dla strony naciekiem pozatorebkowym raka prostaty
SPCG-15	ang. Scandinavian Prostate Cancer Group 15, badanie kliniczne prowadzone przez Skandynawską Grupę Raka Prostaty (SPCG)
SRT	ang. salvage radiotherapy, radioterapia ratunkowa
SUV	ang. Standardized Uptake Value – standaryzowana wartość wychwytu radioznacznika w baadniach PET/CT
SUVmax	ang. maximum Standardized Uptake Value – maksymalna standaryzowana wartość wychwytu radioznacznika w badaniu PET/CT
SUVmean	ang. mean Standardized Uptake Value – średnia standaryzowana wartość wychwytu radioznacznika w badaniu PET/CT

SUVT	SUVmax dla guza prostaty
SUVTLR	stosunek SUVmax dla guza prostaty względem SUVmax wątroby
SUVTPR	stosunek SUVmax dla guza prostaty względem SUVmax ślinianki przyusznej
SVI	ang. seminal vesicle invasion, naciek pęcherzyka nasiennego
ŚCO	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
T	ang. Tumour, cecha T opisywana w klasyfikacji TNM i jej pochodnych
99mTc	ang. 99m-technetium, technet – 99m, radioaktywny izotop stosowany w scyntygrafii kości
TNM	ang. Tumour, Node, Metastasis – klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania nowotworu
TURP	ang. transurethral resection of the prostate, przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego
TRUS	ang. transrectal ultrasonography ultrasonografia przezodbytnicza
UICC	ang. Union for International Cancer Control Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem
vs.	ang. versus, wobec, przeciwko
WHO	ang. World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia
WL	ang. window level, poziom okna w badaniu PET
WW	ang. watchful waiting, baczne wyczekiwanie
WB-MRI	ang. whole-body magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny całego ciała
yTNM	Klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania nowotworu po wcześniejszym leczeniu onkologicznym (neoadjuwantowym)

Wykaz tabel

Tabela 1. Klasyfikacja grup ryzyka wg EAU..... 38
Tabela 2. Liczba pacjentów włączona do analizy w poszczególnych latach badania..... 47
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem stratyfikacji wg grup ryzyka EAU . 51
Tabela 4. Cechy jakościowe wykorzystywane do opisu nacieku pozatorebkowego (EPE) i nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) raka prostaty, z liczbą ich wystąpień w opisie badań mpMRI i PET/CT PSMA oraz korelacja z potwierdzonym EPE i SVI w preparacie pooperacyjnym..... 54
Tabela 5. Charakterystyka płatów gruczołu krokowego z uwzględnieniem stratyfikacji w zależności od histopatologicznego rozpoznania specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka prostaty (side-specific EPE) 57
Tabela 6. Parametry analizy ROC dla tabeli PARTIN i nomogramu MSKCC w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU 62
Tabela 7. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU 62
Tabela 8. Parametry analizy ROC dla tabeli PARTIN i nomogramu MSKCC w przewidywaniu ogniskowego nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE ogniskowo) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU 63
Tabela 9. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu ogniskowego nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE ogniskowo) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU.63
Tabela 10. Parametry analizy ROC tabeli PARTIN i nomogramu MSKCC w przewidywaniu rozległego nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE rozległe) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU..... 64
Tabela 11. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu rozległego nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE rozległe) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU 64
Tabela 12. Parametry analizy ROC tabeli PARTIN i nomogramu MSKCC w przewidywaniu nacieku pęcherzyków nasiennych przez RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - SVI) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU..... 65

Tabela 13. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu nacieku pęcherzyków nasiennych przez RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - SVI) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU..... 65
Tabela 14. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu stadium cT3 (EPE i/lub SVI) RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - cT3) w całej kohorcie oraz w podgrupach ryzyka EAU..... 66
Tabela 15. Miary dokładności diagnostycznej badań PET/CT (18F-PSMA-1007), mpMRI oraz ich kombinacji w przewidywaniu specyficznego dla płata nacieku pozatorebkowego potwierdzonego histopatologicznie (side-specific EPE), w tym ogniskowego i rozległego (n=płaty stercza) 68

Wykaz rycin

Rycina 1. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badania 43
Rycina 2. Struktura wiekowa badanej populacji 48
Rycina 3. Liczba określonych stopni zaawansowania miejscowego raka prostaty (cT) na podstawie DRE 49
Rycina 4. Liczba określonych stopni złośliwości histopatologicznej raka prostaty według ISUP2014/WHO2016 (przed i po zabiegu) 50
Rycina 5. Udział pacjentów w poszczególnych grupach ryzyka wg EAU 50
Rycina 6. Odsetek określonych stopni miejscowego zaawansowania raka prostaty na podstawie DRE, mpMRI, PET/CT PSMA oraz oceny histopatologicznej materiału operacyjnego 55

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Jednym z największych osiągnięć ostatnich lat w diagnostyce raka prostaty (inaczej: rak stercza, rak gruczołu krokowego, RGK) było wprowadzenie do praktyki klinicznej badania pozytonowej emisyjnej tomografii (Positron Emission Tomography, PET) z użyciem radioligandu znakującego antygen błonowy specyficzny dla komórek gruczołu krokowego (Prostate Specific Membrane Antigen, PSMA). Skany PET obrazujące aktywność metaboliczną komórek wykazujących ekspresję PSMA są zazwyczaj uzyskiwane jednocześnie z obrazem anatomicznym tkanek w tomografii komputerowej (Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Prostate Specific Membrane Antigen, PET/CT PSMA). Poprawa wykrywalności przerzutów węzłowych i odległych w stosunku do dotychczas używanych konwencjonalnych badań obrazowych doprowadziła do uwzględnienia badania PET/CT PSMA w zaleceniach dotyczących ich oceny w grupie pacjentów z RGK pośredniego i wysokiego ryzyka według klasyfikacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology, EAU). Rola PET/CT PSMA w ocenie miejscowego zaawansowania raka prostaty nie została dotychczas w nich określona [1].

Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowoczesnych metod obrazowania wymaga oceny ich przydatności oraz wpływu na dalsze postępowanie terapeutyczne. Ocena zaawansowania miejscowego raka prostaty ma kluczowe znaczenie w wyborze strategii terapeutycznej, a w przypadku leczenia operacyjnego również w planowaniu zakresu zabiegu, co wpływa na osiągane wyniki onkologiczne i czynnościowe.

Wobec tego, zasadniczą kwestią staje się określenie przydatności klinicznej PET/CT PSMA w przedoperacyjnej ocenie miejscowego zaawansowania raka prostaty, uwzględniającej predykcję ekspansji nowotworu poza granice gruczołu.

1.2. Rak prostaty

1.2.1. Epidemiologia i etiologia

Rak prostaty jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem i piątą najczęstszą przyczyną zgonów onkologicznych u mężczyzn na świecie. W 2022 roku odnotowano globalnie około 1.5 miliona nowych przypadków i 397 tysięcy zgonów z powodu tej choroby. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer,

IARC), prowadząca szacunki zachorowalności i umieralności na nowotwory w oparciu o dane epidemiologiczne ze 185 krajów/terenów na świecie w formie bazy danych GLOBOCAN podała, że RGK był najczęściej rozpoznawanym nowotworem w 118 krajach oraz główną przyczyną zgonów z powodu nowotworu wśród mężczyzn w jednej czwartej krajów świata [2]. Różnice w zapadalności i śmiertelności między krajami mogą wynikać z odmiennego podejścia do profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz różnic w infrastrukturze i dostępie do opieki zdrowotnej, w tym do nowoczesnych metod obrazowania i leczenia. Dodatkowymi czynnikami, które mogą wpływać na szacunki są różnice genetyczne oraz odmienny styl życia charakteryzujący porównywane populacje [3]. W oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2022 roku, RGK jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym (23,3%) oraz trzecią co do częstości przyczyną zgonów nowotworowych u mężczyzn w Polsce (10,9%). Od 2016 roku RGK wyprzedza w statystykach raka płuca, co związane jest z ograniczeniem palenia tytoniu przez mężczyzn. Cechuje się też największą dynamiką wzrostu zachorowalności wśród nowotworów. Mimo to, w ostatniej dekadzie obserwuje się stabilizację wskaźnika umieralności i znaczącą poprawę przeżycia pacjentów dotkniętych tą chorobą [4].

Wśród głównych czynników ryzyka RGK wymienia się wiek, czynniki genetyczne i pochodzenie etniczne [5]. Ryzyko zachorowania zwiększa się z wiekiem. W 2022 roku w Polsce odnotowano 20 961 nowych przypadków RGK, z czego tylko 153 (0,73%) dotyczyła pacjentów poniżej 50 roku życia, a najwięcej wystąpiło w grupie wiekowej 65-74 lata [4]. Zwiększone ryzyko raka prostaty dotyczy mężczyzn z obciążonym wywiadem rodzinnym [6]. Na ryzyko wpływa m.in. liczba i stopień pokrewieństwa krewnych z RGK, wiek w chwili diagnozy, zgonu, oraz obecność innych nowotworów w rodzinie [7]. Rak prostaty jest powiązany z zespołem dziedzicznego raka piersi i jajnika HBOC oraz zespołem Lyncha [8–10]. W kwestii różnic etnicznych, mężczyźni pochodzenia afrykańskiego są bardziej, a pochodzenia wschodnioazjatyckiego mniej narażeni na ryzyko RGK w porównaniu z rasą kaukaską [11]. Częstość występowania oraz śmiertelność bywa także zróżnicowana w obrębie danego kraju - Afroamerykanie mają około dwa razy wyższe ryzyko zachorowania i zgonu niż biali Amerykanie [12]. Różnice te mogą wynikać z czynników biologicznych, środowiskowych, społecznych oraz znacznych dysproporcji w badanych populacjach [13,14]. Wpływ czynników środowiskowych oraz diety na rozwój raka prostaty jest niejednoznaczny, choć obserwacje imigrantów azjatyckich w USA sugerują ich możliwe znaczenie [15]. Do najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka należą: otyłość, hiperinsulinizm, używanie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu i niepłodność. Wśród czynników protekcyjnych

wymienia się aktywność fizyczną i spożywanie kawy [3]. Mimo to wytyczne EAU podkreślają brak jednoznacznych danych uzasadniających konkretne działania prewencyjne [1].

1.2.2. Strategia wczesnego wykrywania i biopsja gruczołu krokowego

Mężczyźni świadomi korzyści i zagrożeń wynikających z badań przesiewowych, celem wstępnej oceny ryzyka RGK, powinni poddać się badaniu palpacyjnemu gruczołu krokowego (digital rectal examination, DRE) i ocenić stężenie swoistego antygenu stercza w surowicy krwi (prostate specific antigen, PSA). Stanowi to podstawę strategii wczesnego wykrywania RGK [1,16]. Aktualne wytyczne EAU zalecają rozpoczęcie oznaczenia PSA od 50 roku życia lub wcześniej, w przypadku mężczyzn o podwyższonym ryzyku RGK: z obciążonym wywiadem rodzinnym, pochodzenia afrykańskiego czy nosicieli mutacji BRCA2 (BReast CAncer gene 2). Pojedyncze oznaczenie PSA nie jest wystarczające, a pomiary PSA należy powtarzać łącznie z badaniem DRE. Aktualnie brak jest zaleceń dotyczących optymalnych odstępów między kolejnymi badaniami, a wytyczne EAU proponują strategie kontroli w oparciu o wyjściowe stężenie PSA [1].

Podejrzenie RGK wymaga jego histopatologicznego potwierdzenia. Chorobę najczęściej wykrywa się w wycinkach uzyskanych metodą biopsji gruboigłowej prostaty (needle core biopsy, NCB). Zdarza się, że nowotwór zostaje przypadkowo wykryty w wycinkach po operacji przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (transurethral resection of the prostate, TURP) lub w preparacie po cystoprostatektomii radykalnej, wykonywanych z innych wskazań niż RGK. NCB gruczołu krokowego można wykonać z dostępu przezodbytniczego, ale wytyczne EAU w chwili obecnej zalecają dostęp przezkroczowy z uwagi na mniejsze ryzyko powikłań infekcyjnych [1,17].

Ponadto, u większości mężczyzn z podejrzeniem RGK przed kwalifikacją do biopsji zaleca się wykonanie multiparametrycznego rezonansu magnetycznego (mulitparametric Magnetic Resonance Imaging, mpMRI) gruczołu krokowego. Badanie identyfikuje zmiany o potencjalnej istotności klinicznej, którym są przypisywane odpowiednie kategorie według systemu PI-RADSv2.1 (Prostate Imaging and Reporting and Data System v2.1) [18]. Standardem postępowania w diagnostyce RGK jest biopsja celowana mpMRI pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej (transrectal ultrasonography, TRUS). Oznacza to, że zmiany podejrzane w mpMRI powinny zostać poddane biopsji, co można osiągnąć dzięki naniesieniu obrazu mpMRI na obraz w badaniu TRUS wykonywanym w czasie rzeczywistym.

1.2.3. Systemy klasyfikacji raka prostaty

1.2.3.1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu TNM

Systemy klasyfikacji nowotworów służą identyfikacji pacjentów o podobnym obrazie klinicznym i rokowaniu, co umożliwia ustalenie u nich optymalnych strategii terapeutycznych. Klasyfikacja TNM (Tumour, Node, Metastasis), stosowana w litych guzach nabłonkowych oraz mięsakach, opisuje wielkość guza pierwotnego (cecha T), zajęcie okolicznych węzłów chłonnych (cecha N) oraz obecność przerzutów odległych (cecha M). Stopień zaawansowania określa się na podstawie cech klinicznych (cTNM), pooperacyjnej oceny histopatologicznej (pTNM) lub po wcześniej podjętym leczeniu onkologicznym (yTNM). Dane TNM można uprościć do 5-stopniowej skali przedstawiającej stadium zaawansowania nowotworu (0-IV). Powyższe klasyfikacje są opracowywane i aktualizowane przez organizacje takie jak Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem (Union for International Cancer Control, UICC) i Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Polscy urolodzy w praktyce klinicznej opierają się na wytycznych EAU uwzględniających 8 edycję klasyfikacji TNM UICC z 2017 roku [19].

1.2.3.2. Klasyfikacja stopnia złośliwości histopatologicznej ISUP 2014/WHO 2016

Najczęstszą postacią pierwotnego raka gruczołu krokowego jest klasyczny inwazyjny gruczolakorak zrazikowy (95%). Pozostałe 5% to rzadziej występujące warianty gruczolakoraka zrazikowego (np. wariant podobny do raka sygnetowatokomórkowego, rak pleomorficzny olbrzymiokomórkowy czy rak sarkomatoidalny) oraz inne typy nowotworów, zwykle o gorszym rokowaniu, m.in. rak przewodowy, rak płaskonabłonkowy, rak z komórek podstawnych nabłonka gruczołowego czy rak neuroendokrynny [20]. Jedną z kluczowych cech RGK jest stopień jego histopatologicznej złośliwości, który opiera się na systemie Gleasona z 1966 roku [21]. Bazuje on na pięciu wzorcach architektonicznego utkania guza (Gleason Patterns 1-5), różniących się obrazem morfologicznym cewek gruczołowych oraz granicy guza z otoczeniem. System Gleasona uwzględnia zarówno dominujący, jak i mniej liczny typ utkania histologicznego, co prowadzi do otrzymania sumy punktów, określanej jako Gleason Score (GS). Uwzględnienie heterogenności obrazu histopatologicznego czyni system Gleasona unikalnym spośród innych sposobów oceny stopnia złośliwości nowotworów. Został on zaakceptowany przez Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej (International Society of Urological Pathology, ISUP) w 2005 roku [22]. Wprowadzone z czasem modyfikacje doprowadziły do stworzenia uproszczonej skali ISUP 2014/WHO 2016, która

wyróżnia 5 grup złośliwości (ISUP Grade Group 1-5) [23,24]. Jest ona powszechnie uznanym standardem oceny stopnia złośliwości histopatologicznej RGK.

1.2.3.3. Klasyfikacja grup ryzyka EAU

Wytyczne EAU rekomendują wybór postępowania diagnostyczno-terapeutycznego na podstawie klasyfikacji grup ryzyka EAU, opartej na kryteriach d'Amico. Uwzględnia ona lokalną ocenę guza w DRE, stężenie PSA oraz stopień złośliwości histopatologicznej ISUP 2014/WHO 2016. Klasyfikacja kategoryzuje pacjentów do grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka w zależności od ryzyka wznowy biochemicznej (biochemical recurrence, BCR) w 5-letnim okresie po leczeniu radykalnym [1,25]. W świetle aktualnej wiedzy, budzi to kontrowersje, gdyż stwierdzenie BCR nie stanowi twardego punktu końcowego leczenia [26]. Ponadto, DRE jest badaniem o niskiej czułości, co stwarza ryzyko niedoszacowania choroby [27]. W najnowszych wytycznych EAU z 2025 roku został rozwiązany problem heterogenności pośredniej grupy ryzyka EAU, w której rozróżniono podgrupę korzystną i niekorzystną [1]. Taki podział pacjentów o zróżnicowanym rokowaniu pozwala na dobór najbardziej optymalnego postępowania [28].

Jak wykazano, mpMRI podwyższa grupę ryzyka EAU prowadząc do intensyfikacji leczenia u około 30% chorych [29]. Wyniki badań obrazowych nie są jednak aktualnie uwzględnione w stratyfikacji ryzyka i powinny być raportowane osobno [1]. Potencjalne włączenie ich do funkcjonujących kryteriów grup ryzyka EAU może istotnie zmienić dotychczasowe podejście do leczenia pacjentów z rakiem prostaty i wymaga dalszych badań.

1.2.4. Ocena stopnia zaawansowania raka prostaty wg TNM

1.2.4.1. Ocena stopnia zaawansowania miejscowego (T)

Jak wspomniano wcześniej, ocena stopnia zaawansowania miejscowego raka prostaty (cecha T) w systemie stratyfikacji ryzyka wg EAU opiera się na badaniu DRE. Badania obrazowe poprawiają lokalną ocenę choroby, co ma praktyczne znaczenie w planowaniu strategii leczenia.

TRUS ma ograniczoną dokładność w ocenie miejscowego zaawansowania RGK [30]. Mimo to, wciąż pozostaje przydatnym narzędziem obrazowania gruczołu krokowego kierując biopsją oraz leczeniem pacjentów metodą brachyterapii lub ablacji ultradźwiękowej (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU).

Multiparametryczny rezonans magnetyczny jest aktualnie najbardziej użyteczną metodą oceny stopnia zaawansowania miejscowego RGK u pacjentów w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka EAU. U pacjentów z grupy niskiego ryzyka rola mpMRI jest wątpliwa ze względu na niską czułość w wykrywaniu ogniskowego (mikroskopowego) naciekania pozatorbkowego (focal extraprostatic extension, focal EPE, F-EPE) [1]. Protokół mpMRI powinien obejmować oceniające morfologię sekwencje T2-zależne oraz T1-zależne, jak również techniki czynnościowe: obrazowanie dyfuzyjne MR (DWI) oraz dynamiczne badanie MR po wzmocnieniu kontrastowym (DCE).

1.2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania węzłowego (N) i przerzutowego (M)

Tomografia komputerowa (computed tomography, CT) oraz mpMRI to standardowe metody oceny przerzutów RGK do węzłów chłonnych, ale ich skuteczność wynosi jedynie 40% [31]. Za podejrzane uznaje się węzły chłonne miednicze >8mm oraz pozaregionalne >10mm, mierzone w osi krótkiej. Kryterium wielkości jest dyskusyjne, ponieważ w niepowiększonych węzłach mogą być ogniska RGK, a, z drugiej strony, ich powiększenie może mieć charakter odczynowy. Wyniki meta-analiz pokazują przewagę badania PET/CT PSMA w wykrywaniu węzłów przerzutowych w porównaniu z klasycznymi metodami obrazowania [32,33]. Rozszerzona limfadenektomia miedniczna (extended Pelvic Lymph Node Dissection, ePLND) jest najdokładniejszą metodą oceny węzłów chłonnych o cechach rokowniczych, nie poprawiając przy tym wyników onkologicznych [34]. Jak dotąd, brakuje jakościowych dowodów uzasadniających oparcie decyzji o wykonaniu ePLND na podstawie PET/CT PSMA. Włączenie cech prognostycznych z PET/CT PSMA do nomogramów przewidujących ryzyko przerzutów węzłowych może poprawić ich wartość predykcyjną [35].

Kości są najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych RGK. Obecność przerzutów kostnych jest ważnym czynnikiem rokowniczym. Scyntygrafia kości (bone scan, BS) z wykorzystaniem technetu (99mTc) pozostaje podstawową metodą ich oceny. Trudności w różnicowaniu zmian pourazowych, zwyrodnieniowych lub zapalnych wpływa na niską swoistość tej metody [36]. Nowoczesne badania obrazowe takie jak rezonans magnetyczny całego ciała (whole-body MRI, WB-MRI) oraz PET/CT PSMA wykazują wyższą dokładność w wykrywaniu przerzutów kostnych w porównaniu z konwencjonalnymi metodami obrazowania. Mimo dopuszczenia tych badań do diagnostyki pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka EAU, ich wpływ na wybór optymalnej strategii terapeutycznej pozostaje niejasny [36–39].

1.3. Aspekty leczenia chirurgicznego raka prostaty

1.3.1. Radykalna prostatektomia

Chirurgiczne leczenie raka prostaty - radykalna prostatektomia (radical prostatectomy, RP) polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z odcinkiem sterczowym cewki moczowej i pęcherzykami nasiennymi. Ciągłość dolnych dróg moczowych uzyskuje się dzięki precyzyjnemu zespoleniu szyi pęcherza z cewką moczową w odcinku błoniastym.

RP można wykonać metodą otwartą, laparoskopową (laparoscopic radical prostatectomy, LRP) i w asyście systemu robotycznego (robot-assisted radical prostatectomy, RARP).

Celem RP, niezależnie od zastosowanej techniki, jest doszczętne usunięcie zmienionego nowotworowo gruczołu krokowego, przy jednoczesnym zachowaniu funkcji narządów miednicy mniejszej. Jak dotąd nie wykazano przewagi żadnej z metod [40]. Wybór podejścia chirurgicznego zależy od preferencji urologa, którego doświadczenie wpływa na uzyskiwane przez pacjentów wyniki onkologiczne i czynnościowe po zabiegu [41].

1.3.2. Rozszerzona limfadenektomia miedniczna

ePLND jest zalecana w grupie pacjentów wysokiego ryzyka EAU, natomiast decyzję o jej wykonaniu w przypadku pośredniego ryzyka należy podjąć indywidualnie, z uwzględnieniem wyników badania PET/CT PSMA [1]. Pomocne w podjęciu decyzji są również nomogramy kliniczne np. 2019 Briganti nomogram [42]. Zakres ePLND obejmuje węzły chłonne zasłonowe, biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne oraz przedkrzyżowe. Jej wykonanie wydłuża czas operacji, zwiększa ryzyko wystąpienia torbieli i obrzęków limfatycznych oraz uszkodzenia naczyń [34].

1.3.3. Technika oszczędzenia pęczków naczyniowo-nerwowych

Pęczki naczyniowo-nerwowe Walsha to struktury zlokalizowane po obu stronach gruczołu krokowego, które odpowiadają za wzwód prącia. Technika operacyjna pozwalająca na jedno- lub obustronne zachowanie pęczków jest jednym z elementów „anatomicznej" radykalnej prostatektomii z oszczędzeniem nerwów (nerve-sparing radical prostatectomy, nsRP) [43].

1.3.4. Ocena histopatologiczna preparatu po radykalnej prostatektomii

Raport histopatologiczny preparatu po RP uwzględnia określenie stadium patologicznego nowotworu (pTNM), typu i stopnia złośliwości raka wg ISUP 2014/WHO 2016 oraz obecności dodatniego marginesu chirurgicznego (positive surgical margin, PSM) [1]. W sytuacjach

wątpliwych można zastosować barwienie immunohistochemiczne do oceny obecności biomarkerów wewnątrzkomórkowych RGK. Zaleca się całkowite utrwalenie preparatu, który następnie pokrywa się tuszem w celu oceny marginesów chirurgicznych [44].

1.3.5. Dodatni margines chirurgiczny

Obecność komórek nowotworowych w obrębie pokrytej tuszem powierzchni preparatu jest najpowszechniej przyjętą definicją PSM [45]. Stan marginesów chirurgicznych stercza jest miarą onkologicznej doszczętności RP. Marginesy chirurgiczne nie są tożsame ze stopniem patologicznym, a PSM nie świadczy o nacieku pozatorebkowym RGK [46]. Wyróżnia się prawdziwy PSM, kiedy cięcie chirurgiczne przebiega przez utkanie raka oraz rzekomy PSM, który jest przypadkowym nacięciem ogniska raka niesięgającego rzeczywistej powierzchni preparatu. Prawdziwy PSM może mieć charakter jedno- lub wieloogniskowy [47].

Topografia gruczołu krokowego i jego otoczenia nie pozwalają na uzyskanie szerokiego marginesu tkankowego wokół wycinanego narządu. Ilość tkanki okołosterczowej usuwanej wraz z gruczołem krokowym jest niewielka, co stanowi o względnie dużym ryzyku PSM po RP. Częstość występowania PSM zależy od lokalizacji guza, a najczęściej jest on opisywany w obrębie wierzchołka gruczołu krokowego. Odsetek uzyskiwanych PSM stopniowo maleje w związku z doskonaleniem małoinwazyjnych technik operacyjnych [48]. Status marginesu chirurgicznego jest niezależnym czynnikiem ryzyka BCR, jednak nie wykazano jednoznacznie niekorzystnego wpływu PSM na śmiertelność chorych po RP [49].

1.3.6. Wyniki onkologiczne i czynnościowe po radykalnej prostatektomii

Ocena radykalności zabiegu opiera się na monitorowaniu stężenia PSA we krwi. Wytyczne EAU zalecają wykonywanie oznaczeń co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat po operacji, następnie co 6 miesięcy do 3 lat, a potem co rok [1].

PSA po doszczętnej RP powinno obniżyć się do nieoznaczalnego stężenia (<0.1 ng/ml). 5-20% pacjentów nie osiąga tego wyniku w okresie 6-8 tygodni po zabiegu, co definiuje się jako „przetrwałe PSA". Jest ono jednym z najbardziej niekorzystnych czynników prognostycznych po RP. Może wynikać z choroby resztkowej RGK, obecności przerzutów, ale też z pozostawionych prawidłowych fragmentów tkanki gruczołu [50].

Kolejnym niekorzystnym dla pacjenta czynnikiem rokowniczym jest stwierdzenie BCR, czyli potwierdzonego wzrostu PSA po wcześniej osiągniętym stężeniu nieoznaczalnym po RP [1]. BCR jest obserwowane u 38% pacjentów po RP w obserwacji 10-letniej. Późne wystąpienie BCR i długi czas podwojenia PSA (prostate specific antigen double time, PSA DT) sugerują

wznowę miejscową RGK. Wczesne BCR i szybkie tempo narastania PSA (prostate specific antigen velocity, PSA V) przemawiają za obecnością przerzutów [51]. Stratyfikacja pacjentów do grup ryzyka BCR (EAU-BCR) określa kandydatów do dalszej obserwacji lub ratunkowej radioterapii (salvage radiotherapy, SRT) po leczeniu operacyjnym.

Wprowadzenie „anatomicznej" RP, pozwalającej na jedno- lub obustronne oszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych Walsha, a także zachowanie szyi pęcherza i zawartych w niej włókien mięśniowych zwieracza wewnętrznego cewki, zwiększyło szansę zachowania funkcji erekcyjnej oraz szybkiego powrotu trzymania moczu (kontynencji) po operacji [43].

Nietrzymanie moczu (NTM) po RP zdarza się często. Jest ono następstwem wycięcia wraz ze sterczem zwieracza wewnętrznego cewki moczowej. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia NTM należy zachować możliwie długi odcinek cewki dogłowowo od odcinka błoniastego oraz mięśnie cewkowo-odbytnicze. Ponadto, stosuje się techniki oszczędzające szyję pęcherza oraz pęczki Walsha [43,44]. Stosowanie ćwiczeń mięśni dna miednicy z biofeedbackiem przed RP przyspiesza powrót kontynencji moczu po zabiegu [52]. NTM o nasileniu umiarkowanym lub dużym, przy wykluczeniu przeszkody podpęcherzowej lub cech nadaktywności mięśnia wypieracza pęcherza, można leczyć operacyjnie przez wszczepienie zwieracza hydraulicznego cewki (artificial urinary sphincter, AUS). Skuteczność metody oceniana jest na ok 80%. Mimo, że u części mężczyzn po wszczepieniu AUS w dalszym ciągu występują objawy nietrzymania moczu o różnym nasileniu, u większości obserwuje się jednak znaczną poprawę w zakresie trzymania moczu i idącą za tym poprawę jakości życia [49].

1.4. Naciek pozasterczowy raka prostaty

1.4.1. Definicja

Naciek pozasterczowy określa stan, w którym rak prostaty przekracza granice narządu. Choroba może wykraczać poza torebkę gruczołu (EPE) lub naciekać pęcherzyki nasienne (seminal vesicle invasion, SVI). Według klasyfikacji TNM naciek pozasterczowy odpowiada stopniu zaawansowania T3, z wyróżnieniem stopnia T3a dla EPE i T3b dla SVI. Stopień T4 charakteryzuje raka prostaty o cechach nieruchomego guza lub naciekającego sąsiadujące struktury inne niż pęcherzyki nasienne: zwieracz zewnętrzny, odbytnicę, mięśnie dźwigacze odbytu i/lub ścianę miednicy [19]. Stwierdzenie nacieku pozasterczowego w DRE stanowi jedno z kryteriów rozpoznania grupy wysokiego ryzyka EAU [1].

1.4.2. Rola badań obrazowych w ocenie nacieku pozasterczowego raka prostaty

mpMRI jest aktualnie najbardziej użyteczną metodą oceny nacieku pozasterczowego raka prostaty. W przypadku przeciwwskazań do wykonania tego badania zalecany jest TRUS. Już w 1991 roku Cornud i wsp. wykazali przewagę MR nad TRUS w przedoperacyjnej ocenie nacieku pozasterczowego raka prostaty. TRUS i MR cechowały się czułością odpowiednio 0,42 i 0,66 oraz swoistością 0,89 i 0,94 w wykryciu EPE. W przypadku SVI, badanie TRUS cechowało się czułością 0,16 oraz swoistością 0,81, natomiast MR odpowiednio 0,85 i 0,94 [53].

W kolejnych latach wypracowano protokół mpMRI, który stał się powszechnie używanym narzędziem w diagnostyce raka prostaty [18]. Obrazowanie T2-zależne wysokiej rozdzielczości pozostaje najbardziej użyteczną metodą oceny zaawansowania miejscowego w MRI, natomiast zastosowanie technik funkcjonalnych może zwiększyć czułość wykrywania EPE, SVI i ogólnie T3. Zgodnie z PI-RADS v2.1 (Prostate Imaging and Reporting and Data System v.2.1), naciek pozasterczowy jest jednym z kryteriów rozpoznania klinicznie istotnego raka prostaty. Zmiana, która przekracza torebkę gruczołu krokowego otrzymuje kategorię PI-RADS 5, oznaczającą bardzo wysokie prawdopodobieństwo obecności istotnej klinicznie postaci raka. System PI-RADS v2.1 określa kryteria rozpoznania EPE i SVI. W przypadku EPE należy do nich asymetria lub naciekanie pęczków naczyniowo-nerwowych, wybrzuszony kontur prostaty, nieregularny lub kolczysty brzeg, zatarcie kąta odbytniczo-sterczowego, długość kontaktu guza z torebką (capsule contact length, LCC), naruszenie torebki z widocznymi oznakami bezpośredniego szerzenia się guza lub naciekanie ściany pęcherza moczowego. Do cech SVI należą: ogniskowa lub rozsiana niska intensywność sygnału w sekwencji T2-zależnej i/lub nieprawidłowe wzmocnienie kontrastu w obrębie pęcherzyka i/lub wzdłuż niego, ograniczona dyfuzja, zatarcie kąta pomiędzy podstawą prostaty a pęcherzykiem nasiennym oraz wykazanie bezpośredniego naciekania guza od podstawy prostaty do pęcherzyka nasiennego i wokół niego [18].

W metaanalizie przeprowadzonej przez de Rooji i wsp., uwzględniono 75 badań oceniających łącznie niemal 10 000 pacjentów, u których wykonane badanie MR przed zabiegiem prostatektomii miało na celu wykrycie nacieku pozasterczowego raka prostaty. Analiza wykazała czułość i swoistość MR na poziomie 0,57 i 0,97, 0,58 i 0,96 oraz 0,61 i 0,88 odpowiednio dla EPE, SVI i ogólnej oceny stopnia T3. Naciek pozasterczowy można raportować w odniesieniu do pacjenta (patient-specific) lub z uwzględnieniem strony płata gruczołu krokowego (side-specific) [54].

1.4.3. Rola nomogramów klinicznych w predykcji nacieku pozasterczowego raka prostaty

Istnieje kilka powszechnie stosowanych narzędzi predykcyjnych do wykrywania EPE, takich jak tabele Partin [55], nomogram Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [56] czy skala oceny ryzyka raka prostaty (CAncer of the Prostate Risk Assessment, CAPRA) [57]. Narzędzia te opierają się podstawowych parametrach klinicznych i cechach histopatologicznych specyficznych dla raka prostaty.

Wraz z rosnącą rolą mpMRI w diagnostyce raka stercza, w ostatnim czasie pojawiły się nomogramy uwzględniające wyniki tego badania. Nomogramy mogą przewidywać ryzyko EPE w kontekście pacjenta, jak i dla konkretnej strony gruczołu krokowego (side-specific extraprostatic extension, side-specific EPE, ssEPE). Dzięki temu mogą pomóc w podjęciu decyzji o specyficznym dla strony zaoszczędzeniu pęczków naczyniowo-nerwowych podczas RP [58–61].

1.4.4. Histopatologiczne kryteria rozpoznania nacieku pozasterczowego raka prostaty

Identyfikacja EPE w preparatach histopatologicznych po RP jest często problematyczna, a jednocześnie niezwykle istotna w kontekście dalszych decyzji terapeutycznych. Bryant i wsp. wykazali umiarkowaną zgodność między uropatologami w raportowaniu EPE. Jak podkreślono, ponowna analiza wciąż nie dawała zgodności oceny stadium pT u 18% pacjentów. Chociaż ocena EPE nie zawsze jest jednoznaczna, patolodzy są zmuszeni określić kategorię choroby, aby uniknąć niepewności co do dalszego postępowania klinicznego [62]. Brak prawdziwej torebki gruczołu krokowego oznacza, że rozpoznanie EPE często zależy od identyfikacji komórek nowotworowych naciekających okołosterczową tkankę tłuszczową. Stanowi to wyzwanie dla oceniającego, biorąc pod uwagę rozkład tkanki tłuszczowej na mniej niż połowie powierzchni gruczołu krokowego oraz możliwą odpowiedź desmoplastyczną w tkance tłuszczowej okołosterczowej [63]. Za EPE uznaje się również guz obejmujący pęczki naczyniowo-nerwowe lub tkankę łączną poza prawidłowym konturem gruczołu (nawet w przypadku braku naciekania tkanki tłuszczowej okołosterczowej). EPE najczęściej obserwowane jest w guzach strefy obwodowej tylno-bocznej, natomiast ocena EPE w części szczytowej pozostaje kontrowersyjna. Wyjaśniona została natomiast ocena inwazji szyi pęcherza moczowego, która również traktowana jest jako stadium pT3a, z porównywalną prognozą wznowy biochemicznej jak u innych pacjentów z EPE [64,65].

Zgodnie z wytycznymi The Royal College of Pathologists (RCPath), wyróżnia się ogniskowe EPE (focal EPE, F-EPE) i rozległe (ustalone) EPE (established extraprostatic

extension, established EPE, rozległy (ustalony) naciek pozatorebkowy raka prostaty, E-EPE), z czego ten drugi określany jest czasami jako naciek nieogniskowy, cechujący się gorszym rokowaniem [64]. Podział ten po raz pierwszy został przedstawiony w pracy Epstein i wsp. [66]. Prób definicji zakresu EPE dokonywały zespoły Wheelera i Davisa [67,68]. Mimo, że żadna z metod nie uzyskała powszechnej akceptacji, RCPath sugeruje użycie metody Wheelera, gdzie F-EPE jest definiowane jako wykraczanie gruczołów zmienionych nowotworowo poza granicę prostaty na głębokość mniejszą niż jedno pole pod dużym powiększeniem (HPF – high power field) w nie więcej niż dwóch oddzielnych przekrojach, podczas gdy kryterium rozpoznania E-EPE jest stwierdzenie choroby ilościowo większej niż F-EPE [64,67]. Znaczenie F-EPE i E-EPE jako niezależnych predyktorów BCR zostało potwierdzone w pracy Bella z 2015 roku, jak i metaanalizie przeprowadzonej przez Lazzereschi i wsp. w 2024 roku [65,69].

Istnieją rozbieżności zarówno w technice pobierania próbek pęcherzyków nasiennych do badania, jak i w szacunkach dotyczących częstości występowania SVI. Rak może naciekać pęcherzyki nasienne rozprzestrzeniając się wzdłuż przewodu wytryskowego (typ I), poprzez bezpośrednią inwazję u podstawy prostaty (typ IIa) lub od strony tkanek miękkich okołopęcherzykowych (typ IIb) czy, rzadko, jako nieciągłe przerzuty (typ III) [70]. Wytyczne RCPath sugerują jako minimum ocenę wycinka z połączenia pęcherzyka nasiennego i gruczołu krokowego jako miejsca z największym prawdopodobieństwem wykrycia SVI [64].

1.4.5. Strategie leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty

Miejscowo zaawansowany rak prostaty stanowi wyzwanie zarówno w kontekście właściwego rozpoznania, jak i wyboru optymalnego postępowania terapeutycznego. Istnieją pewne rozbieżności w jego definicji w zależności od towarzystw naukowych - EAU i Narodowej Sieci Kompleksowej Opieki Onkologicznej (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [1,71]. Różnica ta wynika z interpretacji zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

Jak wykazała analiza ponad 10 tysięcy pacjentów z nowo rozpoznanym RGK, u 17% z nich można wyjściowo stwierdzić chorobę wykraczającą poza gruczoł krokowy (≥T3a) [72]. Dane mogą być jednak niedoszacowane, gdyż lokalna ocena guza w badaniu opierała się na DRE.

Pacjenci z RGK w stadium T3N0M0 wymagają leczenia, gdyż jego niepodjęcie wiąże się z dużą śmiertelnością. Wykazano, że współczynnik 10- i 15-letniej śmiertelności specyficznej dla RGK w tej grupie chorych wynosi odpowiednio 28,8% i 35,5%. Naciekanie struktur sąsiadujących, innych niż pęcherzyki nasienne (cecha T4), bez wdrożonej terapii, cechowało

się jeszcze gorszym przeżyciem (współczynnik 10 i 15-letniej śmiertelności odpowiednio 41,3% oraz 49,1%) [73].

Podjęcie leczenia miejscowego u chorych z lokalnie zaawansowanym, nieprzerzutowym RGK poprawia wskaźniki ich przeżycia. Dotychczas nie udało się określić najbardziej optymalnej formy terapii w tej grupie pacjentów [74]. Zgodnie z wytycznymi EAU, do możliwych opcji należy RP z ePLND lub radioterapia radykalna ze wzmocnieniem brachyterapii i długotrwałą terapią deprywacji androgenów (androgen deprivation therapy, ADT) [1]. Seria analiz statystycznych kohorty 38 544 pacjentów uwzględnionych w bazie danych Surveilance, Epidemiology and End Results (SEER), prowadzonej w latach 2004-2016, wykazała znacznie większą korzyść RP w porównaniu do zewnętrznej radioterapii wiązką promieniowania (external beam radiation therapy, EBRT) w zakresie przeżycia całkowitego (overall survival, OS) ($p<0.0001$) i przeżycia specyficznego dla nowotworu (cancer specific survival, CSS) ($p<0.0001$) u pacjentów z RGK w stadium cT3-4N0M0 [75]. Toczące się badanie SCPG-15 daje nadzieje na bezpośrednie porównanie powyższych metod w warunkach randomizacji [76,77].

1.4.6. Radykalna prostatektomia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty

Decyzja o RP w przypadku miejscowo zaawansowanego raka prostaty powinna być dokładnie przedyskutowana z pacjentem. Wymaga uwzględnienia aspektu onkologicznego, jak i wyników funkcjonalnych. Są one równie ważne dla utrzymania zadowalającej jakości życia po leczeniu operacyjnym [78].

RP daje zadowalające wyniki onkologiczne w tej grupie chorych. Jak pokazują badania, CSS wynosi 79% w obserwacji 15-letniej [41]. EORTC 30001 było małym (n=32) otwartym, nierandomizowanym, dwuetapowym badaniem oceniającym bezpieczeństwo i wykonalność RP u mężczyzn z rakiem prostaty cT3. Punktami końcowymi tego badania były niewykrywalne stężenie PSA w 3 miesiącu po operacji i ujemne marginesy chirurgiczne. Badanie przerwano po pierwszym etapie (mediana obserwacji 10.3 miesiąca) ze względu na wyższy niż oczekiwano odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych. Niemniej, u 87,5% pacjentów nie stwierdzono BCR w 3 miesiącu po zabiegu [79]. Wilkins i wsp. przedstawili przegląd badań retrospektywnych analizujących histopatologiczne wyniki RP u mężczyzn z rakiem stercza wysokiego ryzyka, które obejmowały również chorobę miejscowo zaawansowaną. Charakteryzują się one dużym zróżnicowaniem odsetka dodatnich marginesów chirurgicznych (PSM: 27,0-62,7%), nacieku pozasterczowego (pT3a: 52,4-92,2%), nacieku pęcherzyków

nasiennych (pT3b: 23,1-83,0%) i zajęcia węzłów chłonnych (pN1: 10,0-20,0%). Porównanie wyników RP między pacjentami z grupy bardzo wysokiego (obejmującego stopień cT3b-4) i wysokiego ryzyka (uwzględniającego cechę cT3a) wg NCCN wykazało różnice w występowaniu PSM (37 vs. 25%), nacieku pozasterczowego (81% vs. 56%) oraz dodatnich węzłów chłonnych (47% vs. 15%) [80]. Te znaczące różnice między grupami podkreślają rolę dalszej standaryzacji planowania zakresu resekcji podczas RP w zależności od ryzyka przedoperacyjnego [81].

W dużym retrospektywnym badaniu z 2021 roku stwierdzono, że oszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (w tym cT3) nie wpływa na wznowę biochemiczną, ryzyko przerzutów i zgonu [82]. Podobnych wniosków dostarczyło badanie przeprowadzone przez Furrer i wsp., które jednocześnie potwierdziło skuteczność metody w kontekście poprawy funkcji erekcji [83]. Technika oszczędzania pęczków Walsha (nsRP) nie jest jednak standardowo zalecana w przypadku RGK wysokiego ryzyka ze względu na ryzyko PSM. Przyjęty konsensus zakłada staranny dobór pacjentów z grupy wysokiego ryzyka do nsRP [1].

1.5. Pozytonowa emisyjna tomografia

1.5.1. Charakterystyka badania

Badanie PET polega na rejestracji przez specjalne kamery emisji fotonów promieniowania elektromagnetycznego gamma o energii 511keV (kiloelektronowolt) powstającego w wyniku procesu anihilacji pary elektron-pozyton. Źródłem elektronu są tkanki pacjenta, natomiast emiterem pozytonów jest radioznacznik, będący połączeniem biologicznie aktywnej cząsteczki z izotopem promieniotwórczym. Radioznacznik wytwarzany jest w generatorze lub cyklotronie, a przed badaniem podawany jest pacjentowi poprzez wstrzyknięcie, połknięcie lub anihilację. Warunkiem koniecznym do zarejestrowania zdarzenia anihilacji jest jednoczasowa detekcja promieniowania gamma w postaci 2 powstałych w tym procesie fotonów w naprzeciwległych czujnikach detektora. Detekcja wielu zdarzeń przez kamerę PET pozwala na rekonstrukcję przestrzennej mapy dystrybucji radioznacznika obrazującej stan czynnościowy tkanek i narządów. We współczesnej praktyce informacje funkcjonalne z badania PET są prawie zawsze uzyskiwane jednocześnie z obrazem anatomicznym tkanek w tomografii komputerowej (PET/CT) lub rezonansie magnetycznym (PET/MRI) [84,85].

Początkowo metoda PET znalazła zastosowanie w dziedzinie neurologii i kardiologii, jednak to onkologia przyczyniła się do dynamicznego rozwoju tej techniki obrazowania [84].

18F-FDG jest najpowszechniej stosowanym radioznacznikiem w badaniach PET w diagnostyce onkologicznej, natomiast w przypadku RGK jego użyteczność jest ograniczona, głównie z uwagi na powolny rozwój choroby i niski metabolizm glukozy w komórkach raka prostaty [86]. Jednym z największych osiągnięć w zakresie diagnostyki raka stercza obserwowanym w ostatnich latach było wprowadzenie do praktyki klinicznej badania PET PSMA.

1.5.2. Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)

PSMA był jednym z pierwszych pomyślnie sklonowanych biomarkerów raka prostaty i od 1993 roku jest przedmiotem intensywnych badań klinicznych jako czynnik obrazowy i terapeutyczny [87]. Antygen błonowy specyficzny dla prostaty jest glikoproteiną transbłonową typu II, kodowaną przez gen FOLH1 na chromosomie 11, z N-końcowym ogonem cytoplazmatycznym, helikalną strukturą przezbłonową i zewnątrzkomórkowym C-końcem, który ma możliwość wiązania glutaminianu i jego pochodnych [87,88]. Obecna hipoteza dotycząca funkcji PSMA głosi, że odgrywa on rolę w transporcie i metabolizmie kwasu foliowego. Część zewnątrzbłonowa PSMA potencjalnie hydrolizuje glutaminiany folianowe uwalniane przez umierające komórki nowotworowe, a powstały folian może zostać wchłonięty przez żywe komórki RGK, ułatwiając dalszą ich proliferację. Receptor PSMA ma również bezpośredni wpływ na szlaki wzrostu PI3K/AkT, przez co silnie stymuluje wzrost komórek [88,89]. PSMA ulega ekspresji zarówno w tkankach nowotworowych, jak i w zmianach łagodnych. Jednak w przypadku komórek raka prostaty ekspresja ta jest 100 do 1000 razy większa niż w zdrowej tkance. Co więcej, ekspresja PSMA może wzrosnąć wraz z progresją choroby oraz pojawieniem się oporności RGK na kastrację [90].

1.5.3. Rodzaje i rola radioznaczników w PET/CT PSMA

PSMA jest wykrywane za pomocą radioznaczników, które mogą mieć charakter ukierunkowanych przeciwciał albo małocząsteczkowych inhibitorów, których celem jest aktywne rozpoznawanie substratu. Pierwsze z wymienionych znalazły zastosowanie w metodzie immunoscyntygrafii, chociaż ich rola w diagnostyce RGK pozostaje wątpliwa [88]. Większość dostępnych znaczników celowanych na PSMA należy do małocząsteczkowych inhibitorów, które łączą się z centrum aktywnym enzymu za pomocą grupy mocznikowej. Po przyłączeniu ligandu (radioznacznika) do enzymu (PSMA) dochodzi do internalizacji kompleksu ligand-enzym i jego uwięzieniu wewnątrz komórki. Dzięki temu komórki wykazujące nadekspresję antygenu PSMA są widoczne w badaniu PET PSMA jako miejsca

zwiększonego wychwytu znacznika, czyli są aktywne metabolicznie [91]. Radioznaczniki z izotopem galu-68 mają korzystny profil dozymetryczny oraz krótki okres półtrwania (około 68 minut), co z jednej strony zmniejsza narażenie pacjentów na promieniowanie, ale z drugiej ogranicza ich transport i szerokie zastosowanie [92,93]. Dodatkowo, są one wydalane z moczem, co utrudnia ocenę gruczołu krokowego, loży po jego usunięciu oraz sąsiadujących struktur [91]. Z tego powodu wzrosło zainteresowanie radioznacznikami znakowanymi izotopem fluoru-18, które cechują się lepszym profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym [92]. Fluor-18 ma dłuższy okres półtrwania (około 110 minut) i może być produkowany w dużych ilościach, a skany PET z jego użyciem oferują lepszą rozdzielczością w porównaniu z Ga-68 (91). 18-F-PSMA-1007 to obiecujący radioznacznik nowej generacji z największą czułością (81-95%) w wykrywaniu wznowy RGK, który uwidacznia zmiany nowotworowe już 40 minut po dożylnym podaniu [91].

1.5.4. Aktualne zalecenia EAU dotyczące wykorzystania PET/CT PSMA w diagnostyce i leczeniu raka prostaty

Rola badania PET/CT PSMA w ocenie zaawansowania węzłowego i przerzutowego RGK w świetle aktualnych zaleceń EAU została omówiona w rozdziale 1.2.4.2.

PET/CT PSMA ma aktualnie największe zastosowanie w diagnostyce przetrwałego PSA lub BCR po leczeniu radykalnym RGK [1].

Istnieje grupa pacjentów z rakiem prostaty w trakcie leczenia paliatywnego, u których nie stwierdzono przerzutów odległych w badaniach konwencjonalnych, ale obserwowana jest progresja biochemiczna w trakcie prawidłowo prowadzonego leczenia hormonalnego (M0 Castration-Resistant Prostate Cancer, M0 CRPC). Spośród tych mężczyzn u około jednej trzeciej w ciągu 2 lat rozwiną się przerzuty do kości wykryte za pomocą konwencjonalnego obrazowania [94]. Bardziej czułe techniki obrazowania, jak PET/CT PSMA lub WB-MRI stwarzają możliwość wcześniejszego rozpoznania u pacjentów przerzutów odległych (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC) [89]. W chwili obecnej nie jest jasne, czy zastosowanie PET/CT PSMA w grupie chorych M0 CRPC i mCRPC poprawia wyniki leczenia i przeżycia pacjentów [1,95,96].

Nowoczesne leki hormonalne, będące opcją leczenia dla powyższych grup, są w Polsce refundowane w ramach programu lekowego B.56 [97]. Kryterium włączenia do programu oraz dalsze kontrole radiologiczne, oceniające odpowiedź na terapię, opierają się na parametrach klinicznych, laboratoryjnych oraz konwencjonalnych metodach obrazowania. Techniki obrazowania molekularnego PET PSMA nie są jeszcze brane pod uwagę.

Wiedza o ekspresji PSMA na komórkach RGK doprowadziła do leczenia nowotworu celowaną terapią radioizotopową [98]. Zbieżność budowy radioznacznika 18F-PSMA-1007 z radiofarmaceutykiem 177Lu-PSMA-617 otwiera nowe możliwości wykorzystania tego pierwszego w planowaniu i kontroli celowanej terapii przerzutowego raka prostaty opornego na kastrację [99].

1.5.5. E-PSMA – standaryzowane wytyczne dotyczące raportowania PET PSMA v1.0

Wprowadzenie do praktyki klinicznej metody PET PSMA przyczyniło się do opracowania w 2021 roku standaryzowanych wytycznych dotyczących raportowania i interpretacji badania w diagnostyce RGK. E-PSMA to dokument zatwierdzony przez Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej (EANM), który pozwala zapewnić bardziej spójne raporty, zwiększa powtarzalność danych w badaniach klinicznych, a przede wszystkim, poprzez ujednolicenie interpretacji PET PSMA w lokalizacji zmian, wspiera klinicystów w podejmowaniu decyzji o postępowaniu terapeutycznym [100].

Propozycje obiektywnej interpretacji obrazów PET PSMA zostały przedstawione w kryteriach EANM [101], PROMISE (i zaktualizowanych PROMISE V2)[102,103] i PSMA-RADS [104], które charakteryzują się dobrą powtarzalnością w ocenie PET/CT PSMA.

E-PSMA zakłada uwzględnienie w opisie badania aspektów metodologicznych, jak zastosowaną aktywność znacznika (stałą - MBq [milibequerel] lub specyficzną dla pacjenta MBq/kg [milibequerel/kilogram]), odstęp czasu między wstrzyknięciem znacznika a obrazowaniem, protokół CT (niskodawkowy lub diagnostyczny), rodzaj kontrastu (doustny lub dożylny). Obrazowanie powinno obejmować obszar od wierzchołka głowy do połowy uda z możliwością rozszerzenia do kończyn dolnych (akwizycja całego ciała), co ma znaczenie w przypadku planowanej terapii radioizotopowej. Należy ocenić ogólną jakość badania w oparciu o osobiste doświadczenie. W raportach powinny znaleźć się istotne dane kliniczne choroby, czynniki ryzyka, jak i stosowane wcześniejsze i/lub obecne leczenie [100].

Wychwyt PSMA można opisać w sposób jakościowy i ilościowy. Ocena jakościowa opiera się na wizualnej skali ekspresji PSMA (PSMA expression V – visual score), która jest jednak subiektywna i niepowtarzalna. Kwantyfikacja obrazów diagnostycznych, czyli ilościowe ujmowanie zjawiska ujętego opisowo, stanowi istotny element teranostyki – ścisłego połączenia diagnostyki i terapii w celu dobrania indywidualnego leczenia oraz medycyny precyzyjnej – medycyny przyszłości. Opis ilościowy (PSMA expression Q) jest mierzony standaryzowanym współczynnikiem gromadzenia znacznika (Standardized Uptake Value - SUV) lub alternatywnie, wskaźnikiem stosunku guza do tła. SUV jest stosunkiem stężenia

radioaktywności obliczonej dla wybranej objętości tkanki w obrazie trójwymiarowym do stężenia radioaktywności podanej pacjentowi. Wartość SUV można obliczyć dla każdego voksela, czyli dla każdego przestrzennego obrazu badanej tkanki. SUVmax to wskaźnik SUV dla voksela o najwyższej liczbie zliczeń w wybranym obszarze, a SUVmean oznacza uśrednioną wartość wskaźnika wyznaczoną na podstawie wartości SUV dla wszystkich vokseli w obrysowanym obszarze. Wartości liczbowe SUV informują o tym, czy gromadzenie radiofarmaceutyku w danej tkance jest patologiczne, czy prawidłowe. Dla zdrowej tkanki przyjmuje się wartość SUV równy 1. Wyższy SUV może oznaczać zmiany patologiczne w tkance. Aby wartość SUV mogła służyć jako absolutny wskaźnik danego schorzenia, należy określić metodę pomiaru z zapewnieniem jego powtarzalności. W 2006 roku EANM uruchomiło EARL-EANM Research Ltd. Program dotyczący standaryzacji, harmonizacji oraz akredytacji skanerów PET/CT w celu ułatwienia porównań ilościowych parametrów PET w badaniach wieloośrodkowych oraz między ośrodkami medycznymi [100].

W E-PSMA uwzględniona jest nowatorska klasyfikacja nowotworu złośliwego gruczołu krokowego miTNM (molecular imaging TNM). Została ona zaadoptowana z kryteriów PROMISE i w ostatnim czasie zaktualizowana w wersji PROMISE v2 [102,103]. Ocena zaawansowania raka stercza opiera się w niej na wynikach badania PET PSMA, co jest dużą zmianą w porównaniu do powszechnie stosowanej, opracowanej przez UICC, skali TNM. Klasyfikacja miTNM w lokalnej ocenie guza (cecha T) nie uwzględnia rozpoznania histopatologicznego (cecha T1a-c w TNM UICC), a chorobę ograniczoną do stercza dzieli na jedno (miT2u) i wieloogniskową (miT2m). Ponadto uwzględnia wznowę miejscową po radykalnej prostatektomii (miTr). Stwierdzenie EPE lub SVI powinno być poparte opisem jego anatomicznej lokalizacji uzyskanej na podstawie CT [19,103]. PET PSMA cechuje się wysoką dokładnością w ocenie zmian w obrębie gruczołu krokowego. Do ich oceny można wykorzystać zaproponowaną przez Emmett i wsp. 5-punktową skalę PRIMARY opierającą się na różnych wzorcach aktywności PSMA wewnątrz prostaty [105].

Klasyfikacja miTNM nie jest w chwili obecnej zatwierdzona przez UICC lub AJCC, a tym samym nie jest zalecana przez EAU. Zastosowanie klasyfikacji miTNM opierającej się na bardziej czułej metodzie obrazowania w porównaniu do badań konwencjonalnych może spowodować „migrację" stopnia zaawansowania u pacjentów, a tym samym prawdopodobnie poprawić rokowanie w obrębie podgrup. Takie zjawisko, zwane fenomenem Willa Rogersa, wpływa na wartości prognostyczne i ogranicza porównania względem dotychczasowych badań [106]. Określenie wpływu miTNM na dalsze postępowanie terapeutyczne jest warunkiem niezbędnym do wprowadzenia tej klasyfikacji do codziennej praktyki klinicznej.

1.6. Potencjalna rola PET/CT PSMA w ocenie nacieku pozasterczowego raka prostaty

Badanie PET/CT PSMA oferuje nieosiągalną dotychczas w badaniach konwencjonalnych skuteczność w ocenie przerzutów węzłowych i kostnych raka prostaty. Jego rola w ocenie miejscowego zaawansowania pozostaje niejasna.

Aktualne wytyczne EAU nie odnoszą się do roli PET/CT PSMA w lokalnej ocenie guza pierwotnego. Wzrost rozpowszechnienia i dostępności tej nowatorskiej metody oraz określenie zaleceń do wykonania PET/CT PSMA w ocenie przerzutów u pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka EAU stwarza pilną potrzebę dalszych badań.

Naciek pozasterczowy raka prostaty stanowi istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny. Do aktualnie stosowanych metod jego oceny należy mpMRI oraz nomogramy kliniczne. Cechują się one umiarkowaną dokładnością diagnostyczną w wykrywaniu EPE i SVI.

Wytyczne EAU podkreślają potrzebę oceny wpływu PET/CT PSMA na dalsze postępowanie terapeutyczne.

Radykalna prostatektomia jest jedną z opcji leczenia miejscowo zaawansowanego raka prostaty. Wybór ten powinien być dokładnie przeanalizowany z pacjentem z uwzględnieniem aspektu onkologicznego i czynnościowego.

Ocena skuteczności PET/CT PSMA w wykrywaniu nacieku pozasterczowego raka prostaty w okresie przedoperacyjnym może dostarczyć podstaw do szerszego zastosowania badania w codziennej praktyce.

Określenie roli PET/CT PSMA w wykrywaniu EPE może wytypować nowych kandydatów do nsRP, u których możliwe będzie uzyskanie dobrych wyników czynnościowych bez wpływu na ryzyko onkologiczne.

2. Cele pracy i hipoteza badawcza

2.1. Cel główny

Ocena zdolności dyskryminacyjnej badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia zaawansowania T3 raka prostaty u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii w odniesieniu do oceny histopatologicznej preparatu po zabiegu.

2.2. Cele cząstkowe

Ocena porównawcza zdolności dyskryminacyjnej klinicznych nomogramów predykcyjnych (tabele Partin, nomogram MSKCC) i metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI) w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia zaawansowania T3 raka prostaty, stratyfikowaną według grup ryzyka EAU.

Ocena zdolności dyskryminacyjnej metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI i ich kombinacji) w przewidywaniu specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka prostaty (side-specific EPE).

2.3. **Hipoteza badawcza**

PET/CT 18F-PSMA-1007 jest przydatnym klinicznie narzędziem oceny nacieku pozasterczowego raka prostaty (EPE, SVI, stopnia T3) u pacjentów przed leczeniem operacyjnym i posiada wyższą zdolność dyskryminacyjną w przewidywaniu EPE, SVI i stopnia T3 względem aktualnie stosowanych metod oceny.

3. Materiały i metody

3.1. Charakterystyka grupy badanej

Badanie przeprowadzono w oparciu o dane pacjentów z rozpoznanym rakiem gruczołu krokowego pośredniego i wysokiego ryzyka wg klasyfikacji EAU i wykonanym badaniem PET/CT PSMA, którzy zostali następnie poddani zabiegowi prostatektomii radykalnej w Klinice Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii (ŚCO) w Kielcach w okresie od 1 stycznia 2018 roku do 31 maja 2024 roku.

Na podstawie dokumentacji medycznej uzyskano dane kliniczne pacjentów uwzględniające ich wiek w momencie operacji, wyjściowe stężenie PSA w surowicy krwi oraz przedoperacyjną ocenę miejscowego zaawansowania guza prostaty na podstawie DRE.

Wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia operacyjnego mieli wcześniej postawione rozpoznanie RGK w oparciu o histopatologiczną ocenę bioptatów uzyskanych drogą NCB prostaty wykonanej przy pomocy badania TRUS. W badaniu uwzględniono rozpoznanie RGK postawione na podstawie biopsji systematycznej i/lub celowanej, kierowanej obrazem mpMRI.

Większość biopsji gruczołu krokowego (n=126; 59,4%) została wykonana w ośrodku badacza (ŚCO). W pozostałych przypadkach dysponowano pełnym opisem wyników histopatologicznych biopsji wykonanych w certyfikowanych poradniach urologicznych w makroregionie. Warunkiem koniecznym do włączenia pacjenta do analizy był kompletny raport histopatologiczny biopsji gruczołu krokowego zgodny z wytycznymi ISUP [22–24].

Wyniki biopsji gruczołu krokowego dostarczyły danych klinicznych obejmujących stopień złośliwości histopatologicznej wg systemu ISUP 2014/WHO 2016 oraz obecność utkania sitowatego (cribriform), a w przypadku biopsji systematycznej i połączonej systematycznej i celowanej - liczbę pobranych bioptatów z rozróżnieniem dodatnich i ujemnych rdzeni.

Na podstawie oceny miejscowego zaawansowania guza w badaniu DRE (cT), wyjściowego stężenia PSA w surowicy krwi oraz stopnia złośliwości histopatologicznej RGK według ISUP 2014/WHO 2016 stwierdzonego w biopsji gruczołu krokowego dokonano stratyfikacji pacjentów na podstawie grup ryzyka EAU.

Z analizy wyjściowo wyłączono pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu z powodu raka prostaty niskiego ryzyka EAU, u których w myśl aktualnych rekomendacji EAU należy w pierwszej kolejności zaproponować postępowanie zachowawcze - aktywny nadzór (active surveillance, AS) lub baczne wyczekiwanie (watchful waiting, WW).

Początkowe kryteria włączenia obejmowały pacjentów z rozpoznaniem raka prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka EAU. W trakcie trwania badania, w 2025 roku, wprowadzono zmiany w klasyfikacji grup ryzyka EAU, zgodnie z którymi grupę pośredniego ryzyka EAU podzielono na podgrupę korzystną i niekorzystną. W związku z tym w analizie dokonano stratyfikacji według zaktualizowanej klasyfikacji grup ryzyka EAU (Tabela 1) [1].

Tab. 1. Klasyfikacja grup ryzyka wg EAU [1]

<table>
<tr><td colspan="5">Definicja</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Niskie ryzyko</td><td colspan="2">Pośrednie ryzyko</td><td colspan="2" rowspan="2">Wysokie ryzyko</td></tr>
<tr><td>Korzystne</td><td>Niekorzystne</td></tr>
<tr><td>ISUP grade 1
i PSA < 10 ng/ml
i cT1-2a*</td><td>ISUP grade 2
i PSA < 10 ng/ml
i cT1-2b*
LUB
ISUP grade 1
i PSA 10– 20 ng/ml
i cT1-2b*
LUB
ISUP grade 1
i PSA < 10 ng/ml
i cT2b*</td><td>ISUP grade 2
i PSA 10 – 20 ng/ml
i cT1-2b*
LUB
ISUP grade 3
i cT1-2b*</td><td>ISUP grade 4/5
LUB
PSA > 20 ng/ml
LUB
cT2c*</td><td>cT3-4
i/lub
cN+
(niezależnie od
ISUP grade
i stężenia PSA)</td></tr>
<tr><td colspan="4">RGK
miejscowo ograniczony do narządu</td><td>RGK
miejscowo
zaawansowany</td></tr>
</table>

Za definicję nacieku pozasterczowego przyjęto stan, w którym rak prostaty przekracza granice narządu (T3). Choroba może wykraczać poza torebkę gruczołu (EPE) lub naciekać pęcherzyk nasienny (seminal vesicle invasion, SVI).

Palpacyjnie wyczuwalny naciek pozasterczowy raka prostaty w badaniu DRE odpowiada stopniu zaawansowania cT3 według 8 edycji klasyfikacji TNM UICC z 2017 roku [19]. Klasyfikacja rozróżnia jedno- lub obustronny naciek pozatorebkowy (EPE) lub naciek jednego lub obu pęcherzyków nasiennych przez raka prostaty (SVI), co odpowiada stopniom zaawansowania odpowiednio cT3a i cT3b.

Zgodnie z zaleceniami EAU, uzupełnieniem przedoperacyjnej oceny miejscowego zaawansowania RGK opartej na DRE było u większości pacjentów badanie mpMRI (n=184; 86,8%). W przypadku braku możliwości lub przeciwskazań do jego wykonania alternatywną metodą pozostawało badanie TRUS (n=28; 13,2%).

U 44 pacjentów (23,9%) mpMRI zostało wykonane poza ośrodkiem badacza. W tych przypadkach dysponowano pełnym opisem radiologicznym badania. Wszystkie badania mpMRI przeprowadzone u pacjentów objętych analizą zostały ocenione pod kątem jakości, której wyznacznikiem było raportowanie zgodnie z powszechnie uznanym protokołem PI-RADS v2.1 [18]. Badania obejmowały sekwencje T2-zależne oraz T1-zależne, jak również obrazowanie dyfuzyjne (diffusion-weighted imaging, DWI) oraz dynamiczne po wzmocnieniu kontrastem (dynamic contrast enhanced, DCE). Na podstawie DWI uzyskiwano mapy współczynnika dyfuzji pozornej (apparent diffusion coefficient, ADC).

Rozpoznanie EPE i SVI w mpMRI opierało się na ocenie jakościowej obrazów zgodnie z kryteriami PI-RADS v2.1. Kryteria rozpoznania EPE i SVI w mpMRI wykorzystane u pacjentów objętych analizą zostały zebrane i omówione w rozdziale 4 niniejszego opracowania. Z uwagi na retrospektywny charakter rozprawy doktorskiej, w pracy pominięto analizę cech ilościowych definiujących oceniane parametry (np. LCC), ponieważ nie stanowiły one standardu oceny badań mpMRI. Wystąpienie nacieku pozatorebkowego oraz zajęcie pęcherzyka nasiennego przez raka prostaty w mpMRI oceniono również osobno dla każdego płata/strony gruczołu krokowego [18,107].

W badaniu wykorzystano nomogramy kliniczne stosowane do predykcji EPE i SVI. Tabele Partin [55] i nomogram MSKCC [56] to proste narzędzia stratyfikacyjne oparte na podstawowych cechach klinicznych charakteryzujących RGK. Kryterium ich wyboru była ogólna dostępność i szerokie rozpowszechnienie. W badaniu korzystano z kalkulatorów dostępnych on-line.

W przypadku nomogramu MSKCC standardowo uzupełniano dane dotyczące dodatnich i ujemnych rdzeni uzyskanych w biopsji gruczołu krokowego. U 20 pacjentów (9,4%) taka informacja była niedostępna w opisie raportu histopatologicznego. Z uwagi na jej opcjonalny charakter, nomogram generował u tych chorych prognozy EPE i SVI bez uwzględnienia tych parametrów.

Wszyscy pacjenci objęci analizą mieli wykonane badanie PET/CT PSMA w okresie przedoperacyjnym. W celu zachowania jednorodności badanej populacji za kryterium włączenia uznano wykonanie PET/CT z wykorzystaniem radioznacznika 18F-PSMA-1007. Głównym celem badania była ocena zaawansowania pozamiejscowego RGK obejmująca status

regionalnych węzłów chłonnych (miN) oraz obecność przerzutów odległych (miM). Badanie PET/CT PSMA stanowiło u pacjentów samodzielną formę oceny (n=180; 84,9%) lub uzupełniało tę opartą na konwencjonalnych badaniach obrazowych (n=32; 15,1%) – tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem oraz scyntygrafii kości. Wszystkie badania PET/CT PSMA wykonano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej z Ośrodkiem PET w ŚCO. Przed badaniem pacjenci wyrażali pisemną zgodę na wykonanie badania. Byli oni również pouczani o środkach ostrożności i zachowaniu zasad bezpieczeństwa po badaniu wynikających z użycia radioizotopu podczas procedury.

Do badania użyto radioznacznika 18F-PSMA-1007, który zgodnie z przyjętym protokołem podawano dożylnie około 60 minut przed akwizycją obrazów PET/CT. Badania wykonywano z użyciem skanera PET-CT Siemens Biograph 128 Edge Vision 600 (Siemens Medical Solutions Inc., Malvern, PA, USA), a zakres akwizycji PET sięgał od szczytu czaszki do 1/3 bliższej kości udowych. Obrazy czynnościowe PET uzyskiwano jednocześnie z obrazem anatomicznym tkanek w niskodawkowej tomografii komputerowej (low dose computed tomography, LDCT) bez podania jodowego środka kontrastowego. Analizę obrazu PET/CT wykonywano przy użyciu oprogramowania SyngoVia (Siemens Medical Solutions Inc, USA).

Uzyskane wyniki badań PET/CT PSMA były podstawą do oceny stopnia zaawansowania choroby, która w wielu przypadkach uwzględniała nowatorską klasyfikację miTNM opisaną w wytycznych E-PSMA. Z racji braku powszechnych kryteriów rozpoznania EPE i SVI w badaniu PET/CT PSMA, w niniejszej pracy oparto się na jakościowej metodzie rozpoznania nacieku pozasterczowego raka prostaty. Na podstawie literatury oraz kryteriów rozpoznania EPE/SVI w badaniu mpMRI wg PIRADS v2.1, zaproponowano usystematyzowany zbiór cech jakościowych służący do oceny EPE i SVI w PET/CT PSMA. Wystąpienie cech jakościowych wykorzystanych do opisu EPE i SVI w badaniu PET/CT PSMA skorelowano z oceną histopatologiczną EPE i SVI w preparacie po zabiegu radykalnej prostatektomii.

Wystąpienie EPE i SVI w PET/CT PSMA określono zarówno na poziomie pacjenta (niezależnie od strony), jak i osobno dla każdego płata/strony gruczołu krokowego. W przypadku EPE raportowano również jego lokalizację (podstawa, środek, szczyt). Dodatkową cechą uwzględnianą w analizie była maksymalna intensywność wychwytu zmian (SUV max).

Wszystkie procedury prostatektomii radykalnej (n=212) zostały przeprowadzone metodą laparoskopową w Klinice Urologii ŚCO. Zakres operacji u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka EAU obejmował standardowo rozszerzoną limfadenektomię miedniczną. Decyzja o wykonaniu tej procedury w grupie pośredniego ryzyka była oparta na przedoperacyjnej

ocenie węzłowej w badaniach obrazowych (konwencjonalnych i PET/CT PSMA) i/lub kalkulacji ryzyka opartego na nomogramie klinicznym (2019 Briganti nomogram), dostępnego on-line [42].

Operatorzy mieli dostęp do narzędzi przewidujących przedoperacyjny naciek pozasterczowy RGK, w tym nomogramów klinicznych oraz mpMRI. Dysponowali oni również wiedzą o stopniu miejscowego zaawansowania choroby na podstawie badania PET/CT PSMA przed operacją. Zastosowanie techniki oszczędzającej pęczki naczyniowo-nerwowe Welsha podczas LRP było indywidualną decyzją operatora, który uwzględniał taką informację w opisie zabiegu. Rutynowo nie wykonywano śródoperacyjnego badania mikroskopowego (intra) marginesów chirurgicznych oraz węzłów chłonnych.

Usunięty materiał operacyjny był poddany ocenie histopatologicznej w Zakładzie Patologii Nowotworów ŚCO zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa Patologii Urologicznej [22–24]. Oceniano stopień histopatologiczny, typ i stopień złośliwości histopatologicznej raka oraz radykalność resekcji. Standardem postępowania była podwójna weryfikacja usuniętego materiału przez dwóch doświadczonych patomorfologów. Dla EPE i SVI została określona strona ich wystąpienia. W przypadku EPE wyróżniono naciek ogniskowy (focal EPE) oraz rozległy (established EPE). Oceniono wystąpienie PSM. Dodatkowo raportowano każdy przypadek utkania sitowego (cribriform), naciekania naczyń chłonnych i krwionośnych (lymphovascular invasion, LVI) oraz inwazji okołonerwowej (perineural invasion, PNI).

3.2. Metody badawcze

Opracowanie niniejszej rozprawy doktorskiej ma charakter analizy retrospektywnej danych uzyskanych z dokumentacji pacjentów leczonych z powodu raka gruczołu krokowego w Klinice Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach.

Jest to jednoośrodkowe badanie kohortowe, które uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Świętokrzyskiej Izbie Lekarskiej o numerze Uchwały 2.1/2023 – IX z dnia 13.07.2023 roku.

Dane pacjentów zostały zebrane w okresie od sierpnia 2023 do czerwca 2024 roku, zanonimizowane i przechowane w formie zaszyfrowanego pliku na komputerze badacza w okresie prowadzenia badania.

Nie stwierdzono istotnego ryzyka oraz niedogodności dla pacjentów, których dane zostały poddane analizie. Z uwagi na jej retrospektywny charakter, nie pobierano w tym celu dodatkowej zgody od pacjentów.

3.3. Kryteria włączenia i wyłączenia

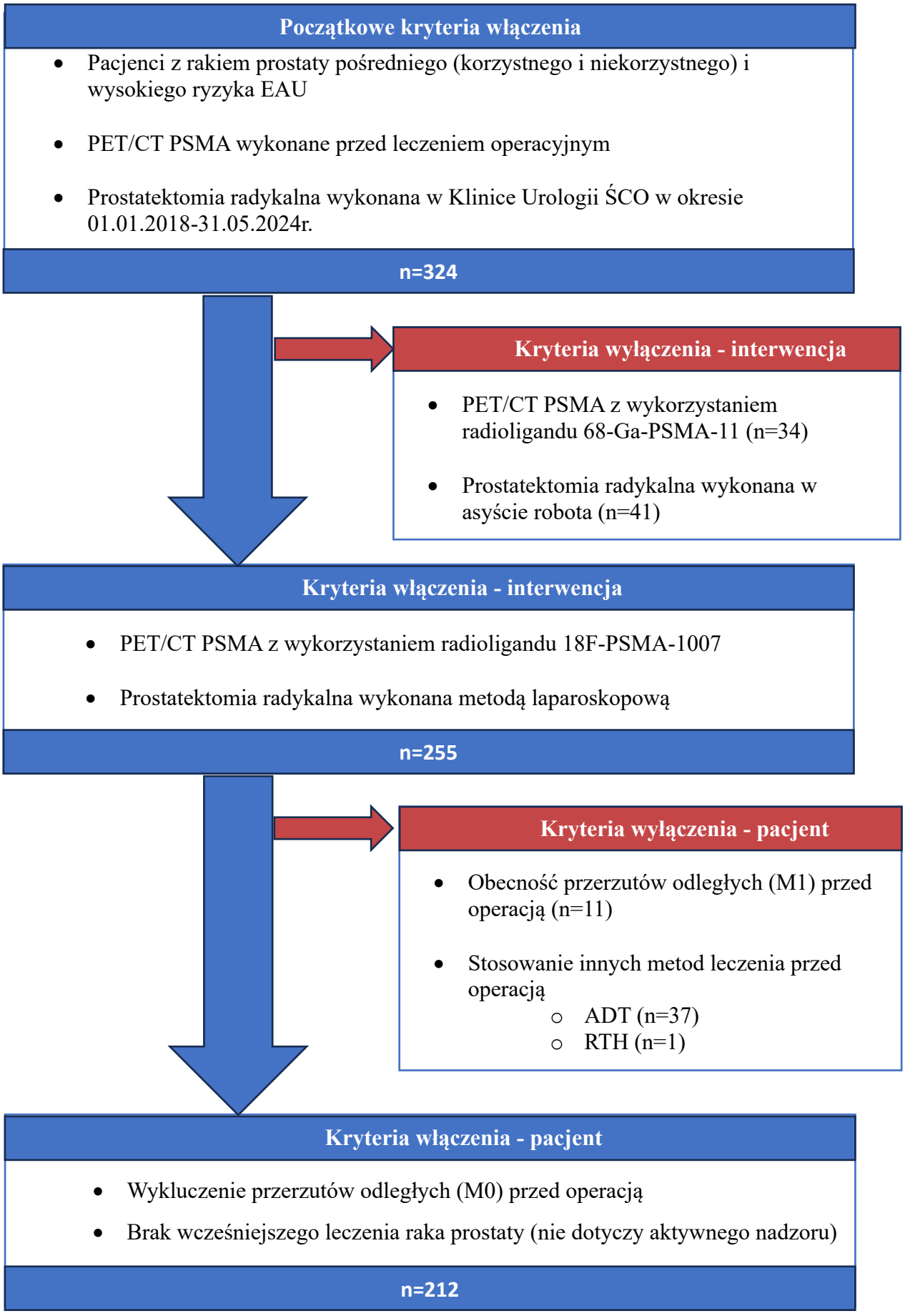
W badaniu określono przedstawione poniżej kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów. Schemat badania z uwzględnieniem przyjętych kryteriów przedstawiono w formie graficznej (Rycina 1).

Kryteria włączenia:

- Pacjenci z grupy pośredniego (korzystnego i niekorzystnego) i wysokiego ryzyka wg EAU
- PET/CT z wykorzystaniem radioznacznika 18F-PSMA-1007
- Wykluczenie przerzutów odległych przed operacją (M0)
- Brak stosowania terapii deprywacji androgenowej przed operacją
- Brak wcześniejszych form leczenia RGK (nie dotyczy aktywnego nadzoru)
- Radykalna prostatektomia wykonana metodą laparoskopową

Kryteria wyłączenia:

- Pacjenci z grupy niskiego ryzyka EAU
- PET/CT z wykorzystaniem innych radioznaczników (np. 68-Ga-PSMA-11)
- Obecność przerzutów odległych przed operacją (M1)
- Stosowanie terapii deprywacji androgenowej przed operacją
- Leczenie RGK radioterapią radykalną (radiotherapy, RTH) lub innymi metodami przed operacją
- Radykalna prostatektomia wykonana metodą otwartą lub w asyście robota



Ryc. 1. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badania

3.4. Punkty końcowe badania

Za główne punkty końcowe badania uznano stwierdzenie w preparacie uzyskanym po zabiegu prostatektomii radykalnej: jedno lub obustronnego nacieku pozatorebkowego (EPE), nacieku jednego lub obu pęcherzyków nasiennych (SVI) lub wystąpienie co najmniej jednej z wymienionych form nacieku pozasterczowego raka gruczołu krokowego (pT3).

Dodatkowym punktem końcowym był stwierdzony naciek pozatorebkowy raka specyficzny dla strony gruczołu krokowego (side-specific EPE).

W przypadku stwierdzenia nacieku pozatorebkowego raka prostaty w preparacie uzyskanym po zabiegu prostatektomii radykalnej, w analizie uwzględniono jego rozległość, rozróżniając naciek ogniskowy (focal EPE) i naciek rozległy (established EPE).

3.5. Analiza statystyczna

Zmienne ciągłe i porządkowe charakteryzujące badaną populację wyrażono jako medianę z uwzględnieniem odstępu międzykwartylowego (interquartile range, IQR). Dane kategoryczne przedstawiono jako liczbę i wartości procentowe. Normalność rozkładu sprawdzono testem Shapiro-Wilka.

We wszystkich analizach istotność statystyczną ustalono na poziomie $\alpha = 0,05$.

3.5.1. Oszacowanie optymalnych punktów odcięcia dla pojedynczych parametrów

W celu oszacowania optymalnych punktów odcięcia dla ciągłych zmiennych predykcyjnych w odniesieniu do wyniku dychotomicznego, zastosowano metodę maksymalizującą indeks Youdena. W oszacowaniu przedziałów ufności (95% Confidence Interval, CI) dla pola (area under curve, AUC) pod krzywą charakterystyki odbiornika (receiver operating characteristic curve, ROC) zastosowano procedurę próbkowania bootstrapowego (nboot = 1000). Podejście to zastosowano zarówno do całej kohorty, jak i w przypadku stratyfikacji pacjentów według grup ryzyka EAU, dostarczając punktów odcięcia równoważących czułość i swoistość, wraz z miarami wydajności diagnostycznej, takimi jak dokładność, czułość, swoistość, pole pod krzywą orz częstość występowania klasy dodatniej.

Optymalne punkty odcięcia dla ciągłych zmiennych objaśniających określono poprzez maksymalizację indeksu Youdena (J), zdefiniowanego według wzoru (1):

$$J = \text{Czułość} + \text{Swoistość} - 1 \quad (1)$$

gdzie czułość (Sensitivity) obliczana jest w oparciu o wzór (2):

$$Czułość = \frac{TP}{TP + FN}, (2)$$

a swoistość (Specificity) na podstawie równania (3):

$$Swoistość = \frac{TN}{TN + FP}, (3)$$

gdzie TP – prawdziwie pozytywne przypadki, TN – prawdziwie negatywne przypadki, FP – fałszywie pozytywne przypadki oraz FN – fałszywie negatywne przypadki.

Dokładność diagnostyczna (Accuracy) była oszacowana według wzoru (4):

$$Dokładność = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}, (4)$$

Przedział ufności 95% oszacowano w oparciu o równanie (5):

$$CI_{95\%} = \left[\hat{\theta} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \cdot SE(\hat{\theta}), \hat{\theta} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \cdot SE(\hat{\theta})\right], (5)$$

gdzie $\hat{\theta}$ stanowi oszacowanie punktowe, a $SE(\hat{\theta})$ błąd standardowy uzyskany z procedury próbkowania.

Częstość występowania (Prevalence), reprezentująca proporcję przypadków pozytywnych w populacji, obliczono na podstawie równania (6):

$$Częstość\ występowania = \frac{TP + FN}{TP + TN + FP + FN}, (6)$$

3.5.2. Klasyfikacja dychotomiczna

Do oceny wydajności dychotomicznej zmiennej objaśniającej w odniesieniu do dychotomicznego wyniku (obserwacji) wykorzystano macierze pomyłek (confusion matrix). Pozwoliło to na obliczenie podstawowych miar klasyfikacji, takich jak dokładność,

współczynnik kappa Cohena, czułość, swoistość, wartość predykcyjną dodatnią (positive predictive value, PPV), wartość predykcyjną ujemną (negative predictive value, NPV) oraz częstość występowania. Parametry te określono dla całej badanej grupy oraz w podgrupach ryzyka EAU, co umożliwiło ocenę skuteczności klasyfikatorów w rozróżnianiu przypadków pozytywnych i negatywnych.

Współczynnik kappa Cohena *k*, pozwalał na oszacowanie ponad przypadkowej zgodności, w oparciu o wzór (7):

$$k = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}, (7)$$

gdzie p_o to obserwowana zgodność (dokładność), a p_e oczekiwana zgodność przez przypadek.

Wartość predykcyjna pozytywna (PPV) oraz negatywna (NPV) zdefiniowane zostały za pośrednictwem równań (8) i (9) odpowiednio:

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \ (8)$$

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} \ (9)$$

3.5.3. Charakterystyka narzędzia statystycznego

Analizy przeprowadzono przy użyciu języka statystycznego R (wersja 4.3.3; R Core Team, 2024) [108] w systemie Windows 11 Pro 64 bit (kompilacja 26100), przy użyciu pakietów *logistf* (wersja 1.26.0; Heinze G i in., 2023) [109], *caret* (wersja 6.0.94; Kuhn, Max, 2008) [110], sjPlot (wersja 2.8.15; Lüdecke D, 2023) [111], *parameters* (wersja 0.22.2; Lüdecke D i in., 2020) [112], *performance* (wersja 0.12.3; Lüdecke D i in., 2021) [113], *report* (wersja 0.5.8; Makowski D i in., 2023) [114], *pROC* (wersja 1.18.5; Robin X i in., 2011) [115], *lattice* (wersja 0.22.5; Sarkar D, 2008) [116], *cutpointr* (wersja 1.1.2; Thiele C, Hirschfeld G, 2021) [117], *MASS* (wersja 7.3.60.0. 1; Venables WN, Ripley BD, 2002) [118], *ggplot2* (wersja 3.5.0; Wickham H, 2016) [119], *readxl* (wersja 1.4.3; Wickham H, Bryan J, 2023) [120] i *dplyr* (wersja 1.1.4; Wickham H i in., 2023) [121].

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka badanej populacji

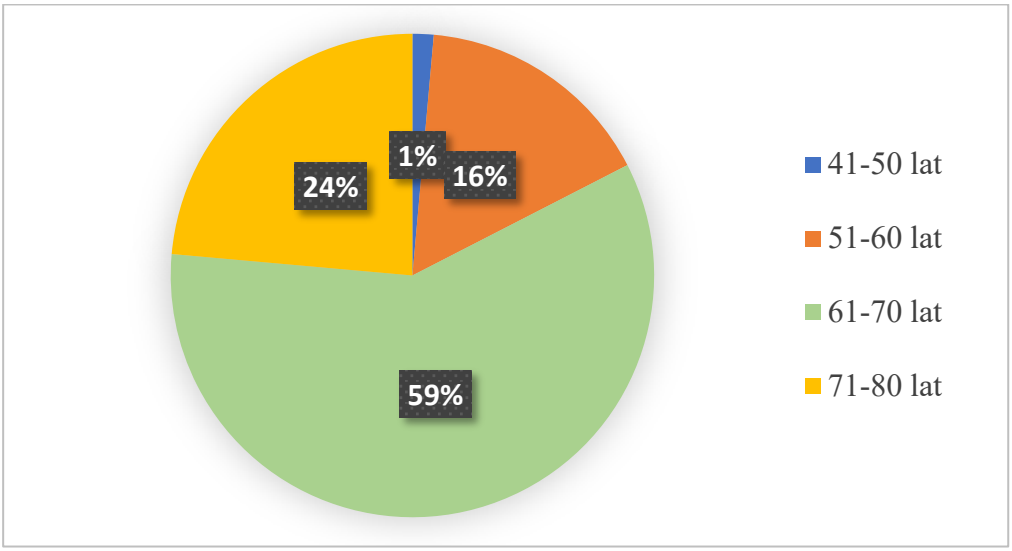
Zidentyfikowano 324 pacjentów z rakiem prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka EAU, u których wykonano badanie PET/CT PSMA przed zabiegiem prostatektomii radykalnej wykonanym w Klinice Urologii ŚCO w Kielcach w okresie od 1 stycznia 2018 roku do 31 maja 2024 roku. Przeprowadzono dwuetapową selekcję pacjentów do analizy. W pierwszym etapie wyłączono chorych, u których do badania PET/CT użyto radioznacznika innego niż 18F-PSMA-1007 (68-Ga-PSMA-11; n=34) i/lub wykonano prostatektomię radykalną w asyście robota (RARP, n=41). W kolejnym kroku spośród pozostałych chorych wykluczono tych z wyjściowo przerzutowym rakiem prostaty (M1, n=11) i/lub wprowadzoną inną formą leczenia przed operacją: ADT (n=37) lub RTH (n=1). AS prowadzony u 11 pacjentów (5,2%) do czasu decyzji o radykalnym leczeniu operacyjnym RGK nie wykluczał chorych z tego badania. W ostatecznej analizie uwzględniono dane 212 pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia do badania (Rycina 1).

W Tabeli 2 przedstawiono liczbę pacjentów włączonych do analizy w poszczególnych latach badania. Ostatni rok 2024 uwzględnia skrócony 5-miesięczny okres obserwacji (styczeń-maj 2024).

Tab. 2. Liczba pacjentów włączona do analizy w poszczególnych latach badania

Rok	Liczba pacjentów (%)
2018	1 (0,5%)
2019	0 (0%)
2020	0 (0%)
2021	61 (28,8%)
2022	85 (40,1%)
2023	60 (28,3%)
2024	5 (2,4%)
Razem	212 (100%)

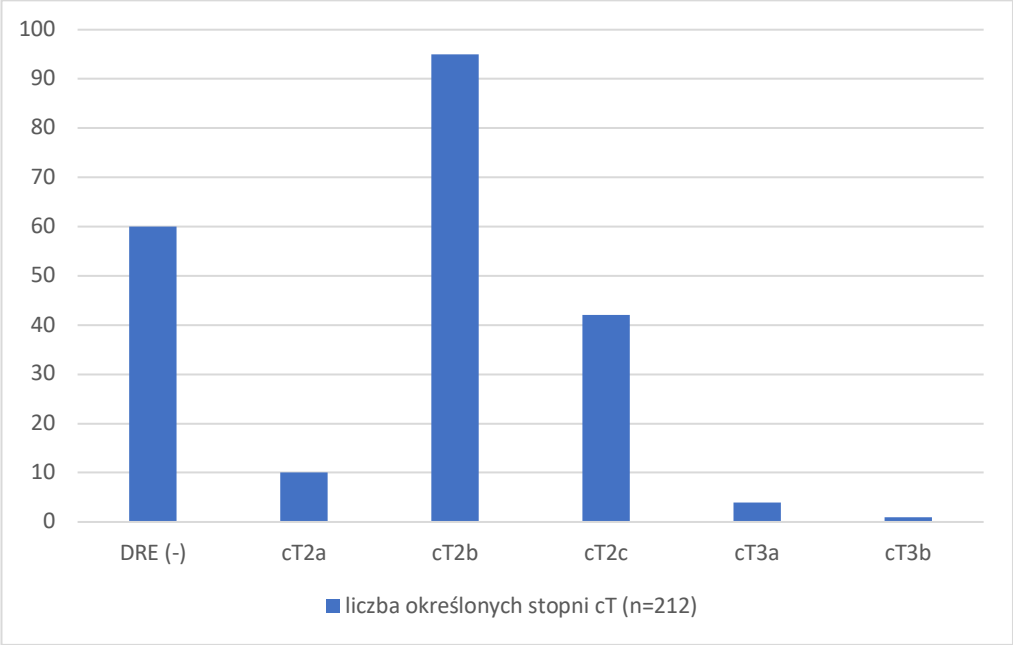
Mediana wieku pacjentów objętych analizą wyniosła 66 (IQR: 62-70) lat. 59% chorych (n=125) zostało poddanych operacji w 7 dekadzie życia. Wiek najstarszego pacjenta wyniósł 79 lat, natomiast 3 pacjentów (1%) nie przekroczyło 50 roku życia. Rycina 2 przedstawia strukturę wiekową badanej populacji w oparciu o wiek pacjentów w momencie operacji.



Ryc. 2. Struktura wiekowa badanej populacji (n=212)

W 71,7% przypadków (n=152) wystąpiły odchylenia w badaniu palpacyjnym gruczołu krokowego przez odbyt (DRE). Najczęściej wyczuwalną zmianą był jednostronny, ograniczony do narządu guz zajmujący >50% płata (44,8%), odpowiadający stopniu cT2b. Liczbę poszczególnych stopni zaawansowania miejscowego (cT) określonych w oparciu o badanie DRE przedstawiono graficznie na rycinie 3.

Guz wykraczający poza granice gruczołu został stwierdzony na podstawie DRE u 5 pacjentów (2,4%). Wśród raportowanych odchyleń u tych chorych wskazywano na nierówny kontur prostaty z wyczuwalnym przekraczaniem choroby poza torebkę gruczołu (cT3a; n=4; 1,9%) oraz spłycenie kąta pęcherzykowo-sterczowego z podejrzeniem inwazji pęcherzyków nasiennych (cT3b; n=1; 0,5%). Ocena histopatologiczna gruczołu krokowego po jego chirurgicznej resekcji potwierdziła naciek pozatorebkowy raka (pT3a) u 3 z 4 pacjentów oraz wykluczyła naciek nowotworowy pęcherzyków nasiennych u 1 pacjenta z wyjściowym podejrzeniem ich nacieku.

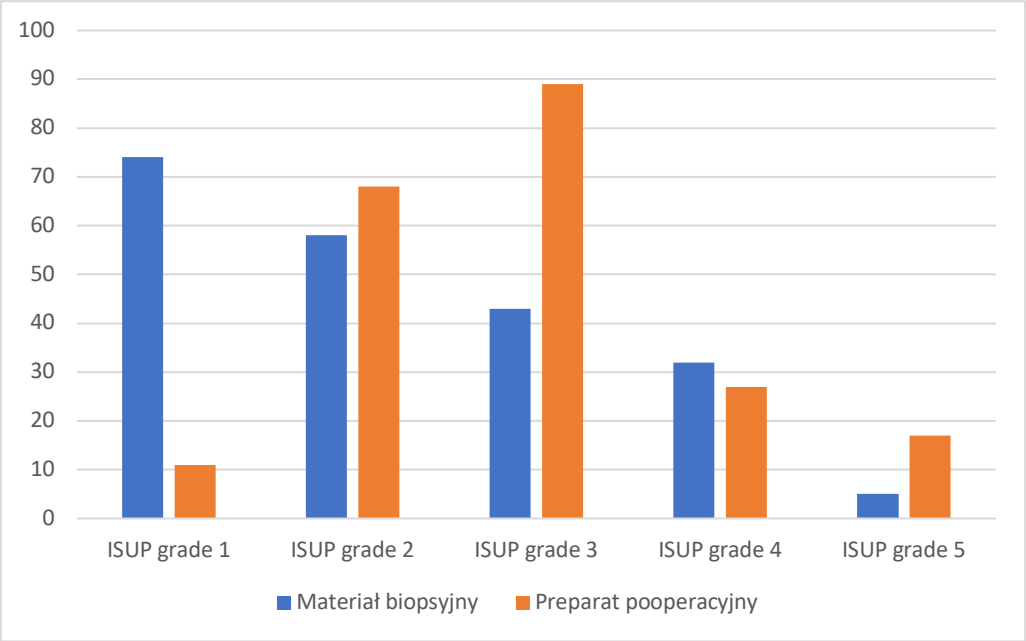


Ryc. 3. Liczba określonych stopni zaawansowania miejscowego raka prostaty (cT) na podstawie DRE

Mediana stężenia całkowitego PSA w surowicy krwi dla badanej populacji wyniosła 8,9 ng/ml (IQR: 6,2-13,9).

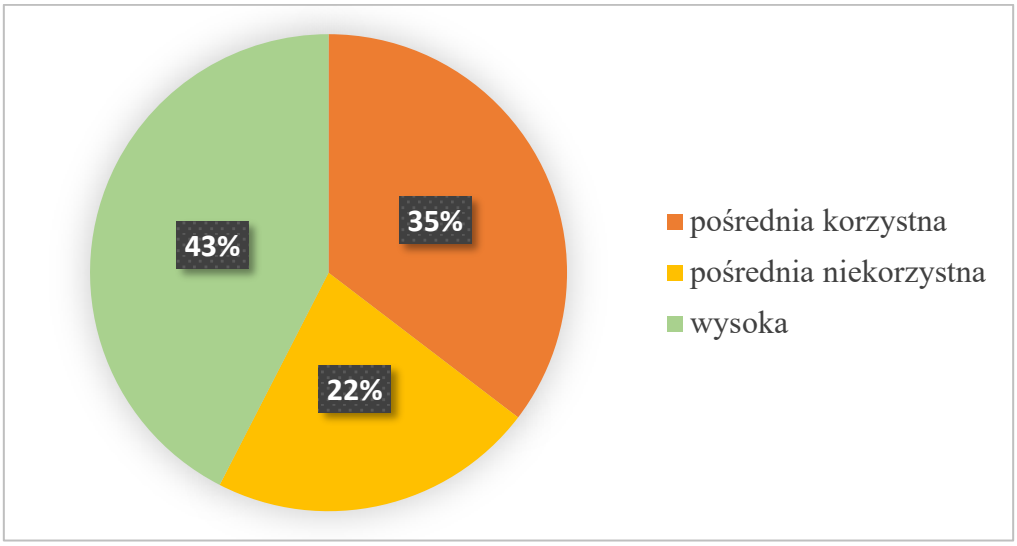
Wszystkie przedoperacyjne rozpoznania RGK u analizowanych pacjentów postawiono na podstawie NCB gruczołu krokowego, podczas której bioptaty były pobierane w sposób systematyczny (n=183; 86,3%), celowany (n=14; 6,6%) lub łączący obie te metody (n=15; 7,1%). Biopsje celowane wykorzystujące fuzję obrazów mpMRI i TRUS były wykonywane jako kolejne badanie po wcześniejszej biopsji systematycznej, która nie potwierdziła choroby lub w ramach prowadzonego aktywnego nadzoru choroby. Wszystkie biopsje celowane zostały przeprowadzone w ośrodku badacza.

W przypadku biopsji systematycznych i tych uwzględniających dodatkowe wycinki celowane mediana liczby pobranych rdzeni wyniosła 10 (IQR: 10-12), z rozróżnieniem bioptatów dodatnich - 4 (IQR: 3-6) oraz ujemnych - 6 (IQR: 4-8). Każde rozpoznanie biopsyjne RGK uwzględniało ocenę stopnia złośliwości histopatologicznej wg systemu ISUP 2014/WHO 2016. Najczęściej ocenionym stopniem był ISUP grade 1 (n=74; 34,9%). Liczbę poszczególnych stopni złośliwości histopatologicznej wg ISUP 2014/WHO 2016 rozpoznanych w biopsji gruboigłowej gruczołu krokowego zestawiono z ich ilością stwierdzoną w badaniu histopatologicznym preparatu po radykalnej prostatektomii i zaprezentowano na Rycinie 4.



Ryc. 4. Ilościowa ocena stopni złośliwości histopatologicznej raka prostaty wg ISUP2014/WHO2016 (przed i po zabiegu)

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją grup ryzyka EAU z 2025 roku (Tabela 1), na podstawie oceny zaawansowania miejscowego choroby w DRE (cT), stężenia PSA w surowicy krwi oraz biopsyjnego stopnia złośliwości histopatologicznej wg ISUP 2014/WHO 2016 przeprowadzono stratyfikację pacjentów na 3 grupy: pośrednią korzystną (n=75; 43%), pośrednią niekorzystną (n=47; 22%) oraz wysoką (n=90; 43%). Udział poszczególnych grup ryzyka przedstawiono na Rycinie 5. Charakterystykę wyjściową całej kohorty z uwzględnieniem stratyfikacji wg grup ryzyka EAU zaprezentowano w Tabeli 3.



Ryc. 5. Udział pacjentów w poszczególnych grupach ryzyka wg EAU

Tab. 3. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem stratyfikacji wg grup ryzyka EAU

Parametr	Wszyscy pacjenci (n=212)	Grupa pośredniego korzystnego ryzyka EAU (n=75)	Grupa pośredniego niekorzystnego ryzyka EAU (n=47)	Grupa wysokiego ryzyka EAU (n=90)
Wiek (lata)	66 [62-70]	66 [61-69]	67 [63,5-72]	67,5 [64-71]
DRE – cecha cT				
cT0	60 (28,3)	18 (24,0)	25 (53,2)	17 (18,9)
cT2	147 (69,3)	57 (76,0)	22 (46,8)	68 (75,6)
cT3a	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,4)
cT3b	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
PSA [ng/ml]	8,9 [6,2-13,9]	7,3 [5,2-9,8]	10,0 [6,7-13,0]	11,0 [6,9-22,0]
Biopsja - ISUP grade				
1	74 (34,9)	50	1 (2,1)	23 (25,6)
2	58 (27,4)	25	14 (29,8)	19 (21,1)
3	43 (20,3)	0 (0,0)	32 (68,1)	11 (12,2)
4	32 (15,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (35,6)
5	5 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,6)
Biopsja - utkanie sitowate	6 (2,8)	1 (1,3)	1 (2,1)	4 (4,4)
Ilość pobranych bioptatów, w tym:	10 [10-12]	10 [10-12]	11 [10-12]	10 [10-12]
- dodatnie	4 [3-6]	3 [2-5]	5 [3-7]	5 [3-7]
- ujemne	6 [4-8]	7.5 [5,5-9]	6 [4-8]	5 [3-8]
Tabele Partin:				
% prawd. EPE	33 [27-40]	27 [22-34]	34 [32-44]	34 [33-44]
% prawd. SVI	7 [3-12]	3 [2-5]	11 [8-17]	12 [6-22]
Nomogram MSKCC:				
% prawd. EPE	60,5 [44-75,5]	41 [34-55]	66 [54-77]	74,5 [61-87]
% prawd. SVI	9 [4-20]	3 [2-5]	12 [9-18]	17,5 [9-31]
mpMRI – cecha cT	(n=184)	(n=62)	(n=42)	(n=80)
cT0	9 (4,9)	6 (9,7)	2 (4,8)	1 (1,25)

cT2	148 (80,4)	51 (82,3)	35 (83,3)	64 (80,0)
cT3a	15 (8,2)	3 (4,8)	2 (4,8)	10 (12,5)
cT3b	12 (6,5)	2 (3,2)	5 (11,9)	5 (6,3)
mpMRI – naciek pozasterczowy	(n=184)	(n=62)	(n=42)	(n=80)
EPE	25 (13,6)	4 (6,5)	6 (14,3)	15 (18,8)
SVI	12 (6,5)	2 (3,2)	5 (11,9)	5 (6,3)
EPE +/- SVI	27 (14,7)	5 (8,1)	7 (16,7)	15 (18,8)
mpMRI –dominująca zmiana (wg PIRADS)	(n=184)	(n=62)	(n=42)	(n=80)
3	14 (7,6)	3 (4,8)	3 (7,1)	8 (10,0)
4	95 (51,6)	37 (59,7)	25 (59,5)	33 (41,3)
5	56 (30,4)	11 (17,7)	12 (28,6)	33 (41,3)
brak/nieokreślone	19 (10,3)	11 (17,7)	2 (4,8)	6 (7,5)
PET/CT – cecha miT				
miT0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
miT2	161 (75,9)	61 (81,3)	39 (83,0)	61 (67,8)
miT2u	24 (11,3)	8 (10,7)	7 (14,9)	9 (10,0)
miT2m	137 (64,6)	53 (70,6)	32 (68,1)	52 (57,8)
miT3a	33 (15,6)	10 (13,3)	5 (10,6)	18 (20,0)
miT3b	18 (8,5)	4 (5,3)	3 (6,4)	11 (12,2)
PET/CT – naciek pozasterczowy				
EPE	49 (23,1)	14 (18,7)	7 (14,9)	28 (31,1)
SVI	18 (8,5)	4 (5,3)	3 (6,4)	11 (12,2)
EPE +/- SVI	51 (24,1)	14 (18,7)	8 (17,0)	29 (32,2)
PET/CT – SUV max.	9,4 [6,0-16,6]	7,7 [5,6-13,8]	9,9 [6,0-15,0]	11,3 [6,6-19,7]
nsLRP	57 (26,9)	32 (42,7)	12 (25,5)	13 (14,4)
HP – cecha pT				
pT0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
pT2	138 (65,1)	54 (72,0)	34 (72,3)	50 (55,6)
pT3a	46 (21,7)	14 (18,7)	6 (12,8)	26 (28,9)

pT3b	28 (13,2)	7 (9,3)	7 (14,9)	14 (15,6)
HP – naciek pozasterczowy				
EPE	70 (33,0)	20 (26,7)	11 (23,4)	39 (43,3)
- ogniskowe EPE	55 (25,9)	19 (25,3)	6 (12,8)	30 (33,3)
- rozległe EPE	15 (7,1)	1 (1,3)	5 (10,6)	9 (10,0)
SVI	28 (13,2)	7 (9,3)	7 (14,9)	14 (15,6)
EPE +/- SVI	74 (34,9)	21 (28,0)	13 (27,7)	40 (44,4)
HP – pN				
pN0	190 (89,6)	67 (89,3)	41 (87,2)	82 (91,1)
pN1	8 (3,8)	0 (0,0)	3 (6,4)	5 (5,6)
pNx	14 (6,6)	8 (10,7)	3 (6,4)	3 (3,3)
ISUP grade (operacja)				
1	11 (5,2)	9 (12,0)	0 (0,0)	2 (2,2)
2	68 (32,1)	31 (41,3)	12 (25,5)	25 (27,8)
3	89 (42,0)	31 (41,3)	20 (42,6)	38 (42,2)
4	27 (12,7)	4 (5,3)	11 (23,4)	12 (13,3)
5	17 (8,0)	0 (0,0)	4 (8,5)	13 (14,4)
HP – radykalność resekcji:				
R0	139 (65,6)	52 (69,3)	33 (70,2)	54 (60,0)
R1	72 (34,0)	23 (30,7)	14 (29,8)	35 (38,9)
Rx	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
HP – LVI	47 (22,2)	6 (8,0)	10 (21,3)	31 (34,4)
HP – PNI	199 (93,9)	69 (92,0)	44 (93,6)	86 (95,6)
Utkanie sitowate (HP)	5 (2,4)	1 (1,3)	1 (2,1)	3 (3,3)

Wartości przedstawiono jako medianę [zakres międzykwartylowy, IQR] lub liczbę (procent). Rozwinięcie skrótów zgodnie z Wykazem Skrótów

Na podstawie badania mpMRI (n=184), EPE zostało stwierdzone u 25 analizowanych pacjentów (13,6%). Odsetek rozpoznań w poszczególnych grupach ryzyka pośredniego korzystnego, niekorzystnego i wysokiego zwiększał się, wynosząc odpowiednio 6,5%, 14,3% i 18,8%.

W badaniu PET/CT 18F-PSMA-1007 EPE opisano u 49 chorych (23,1%), chociaż w tym przypadku odsetek rozpoznań był w większy w grupie ryzyka pośredniego korzystnego (18,7%) niż niekorzystnego (14,9%), ale pozostawał najwyższy w grupie ryzyka wysokiego (31,3%).

SVI stwierdzono w mpMRI u 12 pacjentów (6,5%), stanowiąc w grupach ryzyka pośredniego korzystnego, niekorzystnego i wysokiego odpowiednio 32%, 11,9% i 6,3%.

W przypadku PET/CT 18F-PSMA-1007, SVI opisano u 18 chorych (8,5%), a odsetek rozpoznań w kolejnych grupach ryzyka wyniósł odpowiednio 5,3%, 6,4% i 12,2% (Tab. 3).

W celu ustrukturyzowanej oceny raportowania EPE i SVI w badaniach mpMRI i PET/CT 18F-PSMA-1007 u pacjentów objętych analizą, stworzono usystematyzowany zbiór cech jakościowych, zaprezentowany w Tabeli 4. Opiera się on na cechach EPE/SVI uwzględnionych w systemie raportowania PIRADS v2.1 dla mpMRI oraz innych badaniach poruszających ten problem w literaturze dla PET/CT PSMA. Wystąpienie cech jakościowych skorelowano z oceną EPE/SVI w preparacie po zabiegu.

Tab. 4. Cechy jakościowe wykorzystywane do opisu nacieku pozatorebkowego (EPE) i nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) raka prostaty, z liczbą ich wystąpień w opisie badań mpMRI i PET/CT PSMA oraz korelacja z potwierdzonym EPE i SVI w preparacie pooperacyjnym

Cecha jakościowa		mpMRI	Skuteczność (%)	PET/CT PSMA	Skuteczność (%)
EPE	naruszenie torebki gruczołu bez cech jej przekraczania / nieostry, nierówny, nieregularny brzeg	10	9/10 (90,0%)	3	3/3 (100%)
	naruszenie torebki gruczołu z cechami odcinkowego przekraczania	7	5/7 (71,4%)	33	23/33 (70,0%)
	przyleganie/napinanie/modelowanie torebki z wybrzuszonym konturem gruczołu	5	4/5 (80,0%)	6	6/6 (100%)
	Asymetria/naciekanie pęczków naczyniowo-nerwowych / gromadzenie PSMA w ich rzucie	0	-	1	0 (0.0%)

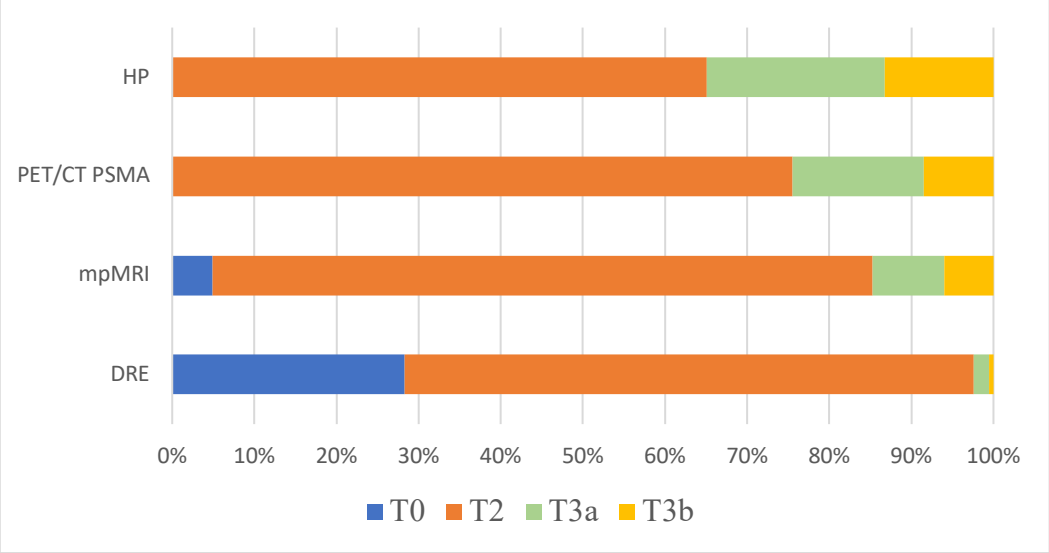
	Naciekanie tkanki tłuszczowej okołosterczowej	2	½ (50,0%)	0	-
	Przyleganie/naciekanie ściany pęcherza moczowego	0	-	3	3/3 (100%)
	Zatarcie kąta odbytniczo-sterczowego / przyleganie do przedniej ściany odbytnicy bez cech jej nacieku	0	-	8	6/8 (75,0%)
	Modelowanie mięśni dźwigacza odbytu bez cech ich nacieku	0	-	3	2/3 (66,7%)
SVI	Cechy zajęcia pęcherzyka nasiennego mpMRI: niska intensywność sygnału w sekwencji T2-zależnej i/lub nieprawidłowe wzmocnienie kontrastu w obrębie pęcherzyka i/lub wzdłuż niego z cechami ograniczonej dyfuzji PET: cechy gromadzenia PSMA w rzucie pęcherzyków	7	6/7 (85,7%)	5	4/5 (80,0%)
	Cechy zajęcia podstawy pęcherzyka nasiennego/zatarcie kąta między podstawą prostaty a pęcherzykiem nasiennym	4	2/4 (50,0%)	12	8/12 (66,7%)

Wartości przedstawiono jako liczbę (procent). Rozwinięcie skrótów zgodnie z Wykazem Skrótów

Dokonano również oceny stopnia miejscowego zaawansowania RGK na podstawie badań obrazowych. W przypadku mpMRI zaadoptowano kryteria uwzględnione w klasyfikacji TNM UICC z 2017 roku, która standardowo jest dedykowana ocenie zaawansowania w oparciu o badaniu DRE. Dla PET/CT 18F-PSMA-1007 zastosowano nowatorską klasyfikację miTNM.

Jak pokazano w Tabeli 3, występują rozbieżności w liczbie pacjentów z rozpoznanym w badaniach obrazowych EPE oraz określonym stopniu zaawansowania cT3a/miT3a. Wynika

to z faktu, że współwystępowanie z EPE nacieku pęcherzyków nasiennych podnosi stopień zaawansowania miejscowego RGK. Na Rycinie 6 przedstawiono odsetek występowania stopni miejscowego zaawansowania RGK na podstawie DRE, mpMRI i PET/CT 18F-PSMA-1007 oraz końcowego patologicznego stopnia zaawansowania RGK.



Ryc. 6. Odsetek określonych stopni miejscowego zaawansowania raka prostaty na podstawie DRE, mpMRI, PET/CT PSMA oraz oceny histopatologicznej materiału operacyjnego

U 57 pacjentów (26,9%) wykonano zabieg LRP z użyciem techniki zaoszczędzenia pęczków naczyniowo-nerwowych. Odsetek procedur nsLRP był najwyższy w grupie ryzyka pośredniego korzystnego (42,7%), a najniższy w grupie ryzyka wysokiego (14,4%).

Analiza histopatologiczna preparatów gruczołu krokowego po zabiegu wykazała obecność EPE u około 1/3 pacjentów. Częstość jego występowania była najwyższa w grupie wysokiego ryzyka, natomiast wyższy odsetek EPE był stwierdzony w podgrupie korzystnej niż niekorzystnej (odpowiednio 26,7% i 23,4%). W całej badanej kohorcie, jak i w poszczególnych grupach częściej obserwowano F-EPE niż E-EPE.

W przypadku SVI, częstość występowania rosła w miarę wzrostu ryzyka w obrębie grup wg klasyfikacji EAU i wynosiła 9,3%, 14,9% i 15,6% odpowiednio dla grupy pośredniej korzystnej, niekorzystnej i wysokiej (Tabela 3).

Jak pokazała Rycina 4, analiza histopatologiczna preparatu pooperacyjnego wykazała niedoszacowanie stopni złośliwości histopatologicznej RGK względem takiej oceny w biopsji

gruczołu krokowego. Zaobserwowano wyższy udział stopni ISUP grade 2, 3 i 5, chociaż nie odnotowano takiej tendencji w przypadku ISUP grade 4.

Radykalność resekcji osiągnięto u 139 operowanych pacjentów (65,6%), a największy jej odsetek obserwowano w grupie pośredniej niekorzystnej.

4.2. Charakterystyka płatów gruczołu krokowego

Zidentyfikowano 424 płaty gruczołu krokowego, po 2 od każdego pacjenta spełniającego kryteria włączenia do badania. Spośród wszystkich ocenionych płatów, specyficzny dla niego naciek pozatorebkowy (side-specific EPE) został stwierdzony na podstawie analizy preparatu pooperacyjnego w 96 przypadkach (22,6%). Charakterystykę wyjściową analizowanych płatów z uwzględnieniem stratyfikacji wg stwierdzonego w nich side-specific EPE (płaty ssEPE- vs. ssEPE+) zaprezentowano w Tabeli 5.

Tab. 5. Charakterystyka płatów gruczołu krokowego z uwzględnieniem stratyfikacji w zależności od histopatologicznego rozpoznania specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka prostaty (side-specific EPE)

Parametr specyficzny dla płata gruczołu	Wszystkie płaty (n=424)	Płaty side-specific EPE- (ssEPE-) (n=328)	Płaty side-specific EPE+ (ssEPE+) (n=96)
Guz wyczuwalny w DRE (cT2a≤)	304 (71,7)	226 (68,9)	78 (81,3)
PSA [ng/ml] *	8,9 [6,2-13,8]	8,5 [5,5-13,0]	10,8 [7,6-19,3]
Biopsja – ISUP grade:			
bez rozpoznania	100 (23,6)	91 (27,7)	9 (9,4)
1	129 (30,4)	97 (29,6)	32 (33,3)
2	72 (17,0)	54 (16,5)	18 (18,8)
3	58 (13,7)	40 (12,2)	18 (18,8)
4	36 (8,5)	23 (7,0)	13 (13,5)
5	7 (1,7)	4 (1,2)	3 (3,1)
nie określono	22 (5,2)	19 (5,8)	3 (3,1)

mpMRI – zmiana opisana w płacie:	(n=368)	(n=290)	(n=78)
nie	146 (39,7)	127 (43,8)	19 (24,4)
tak	222 (60,3)	163 (56,2)	59 (75,6)
mpMRI – ocena dominującej zmiany wg PIRADS v2.1	(n=222)	(n=163)	(n=59)
3	23 (10,4)	19 (11,7)	4 (6,8)
4	120 (54,1)	102 (62,6)	18 (30,5)
5	73 (32,9)	37 (22,7)	36 (61,0)
nie określono	6 (2,7)	5 (3,1)	1 (1,7)
mpMRI – naciek pozatorebkowy – EPE+	(n=368) 28 (7,6)	(n=290) 8 (2,8)	(n=78) 20 (25,6)
PET/CT PSMA – zmiana opisana w płacie:			
nie	73 (17,2)	62 (18,9)	11 (11,5)
tak	351 (82,8)	266 (81,1)	85 (88,5)
PET/CT PSMA – ocena dominującej zmiany wg SUV max.	(n=351) 7,3 [5,5-12,8]	(n=266) 6,5 [5,2-10,9]	(n=85) 10,2 [7,0-18,1]
PET/CT PSMA – lokalizacja zmiany:	(n=351)	(n=266)	(n=85)
podstawa	64 (18,2)	51 (19,2)	13 (15,3)
środek	92 (26,2)	82 (30,8)	10 (11,8)
szczyt	57 (16,2)	44 (16,5)	13 (15,3)
podstawa+środek	42 (12,0)	30 (11,3)	12 (14,1)
środek+szczyt	44 (12,5)	26 (9,8)	18 (21,2)
podstawa+środek+szczyt	42 (12,0)	24 (9,0)	18 (21,2)
nie określono	10 (2,8)	9 (3,4)	1 (1,2)
PET/CT PSMA – naciek pozatorebkowy – EPE+	58 (13,7)	19 (5,8)	39 (40,6)

mpMRI i/lub PET/CT PSMA – naciek pozatorebkowy – EPE+	69 (16,3)	24 (7,3)	45 (46,9)
Dodatni margines chirurgiczny (PSM)	22 (5,2)	9 (2,7)	13 (13,6)

Wartości przedstawiono jako medianę [zakres międzykwartylowy, IQR] lub liczbę (procent). Rozwinięcie skrótów zgodnie z Wykazem Skrótów

Guz był palpacyjnie wyczuwalny w DRE w 81,3% płatów z potwierdzonym EPE. Stężenie PSA w surowicy krwi było jedynym ocenianym parametrem niespecyficznym dla strony płata gruczołu krokowego. Wycinki biopsyjne pobrane z płatów ssEPE+ nie wykazały choroby w prawie 10% przypadków.

mpMRI nie wykazał podejrzanych zmian w 1/4 płatów ssEPE+. W przypadku stwierdzenia zmiany w płacie ssEPE+, 91,5% zostało ocenionych wg PIRADS >3. Rozpoznanie nacieku pozatorebkowego postawiono jedynie w 25,6% płatów ssEPE+.

PET/CT 18F-PSMA-1007 nie wykazał podejrzanych zmian w 11,5% płatów z histopatologicznym potwierdzonym naciekiem pozatorebkowym. Płaty ssEPE+ cechowały się wyższym SUVmax niż ssEPE- (odpowiednio 10,2% i 6,5%). Rozpoznanie nacieku pozatorebkowego postawiono w 40,6% płatów ssEPE+.

Specyficzny dla płata dodatni margines chirurgiczny występował częściej w płatach ssEPE+ niż ssEPE- (odpowiednio 13,6% i 2,7%).

4.3. Ocena zdolności dyskryminacyjnej nomogramów klinicznych (tabele Partin i nomogram MSKCC) i metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI oraz ich kombinacji) w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia T3 raka gruczołu krokowego, stratyfikowaną według grup ryzyka EAU

Przeprowadzono kompleksową analizę danych przedstawionych w Tabelach 6-14, dotyczącą zdolności dyskryminacyjnej klinicznych nomogramów predykcyjnych (tabele Partin, nomogram MSKCC) i metod obrazowych (mpMRI, PET/CT 18F-PSMA-1007 oraz ich kombinacji) w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia zaawansowania klinicznego cT3 raka gruczołu krokowego.

Ocenę zdolności dyskryminacyjnej przeprowadzono ogółem dla całej badanej grupy oraz w podgrupach stratyfikowanych według kategorii ryzyka EAU. Analizę predykcji nacieku pozatorebkowego oparto na wszystkich stwierdzonych przypadkach EPE (ogólne EPE) oraz rozróżniono ogniskowe EPE i rozległe EPE.

Nomogram MSKCC konsekwentnie wykazywał wyższą zdolność dyskryminacyjną w porównaniu z tabelami Partin, co jest widoczne w Tabelach 6, 8, 10 i 12. W przewidywaniu ogólnego EPE (Tabela 6), ogniskowego EPE (Tabela 8) i rozległego EPE (Tabela 10), MSKCC osiągnął AUC w zakresie 0,70–0,83, z wyższymi wartościami indeksu Youdena (np. 0,63 w grupie ryzyka pośredniego niekorzystnego dla ogólnego EPE), co wskazuje na lepszą równowagę między czułością a swoistością. Podobnie w przewidywaniu SVI (Tabela 12), AUC dla MSKCC wyniósł ogółem 0,69, z optymalnymi punktami odcięcia (np. ≥12%) zapewniającymi wysoką czułość (do 1,00 w grupie wysokiego ryzyka).

Metody obrazowe - mpMRI i PET/CT 18F-PSMA-1007, analizowane w Tabelach 7, 9, 11, 13 i 14, charakteryzowały się wysoką swoistością (zazwyczaj 0,80–0,98) i NPV (0,75–0,97), co czyni je skutecznymi narzędziami do wykluczania EPE, SVI i cT3. Na przykład, w Tabeli 7 mpMRI osiągnął swoistość 0,95 dla ogólnego EPE w całej kohorcie, chociaż jednocześnie cechował się niską czułością (0,33), co świadczy o ograniczonej zdolności wykrywania EPE. Badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 wykazało wyższą czułość od mpMRI w wykrywaniu ogólnego EPE (0,51), z najlepszymi wynikami w grupie pośredniego ryzyka korzystnego (czułość 0,60). Kombinacja PET i/lub mpMRI systematycznie zwiększała czułość (np. 0,60 dla ogólnego EPE w Tabeli 7, 0,62 dla ogniskowego EPE w Tabeli 9, 0,53 dla rozległego EPE w Tabeli 11, 0,61 dla SVI w Tabeli 13 i 0,58 dla cT3 w Tabeli 14), przy zachowanej wysokiej swoistości i NPV. Przekładało się to na wyższą dokładność diagnostyczną połączonych metod w wykrywaniu EPE, SVI i cT3 (0,77–0,92) i osiągany współczynnik kappa (0,50-0,62).

Spośród wszystkich analizowanych nomogramów predykcyjnych i metod obrazowych, badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 cechowało się najwyższą dokładnością diagnostyczną w wykrywaniu EPE (0,79), SVI (0,91) oraz stopnia klinicznego cT3 (0,76).

Analiza rozróżniająca ogniskowe i rozległe EPE (Tabele 8-11) wykazała, że zdolność dyskryminacyjna nomogramu MSKCC ogółem była niższa dla nacieku ogniskowego (AUC 0,70) niż rozległego (AUC 0,74). Obserwowano również wyższą czułość tego nomogramu

w wykrywaniu E-EPE niż F-EPE (0,87 vs. 0,73). Metody obrazowe w różny sposób radziły sobie z predykcją ogniskowego i rozległego EPE. PET/CT 18F-PSMA-1007 cechował się wyższą dokładnością diagnostyczną (0,81) od mpMRI (0,76) w predykcji F-EPE, na co wpłynęły różnice w czułość obu metod (odpowiednio 0,58 i 0,27). Natomiast w przypadku E-EPE zaobserwowano przewagę mpMRI nad PET/CT 18F-PSMA-1007 w kontekście osiągniętej czułości (odpowiednio 0,54 i 0,27) i dokładności (0,87 i 0,74).

Dla SVI (Tabele 12-13), najwyższą dokładność (0,92) osiągnęła kombinacja badań obrazowych, chociaż była ona tylko nieznacznie wyższa niż w przypadku samodzielnych badań (0,91 dla PET/CT 18F-PSMA-1007 oraz 0,90 dla mpMRI). Znaczna przewaga połączenia obu metod była natomiast widoczna w kontekście uzyskanej wysokiej PPV (0,94).

W przewidywaniu stopnia cT3 (Tabela 14), kombinacja metod obrazowych poprawiła czułość do 0,58, ale współczynnik kappa pozostał umiarkowany (0,47 ogółem), wskazując na potrzebę integracji metod obrazowych z nomogramami predykcyjnymi.

Tabela 6. Parametry analizy ROC dla tabeli PARTIN i nomogramu MSKCC w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Optymalny punkt odcięcia	Youden	Dokładność	Czułość	Specyficzność	AUC	95% CI	Klasa dodatnia	Częstość występ.
PARTIN - EPE	HP - EPE	ogółem	208	≥ 33%	0,22	0,56	0,75	0,47	0,60	0,49 – 0,70	Tak	0,33
		pośrednia korzystna	75	≥ 27%	0,17	0,51	0,75	0,42	0,53	0,30 – 0,75		0,27
		pośrednia niekorzystna	47	≥ 33%	0,24	0,47	0,91	0,33	0,60	0,32 – 0,87		0,23
		wysoka	86	≥ 30%	0,29	0,59	1,00	0,29	0,62	0,46 – 0,76		0,43
MSKCC - EPE	HP - EPE	ogółem	212	≥ 62%	0,42	0,69	0,75	0,66	0,75	0,66 – 0,84	Tak	0,33
		pośrednia korzystna	75	≥ 42%	0,30	0,63	0,70	0,60	0,69	0,48 – 0,86		0,27
		pośrednia niekorzystna	47	≥ 68%	0,63	0,76	0,91	0,72	0,83	0,61 – 1,00		0,23
		wysoka	90	≥ 68%	0,47	0,71	0,90	0,57	0,78	0,64 – 0,90		0,43

Tabela 7. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU.

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Dokładność	Kappa	Czułość	Specyficzność	PPV	NPV	Klasa dodatnia	Częstość występ.
mpMRI - EPE	HP - EPE	ogółem	184	0,76	0,34	0,33	0,95	0,76	0,76	Tak	0,31
		pośrednia korzystna	62	0,74	0,11	0,13	0,96	0,50	0,76		0,26
		pośrednia niekorzystna	42	0,86	0,54	0,50	0,97	0,83	0,86		0,24
		wysoka	80	0,73	0,36	0,39	0,94	0,80	0,94		0,39
PET/CT - EPE	HP - EPE	ogółem	212	0,78	0,46	0,51	0,91	0,73	0,79	Tak	0,33
		pośrednia korzystna	75	0,87	0,62	0,60	0,96	0,86	0,87		0,27
		pośrednia niekorzystna	47	0,83	0,46	0,45	0,94	0,71	0,85		0,11
		wysoka	90	0,68	0,32	0,48	0,82	0,68	0,68		0,43
EPE – PET/CT i / lub mpMRI	HP - EPE	ogółem	212	0,79	0,50	0,60	0,88	0,71	0,82	Tak	0,33
		pośrednia korzystna	75	0,84	0,56	0,60	0,93	0,75	0,86		0,27
		pośrednia niekorzystna	47	0,87	0,64	0,73	0,92	0,73	0,92		0,23
		wysoka	90	0,70	0,38	0,56	0,80	0,69	0,80		0,43

Tabela 8. Parametry analizy ROC dla tabeli PARTIN i nomogramu MSKCC w przewidywaniu ogniskowego nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE ogniskowo) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU.

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Optymalny punkt odcięcia	Youden	Dokładność	Czułość	Specyficzność	AUC	95% CI	Klasa dodatnia	Częstość występ.
PARTIN - EPE	HP – EPE ogniskowo	ogółem	208	≥ 33%	0,16	0,51	0,72	0,44	0,54	0,43 – 0,66	Tak	0,26
		pośrednia korzystna	75	≥ 27%	0,15	0,49	0,74	0,42	0,52	0,30 – 0,74		0,25
		pośrednia niekorzystna	47	≥ 33%	0,32	0,40	1,00	0,32	0,56	0,24 – 0,93		0,13
		wysoka	86	≥ 30%	0,25	0,50	1,00	0,25	0,56	0,38 – 0,71		0,34
MSKCC - EPE	HP – EPE ogniskowo	ogółem	212	≥ 68%	0,34	0,64	0,73	0,61	0,70	0,59 – 0,82	Tak	
		pośrednia korzystna	42	≥ 42%	0,34	0,64	0,74	0,61	0,70	0,50 – 0,89		
		pośrednia niekorzystna	68	≥ 68%	0,66	0,70	1,00	0,66	0,82	0,60 – 1,00		
		wysoka	83	≥ 83%	0,43	0,76	0,60	0,83	0,76	0,61 – 0,89		

Tabela 9. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu ogniskowego nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE ogniskowo) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU.

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Dokładność	Kappa	Czułość	Specyficzność	PPV	NPV	Klasa dodatnia	Częstość występ.
mpMRI - EPE	HP – EPE ogniskowo	ogółem	184	0,76	0,21	0,27	0,91	0,48	0,80	Tak	0,24
		pośrednia korzystna	62	0,76	0,12	0,13	0,96	0,50	0,78		0,24
		pośrednia niekorzystna	42	0,83	0,27	0,40	0,89	0,33	0,92		0,12
		wysoka	80	0,71	0,23	0,33	0,88	0,53	0,75		0,30
PET/CT - EPE	HP – EPE ogniskowo	ogółem	212	0,81	0,49	0,58	0,89	0,65	0,86	Tak	0,26
		pośrednia korzystna	75	0,87	0,62	0,60	0,96	0,86	0,87		0,27
		pośrednia niekorzystna	47	0,85	0,38	0,50	0,90	0,43	0,93		0,13
		wysoka	90	0,73	0,39	0,57	0,82	0,61	0,79		0,31
EPE – PET/CT i / lub mpMRI	HP – EPE ogniskowo	ogółem	212	0,78	0,45	0,62	0,84	0,58	0,86	Tak	0,26
		pośrednia korzystna	75	0,85	0,59	0,63	0,93	0,75	0,88		0,25
		pośrednia niekorzystna	47	0,81	0,36	0,67	0,83	0,36	0,94		0,13
		wysoka	90	0,71	0,36	0,60	0,77	0,56	0,79		0,33

Tabela 10. Parametry analizy ROC dla tabeli PARTIN i nomogramu MSKCC w przewidywaniu rozległego nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE rozległe) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU.

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Optymalny punkt odcięcia	Youden	Dokładność	Czułość	Specyficzność	AUC	95% CI	Klasa dodatnia	Częstość występ.
PARTIN – EPE	HP – EPE rozległe	ogółem	208	≥ 44%	0,37	0,78	0,57	0,79	0,70	0,49 – 0,89	Tak	0,07
		pośrednia korzystna	75	≥ 28%	0,65	0,65	1,00	0,65	0,67	-		0,01
		pośrednia niekorzystna	47	≥ 44%	0,29	0,68	0,60	0,69	0,62	0,17 – 0,96		0,11
		wysoka	86	≥ 44%	0,38	0,74	0,63	0,76	0,68	0,34 – 0,96		0,09
MSKCC - EPE	HP – EPE rozległe	ogółem	212	≥ 72%	0,59	0,73	0,87	0,72	0,74	0,56 – 0,87	Tak	0,07
		pośrednia korzystna	75	≥ 38%	0,34	0,35	1,00	0,34	0,37	-		0,01
		pośrednia niekorzystna	47	≥ 73%	0,51	0,72	0,80	0,71	0,74	0,27 – 1,00		0,11
		wysoka	90	≥ 72%	0,48	0,53	1,00	0,48	0,62	0,45 – 0,76		0,10

Tabela 11. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu rozległego nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - EPE rozległe) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU.

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Dokładność	Kappa	Czułość	Specyficzność	PPV	NPV	Klasa dodatnia	Częstość występ.
mpMRI - EPE	HP – EPE rozległe	ogółem	184	0,87	0,30	0,54	0,89	0,28	0,96	Tak	0,07
		pośrednia korzystna	62	0,91	-0,03	0,00	0,93	0,00	0,98		0,02
		pośrednia niekorzystna	42	0,88	0,48	0,60	0,92	0,50	0,94		0,12
		wysoka	80	0,83	0,28	0,57	0,85	0,27	0,95		0,09
PET/CT - EPE	HP – EPE rozległe	ogółem	212	0,74	0,02	0,27	0,77	0,08	0,93	Tak	0,07
		pośrednia korzystna	75	0,80	-0,03	0,00	0,81	0,00	0,98		0,01
		pośrednia niekorzystna	47	0,83	0,24	0,40	0,88	0,29	0,93		0,11
		wysoka	90	0,63	-0,05	0,22	0,68	0,07	0,89		0,10
EPE – PET/CT i / lub mpMRI	HP – EPE rozległe	ogółem	212	0,73	0,12	0,53	0,74	0,14	0,95	Tak	0,07
		pośrednia korzystna	75	0,77	-0,03	0,00	0,78	0,00	0,98		0,01
		pośrednia niekorzystna	47	0,83	0,41	0,80	0,83	0,36	0,97		0,11
		wysoka	90	0,63	0,05	0,44	0,65	0,13	0,91		0,10

Tabela 12. Parametry analizy ROC dla tabeli PARTIN i nomogramu MSKCC w przewidywaniu nacieku pęcherzyków nasiennych przez RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - SVI) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU.

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Optymalny punkt odcięcia	Youden	Dokładność	Czułość	Specyficzność	AUC	95% CI	Klasa dodatnia	Częstość występ.
PARTIN – SVI	HP – SVI	ogółem	208	≥ 12%	0,30	0,70	0,58	0,72	0,67	0,50 – 0,81	Tak	0,13
		pośrednia korzystna	75	≥ 6%	0,27	0,80	0,43	0,84	0,64	0,09 – 0,94		0,09
		pośrednia niekorzystna	47	≥ 12%	0,48	0,66	0,86	0,63	0,63	0,30 – 0,96		0,15
		wysoka	86	≥ 7%	0,35	0,44	1,00	0,35	0,69	0,47 – 0,87		0,14
MSKCC - SVI	HP – SVI	ogółem	212	≥ 12%	0,36	0,66	0,71	0,65	0,69	0,55 – 0,88	Tak	
		pośrednia korzystna	75	≥ 4%	0,47	0,64	0,86	0,62	0,65	0,38 – 0,89		
		pośrednia niekorzystna	47	≥ 13%	0,46	0,64	0,86	0,60	0,74	0,46 – 1,00		
		wysoka	90	≥ 12%	0,38	0,48	1,00	0,38	0,68	0,49 – 0,83		

Tabela 13. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu nacieku pęcherzyków nasiennych przez RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - SVI) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU.

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Dokładność	Kappa	Czułość	Specyficzność	PPV	NPV	Klasa dodatnia	Częstość występ.
mpMRI - SVI	HP – SVI	ogółem	184	0,90	0,45	0,38	0,98	0,75	0,91	Tak	0,13
		pośrednia korzystna	62	0,94	0,47	0,33	1,00	1,00	0,93		0,03
		pośrednia niekorzystna	42	0,90	0,61	0,57	0,97	0,80	0,92		0,17
		wysoka	80	0,88	0,32	0,27	0,97	0,60	0,89		0,14
PET/CT - SVI	HP – SVI	ogółem	212	0,91	0,52	0,46	0,97	0,72	0,92	Tak	0,13
		pośrednia korzystna	75	0,96	0,71	0,57	1,00	1,00	0,96		0,09
		pośrednia niekorzystna	47	0,87	0,34	0,29	0,98	0,67	0,89		0,15
		wysoka	90	0,88	0,49	0,50	0,95	0,64	0,91		0,16
SVI – PET/CT i / lub mpMRI	HP – SVI	ogółem	212	0,92	0,62	0,61	0,97	0,94	0,94	Tak	0,13
		pośrednia korzystna	75	0,96	0,71	0,57	1,00	1,00	0,96		0,09
		pośrednia niekorzystna	47	0,91	0,66	0,71	0,95	0,71	0,95		0,15
		wysoka	90	0,89	0,55	0,57	0,94	0,67	0,92		0,16

Tabela 14. Miary dokładności diagnostycznej dla metod obrazowych mpMRI i PET/CT (18F-PSMA-1007) w przewidywaniu stadium cT3 (EPE i/lub SVI) RGK potwierdzonego histopatologicznie (HP - cT3) w całej kohorcie pacjentów oraz w podgrupach ryzyka EAU.

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	Grupa ryzyka EAU	N	Dokładność	Kappa	Czułość	Specyficzność	PPV	NPV	Klasa dodatnia	Częstość występ.
mpMRI - cT3 (EPE i/lub SVI)	HP - cT3 (EPE i/lub SVI)	ogółem	184	0,75	0,34	0,34	0,95	0,78	0,75	Tak	0,33
		pośrednia korzystna	62	0,74	0,17	0,18	0,96	0,60	0,75		0,27
		pośrednia niekorzystna	42	0,83	0,53	0,50	0,97	0,86	0,83		0,29
		wysoka	80	0,71	0,34	0,38	0,94	0,80	0,69		0,40
PET - cT3 (EPE i/lub SVI)	HP - cT3 (EPE i/lub SVI)	ogółem	212	0,76	0,43	0,50	0,90	0,73	0,77	Tak	0,35
		pośrednia korzystna	75	0,85	0,60	0,57	0,96	0,86	0,85		0,28
		pośrednia niekorzystna	47	0,77	0,34	0,38	0,91	0,63	0,79		0,28
		wysoka	90	0,68	0,33	0,50	0,82	0,69	0,67		0,44
cT3 - PET i/lub mpMRI	HP - cT3 (EPE i/lub SVI)	ogółem	212	0,77	0,47	0,58	0,87	0,70	0,79	Tak	0,35
		pośrednia korzystna	75	0,83	0,54	0,57	0,93	0,75	0,85		0,28
		pośrednia niekorzystna	47	0,81	0,51	0,62	0,88	0,67	0,86		0,28
		wysoka	90	0,70	0,38	0,58	0,80	0,70	0,70		0,44

4.4. Ocena zdolności dyskryminacyjnej metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI oraz ich kombinacji) w przedoperacyjnym przewidywaniu specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka gruczołu krokowego

W ocenie zdolności dyskryminacyjnej metod obrazowych w przedoperacyjnym przewidywaniu nacieku pozatorebkowego specyficznego dla płata gruczołu krokowego, w tym jego formy ogniskowej i rozległej, wyniki przedstawione w Tabeli 15 wskazują na wysoką swoistość wszystkich analizowanych podejść, z pewnymi różnicami w osiągniętej czułości i dokładności.

Dla side-specific EPE ogółem, metoda mpMRI wykazała dokładność 0,82 (n=368) przy swoistości 0,97, lecz niskiej czułości 0,26, co wskazuje na ograniczoną zdolność wykrywania zmian, z umiarkowaną zgodnością (kappa 0,30). PET/CT 18F-PSMA-1007 oferował podobną dokładność (0,82; n=424) z wyższą czułością (0,41) i kappa (0,41), zapewniając zrównoważoną wartość predykcyjną pozytywną (PPV 0,67) i negatywną (NPV 0,84). Kombinacja mpMRI i/lub PET/CT 18F-PSMA-1007 poprawiła czułość do 0,47 przy swoistości 0,93, z kappa 0,44 i NPV 0,86, co implikuje lepszą równowagę w wykluczaniu zmian, choć częstość występowania (0,21–0,23) wpłynęła na umiarkowaną PPV (0,65–0,71).

W przewidywaniu ogniskowego ssEPE, mpMRI osiągnęło dokładność 0,83 przy swoistości 0,94, ale czułości jedynie 0,19 i kappa 0,17, co podkreśla wyzwania w wykrywaniu zmian naciekowych o charakterze ogniskowym. PET/CT 18F-PSMA-1007 poprawiło parametry z dokładnością 0,85, czułością 0,46 i kappa 0,42 przy wyższej PPV (0,57). Kombinacja metod zwiększyła czułość do 0,49 przy swoistości 0,90, z kappa 0,40 i NPV 0,90, co wskazuje na synergię w poprawie wykrywalności, szczególnie przy częstości występowania 0,15–0,17.

Dla rozległego ssEPE, mpMRI wykazał wysoką dokładność 0,92 przy swoistości 0,95 i kappa 0,32, z czułością 0,43 i NPV 0,96, co czyni ją skutecznym narzędziem w wykluczaniu zmian naciekowych o charakterze rozległym. PET/CT 18F-PSMA-1007 miał niższą dokładność (0,83) i kappa (0,07), z czułością 0,25, co ogranicza jej użyteczność w tej kategorii. Kombinacja metod obrazowych poprawiła czułość do 0,42 przy swoistości 0,85, z kappa 0,14 i NPV 0,96, choć niska PPV (0,14) odzwierciedlała rzadką częstość występowania (0,06–0,16), wskazując na porównywalną skuteczność w wykluczaniu, lecz umiarkowaną w potwierdzeniu specyficznego nacieku pozatorebkowego o charakterze rozległym.

Tabela 15. Miary dokładności diagnostycznej badań PET/CT PSMA, mpMRI oraz ich kombinacji w przewidywaniu specyficznego dla płata nacieku pozatorebkowego RGK potwierdzonego histopatologicznie (side-specific EPE), w tym ogniskowego i rozległego (n=płaty stercza)

Zmienna objaśniająca	Zmienna objaśniana	n	Dokładność	Kappa	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Klasa dodatnia	Częstość występ.
mpMRI - EPE side-specific	HP EPE side-specific	368	0,82	0,30	0,26	0,97	0,71	0,83	Tak	0,21
	HP EPE side-specific ogniskowo	368	0,83	0,17	0,19	0,94	0,39	0,86		0,15
	HP EPE side-specific rozległe	368	0,92	0,32	0,43	0,95	0,32	0,96		0,06
PET - EPE side-specific	HP EPE side-specific	424	0,82	0,41	0,41	0,94	0,67	0,84	Tak	0,23
	HP EPE side-specific ogniskowo	424	0,85	0,42	0,46	0,93	0,57	0,89		0,17
	HP EPE side-specific rozległe	424	0,83	0,07	0,25	0,87	0,10	0,95		0,06
mpMRI i/lub PET - EPE side-specific	HP EPE side-specific	424	0,82	0,44	0,47	0,93	0,65	0,86	Tak	0,23
	HP EPE side-specific ogniskowo	424	0,83	0,40	0,49	0,90	0,51	0,90		0,17
	HP EPE side-specific rozległe	424	0,83	0,14	0,42	0,85	0,14	0,96		0,16

5. Dyskusja

5.1. Uzasadnienie celu badania

Rak prostaty jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych wśród mężczyzn na świecie [2]. O randze problemu świadczy stale rosnąca liczba publikacji naukowych dotyczących tego zagadnienia. Każdy artykuł, doniesienie naukowe dotyczące profilaktyki, rozpoznawania i leczenia RGK jest dla populacji mężczyzn dotkniętych chorobą krokiem w kierunku wydłużenia i poprawy jakości ich życia.

Aktualne wytyczne EAU nie odnoszą się do roli PET/CT PSMA w ocenie miejscowego zaawansowania RGK [1]. W ostatnim czasie pojawiły się pierwsze doniesienia ukazujące rolę tego badania w identyfikacji wewnątrzsterczowych ognisk nowotworowych i określaniu stopnia T raka prostaty. Wiele z nich miało charakter jednoośrodkowych, retrospektywnych badań cechujących się niewielkimi grupami pacjentów. Dodatkowym problemem poruszanym w wytycznych EAU jest nieznany wpływ zastosowania tego wysoce czułego badania we wstępnej ocenie choroby na dalsze postępowanie terapeutyczne i osiągane wyniki leczenia.

W związku z tym w rozprawie doktorskiej za cel pracy przyjęto określenie zdolności dyskryminacyjnej badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w przewidywaniu nacieku pozasterczowego raka prostaty. Ważnym aspektem było porównanie jego wartości predykcyjnej z aktualnie stosowanymi metodami takiej oceny, do których należą nomogramy kliniczne oraz badanie mpMRI. Określenie przydatności klinicznej PET/CT 18F-PSMA-1007 przez pryzmat skutecznego przewidywania nacieku pozasterczowego raka prostaty dostarcza cennych przesłanek uzasadniających nową rolę tego badania w diagnostyce RGK i wspieraniu podejmowania decyzji o wyborze optymalnej formy terapii.

5.2. Uzasadnienie wyboru badanej grupy

5.2.1. Wybór pacjentów

Rak prostaty może manifestować się odmiennym obrazem klinicznym (opisywanym wg TNM, gdzie cecha T jest określana w badaniu DRE), biochemicznym (stężenie PSA we surowicy krwi) czy też histopatologicznym (stopień złośliwości wg ISUP 2014/WHO 2016). Na podstawie tych cech pacjenci z RGK są poddawani stratyfikacji wg klasyfikacji grup ryzyka. Zgodnie z zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych takich jak EAU i NCCN, kategorie ryzyka stanowią podstawę dalszych decyzji diagnostyczno-leczniczych [1,71].

Stratyfikacja pacjentów według grup ryzyka EAU została uwzględniona w przedstawionej pracy (Tabela 1) [1] .

Mała liczba doniesień naukowych odnoszących się do roli PET/CT PSMA u pacjentów z RGK niskiego ryzyka nie jest zaskoczeniem, ponieważ wytyczne EAU nie zalecają u nich wykonywania dodatkowych badań obrazowych, a preferowaną opcją pierwszej linii leczenia jest obserwacja (AS lub WW) [1]. W związku z tym, rozpoznanie raka prostaty niskiego ryzyka stanowiło podstawowe kryterium wyłączenia z badania.

Do badania włączono retrospektywnie 122 pacjentów (57,5%) z grupy pośredniego ryzyka oraz 90 chorych (42,5%) spełniających kryteria grupy wysokiego ryzyka EAU. W literaturze zwraca uwagę niejednorodny udział pacjentów z poszczególnych grup ryzyka w przeprowadzonych badaniach oceniających rolę PET PSMA w określaniu stopnia zaawansowania miejscowego RGK, w zakresie od 10 do 78% dla grupy pośredniej oraz 22-100% w przypadku grupy wysokiego ryzyka [122–128].

W 2025 roku wprowadzono istotną zmianę w klasyfikacji grup ryzyka EAU, dzieląc kategorię pośredniego ryzyka na korzystną i niekorzystną. Podział taki był już wcześniej uwzględniony w wytycznych NCCN, chociaż istnieją znamienne różnice w kryteriach rozpoznania wspomnianych podgrup między rekomendacjami [1,71]. Mężczyźni z rakiem prostaty o pośrednim korzystnym ryzyku mają wskaźniki śmiertelności specyficzne dla raka i ogółem podobne do wskaźników u pacjentów z chorobą o niskim ryzyku. Natomiast pacjenci z grupy ryzyka pośredniego niekorzystnego wg EAU mają wyższe wskaźniki śmiertelności z powodu raka prostaty oraz ogółem, podobne do chorych z grupy wysokiego ryzyka. Implikuje to różnice w klinicznym podejściu do wyboru optymalnej strategii leczenia. Niniejsza praca jest jedną z pierwszych na świecie, która ocenia zdolność dyskryminacyjną badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w ocenie nacieku pozasterczowego z uwzględnieniem najnowszego podziału pośredniej grupy ryzyka w oparciu o kryteria EAU.

5.2.2. Wybór laparoskopowej radykalnej prostatektomii

Wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu zostali poddani radykalnej prostatektomii metodą laparoskopową (n=212). W okresie czasu objętym analizą nie wykonywano operacji metodą otwartą (ORP). Procedura RP w asyście robota została wprowadzona w ośrodku badacza we wrześniu 2023 roku. W celu uniknięcia heterogenności badanej grupy zdecydowano o wykluczeniu z analizy pacjentów poddanych RARP. Mimo to, w opinii autora, wyniki przedstawionej w badaniu oceny dyskryminacyjnej PET/CT 18F-PSMA-1007 w predykcji nacieku pozasterczowego raka prostaty mogą znaleźć zastosowanie u pacjentów

kwalifikowanych do zabiegu wykonywanego w asyście robota. Metaanaliza 5 RCTs (randomized controlled trials, randomizowane kontrolowane badania kliniczne), w której uwzględniono dane 1205 pacjentów, nie wykazała różnic między RARP i LRP w kontekście wyników onkologicznych, mierzonych wskaźnikiem dodatnich marginesów chirurgicznych i nawrotem biochemicznym po zabiegu [40].

Przewaga leczenia operacyjnego nad radioterapią w kontekście oceny zdolności dyskryminacyjnej zastosowanych badań obrazowych oraz nomogramów klinicznych przed podjęciem leczenia wynika z oczywistej możliwości weryfikacji histopatologicznej operacyjnie usuniętego materiału tkankowego.

5.2.3. Wybór PET/CT 18-PSMA-1007

Do analizy włączono pacjentów, u których w badaniu PET/CT wykorzystano radioligand 18F-PSMA-1007. Jest on jednym z najbardziej obiecujących radioznaczników stosowanych w diagnostyce raka gruczołu krokowego, o korzystnym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. Został wprowadzony do praktyki klinicznej przez zespół niemieckich badaczy z Heidelbergu [91,99,129,130]. Zgodnie z piśmiennictwem, pozwolenie na stosowanie nowych radioznaczników PSMA jest ograniczone, głównie do nielicznych ośrodków w Europie i Australii [131]. Przyczyną tego są kwestie dotyczące kosztów i krajowych przepisów regulujących stosowanie tej stosunkowo nowej technologii.

Giesel i wsp. wykazali, że wstrzyknięcie radioznacznika 18F-PSMA-1007 o aktywności promieniotwórczej 200-250MBq przekłada się na dawkę skuteczną 4.4-5.5 mSv, podobnie jak w przypadku innych znaczników PET [91]. W tym badaniu średnia aktywność wstrzykiwanego radioznacznika wyniosła 279 MBq (zakres: 195-395), co jest porównywalne ze średnią aktywnością 18F-PSMA-1007 przedstawioną przez innych autorów [124,132]. Akwizycja obrazów PET w badaniu odbywała się średnio 61minut (zakres: 55-67) po dożylnym podaniu radioznacznika. Przegląd systematyczny przeprowadzony przez Awenat i wsp. wykazał dosyć dużą rozbieżność między badaniami w czasie pomiędzy wstrzyknięciem radioligandu a uzyskiwanym obrazem PET/CT, który wynosił od 60 do 180 minut [132]. Co ciekawe, wykazano również wzrost wychwytu 18F-PSMA-1007 przez ogniska raka prostaty w miarę opóźnienia obrazowania PET w czasie, co było mierzone wskaźnikiem SUV max [91,133–135]. Awenat i wsp. zaproponowali akwizycję obrazów PET 120 minut po wstrzyknięciu radioznacznika 18F-PSMA-1007, stanowiąc kompromis pomiędzy jakością uzyskiwanego obrazu ognisk raka prostaty w PET a liczbą pacjentów oczekujących na to badanie [132]. Analiza danych w niniejszej pracy wykazała, że czas 60 minut od wstrzyknięcia 18F-PSMA-1007

pozwala na osiągnięcie zadowalającej dokładności diagnostycznej PET/CT PSMA w wykrywaniu EPE, SVI i T3 u pacjentów z rakiem prostaty. Jest to cenna obserwacja w perspektywie coraz szerszego zastosowania tego badania w diagnostyce RGK oraz rosnącej liczby pacjentów, którzy oczekują skutecznej, ale również szybkiej ścieżki diagnostycznej.

Nawodnienie dożylne i wymuszona diureza za pomocą leków moczopędnych przed badaniem PET PSMA mają na celu poprawę jakości i interpretacji skanów przez eliminację artefaktów (np. fotopenicznego efektu „halo" wokół pęcherza) i zwiększenie widoczności guza w stosunku do tła [136,137]. Powyższe problemy odnoszą się jednak do badania PET z wykorzystaniem radioligandów wydalanych przez nerki, takich jak 68-Ga-PSMA-11 i 18F-DCPyL, których zwiększona aktywność w moczowodach i pęcherzu może pogorszyć ocenę sąsiadujących węzłów chłonnych i prostaty. Dominujące wydalanie wątrobowo-żółciowe oraz czasowa retencja radioznacznika 18F-PSMA-1007 w miąższu nerek powodująca jego opóźnione wydalanie z moczem oraz małe gromadzenie w pęcherzu moczowym rozwiązuje ograniczenia wyżej wspomnianych radioznaczników, a tym samym konieczność stosowania nawodnienia dożylnego i diuretyków przed badaniem [91,122,132,133,135].

Biorąc pod uwagę powyższe różnice, użycie w badaniu PET/CT innego radioznacznika niż 18F-PSMA-1007 było istotnym kryterium wyłączenia pacjentów z analizy.

5.2.4. Wybór punktów końcowych

Analizę oceny dyskryminacyjnej PET/CT 18F-PSMA-1007 oraz porównywanych z nim metod oparto na histopatologicznej ocenie nacieku pozasterczowego raka prostaty w preparacie gruczołu krokowego usuniętego sposobem LRP.

Mianem nacieku pozasterczowego określono stan, w którym rak prostaty przekroczył granice narządu (T3), rozróżniając przy tym naciek poza torebkę gruczołu (EPE) oraz naciek pęcherzyka nasiennego (SVI). Rozpoznanie EPE definiowało histopatologiczny stopnień pT3a, natomiast stwierdzenie SVI w materiale pooperacyjnym odpowiadało stopniu pT3b, niezależnie od obecności EPE.

Zgodnie z wytycznymi RCPath, w analizie uwzględniono podział EPE na ogniskowe (F-EPE, focal EPE) i rozległe (E-EPE, established EPE) [64]. Sposób oceny rozległości EPE u badanych pacjentów opierał się na metodzie Wheelera [67].

Ocenę zdolności dyskryminacyjnej porównywanych badań obrazowych i nomogramów w predykcji EPE, SVI i T3 przeprowadzono w analizie specyficznej dla pacjenta. Dodatkowo, oceniono zdolność dyskryminacyjną metod obrazowych w predykcji EPE specyficznego dla strony gruczołu krokowego.

Analiza specyficzna dla pacjenta pozwala na powiązanie wyników z cechami ogólnymi chorego, odzwierciedlając jego realny stan zdrowia i rokowanie. Jest ona pomocna we wspieraniu i interpretacji decyzji terapeutycznych, które są dobierane dla pacjenta jako całości. Zastosowanie tego typu analizy w pracy może stanowić w przyszłości punkt wyjścia do oceny osiągniętych wyników leczenia (np. BCR) po wdrożonej terapii.

Analiza specyficzna dla strony narządu lepiej wychwytuje różnice anatomiczne między płatami gruczołu, jest natomiast obarczona ryzykiem korelacji wewnątrzosobniczej i podwójnego liczenia. Ocena zdolności dyskryminacyjnej mpMRI i PET/CT 18F-PSMA-1007 oraz ich połączenia w predykcji EPE specyficznego dla strony stanowi punkt wyjścia do oceny wyników leczenia (np. statusu PSM specyficznego dla strony), a tym samym może wspierać klinicystów w decyzji o jedno lub obustronnym zastosowaniu techniki oszczędzającej pęczki naczyniowo-nerwowe podczas radykalnej prostatektomii.

5.3. Omówienie zdolności dyskryminacyjnej ocenianych badań obrazowych i nomogramów klinicznych w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego, nacieku pęcherzyków nasiennych oraz stopnia T3 raka gruczołu krokowego w odniesieniu do literatury

5.3.1. PET/CT 18F-PSMA-1007

Do analizy włączono 212 pacjentów, co czyni tę kohortę jedną z największych jednoośrodkowych grup opisywanych w literaturze pod kątem oceny nacieku pozasterczowego raka prostaty w badaniu PET/CT PSMA.

Czułość i swoistość PET/CT 18F-PSMA-1007 dla EPE wyniosła odpowiednio 0,51 i 0,91. Dokładność badania w tym względzie została oszacowana na 0,76, przy osiągniętym współczynniku kappa Cohena (κ) 0,46, oznaczającym umiarkowaną zgodność między oceną EPE w PET/CT 18F-PSMA-1007 a wynikiem histopatologicznym po zabiegu.

W przypadku SVI, PET/CT 18F-PSMA-1007 osiągnął czułość i swoistość wynoszącą 0,46 i 0,97. Dokładność diagnostyczna badania w wykrywaniu SVI osiągnęła 0,91, przy współczynniku kappa Cohena (κ) 0,52.

Dla cechy T osiągnięto miary dokładności wynoszące dla czułości 0,50, swoistości 0,90, dokładności 0,76 oraz współczynniku kappa Cohena (κ) 0,43.

Biorąc pod uwagę różnorodność radioligandów wykorzystywanych w badaniach PET PSMA oraz możliwość zastosowania różnych technik obrazowania anatomicznego (TK lub MRI), kluczowe staje się przedstawienie zdolności dyskryminacyjnej PET PSMA w predykcji EPE, SVI i stopnia T raka prostaty uwzględniające powyższe różnice [123]. U wszystkich analizowanych

pacjentów obrazy anatomiczne uzyskano drogą tomografii komputerowej, co jest standardem postępowania w ośrodku badacza i zgodne z aktualnymi wytycznymi EAU rekomendującymi zastosowanie PET/CT PSMA celem oceny zaawansowania węzłowego i przerzutowego w grupach pośredniego i wysokiego ryzyka według EAU.

Woo i wsp. w przeprowadzonej metaanalizie w 2020 roku wykazali lepszą łączną czułość i nieco gorszą swoistość badania PET PSMA w wykrywaniu stopnia choroby pT3a wynoszącymi 0,72 i 0,87, a w przypadku raka prostaty pT3b - odpowiednio 0,69 i 0,94. W metaanalizie uwzględniono dwanaście prospektywnych badań oceniających miejscowe zaawansowanie RGK, w których badane grupy liczyły od 21 do 140 pacjentów. Autorzy przedstawili szacunki łącznej czułości i swoistości PET PSMA w wykrywaniu EPE i SVI bez rozróżnienia modalności obrazowania anatomicznego (9 badań PET/CT oraz 3 PET/MRI), co mogło wpłynąć na zdolność dyskryminacyjną badań w predykcji lokalnego stopnia zaawansowania guza. Ponadto, publikacja Woo i wsp. odnosiła się tylko do oceny wartości diagnostycznej badań PET wykorzystujących radioligand PSMA znakowany 68-galem, bez uwzględnienia tych opartych na 18-fluorze, do których należy 18F-PSMA-1007[138]. Prace analizujące skuteczność PET 18F-PSMA w pierwotnej ocenie zaawansowania raka prostaty zostały włączone do kolejnych metaanaliz, chociaż ich udział pozostawał istotnie mniejszy, stanowiąc od 8 do 25% [123,139]. Mari i wsp. na podstawie 8 z 49 badań poddanych analizie wyznaczyli zakresy czułości i swoistości PET PSMA odpowiednio 30-100% i 45-100% dla EPE oraz 55-100% dla obu parametrów w przypadku SVI. W badaniu nie uwzględniono różnic w kontekście użytej modalności anatomicznej (PET/CT vs. PET/MRI). Co istotne, w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie 2 badania (4,1%), w których oceniano skuteczność PET/CT 18-F-PSMA-1007 w wykrywaniu choroby istotnej klinicznie, natomiast w żadnym z nich nie badano zdolności dyskryminacyjnej w lokalnej ocenie zaawansowania guza, w tym wykrywania EPE/SVI. Ze względu na brak kompleksowych danych, autorzy przeprowadzili metaanalizę wyłącznie 6 badań oceniających skuteczność PET PSMA w wykrywaniu SVI, co nie było możliwe w przypadku EPE. Badanie PET PSMA cechowało się łączną czułością i swoistością w identyfikacji SVI wynoszącą odpowiednio 0,42 i 0,88 [139]. W niniejszej pracy wykazano porównywalne z metaanalizą Mari i wsp. miary czułości, swoistości i NPV badania PET/CT PSMA w wykrywaniu SVI, natomiast niższa dodatnia wartość predykcyjna (0,72 vs. 0,93) może wynikać z większego odsetka uzyskanych w pracy wyników fałszywie dodatnich.

Gossili i wsp. przedstawili pierwszą metaanalizę, która uwzględniała podział na dwie odrębne grupy oparte na metodzie obrazowania anatomicznego wykorzystanego w PET (PET/CT vs. PET/MRI). Każda grupa została dodatkowo podzielona na podkategorie w zależności od

radioznacznika zastosowanego w badaniu PET. Głównym celem metaanalizy była ocena dokładności diagnostycznej PET PSMA w wykrywaniu guzów wewnątrz prostaty (index lesion – guz wskaźnikowy, dominujący), natomiast punktem drugorzędowym – ustalenie skuteczności w ocenie stopnia zaawansowania miejscowego (cecha T). Analiza uwzględniała ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i wpływu efektów małych badań, oraz, podobnie jak w niniejszej pracy, uznawała raport histopatologiczny po zabiegu radykalnej prostatektomii jako standard odniesienia. Spośród 13 z 23 prac spełniających drugorzędowe cele badania, w 3 oceniano skuteczność wykrycia w badaniu PET patologicznego stopnia T ≥ pT3a, w 9 z nich stopnia pT3a, a w 12 badaniach pT3b. Dokładność diagnostyczna badania PET/CT w analizie opartej na pacjencie, niezależnie od rodzaju ligandu PSMA, wahała się w badaniach od 0,67-0,83 dla stopnia ≥ pT3a, 0,53-0,90 dla pT3a oraz 0,61-0,98 dla pT3b, przy łącznej szacowanej dokładności diagnostycznej wynoszącej odpowiednio 0,77, 0,73 i 0,87 dla każdego z powyższych stopni [123]. Uzyskane w metaanalizie szacunki są porównywalne z wynikami prezentowanej pracy, gdzie dokładność diagnostyczna badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w analizie opartej na pacjencie została oceniona na 0,76 dla T3, 0,78 dla EPE oraz 0,91 dla SVI. Chociaż Gossili i wsp. uwzględnili w metaanalizie dwa badania spełniające punkt pierwszorzędowy, w których został użyty radioligand 18F-PSMA-1007, żadne z nich nie oceniało zdolności dyskryminacyjnej tego badania w ocenie stopnia miejscowego zaawansowania raka prostaty [122,123,140].

Bardzo interesujących wyników dostarczyła holenderska praca autorstwa Donswijk M.L. i wsp. z 2024 roku, w której przeprowadzono retrospektywną wieloośrodkową analizę danych 600 pacjentów z rakiem prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka EAU z wykonanym badaniem PET/CT PSMA przed RARP. W badaniu zostały opisane różnice w uzyskanej zdolności dyskryminacyjnej PET/CT PSMA w predykcji miejscowo zaawansowanego raka prostaty w zależności od zastosowanego radioznacznika. Badanie PET/CT z wykorzystaniem 18F-PSMA-1007 zostało wykonane u 70 pacjentów (11,7%). Mediana dawki podanego radioligandu wyniosła u nich 284 megabecquerela (MBq), a czasu biodystrybucji - 84 minuty [124]. Bezpośrednie porównanie grupy pacjentów z wykonanym badaniem PET/CT 18F-PSMA-1007 w niniejszej pracy i publikacji Donswijka i wsp. wykazało nieco niższą czułość w wykrywaniu EPE (0,51 vs. 0,67) oraz stadium cT3 ogółem (0,50 vs. 0,71), natomiast wyższą w przypadku SVI (0,46 vs. 0,26). Ponadto osiągnięto porównywalne lub wyższe wartości swoistości, PPV, NPV oraz dokładności diagnostycznej. Donswijk i wsp. wykazali, że PET/CT 18F-PSMA-1007 cechuje się najwyższą czułością w wykrywaniu stopni pT3a i pT3 w porównaniu do badań wykorzystujących inne radioligandy. Nie wykryto natomiast istotnej różnicy w dokładności diagnostycznej badania PET/CT w zależności od zastosowanego znacznika [124]. W badaniu zastosowano raportowanie

cechy T oparte na obrazowaniu molekularnym (miTNM) zgodnie z wytycznymi EANM (E-PSMA). W E-PSMA wyróżnione są analogiczne do standardowej klasyfikacji TNM stadia miT3a i miT3b, natomiast, jak dotąd, brakuje jasno określonych kryteriów ich rozpoznania w PET/CT PSMA [100,102,103,124]. Jest to istotne ograniczenie, które powoduje, że bezpośrednie porównywanie wyników badań oceniających dokładność PET PSMA w wykrywaniu EPE i SVI może być niemiarodajne. Na drodze konsensusu, Donswijk i wsp. jako kryterium miT3a uznali guza wykazującego aktywność w PET, wykraczającego poza granice gruczołu krokowego i/lub spełniającego kryteria morfologiczne EPE w TK. Do stopnia miT3b zaliczono natomiast przypadki, kiedy guz wykazujący aktywność w PET penetrował poza podstawę stercza w kierunku pęcherzyka nasiennego i/lub jeśli uwidoczniono niezależne aktywne ognisko w obrębie pęcherzyka [124]. Powyżej przedstawione kryteria EPE, które pierwotnie odnosiły się do badania MRI, już wcześniej zostały uznane za wiarygodne w identyfikacji nacieku pozasterczowego raka w PET [141,142]. Taka forma jakościowej oceny nacieku pozasterczowego raka w PET/CT PSMA została również wykorzystana w przedstawianym badaniu, a jej usystematyzowany schemat przedstawiono w Tabeli 4. Niektórzy jednak podkreślają subiektywny charakter oceny jakościowej, mogący wpłynąć na różnice w odczycie skanów PET między obserwatorami. Zastosowanie kryterium ilościowego w postaci długości kontaktu guza z torebką stercza (LCC) ≥10mm w PET/CT 18F-DCFPyL okazało się tak samo czułe jak wykorzystanie kryteriów PIRADS 2.1 w mpMRI w przewidywaniu EPE (odpowiednio 0,74 i 0,79; p=0,11) i miało wyższą swoistość (0,86 i 0,61, p=0,035) [125]. Trudności w dokładnej ocenie LCC mogą natomiast wynikać zarówno z akwizycji obrazów TK, jak i PET. Ponieważ nie można bezpośrednio uwidocznić torebki prostaty w TK, jest ona umownie ustalana w granicy między sterczem a sąsiednimi tkankami. O ile w przypadku podstawy i środkowej części gruczołu krokowego granica ta jest wyraźnie zdefiniowana dzięki otaczającej tkance tłuszczowej okołosterczowej, tak rozróżnienie szczytu stercza od sąsiadujących mięśni dna miednicy stanowi wyzwanie z uwagi na podobną gęstość tkanek i wzmocnienie w TK. Skany PET mają zaś tendencję do znacznej degradacji przez efekt częściowej objętości (PVE), który może przyczyniać się do błędnej identyfikacji intensywności wychwytu i wielkości guza (małe guzy wydają się większe, ale mniej widoczne), a zarazem długości kontaktu guza z torebką stercza. W celu optymalizacji oceny guza i pomiaru LCC w PET należy odpowiednio „zokienkować" obszar zainteresowania, czyli wybrać poziom okna (WL, window level) dostosowany do maksymalnej intensywności wychwytu zmiany (SUVmax), co kompensuje efekt PVE [126,143].

W 2025 roku ukazała się szwedzka praca autorstwa Erlanda Hvittfeldt i wsp., w której podjęto się próby standaryzacji ilościowej i jakościowej oceny EPE i SVI w badaniu PET/CT z użyciem

radioznacznika 18F-PSMA-1007 na podstawie danych 124 pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej. Metoda ilościowa w przypadku EPE polegała na pomiarze parametru LCC, natomiast jakościowa dla EPE i SVI odnosiła się do 5-punktowej wizualnej skali Likerta. Długość kontaktu torebki mierzono jako najdłuższą linię prostą między dwoma punktami na granicy guz-torebka w płaszczyźnie poprzecznej, strzałkowej i czołowej. Czułość i swoistość wykrywania EPE w PET/CT PSMA przy użyciu ilościowej oceny LCC (z punktem odcięcia ≥ 14mm) wynosiły 0,46 i 0,91, dla wizualnej 0,28 i 0,82, a dla połączenia obu metod odpowiednio 0,54 i 0,76. Dokładność diagnostyczna metody LCC (z punktem odcięcia ≥ 14mm) w wykryciu EPE wyniosła 0,73. W przypadku SVI, badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 wykazało niską czułość (0,14), wybitną swoistość (1,0) przy 90-procentowej dokładności diagnostycznej, chociaż autorzy podkreślali wątpliwą wartość oceny SVI z powodu niskiej częstości występowania nacieku pęcherzyków nasiennych wśród ocenianych pacjentów (11%) [126]. W niniejszym badaniu wykazano porównywalny odsetek SVI (13,2%, n=28). Stawia to zasadnicze pytanie o wartość parametru dokładności diagnostycznej, która jest silnie zależna od częstości występowania. W badaniach osiągano porównywalne szacunki dokładności w przypadku SVI (0,90 u Hvittfeldt i wsp. vs. 0,91 na podstawie własnych danych), chociaż czułość badania istotnie różniła się (odpowiednio 0,14 i 0,47). Osiąganie wysokiej dokładności mimo niskiej czułości jest możliwe dzięki wyższej swoistości, wynikającej z istotnego udziału wyników prawdziwie negatywnych, które w rzeczywistości mają mniejsze znaczenie kliniczne. Mimo, że w porównywanych badaniach użyto PET PSMA z wykorzystaniem tego samego radioznacznika (18F-PSMA-1007) i tej samej modalności anatomicznej (CT), pewne różnice mogą wynikać właśnie z przyjętych nietożsamych kryteriów rozpoznania EPE i SVI. Podkreśla to rolę dalszych wysiłków mających na celu opracowanie spójnych, powtarzalnych sposobów interpretacji i raportowania cech EPE/SVI w PET PSMA. Niniejsza rozprawa doktorska dostarcza ustrukturyzowany system takiej oceny (Tabela 4), który można wykorzystać w codziennej praktyce klinicznej do raportowania EPE i SVI w PET/CT PSMA.

Zmienność badanych populacji może być źródłem różnic w wykazywanej dokładności diagnostycznej badania PET/CT PSMA. W przedstawionej analizie różnorodność wyników uzyskano w związku z podziałem pacjentów na grupy ryzyka według klasyfikacji EAU.

Zaletą stratyfikacji pacjentów w kontekście omawianego tematu jest dostarczenie informacji o skuteczności wykrywania nacieku pozasterczowego raka prostaty w poszczególnych grupach ryzyka, różniących się rokowaniem oraz zalecanymi odmiennymi strategiami terapeutycznymi.

W tej pracy wykazano wysoką dokładność diagnostyczną PET/CT 18F-PSMA-1007 w wykrywaniu nacieku pozasterczowego u pacjentów z rakiem prostaty pośredniego ryzyka EAU,

zwłaszcza w grupie o korzystnych cechach, zarówno dla EPE (0,87; κ=0,62), SVI (0,96; κ=0,71) oraz stopnia T ogółem (0,80; κ=0,60). Co ciekawe, PET/CT 18F-PSMA-1007 u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka EAU miał mniejszą dokładność diagnostyczną w wykrywaniu EPE i stopnia T3 w porównaniu z grupą ryzyka pośredniego niekorzystnego, mimo, że badanie cechowało się wyższą czułością w przypadku pierwszej grupy. Jednym z powodów niższej dokładności diagnostycznej w grupie wysokiego ryzyka może być większy udział wyników fałszywie dodatnich, sugerujący tendencję do nadmiernego rozpoznawania EPE i cechy T3 ogółem u tych pacjentów. Wśród innych przyczyn należy upatrywać zmianę ekspresji PSMA w ogniskach nowotworowych wraz z postępem choroby, co w przypadku bardziej agresywnych form raka prostaty o cechach wysokiego ryzyka może przekładać się na różnice w stwierdzeniu EPE/SVI w PET/CT PSMA w porównaniu do raportu patologicznego preparatu uzyskanego drogą radykalnej prostatektomii [131]. Dalsze prace na temat zmian ekspresji PSMA wraz z rozwojem choroby powinny uwzględniać raportowanie odstępu czasu między badaniem PET a przeprowadzonym zabiegiem, co może zwiększyć bezpieczeństwo pacjentów, ograniczyć zjawisko upstagingu oraz ułatwić organizację pracy w wielu jednostkach zajmujących się leczeniem operacyjnym raka prostaty.

Równolegle z rozwojem radiofarmaceutyków obserwuje się duży postęp w technologii PET/CT. Do badań PET/CT PSMA uwzględnionych w tym opracowaniu został użyty cyfrowy system Biograph Vision PET/CT. W ostatnim czasie systemy analogowe PET/CT (aPET/CT) są stopniowo wymieniane na systemy całkowicie cyfrowe (dPET/CT), które cechują się lepszą jakością obrazu i skuteczniejszą detekcją zmian onkologicznych [144,145]. dPET/CT wykrywa więcej ognisk raka prostaty w porównaniu do aPET/CT, zwłaszcza przy niższych stężeniach PSA we krwi, co jest rezultatem zwiększonej czułości na zmiany o niższym wychwycie znacznika. Dzięki temu dPET/CT doskonale odnajduje się w diagnostyce wznowy biochemicznej raka prostaty u pacjentów po leczeniu radykalnym. Odbywa się to jednak kosztem wyższej detekcji łagodnych zmian wychwytujących PSMA, co może stanowić wyzwanie w kontekście oceny stopnia zaawansowania przed podjęciem leczenia [146]. Powszechnie zalecane do badania PET/CT niskodawkowe badanie tomograficzne (LDCT), ma dwa główne cele: korekcję tłumienia (atenuacji) danych emisji PET, która jest niezbędna do ilościowego obrazowania PET oraz lokalizację anatomiczną wychwytu znacznika PET. Biorąc pod uwagę znaczący udział TK w całkowitej dawce promieniowania PET/CT, parametry akwizycji obrazu powinny zostać zoptymalizowane w celu narażenia pacjenta na najniższą możliwą dawkę promieniowania, przy jednoczesnym zachowaniu dobrego obrazu PET. Niskodawkowa TK (bez wzmocnienia kontrastowego) jest powszechnie zaadoptowaną modalnością w badaniach oceniających

skuteczność PET/CT 18F-PSMA-1007 w ustalaniu stopnia zaawansowania raka prostaty i była również wykorzystywana u pacjentów objętych tą analizą[124,126,132].

U podstawy różnic w określaniu dokładności diagnostycznej może również leżeć ocena histopatologiczna oraz sposób raportowania preparatów po radykalnej prostatektomii, stanowiących punkt odniesienia dla obrazowania PET/CT PSMA. O umiarkowanej zgodności między uropatologami w raportowaniu EPE (κ 0,58) wspomniano wcześniej [62]. Wiele badań odnosi się do faktu wystąpienia EPE lub SVI niezależnie od strony stercza (analiza oparta na pacjencie), natomiast w niewielu uwzględniona jest strona lub segment gruczołu krokowego (analiza specyficzna dla strony/ regionu gruczołu). Warte uwagi jest uwzględnienie w tej pracy różnic w rozległości EPE jako standardu odniesienia do oceny zdolności dyskryminacyjnej badania PET/CT 18F-PSMA-1007, co, według najlepszej wiedzy autora, nie zostało wcześniej ocenione w literaturze. W badaniu wykazano dokładność diagnostyczną badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w wykrywaniu ogniskowego i rozległego EPE, wynoszącą odpowiednio 0,81 (κ 0,49) i 0,74 (κ 0,02). Co ciekawe, analiza wykazała 2-krotnie wyższą czułość w stwierdzeniu F-EPE (0,58) niż E-EPE (0,27). Poza niską czułością, badanie PET/CT PSMA cechowało się bardzo niską wartością predykcyjną dodatnią dla E-EPE wynoszącą 8%. Taki wynik świadczy o znacznym odsetku przypadków zarówno nierozpoznanej, jak i błędnie stwierdzonej choroby wykraczającej poza stercz, podczas, gdy badanie histopatologiczne takiego stanu nie potwierdziło. W przypadku F-EPE czułość badania PET/CT 18F-PSMA-1007 wyniosła ogółem 0,58, mieszcząc się w zakresie 0,50-0,60 dla poszczególnych grup. W badaniu nie wykazano różnic w średnim odstępie czasu, który upłynął pomiędzy wykonanym badaniem PET a zabiegiem operacyjnym pomiędzy grupami pacjentów, u których stwierdzono F-EPE i E-EPE (odpowiednio 101 i 102 dni). Wobec tego przyczyn należy szukać wśród cech guza świadczących o jego agresywności, do których należy m.in. stopień złośliwości histopatologicznej. Rak prostaty w stopniu ISUP ≥ 3 został stwierdzony we wszystkich przypadkach E-EPE, natomiast w rozpoznaniu F-EPE stanowił 71%. Co więcej, odsetek dodatnich marginesów resekcji był wyższy u pacjentów z rozpoznaniem rozległego (60%) niż ogniskowego EPE (51%). Być może dalsze badania z wykorzystaniem metod immunohistochemicznych pozwolą znaleźć optymalny sposób oceny rozległości nacieku pozasterczowego oraz zidentyfikują niekorzystne czynniki prognostyczne nacieku pozasterczowego w badaniu PET/CT PSMA [147].

5.3.2. mpMRI

Metaanaliza przeprowadzona przez de Rooji i wsp., wykazała słabą i niejednorodną czułość oraz wysoką swoistość badania MRI w przewidywaniu EPE (0,57 i 0,91), SVI (0,58 i 0,96) oraz

ogólnego stopnia T3 (0,61 i 0,88) [54]. Za prawdopodobną przyczynę wysokiej swoistości i niskiej czułości autorzy wskazali tradycyjne podejście radiologów do odczytu badania zakładające zmniejszenie przypadków błędnego wykluczenia pacjentów z leczenia radykalnego. Obecnie za równie ważny uważa się odczyt wysokiej czułości, który pozwala zmniejszyć występowanie dodatnich marginesów chirurgicznych, czy umożliwia szersze zastosowanie technik chirurgicznych oszczędzających pęczki naczyniowo-nerwowe. Podobne szacunki niskiej czułości i dobrej swoistości mpMRI dla ocenianych parametrów uzyskano w nowszej analizie przedstawionej przez Chandrasekara i wsp. z 2023 roku, uwzględniającej dane ponad 20 000 pacjentów z regionu Pensylwanii i New Jersey w USA [148].

Obrazowanie gruczołu krokowego metodą mpMRI zostało przeprowadzone u 184 pacjentów (86,8%) objętych analizą. Potwierdza to rolę badania jako ważnego narzędzia używanego w diagnostyce raka gruczołu krokowego i jest zgodne z szacunkami wykonalności badania przed zabiegiem operacyjnym w większej populacji chorych, wynoszącymi ponad 60% [148]. Do najczęstszych przeciwskazań do wykonania MRI raportowanych u pacjentów poddanych analizie należały wszczepione urządzenia stymulujące serce i kardiowertery-defibrylatory oraz metaliczne ciała obce. W takich przypadkach w ocenie miejscowego zaawansowania RGK przydatnym narzędziem diagnostycznym była ultrasonografia transrektalna.

Jak wykazały wyniki niniejszej pracy, badanie mpMRI cechowało się słabą czułością (0,33) oraz wysoką swoistością (0,95) wykrywania nacieku pozatorebkowego raka prostaty. Biorąc pod uwagę rozległość nacieku, czułość mpMRI była znacznie wyższa dla E-EPE (0,54) niż F-EPE (0,27), co przekładało się na różnice w dokładności diagnostycznej (odpowiednio 0,87 i 0,76). Niektórzy autorzy wskazują, że dokładność badania mpMRI ogółem zmniejsza się przy uwzględnieniu przypadków focal EPE [54,149]. Może wyjaśniać to niższą czułość badania mpMRI w wykrywaniu ogólnego EPE zaprezentowaną w tej analizie. Wobec omawianych wcześniej wątpliwości dotyczących powszechnej akceptacji definicji nacieku pozatorebkowego ogniskowego i rozległego, za konieczne wydaje się udoskonalenie kryteriów kliniczno-patologicznych, jak i obrazowych, w celu oceny wartości klinicznej badania MRI w wykrywaniu ogniskowego EPE [64].

Dokładność diagnostyczna badania MRI w wykrywaniu EPE, niezależnie od jego rozległości, była najwyższa u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego niekorzystnego (0,86), a współczynnik kappa Cohena wyniósł w tej grupie 0,54. Najniższą czułość osiągnięto w grupie ryzyka pośredniego korzystnego, która wyniosła jedynie 0,33.

Uwzględnienie wyłącznie przypadków E-EPE znacznie poprawiało szacunki czułości, wartości predykcyjnej ujemnej oraz dokładności diagnostycznej przy osiągnięciu

porównywalnej swoistości, natomiast znacząco obniżało wartość predykcyjną dodatnią badania mpMRI w porównaniu do ogólnego EPE.

Jak pokazały wcześniejsze badania, mpMRI charakteryzuje się wysoką swoistością oraz niską lub umiarkowaną czułością w ocenie SVI, co potwierdziła omawiana analiza (czułość 0,38; swoistość 0,98) [54,150]. Wysoka swoistość oraz NPV (0,91) czynią mpMRI skutecznym narzędziem do wykluczenia SVI. Proponowany przez Jung i wsp. system klasyfikacji nacieku pęcherzyków nasiennych oparty na cechach morfologicznych w obrazowaniu MRI może usprawnić raportowanie oraz poprawić czułość badania w wykrywaniu SVI [151].

Na ocenę zdolności dyskryminacyjnej mpMRI w przewidywaniu EPE, SVI i stopnia T3 wpływa jakość akwizycji obrazów, zastosowany protokół badania, doświadczenie radiologa, ale również uropatologa, który staje przed zadaniem histopatologicznego rozpoznania EPE i SVI [62,64,152,153]. Źródłem różnorodności mogą być również trudności w interpretacji kryteriów EPE. Mimo, że protokół PIRADS v2.1 uwzględnia ogólne zalecenia dotyczące rozpoznawania nacieku pozasterczowego raka prostaty w mpMRI, nie zapewnia jednak konkretnego systemu punktacji, co powoduje słabą powtarzalność i umiarkowaną zgodność oceny między radiologami [18,154]. Wraz z stale rosnącą rolą mpMRI w diagnostyce RGK, w ostatnim czasie pojawiło się kilka systemów klasyfikacji raportowania EPE w MRI, takich jak punktacja ESUR i stopień EPE, które wykazały obiecujące wyniki w zakresie poprawy skuteczności diagnostycznej w wykrywaniu EPE w porównaniu do samego badania MRI [155–157].

W literaturze podkreślany jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych oraz sprzeczność wyników badań porównujących skuteczność diagnostyczną mpMRI i PET PSMA w pierwotnej ocenie zaawansowania raka prostaty. Ma i wsp. przedstawili wyniki metaanalizy, która wykazała nieznaczną przewagę dokładności mpMRI nad PET PSMA w wykryciu EPE (0,78 vs. 0,77), jak i SVI (0,94 vs. 0,92) [158]. Wśród badań PET uwzględnionych w metaanalizie, które oceniały stopnień zaawansowania miejscowego (T), tylko w jednym użyto radioznacznika 18F-PSMA-1007 [159]. Analiza metaregresji ujawniła zresztą, że modalność PET PSMA była najczęstszym źródłem heterogeniczności, a jego istotną przyczyną był rodzaj zastosowanego radioligandu (68Ga lub 18F) [158]. Jin i wsp. w swojej metaanalizie porównującej omawiane techniki obrazowe dokonali selekcji prac uwzględniając jedynie badania PET PSMA z radioizotopem 68-galu (niezależnie od użytej modalności anatomicznej). Na ich podstawie nie wykazano znaczących różnic w czułości i swoistości między mpMRI a PET 68Ga-PSMA w wykrywaniu EPE (odpowiednio 0,89 i 0,93) i SVI (0,09 i 0,57) [160].

Przedstawiona w niniejszej pracy analiza oparta na pacjencie wykazała, że badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 ma nieznacznie wyższą dokładność diagnostyczną niż mpMRI zarówno

w detekcji EPE (0,78 vs. 0,76) jak i SVI (0,91 vs. 0,90), cechującą się przy tym wyższymi wartościami współczynnika kappa. Jest to zgodne z wynikami niedawno opublikowanego prospektywnego badania Mookerji i wsp. (Next Generation Trial), w którym PET/CT 18F-PSMA-1007 przewyższyło mpMRI pod względem prawidłowej identyfikacji końcowego stadium patologicznego [161]. O ile inne badania nie wykazywały przewagi skuteczności PET/CT 18F-PSMA-1007 nad mpMRI w wykrywaniu EPE, to wyższość tego pierwszego była zazwyczaj obserwowana w przypadku SVI [126,141,159,162,163]. Porównując wyniki tych publikacji należy mieć na uwadze wcześniej omówione czynniki, które wpływają na różnice w wykazywanej dokładności diagnostycznej między badaniami. Przedstawiona w niniejszej pracy przewaga PET/CT 18F-PSMA-1007 nad mpMRI w detekcji EPE wynikała w głównej mierze z uzyskanej niskiej czułości tego drugiego (0,51 vs. 0,33). Wartość ta odbiega od szacunków czułości MRI dla EPE uzyskiwanych w dużych metaanalizach, ale jest jednak identyczna do tej przedstawionej w prospektywnym badaniu Next Generation Trial [54,158,160,161].

Rozróżnienie w analizie rodzajów histopatologicznie stwierdzonego EPE wpłynęło na osiągniętą zdolność dyskryminacyjną porównywanych badań obrazowych. O ile PET/CT PSMA miał wyższą czułość i dokładność w wykrywaniu ogniskowego EPE, tak w przypadku nacieku rozległego zaznaczała się wyraźna przewaga mpMRI. Podobna tendencja była widoczna po zastosowaniu stratyfikacji zgodnie z grupami ryzyka wg EAU. Osiągnięta wysoka swoistość PET/CT PSMA w wykryciu EPE, dorównująca mpMRI (0,91 vs. 0,95), nie była dotychczas powszechną obserwacją w większości badań z użyciem radioligandu 18F-PSMA-1007, z wyjątkiem prac Tang i wsp. oraz Soeterik i wsp. [141,163].

Prezentowane badanie, zgodnie z wiedzą autora, uwzględnia dotychczas największą grupę pacjentów (n=184), w której przeprowadzono ocenę zdolności dyskryminacyjnej badań PET/CT 18F-PSMA-1007 i mpMRI w przewidywaniu EPE, SVI i stopnia T3, stosując za punkt odniesienia raport histopatologiczny po zabiegu radykalnej prostatektomii. Naciek pozatorebkowy i pęcherzyków nasiennych raka prostaty został prawidłowo rozpoznany w około połowie skanów PET/CT 18F-PSMA-1007 i jednej trzeciej skanów mpMRI. W niniejszym badaniu PET/CT 18F-PSMA-1007 przewyższył MRI w wykrywaniu EPE, wykazując lepszą czułość i jednocześnie pozostając wysoce swoiste. Jest to wynik o tyle zaskakujący, o ile bierze się pod uwagę rozdzielczość przestrzenną porównywanych metod obrazowania. Jak zauważył wcześniej Mookerji i wsp., może być to unikalną cechą radioligandu 18F-PSMA-1007, gdyż podobnej sytuacji nie obserwowano w przypadku badań opierających się na 68-galu [127,161].

5.3.3. Kombinacja PET/CT 18F-PSMA-1007 i/lub mpMRI

Być może najistotniejszym klinicznie pytaniem nie jest to, która z ocenianych metod obrazowych jest lepsza, ale jaką skuteczność te dwa badania wykazują w połączeniu. mpMRI pozostaje najczęściej stosowaną metodą wspomagającą miejscową ocenę zaawansowania raka prostaty i wybór kandydatów do nsRP [1]. Mając na uwadze powszechne stosowanie MRI przed biopsją w celu wykrycia klinicznie istotnego raka stercza, informacje o stopniu zaawansowania w MRI są dostępne u większości pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego. Literatura na temat wartości dodanej PET/CT PSMA do mpMRI w ocenie zaawansowania miejscowego raka prostaty jest jednak ograniczona [127,162–165].

Kombinacja PET/CT 18F-PSMA-1007 i/lub mpMRI w niniejszym badaniu systematycznie zwiększała czułość, przy zachowanej wysokiej swoistości i NPV. Przekładało się to na wyższą dokładność diagnostyczną połączonych metod w wykrywaniu EPE, SVI i T3 (0,77–0,92) oraz osiągany współczynnik kappa (0,50-0,62).

Klinicznie, taka synergia wspiera multimodalne podejście diagnostyczne, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka. W podgrupach o niskiej częstości występowania (np. rozległe EPE z częstością 0,01–0,11), niska czułość PET (0,27 ogółem) podkreśla potrzebę wykonywania badania mpMRI, aby uniknąć fałszywie negatywnych wyników, które mogłyby wpłynąć na suboptymalne leczenie pacjentów.

Uwzględnienie połączonych metod obrazowania poprawiło czułość i NPV w wykrywaniu EPE i SVI, ale zmniejszyło swoistość, co było już obserwowane w poprzednich publikacjach [162,163,165]. Wyniki te świadczą o tym, że połączenie powyższych metod może poprawić wykrywanie i wykluczanie EPE i SVI, a tym samym zoptymalizować wybór leczenia. Z jednej strony wyższa czułość i NPV mogą poprawić bezpieczeństwo onkologiczne operacji z intencją zaoszczędzenia pęczków naczyniowo-nerwowych. Jednocześnie takie połączone podejście może grozić przeszacowaniem stopnia zaawansowania choroby, zwłaszcza w przypadku EPE, którego swoistość spadła o 6% po dodaniu PET do mpMRI. Ryzyko przeszacowania SVI było niższe, przy spadku swoistości o 2% i wzroście czułości o 20%. Sitharthan i wsp. odnotowali natomiast wzrost czułości, swoistości i dokładności po dodaniu PET do MRI w detekcji SVI [164]. Co ciekawe, uwzględnienie wyniku PET/CT 18F-PSMA-1007 poprawiało predykcję EPE względem takiej oceny opartej na mpMRI w grupie chorych wysokiego ryzyka EAU o 17%, u chorych z ryzkiem pośrednim niekorzystnym o 23%, a u tych z korzystnym aż o 27%. Poza tym, wzrost czułości po połączeniu obu metod był bardziej zauważalny ogółem w przypadku ogniskowego EPE. U pacjentów z RGK wysokiego ryzyka, ze stwierdzonym pooperacyjnie rozległym EPE, dodanie PET/CT do MRI nie tylko nie zwiększyło czułości, a nawet spowodowało spadek swoistości, PPV,

NPV i dokładności diagnostycznej względem oceny opartej wyłącznie na MRI. mpMRI wykryło EPE i SVI u odpowiednio 4/25 i 3/8 pacjentów, u których cechy zostały przeoczone w PET/CT PSMA. W tym kontekście należy podkreślić, że u 5-10% chorych z rakiem prostaty może wystąpić brak ekspresji PSMA wpływający na wskaźniki wykrywalności powyższych cech. PET/CT 18F-PSMA-1007 wykrył dodatkowo 13/27 i 3/11 przypadków odpowiednio EPE i SVI, które nie zostały wykryte w mpMRI. Jak zasugerowano w przeglądzie Liu i wsp., u pacjentów z rakiem prostaty utajonym w MRI korzystnym rozwiązaniem może być zastosowanie badania PET/MRI PSMA, potencjalnie przewyższającego PET/CT PSMA w ocenie miejscowego zaawansowania, mając na uwadze jego szczególną zaletę w przewidywaniu EPE w tej grupie chorych [166].

PET/MRI PSMA to innowacyjne badanie diagnostyczne łączące zalety PET PSMA i mpMRI, umożliwiające niemal jednoczasowe pozyskiwanie obrazów molekularnych i anatomicznych o wysokiej rozdzielczości. Mimo przedstawianego w literaturze coraz szerszego pola możliwych zastosowań PET/MRI PSMA w leczeniu raka prostaty, oferującego zalety we wczesnej diagnostyce, określaniu stopnia zaawansowania i planowaniu terapii, badanie wciąż nie ma ugruntowanego miejsca w wytycznych EAU [1,167]. Przyczyną tego stanu jest kilka istotnych wad, wśród których wymienia się wyższy koszt, dłuższy czas i złożoność protokołów skanowania w porównaniu z PET/CT PSMA. Skomplikowane protokoły PET/MRI wymagają wyższego poziomu wiedzy i doświadczenia radiologa, a złożoność i czasochłonność interpretacji wynika z generowania zestawów danych składających się z około 3-krotnie większej liczby skanów niż w przypadku PET/CT [167]. Ling i wsp. podkreślili w swojej pracy wysoką dokładność diagnostyczną PET/MRI 68Ga-PSMA równą dokładności PET/CT 68Ga-PSMA w wykrywaniu ECE i SVI [168]. W retrospektywnej analizie opartej na pacjencie uwzględniającej 40 chorych, Muehlematter i wsp. wykazali, że badanie PET/MRI 68Ga-PSMA-11 cechowała wyższa czułość w wykrywaniu EPE w porównaniu z mpMRI (0,69 vs. 0,46; p = 0,04) kosztem niewielkiego zmniejszenia swoistości (0,90 vs. 0,94; p = 0,007). W przypadku SVI, różnice pomiędzy PET/MRI i MRI były widoczne w przypadku czułości (0,55 vs. 0,35) i swoistości (0,98 i 0,95), ale wyniki nie były statystycznie istotne (p = 0,2 i p = 0,07) [128]. Metaanaliza Woo i wsp, uwzględniająca powyższe badanie wykazała natomiast istotnie wyższą czułość PET/MRI niż mpMRI w detekcji SVI (0,87 vs. 0,60) przy podobnej swoistości (0,91 vs. 0,96) [138]. Wyższą czułość PET/MRI PSMA można przypisać synergistycznemu efektowi łączenia wyników MRI z informacjami funkcjonalnymi z PET PSMA. Bardzo ciekawych wniosków dostarczyła retrospektywna analiza 100 wybranych pacjentów z badania PRIMARY, w której synchroniczne odczytywanie PET/MRI PSMA poprawiało pewność czytelnika i czułość wykrywania klinicznie

istotnego RGK w porównaniu z samym mpMRI lub PET PSMA. Synteza wyników niezależnie odczytanych badań PET PSMA i mpMRI zapewniła jednak podobną skuteczność diagnostyczną jak synchroniczny odczyt PET/MRI PSMA. Jak wnioskowali autorzy, wykonywanie osobno badań mpMRI i PET PSMA zapewnia urologom większą elastyczność ścieżek diagnostycznych proponowanych pacjentom, zmniejszając koszty systemu opieki zdrowotnej i poprawiając wydajność diagnostyki raka prostaty [169]. Niemniej przyszłe badania porównujące PSMA PET/CT z PET/MRI są konieczne, aby określić, która modalność zapewnia lepszą dokładność w ocenie miejscowego zaawansowania raka prostaty [138,162,166–168]. Być może wykorzystanie metod uczenia maszynowego w oparciu o dane pochodzące z PET/MRI wyznaczy nowe kierunki zastosowania badania w diagnostyce raka prostaty, w tym predykcji nacieku pozasterczowego [170]. O tym, jak ważne PET/MRI może stać się w przyszłości, świadczą wyniki pracy Grubmüller i wsp., w której wykazano, że wykonanie badania przed zabiegiem radykalnej prostatektomii może zmienić decyzję terapeutyczną u co trzeciego pacjenta [171].

5.3.4. Nomogramy kliniczne

W badaniu wykorzystano tabele Partin [55] i nomogram MSKCC [56], które są prostymi narzędziami predykcyjnymi EPE i SVI opartymi na podstawowych cechach klinicznych.

Zgodnie z uzyskanymi wynikami, nomogram MSKCC konsekwentnie wykazywał wyższą zdolność dyskryminacyjną w porównaniu z tabelami Partin. W przewidywaniu ogólnego, ogniskowego i rozległego EPE, MSKCC osiągnął AUC w zakresie 0,70–0,83, z wyższymi wartościami indeksu Youdena, co wskazuje na lepszą równowagę między czułością a swoistością.

Dla porównania, metaanaliza Zhu i wsp. wykazała wartości AUC dla predykcji EPE wynoszące dla nomogramu MSKCC 0,79, a tabeli Partin 0,72 [58].

W przypadku SVI, AUC dla MSKCC wyniósł ogółem 0,69, z optymalnym punktem odcięcia ≥12%, zapewniającym wysoką czułość.

Klinicznie, uzyskane w pracy wyniki świadczą o preferencji stosowania nomogramu MSKCC w rutynowej ocenie ryzyka względem tabeli Partin, szczególnie u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego niekorzystnego, gdzie wysoka dyskryminacja może wspierać decyzje o bardziej agresywnym leczeniu, takim jak prostatektomia radykalna bez zaoszczędzania pęczków naczyniowo-nerwowych lub podejście multimodalne, zakładające możliwość adjuwantowej radioterapii po zabiegu. Natomiast tabele Partin, z niższym AUC (0,54–0,67), mogą być użyteczne jedynie w grupach wysokiego ryzyka ze względu na wysoką czułość, ale ich niska swoistość zwiększa ryzyko fałszywie pozytywnych wyników, potencjalnie prowadząc do nadmiernego leczenia i związanych z nim powikłań.

W przypadku nomogramów uwzględniających MRI, metaanaliza Zhu i wsp. wykazała łączną ich skuteczność w przewidywaniu EPE wynoszącą AUC 0,80, która była porównywalna z tradycyjnymi nomogramami klinicznymi. Warto podkreślić, że przedstawiona skuteczność była oparta na badaniach, w których nomogramy oceniały ryzyko EPE ogólnie dla pacjenta, jak i dla konkretnej strony (side-specific). Analiza metaregresji w celu zidentyfikowania heterogeniczności wykazała, że czułość nomogramów uwzględniających MRI w przewidywaniu EPE specyficznie dla strony stercza była wyższa niż w przypadku dla całego gruczołu [58]. Wśród najbardziej obiecujących nomogramów uwzględniających MRI, które mogą pomóc w podjęciu decyzji o specyficznym dla strony zaoszczędzeniu pęczków naczyniowo-nerwowych podczas radykalnej prostatektomii należą te zaproponowane przez Martini i wsp. [59] oraz Soeterik i wsp. (Santeon nomogram) [60]. Wciąż poszukiwane są kliniczne i obrazowe (oparte na MRI) cechy, które powinny definiować optymalny nomogram prognozujący EPE [61]. Nowe modele predykcyjne wymagają natomiast weryfikacji w większej liczbie zewnętrznych kohort walidacyjnych, aby były bardziej wiarygodne [58]. Niektórzy wskazują, że sztuczna inteligencja, w tym radiomika i uczenie głębokie (deep-learning) stanie się obiecującym rozwiązaniem w diagnostyce i określaniu stadium raka stercza, w tym przewidywaniu EPE. Jednak połączenie w tym celu zmiennych MRI opartych na AI i parametrów klinicznych nie zostało jeszcze w pełni zbadane [172,173].

O ile skuteczność mpMRI w odniesieniu do dobrze ugruntowanych nomogramów klinicznych była poruszana w wielu pracach, tak w literaturze istnieje niewiele publikacji przedstawiających skuteczność tych nomogramów w przewidywaniu EPE w porównaniu do badania PET PSMA [174]. Thalgott i wsp. wykazali wyższą czułość PET/MRI PSMA w porównaniu z nomogramem MSKCC i tabelami Partin w predykcji EPE (0,94 vs. 0,66 vs. 0,71), natomiast dokładność diagnostyczna tych metod nie różniła się istotnie [175]. Z kolei naukowcy z Uniwersytetu w Utrechcie w poszukiwaniu wartości dodanej PET/CT PSMA do nomogramu Santeon zasugerowali SUVmax jako przydatny czynnik w przewidywaniu nacieku pozatorebkowego specyficznego dla strony prostaty [60,176].

Według wiedzy autora, dotychczas nie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności wykorzystanych w pracy nomogramów klinicznych z badaniem PET/CT PSMA w predykcji EPE. Klinicznie, wyniki tej analizy mogą okazać się wartościowe w planowaniu leczenia RGK u pacjentów z przeciwskazaniem do badania MRI. Analiza porównawcza dokładności diagnostycznej PET/CT 18F-PSMA-1007 oraz tabeli Partin i nomogramu MSKCC (przy zastosowaniu optymalnych punktów odcięcia) w wykrywaniu EPE ogółem wykazała znaczną przewagę badania obrazowego (0,78 vs. 0,56 vs. 0,69). Podobną przewagę PET/CT 18F-PSMA-

1007 nad nomogramami klinicznymi wykazano w większość grup po uwzględnieniu stratyfikacji w zależności od kategorii ryzyka EAU, jak i z rozróżnieniem F-EPE i E-EPE. Jedynie w grupie pacjentów wysokiego ryzyka EAU analiza wykazała nieznaczną przewagę dokładności diagnostycznej nomogramu MSKCC nad PET/CT 18F-PSMA-1007 w przypadku ogólnego (0,71 vs. 0,68) i ogniskowego EPE (0,76 vs. 0,73), przy optymalnych punktach odcięcia dla nomogramu wynoszących odpowiednio 68% i 83%.

Być może w niedalekiej przyszłości włączenie danych uzyskanych z badania PET/CT PSMA do istniejących nomogramów poprawi ich wartość predykcyjną w ocenie miejscowego zaawansowania choroby [124]. Do obiecujących czynników prognostycznych EPE w badaniu PET PSMA należy objętość guza wewnątrz prostaty (PSMATV), maksymalna standaryzowana wartość wychwytu (SUVmax) oceniana dla guza prostaty (SUVT) czy jej stosunek do SUVmax w tkance standardowej np. wątrobie (SUVTLR) lub śliniance przyusznej (SUVTPR). Jak wykazała praca Arikam i wsp., PSMATV, SUVT i SUVTLR były statystycznie istotnymi predyktorami inwazji pozatorebkowej i korelowały z kalkulacją ryzyka EPE przeprowadzoną na podstawie tabeli Partina [177]. Niewątpliwie, ustalenie standaryzowanych wartości progowych SUVmax w przyszłości może nie tylko zwiększyć niezawodność badania PET/CT PSMA w przewidywaniu wyników histopatologicznych, ale także usprawnić podejmowanie decyzji klinicznych.

Przed erą rezonansu magnetycznego, ocena zajęcia pęcherzyków nasiennych przez nowotwór prostaty w głównej mierze opierała się na nomogramach klinicznych. Z czasem okazało się, że obrazowanie MRI jest w tej kwestii skuteczniejsze niż dotychczas stosowane narzędzia oceny ryzyka SVI, takie jak nomogram MSKCC lub tabele Partin [178,179]. Thalgott i wsp. wykazali, że nomogram MSKCC cechował się wyższą dokładnością diagnostyczną w predykcji SVI od PET/MRI 68Ga-PSMA-11 oraz tabeli Partin (AUC odpowiednio 0,88, 0,81 i 0,77), aczkolwiek badanie PET było z nich najbardziej swoiste [175]. Co ciekawe, w pracy Tayara i wsp., PET/CT 68Ga-PSMA-11 okazał się mniej skuteczny w wykryciu SVI (AUC 0,59) nie tylko od mpMRI (0,78), ale też wobec obu porównywanych nomogramów: MSKCC (0,77) i tabeli Partin (0,65) [180]. Dekalo i wsp. również wykazali przewagę nomogramów klinicznych nad PET/CT 68Ga-PSMA w przewidywaniu SVI. AUC wyniósł dla nomogramu MSKCC 0,84, dla tabeli Partin 0,89, a dla PET/CT 68Ga-PSMA 0,77 [181].

Analiza porównawcza zdolności dyskryminacyjnej poszczególnych nomogramów i metod obrazowych ocenianych w rozprawie doktorskiej w predykcji SVI wykazała, że badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 cechowało się największą dokładnością (0,91), przewyższając mpMRI (0,90) tabele Partin (0,70) oraz nomogram MSKCC (0,66). Stratyfikacja pacjentów wg

grup ryzyka EAU również wykazała przewagę metod obrazowych nad nomogramami klinicznymi w przewidywaniu SVI. Natomiast kombinacja metod obrazowych wykazała nieznacznie wyższą dokładność niż każda z metod analizowana samodzielnie (0,92), osiągając przy tym znaczącą zgodność (κ 0,62).

Według Sitharthan i wsp., wyniki badań obrazowych należy interpretować w połączeniu z dodatkowymi czynnikami prognostycznymi [164]. Zgodnie z tym podejściem, Dekalo i wsp. wykazali, że połączenie PET/CT 68-Ga-PSMA z nomogramem MSKCC zwiększyło AUC dla SVI z 0,84 do 0,95 [181]. Niewątpliwie, dalsze badania oceniające wartość predykcyjną pewnych cech (np. SUVmax) w badaniu PET przyczynią się do stworzenia opartego na nich nomogramu, który będzie odpowiedzią na coraz większe oczekiwania pacjentów i klinicystów wobec dokładniejszej oceny stadium zaawansowania miejscowego. Dynamiczny rozwój metod AI może ten proces w niedalekiej przyszłości znacznie przyspieszyć.

5.3.5. Ogólne implikacje kliniczne i ograniczenia

Wysoka swoistość i NPV metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007 i mpMRI) pozwala na skuteczne wykluczenie EPE, SVI i stopnia T3 raka prostaty, minimalizując nadmierne leczenie, co jest kluczowe dla jakości życia pacjentów, redukując możliwe powikłania pooperacyjne.

Jednak niska czułość w grupach ryzyka pośredniego korzystnego i podgrupach o rzadkich zdarzeniach (np. rozległe EPE z częstością <0,10) wskazuje na ograniczenia, potencjalnie związane z małą liczebnością podgrup, co objawia się szerokimi przedziałami ufności i niskimi wartościami kappa (np. -0,05 dla PET/CT 18F-PSMA-1007 w rozległym EPE). Klinicznie, te ograniczenia wskazują na konieczność walidacji w większych, prospektywnych kohortach oraz uwzględnienia dodatkowych czynników prognostycznych (np. SUV max) dla poprawy czułości. Klinicznie, obserwowana w Tabelach 7, 9, 11, 13 i 14 poprawa w czułości (np. wzrost do 0,60 dla ogólnego EPE w Tabeli 7 i 0,58 dla cT3 w Tabeli 14) oraz dokładności (np. 0,92 dla SVI w Tabeli 13) przy użyciu kombinacji mpMRI i PET/CT 18F-PSMA-1007, względem samodzielnych metod, wskazują na rutynowe stosowanie tej multimodalnej strategii szczególnie w grupach pośredniego niekorzystnego i wysokiego ryzyka, gdzie częstość występowania zmian wynosi 0,23–0,44. Jednocześnie, niska czułość w podgrupach o rzadkich zdarzeniach (np. 0,27 dla rozległego EPE w Tabeli 11) podkreśla konieczność informowania pacjentów na temat ryzyka fałszywie negatywnych wyników, co może bezpośrednio wpływać na świadome decyzje terapeutyczne, takie jak wybór między prostatektomią radykalną a radioterapią, oraz na

protokoły monitorowania po leczeniu, w tym częstsze oznaczenia PSA. Ponadto, wnioski te, oparte na wyższych wartościach AUC (np. 0,70–0,83 dla MSKCC w Tabelach 6, 8, 10) i NPV (0,75–0,97 w Tabelach 7, 9, 11, 13 i 14), wspierają medycynę opartą na dowodach poprzez promowanie spersonalizowanego postępowania terapeutycznego w raku gruczołu krokowego, co prowadzi do lepszej oceny miejscowej zmian (np. poprzez wczesne wykrywanie SVI z kappa do 0,62 w Tabeli 13) i poprawy jakości życia pacjentów poprzez minimalizację powikłań związanych z nadmiernym lub niedostatecznym leczeniem.

5.4. Omówienie zdolności dyskryminacyjnej metod obrazowych (PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI i ich kombinacji) w przewidywaniu specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka gruczołu krokowego w odniesieniu do literatury i kliniczne implikacje i ograniczenia

Dotychczasowe rozważania na temat dokładności badań PET/CT PSMA i mpMRI w wykrywaniu nacieku pozatorebkowego raka stercza w większości odnosiły się do analizy opartej na pacjencie. Możliwość oceny całego preparatu gruczołu krokowego po zabiegu radykalnej prostatektomii pozwala również skonfrontować skuteczność badań obrazowych względem strony, segmentu, a nawet poszczególnego ogniska raka prostaty. W praktyce, ocena ssEPE wydaje się być kluczowa w podjęciu decyzji o jednostronnym zachowaniu pęczka naczyniowo-nerwowego podczas radykalnej prostatektomii. Takie podejście może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia PSM lub niepotrzebnego wycięcia pęczków naczyniowo-nerwowych, a w tym samym poprawić wyniki onkologiczne oraz czynnościowe w zakresie utrzymania erekcji oraz trzymania moczu u pacjentów po zabiegu. W 2022 roku zespół Martini i wsp. zakwestionowali dotychczasowy paradygmat konieczności szerokiego obustronnego wycięcia pęczków naczyniowo-nerwowych u pacjentów z rakiem stercza wysokiego ryzyka. W proponowanym algorytmie uwzględniono pewne cechy kliniczne choroby wysokiego ryzyka w jednym płacie, które przewidywały niskie i średnie ryzyko przeciwstronnego EPE (do 14%) oraz dodatnich PSM (do 13%), wskazując tym samym odpowiednich kandydatów, u których można zastosować technikę jednostronnego zachowania pęczków naczyniowo-nerwowych [182].

W niniejszym badaniu przeprowadzono analizę zdolności dyskryminacyjnej badań PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI oraz ich kombinacji w wykrywaniu ssEPE. Według wiedzy autora, jest to jedna z pierwszych prac, która ocenia dokładność badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w wykrywaniu EPE specyficznego dla strony stercza. W badaniu wykazano, że PET/CT 18F-PSMA-1007 cechuje się wyższą dokładnością identyfikacji ogólnego EPE specyficznego dla

strony gruczołu (0,82; κ 0,46) niż w ocenie całościowej opartej na pacjencie (0,78; κ 0,41), jest jednak mniej czułe w tym względzie (0,41 vs. 0,51). Podobne zależności były obserwowane w wykrywaniu F-EPE i E-EPE. mpMRI również cechowało się wyższą dokładnością i niższą czułością w wykrywaniu EPE na poziomie płata stercza (odpowiednio 0,82 i 0,26) niż w analizie opartej na pacjencie (0,76 dla dokładności, 0,33 dla czułości). Podobnych wyników dostarczyło badanie Exterkate i wsp., w którym jednak oparto się na ognisku nowotworowym wykraczającym poza gruczoł krokowy (lesion-based EPE), a nie stronie stercza, co wpływa na trudność bezpośredniego porównania wyników analiz [162]. W jeszcze innej pracy, autorstwa Muehlematter i wsp., nie wykazano różnic w zdolności dyskryminacyjnej PET/MRI 68-Ga-PSMA-11 i mpMRI w wykrywaniu EPE zarówno w analizie opartej na regionie gruczołu krokowego (region-specific EPE) jak i całościowej, opartej na pacjencie (patient-specific EPE). Również i w tym badaniu czułość ocenianych badań obrazowych była niższa w wykrywaniu region-specific EPE niż ocenie globalnej (patient-specific EPE) [128]. Przedstawione powyżej wyniki są dość zaskakujące, ponieważ interpretacja obrazu oparta na stronie/zmianie/regionie powinna sztucznie zwiększać liczbę prawdziwie pozytywnych wyników, tym samym prowadzić do zawyżonej czułości. Niemniej ważne jest, aby być świadomym tego efektu podczas interpretowania badań, które raportują EPE na poziomie zmiany, regionu lub strony gruczołu krokowego, a nie u pacjenta jako całości [54].

Wyniki Tabeli 15 podkreślają wysoką swoistość (0,87–0,97) i NPV (0,83-0,96) wszystkich metod, co czyni je skutecznymi w wykluczaniu ssEPE, szczególnie w przypadkach rozległych (dokładność 0,92 dla mpMRI), minimalizując ryzyko fałszywie pozytywnych wyników i nadmiernego leczenia, takiego jak brak oszczędzenia pęczków naczyniowo-nerwowych podczas radykalnej prostatektomii.

Bezpośrednie porównanie PET/CT 18F-PSMA-1007 i mpMRI w analizie EPE specyficznego dla strony nie wykazało różnic w zakresie dokładności, natomiast w przypadku pierwszego uzyskano wyższą wartość współczynnika kappa (0,41 vs. 0,30), wskazującą na większą wiarygodność diagnostyczną poprzez redukcję wpływu zgodności przypadkowej. Zaobserwowano natomiast różnice w czułości (0,41 dla PET; 0,26 dla mpMRI).

Niska czułość indywidualnych metod w wykrywaniu form ogniskowych (0,19-0,46) i rozległych (0,25-0,43) EPE specyficznego dla strony, przy rzadkiej częstości występowania (0,06-0,23), wskazuje na ograniczenia, wymagające uzupełnienia dodatkowymi parametrami dla poprawy wykrywalności, zwłaszcza w kohortach zróżnicowanych względem rozległości nacieku.

W praktyce, odczyt wyższej czułości może przekładać się na zmniejszenie częstości występowania dodatnich margnesów chirurgicznych czy częstsze zastosowanie techniki oszczędzającej pęczki naczyniowo-nerwowe u pacjentów poddawanych operacji.

Bahler i wsp. wykazali, że PET/CT 68Ga-PSMA osiąga wyższą czułość niż mpMRI w wykrywaniu ssEPE (0,90 vs. 0,60), podczas gdy mpMRI cechuje się większą swoistością (0,83 vs. 0,76). Zastosowanie krzywoliniowej długości kontaktu >5 mm do zdefiniowania EPE w MRI poprawiło czułość kosztem swoistości, bez istotnego wpływu na statystyczną ocenę wyniku [183]. V. Li i wsp. pokazali natomiast, że mpMRI miało nieco wyższą czułość, a PET/MR PSMA wyższą swoistość w wykrywaniu ssEPE, przy tej samej dokładności obu metod (0,70) [184].

Wyniki analizy EPE opartej na regionie również nie dostarczają jednoznacznych rezultatów. Exterkate i wsp. wykazali wyższą czułość, swoistość i dokładność mpMRI niż PET/CT 18F-PSMA-1007 w przewidywaniu region-specific EPE [162]. Muehlematter i wsp. ocenili natomiast zdolność dyskryminacyjną PET/MR PSMA i mpMRI w predykcji region-specific EPE. Pierwsza metoda miała przewagę w zakresie czułości (0,47 dla PET/MR vs. 0,28 dla mpMRI), dokładności (odpowiednio 0,75 i 0,67), przy osiągniętej niższej swoistości (0,90 vs. 0,94) [128].

W niniejszym badaniu kombinacja PET/CT 18F-PSMA-1007 i/lub mpMRI konsekwentnie poprawiała czułość samodzielnego badania mpMRI w wykrywaniu ssEPE ogółem (z 0,26 do 0,47), zwłaszcza w tym o ogniskowym charakterze (z 0,19 do 0,49) z wyższym współczynnikiem kappa (0,40-0,44). Poza czułością, poprawa była również widoczna w przypadku NPV, świadcząc o wartości dodanej PET/CT do mpMRI w kontekście zarówno wykrywania, jak i wykluczania specyficznego dla strony ogólnego i ogniskowego EPE. O ile kombinacja metod poprawiła nieznacznie dokładność wykrywaniu EPE i F-EPE, tak w przypadku E-EPE zaobserwowano zmniejszenie dokładności diagnostycznej. Może mieć to związek z większym odsetkiem uzyskanych wyników fałszywie dodatnich, wpływających jednocześnie na niższą swoistość i PPV po dodaniu PET/CT do mpMRI w ocenie płatów z rozległym EPE.

Chociaż mpMRI pozostaje standardem oceny nacieku pozatorebkowego raka gruczołu krokowego przed zabiegiem, jego ograniczona czułość i swoistość mogą nie wystarczyć do pewnego kierowania decyzją o oszczędzeniu pęczków naczyniowo-nerwowych podczas radykalnej prostatektomii. Inne narzędzia oceny w postaci nomogramów również nie dają jednoznacznych wskazówek w tym aspekcie [185]. Być może rozwiązaniem dla istniejącej potrzeby kompleksowego i obejmującego badanie obrazowe modelu, który ograniczy odsetek PSM i zwiększy szanse na wykonanie nsRP, będzie właśnie PET/CT PSMA.

W badaniu wykazano przewagę PET/CT 18F-PSMA-1007 nad mpMRI w predykcji side-specific EPE. Jak wspomniano, obecne nie istnieją nomogramy uwzględniające dane z PET

PSMA do predykcji EPE lub SVI. Integracja tych danych z metodami radiomiki i uczenia głębokiego mogłaby w przyszłości umożliwić stworzenie ujednoliconego systemu wspomagania decyzji klinicznych, co ma potencjał zrewolucjonizować medycynę precyzyjną i dostosować leczenie do indywidualnego pacjenta [186].

5.5. Atuty i ograniczenia badania

W rozprawie doktorskiej przeprowadzono kompleksową analizę przydatności badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w ocenie nacieku pozasterczowego raka gruczołu krokowego. Według wiedzy autora, ocenia ona dotychczas największą jednoośrodkową kohortę pacjentów z wykonanym PET/CT 18F-PSMA-1007 przed radykalną prostatektomią.

Ważnym aspektem analizy było porównanie zdolności dyskryminacyjnej PET/CT 18F-PSMA-1007 z aktualnie stosowanymi metodami oceny EPE, SVI i stopnia T3 raka prostaty. Uzyskane wyniki analizy określają rolę badania PET/CT 18F-PSMA-1007 jako nowego narzędzia oceny nacieku pozasterczowego raka prostaty, które nie tylko nie ustępuje aktualnym metodom takiej oceny, ale w wielu aspektach wykazuje również przewagę jego zastosowania.

Rosnąca rola badania PET/CT PSMA w pierwotnej ocenie zaawansowania węzłowego (cecha N) i przerzutowego (cecha M) raka prostaty stwarza pilną konieczność oceny jego zdolności dyskryminacyjnej w przewidywaniu ostatniej z cech guza - zaawansowania miejscowego (cecha T). Analiza przedstawiona w pracy odpowiada na tę potrzebę, dostarczając cennych wyników, które mogą zostać implementowane do codziennej praktyki i być podstawą formowania nowych wytycznych w postępowaniu diagnostyczno-leczniczym pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.

W porównaniu z literaturą, rozprawa doktorska porusza wiele nowych aspektów oceny dyskryminacyjnej badania PET/CT 18F-PSMA-1007 w predykcji nacieku pozasterczowego. Stratyfikacja takiej oceny według nowej klasyfikacji grup ryzyka EAU oraz uwzględnienie różnic w rozległości EPE dostarcza ważnych wskazówek sprzyjających precyzyjnemu wyborowi optymalnej strategii terapeutycznej, redukując ryzyko niedostatecznego, ale również nadmiernego leczenia. Analiza specyficznego dla strony nacieku pozatorebkowego raka prostaty określa rolę PET/CT 18F-PSMA-1007 w planowaniu zakresu zabiegu.

Niestety, badanie ma pewne ograniczenia.

Po pierwsze, jego retrospektywny charakter wprowadza błąd selekcji. Kohorta badawcza obejmuje wyselekcjonowanych pacjentów z rakiem prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka,

u których PET/CT PSMA było wykonywane w pierwotnej ocenie zaawansowania, a zatem możliwość uogólnienia wyników na pacjentów z chorobą niskiego ryzyka jest ograniczona.

Po drugie, część pacjentów z rakiem prostaty w stopniu ≥ T3 zostanie poddana radioterapii albo zostanie zdyskwalifikowana z leczenia radykalnego. Tacy pacjenci nie zostaną objęci analizą bazującą na ocenie histopatologicznej preparatu po zabiegu, co może wpłynąć na osiąganą dokładność diagnostyczną ocenianych metod.

Część badań mpMRI zostało wykonanych poza ośrodkiem badacza. W związku z tym, w badaniach MRI zastosowano różne protokoły i skanery, odzwierciedlając rzeczywiste warunki, ale wpływając na ocenianą zdolność dyskryminacyjną mpMRI. Co więcej, badania te nie zostały poddane ponownej ocenie radiologicznej, co wprowadza stronniczość takiej oceny. Ponieważ nie dokonano oceny zgodności między obserwatorami, prezentowane wyniki należy interpretować z pewną ostrożnością. O ile w przypadku mpMRI warunkiem uwzględnienia badania w analizie było zastosowanie kryteriów PIRADS v2.1, to brak znormalizowanego protokołu oceny stopnia T na podstawie PET/CT 18F-PSMA-1007 pozostawiał pewną dowolność osobom oceniającym badanie. Różnice w odstępie czasu między porównywanymi badaniami obrazowymi a zabiegiem operacyjnym mogły również wpłynąć na ich zdolność dyskryminacyjną.

Dodatkowym ograniczeniem jest wykorzystanie badań PET/CT PSMA i mpMRI przez operatorów w planowaniu zakresu resekcji chirurgicznej. Wiedza o możliwym nacieku pozatorebkowym lub zajęciu pęcherzyków nasiennych mogła skłaniać urologa do poszerzenia resekcji w tym miejscu. Jednocześnie pominięte mogły zostać przypadki EPE/SVI w miejscu rzekomych dodatnich marginesów chirurgicznych.

Warto podkreślić, że wymienione ograniczenia są nieodłączną częścią codziennej praktyki klinicznej. Przeprowadzenie prospektywnych, randomizowanych, wieloośrodkowych badań pozbawione powyższych ograniczeń może w przyszłości ugruntować pozycję PET/CT 18F-PSMA-1007 w ocenie miejscowego zaawansowania raka prostaty u pacjentów przed zabiegiem radykalnej prostatektomii.

6. Wnioski

1. Badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 jest przydatnym narzędziem predykcji nacieku pozatorebkowego (EPE), nacieku pęcherzyków nasiennych (SVI) oraz stopnia T3 raka prostaty u pacjentów przed leczeniem operacyjnym.

2. Badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 ma wyższą zdolność dyskryminacyjną w przewidywaniu EPE, SVI i stopnia T3 raka prostaty w porównaniu z aktualnie stosowanymi metodami ich oceny - mpMRI oraz nomogramami klinicznymi (nomogram MSKCC i tabele Partin). Stratyfikacja pacjentów według nowych kategorii ryzyka EAU wskazuje jednak grupy chorych (o pośrednim niekorzystnym i wysokim ryzyku), u których mpMRI pozostaje dokładniejszą metodą oceny nacieku pozasterczowego raka prostaty.

3. Badania PET/CT 18F-PSMA-1007 i mpMRI skutecznie wykluczają EPE, SVI i stopień T3 raka prostaty, a ich kombinacja zwiększa wykrywalność nacieku pozasterczowego, zapewniając większą dokładność diagnostyczną niż stosowanie tych metod oddzielnie.

4. Rozróżnienie ogniskowego i rozległego EPE wpływa na zmianę w zdolności dyskryminacyjnej ocenianych nomogramów klinicznych i metod obrazowych.

5. Nomogram MSKCC cechuje się wyższą wartością predykcyjną w przewidywaniu EPE i SVI niż tabele Partin.

6. PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI i ich kombinacja skutecznie wykluczają naciek pozatorebkowy specyficzny dla strony gruczołu (side-specific EPE). Niska czułość indywidualnych metod wskazuje na potrzebę ich uzupełnienia dodatkowymi parametrami dla poprawy jego wykrywalności.

Piśmiennictwo

1. European Association of Urology. EAU Guidelines [Internet]. Presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2025. Available from: https://uroweb.org/guidelines

2. 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.

3. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. European Urology. 2023 Aug;84(2):191–206.

4. Wojciechowska U, Didkowska JA, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku [Internet]. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy; 2024 [cited 2025 Aug 20]. (ISSN: 0867–8251). Available from: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-02/Nowotwory_2022.pdf

5. Leitzmann M, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. CLEP. 2012 Jan;1.

6. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate. 2015 Mar;75(4):390–8.

7. Clements MB, Vertosick EA, Guerrios-Rivera L, De Hoedt AM, Hernandez J, Liss MA, et al. Defining the Impact of Family History on Detection of High-grade Prostate Cancer in a Large Multi-institutional Cohort. European Urology. 2022 Aug;82(2):163–9.

8. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of Prostate Cancer in Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2014 Mar 1;23(3):437–49.

9. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with *BRCA 1* and *BRCA 2* mutations other than breast and ovarian. Cancer. 2015 Jan 15;121(2):269–75.

10. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. JAMA Oncol. 2019 Apr 1;5(4):523.

11. Nyame YA, Cooperberg MR, Cumberbatch MG, Eggener SE, Etzioni R, Gomez SL, et al. Deconstructing, Addressing, and Eliminating Racial and Ethnic Inequities in Prostate Cancer Care. European Urology. 2022 Oct;82(4):341–51.

12. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA A Cancer J Clinicians. 2022 Jan;72(1):7–33.

13. Mahal BA, Gerke T, Awasthi S, Soule HR, Simons JW, Miyahira A, et al. Prostate Cancer Racial Disparities: A Systematic Review by the Prostate Cancer Foundation Panel. European Urology Oncology. 2022 Feb;5(1):18–29.

14. Lubarsky R, Ambinder D, Barnett J, Choudhury M, Saji A, Fishman AI, et al. Prostate Cancer: Under-representation of African American Men in Research Studies Used in the Latest NCCN Guidelines. Urology. 2023 Oct;180:28–34.

15. Cook LS. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. J Urol 1999 Jan;161(1):152-5 [Internet]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037388/

16. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JAV, Yap RL, et al. Pathological Characteristics of Prostate Cancer Detected Through Prostate Specific Antigen Based Screening. Journal of Urology. 2006 Mar;175(3):902–6.

17. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. European Urology Focus. 2019 Jan;5(1):20–8.

18. 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. European Urology. 2019 Sept;76(3):340–51.

19. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors. [Internet]. 8th edn. Wiley-Blackwell; 2017 [cited 2025 Feb 12]. Available from: http://www.uicc.org/tnm/

20. Marra G, Van Leenders GJLH, Zattoni F, Kesch C, Rajwa P, Cornford P, et al. Impact of Epithelial Histological Types, Subtypes, and Growth Patterns on Oncological Outcomes for Patients with Nonmetastatic Prostate Cancer Treated with Curative Intent: A Systematic Review. European Urology. 2023 July;84(1):65–85.

21. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966 Mar;50(3):125–8.

22. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. American Journal of Surgical Pathology. 2005 Sept;29(9):1228–42.

23. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. American Journal of Surgical Pathology. 2016 Feb;40(2):244–52.

24. Van Leenders GJLH, Van Der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. American Journal of Surgical Pathology. 2020 Aug;44(8):e87–99.

25. D'Amico AV. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA. 1998 Sept 16;280(11):969.

26. Preisser F, Cooperberg MR, Crook J, Feng F, Graefen M, Karakiewicz PI, et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. European Urology Oncology. 2020 June;3(3):270–80.

27. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med. 2018 Mar;16(2):149–54.

28. Zumsteg ZS, Chen Z, Howard LE, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, et al. Number of Unfavorable Intermediate-Risk Factors Predicts Pathologic Upstaging and Prostate Cancer-Specific Mortality Following Radical Prostatectomy: Results From the SEARCH Database. The Prostate. 2017 Feb;77(2):154–63.

29. Draulans C, Everaerts W, Isebaert S, Gevaert T, Oyen R, Joniau S, et al. Impact of Magnetic Resonance Imaging on Prostate Cancer Staging and European Association of Urology Risk Classification. Urology. 2019 Aug;130:113–9.

30. Coakley FV, Oto A, Alexander LF, Allen BC, Davis BJ, Froemming AT, et al. ACR Appropriateness Criteria ® Prostate Cancer—Pretreatment Detection, Surveillance, and Staging. Journal of the American College of Radiology. 2017 May;14(5):S245–57.

31. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clinical Radiology. 2008 Apr;63(4):387–95.

32. Wu H, Xu T, Wang X, Yu YB, Fan ZY, Li DX, et al. Diagnostic Performance of^{68} Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Mens Health. 2020;38(2):208.

33. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. European Urology. 2020 Apr;77(4):403–17.

34. Fossati N, Willemse PPM, Van Den Broeck T, Van Den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. European Urology. 2017 July;72(1):84–109.

35. Meijer D, Van Leeuwen PJ, Roberts MJ, Siriwardana AR, Morton A, Yaxley JW, et al. External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymph-node Metastases: an International Multicenter Study. European Urology. 2021 Aug;80(2):234–42.

36. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol. 2014 Nov;43(11):1503–13.

37. Van Nieuwenhove S, Van Damme J, Padhani AR, Vandecaveye V, Tombal B, Wuts J, et al. WHOLE-BODY MAGNETIC RESONANCE IMAGING for prostate cancer assessment: Current status and future directions. Magnetic Resonance Imaging. 2022 Mar;55(3):653–80.

38. Zacho HD, Fonager RF, Nielsen JB, Haarmark C, Hendel HW, Johansen MB, et al. Observer Agreement and Accuracy of ^{18}F-Sodium Fluoride PET/CT in the Diagnosis of Bone Metastases in Prostate Cancer. J Nucl Med. 2020 Mar;61(3):344–9.

39. Cornford P, Grummet J, Fanti S. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? European Urology. 2020 Sept;78(3):e125–8.

40. Haney CM, Kowalewski KF, Westhoff N, Holze S, Checcuci E, Neuberger M, et al. Robot-assisted Versus Conventional Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. European Urology Focus. 2023 Nov;9(6):930–7.

41. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU International. 2005 Apr;95(6):751–6.

42. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. European Urology. 2020 Aug;78(2):138–42.

43. Walsh PC. ANATOMIC RADICAL PROSTATECTOMY: EVOLUTION OF THE SURGICAL TECHNIQUE. The Journal of Urology. 1998 Dec;2418–24.

44. Wysocki P, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech AK, Dobruch J, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja. 2024;10(1):1–72.

45. Watson RB, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. Urology. 1996 July;48(1):80–90.

46. Chuang AY, Epstein JI. Positive Surgical Margins in Areas of Capsular Incision in Otherwise Organ-confined Disease at Radical Prostatectomy: Histologic Features and Pitfalls. American Journal of Surgical Pathology. 2008 Aug;32(8):1201–6.

47. Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, Link PC, Freiha FS. Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy: Importance of the Apical Dissection. Journal of Urology. 1990 June;143(6):1166–72.

48. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 1995 Nov;154(5):1818–24.

49. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. Radical Prostatectomy for Clinical Stage T1-2N0M0 Prostatic Adenocarcinoma: Long-Term Results. Journal of Urology. 1990 Nov;144(5):1180–4.

50. Ploussard G, Fossati N, Wiegel T, D'Amico A, Hofman MS, Gillessen S, et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. European Urology Oncology. 2021 Apr;4(2):150–69.

51. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Psutka SP, Thompson RH, Frank I, et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy—What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? Journal of Urology. 2016 June;195(6):1754–9.

52. Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. European Urology. 2016 Mar;69(3):460–7.

53. Cornud F et al. What may be expected from endorectal echography and magnetic resonance imaging in the evaluation of local extension of cancer of the prostate? J Radiol 1992 Nov;73(11):617-27.

54. De Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. European Urology. 2016 Aug;70(2):233–45.

55. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (P artin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU International. 2013 Jan;111(1):22–9.

56. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the Presence and Side of Extracapsular Extension: A Nomogram for Staging Prostate Cancer. Journal of Urology. 2004 May;171(5):1844–9.

57. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO CANCER OF THE PROSTATE RISK ASSESSMENT SCORE: A STRAIGHTFORWARD AND RELIABLE PREOPERATIVE PREDICTOR OF DISEASE RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY. Journal of Urology. 2005 June;173(6):1938–42.

58. Zhu M, Gao J, Han F, Yin L, Zhang L, Yang Y, et al. Diagnostic performance of prediction models for extraprostatic extension in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Insights Imaging. 2023 Aug 22;14(1):140.

59. Martini A, Gupta A, Lewis SC, Cumarasamy S, Haines KG, Briganti A, et al. Development and internal validation of a side-specific, multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for the prediction of extracapsular extension of prostate cancer. BJU International. 2018 Dec;122(6):1025–33.

60. Soeterik TFW, Van Melick HHE, Dijksman LM, Küsters-Vandevelde H, Stomps S, Schoots IG, et al. Development and External Validation of a Novel Nomogram to Predict

Side-specific Extraprostatic Extension in Patients with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. European Urology Oncology. 2022 June;5(3):328–37.

61. Diamand R, Ploussard G, Roumiguié M, Oderda M, Benamran D, Fiard G, et al. External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging–based Nomogram for the Prediction of Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. European Urology. 2021 Feb;79(2):180–5.

62. Bryant RJ, Schmitt AJ, Roberts ISD, Gill PS, Browning L, Brewster SF, et al. Variation between specialist uropatholgists in reporting extraprostatic extension after radical prostatectomy. J Clin Pathol. 2015 June;68(6):465–72.

63. Hong H, Koch MO, Foster RS, Bihrle R, Gardner TA, Fyffe J, et al. Anatomic distribution of periprostatic adipose tissue: A mapping study of 100 radical prostatectomy specimens. Cancer. 2003 Apr;97(7):1639–43.

64. Oxley J, Colling R, Manohar V, Mitchard J. Dataset for histopathology reports for prostatic carcinoma. [Internet]. 2024. Available from: https://www.rcpath.org/static/8cc88604-2c8d-4df4-a99542df41c102af/G084-dataset-for-histopathology-reports-for-prostatic-carcinoma.pdf

65. Lazzereschi L, Birks J, Colling R. Does the extent of extraprostatic extension at radical prostatectomy predict outcome?—a systematic review and meta-analysis. Histopathology. 2024 Nov;85(5):727–42.

66. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer. 1993 June 1;71(11):3582–93.

67. Wheeler TM, Dillioglugil Ö, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1–2 prostate cancer. Human Pathology. 1998 Aug;29(8):856–62.

68. Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Rothenberg HJ, Pacelli A, Hillman DW, et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: Implications for prostate brachytherapy. Cancer. 1999 June 15;85(12):2630–7.

69. Ball MW, Partin AW, Epstein JI. Extent of Extraprostatic Extension Independently Influences Biochemical Recurrence-free Survival: Evidence for Further pT3 Subclassification. Urology. 2015 Jan;85(1):161–4.

70. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The Mechanisms and Prognostic Significance of Seminal Vesicle Involvement by Prostate Cancer: The American Journal of Surgical Pathology. 1993 Dec;17(12):1252–61.

71. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. Prostate Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024 Apr;22(3):140–50.

72. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007. World J Urol. 2008 June;26(3):211–8.

73. Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term Outcomes Among Noncuratively Treated Men According to Prostate Cancer Risk Category in a Nationwide, Population-based Study. European Urology. 2013 Jan;63(1):88–96.

74. Moris L, Cumberbatch MG, Van Den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. European Urology. 2020 May;77(5):614–27.

75. Zhou X, Jin K, Qiu S, Jin D, Liao X, Tu X, et al. Comparing effectiveness of radical prostatectomy versus external beam radiotherapy in patients with locally advanced prostate cancer: A population-based analysis. Medicine. 2020 Aug 21;99(34):e21642.

76. Gongora M, Stranne J, Johansson E, Bottai M, Thellenberg Karlsson C, Brasso K, et al. Characteristics of Patients in SPCG-15—A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy with Primary Radiotherapy plus Androgen Deprivation Therapy in Men with Locally Advanced Prostate Cancer. European Urology Open Science. 2022 July;41:63–73.

77. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, Johansson E, Jäderling F, Kouri M, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary

radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. Scandinavian Journal of Urology. 2018 Nov 2;52(5–6):313–20.

78. De Nunzio C, Pastore AL, Lombardo R, Cancrini F, Carbone A, Fuschi A, et al. The EORTC quality of life questionnaire predicts early and long-term incontinence in patients treated with robotic assisted radical prostatectomy: Analysis of a large single center cohort. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2019 Dec;37(12):1006–13.

79. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: Results of a feasibility study (EORTC 30001). European Journal of Cancer. 2006 May;42(8):1062–7.

80. Wilkins LJ, Tosoian JJ, Sundi D, Ross AE, Grimberg D, Klein EA, et al. Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. Nat Rev Urol. 2020 Dec;17(12):679–90.

81. Sundi D, Tosoian JJ, Nyame YA, Alam R, Achim M, Reichard CA, et al. Outcomes of very high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: Validation study from 3 centers. Cancer. 2019 Feb;125(3):391–7.

82. Preisser F, Gandaglia G, Arad F, Karakiewicz PI, Bandini M, Pompe RS, et al. Association of neurovascular bundle preservation with oncological outcomes in patients with high-risk prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 Mar;24(1):193–201.

83. Furrer MA, Sathianathen N, Gahl B, Wuethrich PY, Giannarini G, Corcoran NM, et al. Functional Impact of Neuro-Vascular Bundle Preservation in High Risk Prostate Cancer without Compromising Oncological Outcomes: A Propensity-Modelled Analysis. Cancers. 2023 Dec 14;15(24):5839.

84. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. J Med Imag. 2017 Mar 31;4(1):011013.

85. Evans JD, Jethwa KR, Ost P, Williams S, Kwon ED, Lowe VJ, et al. Prostate cancer–specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. Practical Radiation Oncology. 2018 Jan;8(1):28–39.

86. Shen K, Liu B, Zhou X, Ji Y, Chen L, Wang Q, et al. The Evolving Role of 18F-FDG PET/CT in Diagnosis and Prognosis Prediction in Progressive Prostate Cancer. Front Oncol. 2021 July 29;11:683793.

87. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. Cancer Res 1993 Jan 15;53(2):227-30.

88. Ristau BT, O'Keefe DS, Bacich DJ. The prostate-specific membrane antigen: Lessons and current clinical implications from 20 years of research. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2014 Apr;32(3):272–9.

89. Fendler WP, Weber M, Iravani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clinical Cancer Research. 2019 Dec 15;25(24):7448–54.

90. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 1995 Jan;1(1):18–28.

91. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Apr;44(4):678–88.

92. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid^{68} Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. J Nucl Med. 2015 May;56(5):668–74.

93. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kübler W, Kratochwil C, Giesel FL, Hope TA, et al. Radiation dosimetry of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Aug;43(9):1611–20.

94. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men With Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer. JCO. 2005 May 1;23(13):2918–25.

95. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. JCO. 2020 June 10;38(17):1963–96.

96. Fanti S, Briganti A, Emmett L, Fizazi K, Gillessen S, Goffin K, et al. EAU-EANM Consensus Statements on the Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Prostate Cancer and with Respect to [177Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy. European Urology Oncology. 2022 Oct;5(5):530–6.

97. Program lekowy B.56 [Internet]. Ministerstwo Zdrowia; 2019. Available from: https://www.gov.pl/attachment/c50635b8-9554-4ded-928d-de6c07f26dc2

98. Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021 Sept 16;385(12):1091–103.

99. Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M, Neels O, Benešová M, Mier W, et al. 18F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Sept;43(10):1929–30.

100. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 May;48(5):1626–38.

101. Fanti S, Minozzi S, Morigi JJ, Giesel F, Ceci F, Uprimny C, et al. Development of standardized image interpretation for 68Ga-PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Sept;44(10):1622–35.

102. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. J Nucl Med. 2018 Mar;59(3):469–78.

103. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, Herrmann K, Hadaschik B, Calais J, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework

Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). European Urology. 2023 May;83(5):405–12.

104. Werner RA, Thackeray JT, Pomper MG, Bengel FM, Gorin MA, Derlin T, et al. Recent Updates on Molecular Imaging Reporting and Data Systems (MI-RADS) for Theranostic Radiotracers—Navigating Pitfalls of SSTR- and PSMA-Targeted PET/CT. JCM. 2019 July 19;8(7):1060.

105. Emmett LM, Papa N, Buteau J, Ho B, Liu V, Roberts M, et al. The PRIMARY Score: Using intra-prostatic PSMA PET/CT patterns to optimise prostate cancer diagnosis. J Nucl Med. 2022 Mar 17;jnumed.121.263448.

106. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers Phenomenon: Stage Migration and New Diagnostic Techniques as a Source of Misleading Statistics for Survival in Cancer. N Engl J Med. 1985 June 20;312(25):1604–8.

107. Choi MH, Kim DH, Lee YJ, Rha SE, Lee JY. Imaging features of the PI-RADS for predicting extraprostatic extension of prostate cancer: systematic review and meta-analysis. Insights Imaging. 2023 May 8;14(1):77.

108. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2024. Available from: https://www.R-project.org/

109. Heinze G, Ploner M, Jiricka L, Steiner G. logistf: Firth's Bias-Reduced Logistic Regression [Internet]. 2023. Available from: https://CRAN.R-project.org/package=logistf

110. Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. Journal of Statistical Software. 2008;28(5):1–26.

111. Lüdecke D. sjPlot: Data Visualization for Statistics in Social Science [Internet]. 2023. Available from: https://CRAN.R-project.org/package=sjPlot

112. Lüdecke D, Ben-Shachar MS, Patil I, Makowski D. Extracting, Computing and Exploring the Parameters of Statistical Models using R. Journal of Open Source Software. 2020;5(53):2445.

113. Lüdecke D, Ben-Shachar MS, Patil I, Waggoner P, Makowski D. performance: An R Package for Assessment, Comparison and Testing of Statistical Models. Journal of Open Source Software. 2021;6(60):3139.

114. Makowski D, Lüdecke D, Patil I, Thériault R, Ben-Shachar MS, Wiernik B. Automated Results Reporting as a Practical Tool to Improve Reproducibility and Methodological Best Practices Adoption [Internet]. 2023. Available from: https://easystats.github.io/report/

115. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics. 2011;12:77.

116. Sarkar D. Lattice: Multivariate Data Visualization with R [Internet]. New York: Springer; 2008. Available from: http://lmdvr.r-forge.r-project.org

117. Thiele C, Hirschfeld G. cutpointr: Improved Estimation and Validation of Optimal Cutpoints in R. Journal of Statistical Software. 2021;98(11):1–27.

118. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S [Internet]. 4th edn. New York: Springer; 2002. Available from: https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/

119. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2016. Available from: https://ggplot2.tidyverse.org

120. Wickham H, Bryan J. readxl: Read Excel Files [Internet]. 2023. Available from: https://CRAN.R-project.org/package=readxl

121. Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D. dplyr: A Grammar of Data Manipulation [Internet]. 2023. Available from: https://CRAN.R-project.org/package=dplyr

122. Kuten J, Fahoum I, Savin Z, Shamni O, Gitstein G, Hershkovitz D, et al. Head-to-Head Comparison of^{68} Ga-PSMA-11 with^{18} F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as a Reference Standard. J Nucl Med. 2020 Apr;61(4):527–32.

123. Gossili F, Mogensen AW, Konnerup TC, Bouchelouche K, Alberts I, Afshar-Oromieh A, et al. The diagnostic accuracy of radiolabeled PSMA-ligand PET for tumour staging in newly diagnosed prostate cancer patients compared to histopathology: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Dec;51(1):281–94.

124. Donswijk ML, Ettema RH, Meijer D, Wondergem M, Cheung Z, Bekers EM, et al. The accuracy and intra- and interobserver variability of PSMA PET/CT for the local staging of primary prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024 May;51(6):1741–52.

125. Brauchli D, Singh D, Chabert C, Somasundaram A, Collie L. Tumour–capsule interface measured on 18F-DCFPyL PSMA positron emission tomography/CT imaging comparable to multi-parametric MRI in predicting extra-prostatic extension of prostate cancer at initial staging. J Med Imag Rad Onc. 2020 Dec;64(6):829–38.

126. Hvittfeldt E, Hedeer F, Thimansson E, Sandeman K, Minarik D, Ingvar J, et al. Semi-standardized evaluation of extraprostatic extension and seminal vesicle invasion with [18F]PSMA-1007 PET/CT: a comparison to MRI using histopathology as reference. EJNMMI Rep. 2025 Jan 3;9(1):1.

127. Sonni I, Felker ER, Lenis AT, Sisk AE, Bahri S, Allen-Auerbach M, et al. Head-to-Head Comparison of^{68} Ga-PSMA-11 PET/CT and mpMRI with a Histopathology Gold Standard in the Detection, Intraprostatic Localization, and Determination of Local Extension of Primary Prostate Cancer: Results from a Prospective Single-Center Imaging Trial. J Nucl Med. 2022 June;63(6):847–54.

128. Muehlematter UJ, Burger IA, Becker AS, Schawkat K, Hötker AM, Reiner CS, et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI versus^{68} Ga-PSMA-11 PET/MRI for Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Patients with Prostate Cancer. Radiology. 2019 Nov;293(2):350–8.

129. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of^{18} F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. J Nucl Med. 2019 Mar;60(3):362–8.

130. Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, Bauder-Wüst U, Leotta K, Eder M, et al. Preclinical Evaluation of^{18} F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging. J Nucl Med. 2017 Mar;58(3):425–31.

131. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. World J Urol. 2018 Apr;36(4):519–27.

132. Awenat S, Piccardo A, Carvoeiras P, Signore G, Giovanella L, Prior JO, et al. Diagnostic Role of 18F-PSMA-1007 PET/CT in Prostate Cancer Staging: A Systematic Review. Diagnostics. 2021 Mar 19;11(3):552.

133. Giesel FL, Will L, Lawal I, Lengana T, Kratochwil C, Vorster M, et al. Intraindividual Comparison of^{18} F-PSMA-1007 and^{18} F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. J Nucl Med. 2018 July;59(7):1076–80.

134. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Bögemann M, Wagner S, Schäfers M, Stegger L, et al. 18F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer: biodistribution, tumour detection and activity kinetics. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 July;45(8):1329–34.

135. Kesch C, Vinsensia M, Radtke JP, Schlemmer HP, Heller M, Ellert E, et al. Intraindividual Comparison of^{18} F-PSMA-1007 PET/CT, Multiparametric MRI, and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Primary Prostate Cancer: A Retrospective, Proof-of-Concept Study. J Nucl Med. 2017 Nov;58(11):1805–10.

136. Derlin T, Weiberg D, Von Klot C, Wester HJ, Henkenberens C, Ross TL, et al. 68Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. Eur Radiol. 2016 Dec;26(12):4345–53.

137. Donswijk ML, Wondergem M, De Wit - Van Der Veen L, Bruin NM, Van Leeuwen PJ, Van Der Poel HG, et al. Effects of furosemide and tracer selection on urinary activity and peri-bladder artefacts in PSMA PET/CT: a single-centre retrospective study. EJNMMI Res. 2022 Dec;12(1):42.

138. Woo S, Ghafoor S, Becker AS, Han S, Wibmer AG, Hricak H, et al. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) for local staging of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. European J Hybrid Imaging. 2020 Dec;4(1):16.

139. Mari A, Cadenar A, Giudici S, Cianchi G, Albisinni S, Autorino R, et al. A systematic review and meta-analysis to evaluate the diagnostic accuracy of PSMA PET/CT in the initial staging of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2025 Mar;28(1):56–69.

140. Trägårdh E, Simoulis A, Bjartell A, Jögi J. Tumor Detection of ^{18}F-PSMA-1007 in the Prostate Gland in Patients with Prostate Cancer Using Prostatectomy Specimens as Reference Method. J Nucl Med. 2021 Dec;62(12):1735–40.

141. Tang Y, Ji X, Lin Q, Huang H, Zhu H, Huang X, et al. Status of 18F-PSMA-1007-PET/CT compared with multiparametric MRI in preoperative evaluation of prostate cancer. World J Urol. 2023 Mar 17;41(4):1017–24.

142. Von Klot CAJ, Merseburger AS, Böker A, Schmuck S, Ross TL, Bengel FM, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Imaging Predicting Intraprostatic Tumor Extent, Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion Prior to Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. Nucl Med Mol Imaging. 2017 Dec;51(4):314–22.

143. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. Journal of Nuclear Medicine. 2007 June 1;48(6):932–45.

144. Van Sluis J, De Jong J, Schaar J, Noordzij W, Van Snick P, Dierckx R, et al. Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System. J Nucl Med. 2019 July;60(7):1031–6.

145. López-Mora DA, Flotats A, Fuentes-Ocampo F, Camacho V, Fernández A, Ruiz A, et al. Comparison of image quality and lesion detection between digital and analog PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 June;46(6):1383–90.

146. Alberts I, Prenosil G, Sachpekidis C, Weitzel T, Shi K, Rominger A, et al. Digital versus analogue PET in [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for recurrent prostate cancer: a matched-pair comparison. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Mar;47(3):614–23.

147. Vetrone L, Mei R, Bianchi L, Giunchi F, Farolfi A, Castellucci P, et al. Histology and PSMA Expression on Immunohistochemistry in High-Risk Prostate Cancer Patients: Comparison with 68Ga-PSMA PET/CT Features in Primary Staging. Cancers. 2023 Mar 10;15(6):1716.

148. Chandrasekar T, Denisenko A, Mico V, McPartland C, Shah Y, Mark JR, et al. Multiparametric MRI is not sufficient for prostate cancer staging: A single institutional experience validated by a multi-institutional regional collaborative. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2023 Aug;41(8):355.e1-355.e8.

149. Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. Eur Radiol. 2012 Oct;22(10):2201–10.

150. Roethke M, Kaufmann S, Kniess M, Ketelsen D, Claussen CD, Schlemmer HP, et al. Seminal Vesicle Invasion: Accuracy and Analysis of Infiltration Patterns with High-Spatial Resolution T2-Weighted Sequences on Endorectal Magnetic Resonance Imaging. Urol Int. 2014;92(3):294–9.

151. Jung DC, Lee HJ, Kim SH, Choe GY, Lee SE. Preoperative MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion in prostate cancer: Pattern analysis of seminal vesicle lesions. Magnetic Resonance Imaging. 2008 July;28(1):144–50.

152. Falagario UG, Jambor I, Ratnani P, Martini A, Treacy PJ, Wajswol E, et al. Performance of prostate multiparametric MRI for prediction of prostate cancer extra-prostatic extension according to NCCN risk categories: implication for surgical planning. Minerva Urol Nefrol [Internet]. 2020 Dec [cited 2025 Apr 10];72(6). Available from: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R19Y2020N06A0746

153. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging Prostate Cancer with Dynamic Contrast-enhanced Endorectal MR Imaging prior to Radical Prostatectomy: Experienced versus Less Experienced Readers. Radiology. 2005 Nov;237(2):541–9.

154. Smith CP, Harmon SA, Barrett T, Bittencourt LK, Law YM, Shebel H, et al. Intra- and interreader reproducibility of PI-RADSv2: A multireader study. Magnetic Resonance Imaging. 2019 June;49(6):1694–703.

155. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012 Apr;22(4):746–57.

156. Mehralivand S, Shih JH, Harmon S, Smith C, Bloom J, Czarniecki M, et al. A Grading System for the Assessment of Risk of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Multiparametric MRI. Radiology. 2019 Mar;290(3):709–19.

157. Park KJ, Kim M hyun, Kim JK. Extraprostatic Tumor Extension: Comparison of Preoperative Multiparametric MRI Criteria and Histopathologic Correlation after Radical Prostatectomy. Radiology. 2020 July;296(1):87–95.

158. Ma J, Yang Q, Ye X, Xu W, Chang Y, Chen R, et al. Head-to-head comparison of prostate-specific membrane antigen PET and multiparametric MRI in the diagnosis of pretreatment patients with prostate cancer: a meta-analysis. Eur Radiol. 2023 Nov 20;34(6):4017–37.

159. Privé BM, Israël B, Schilham MGM, Muselaers CHJ, Zámecnik P, Mulders PFA, et al. Evaluating F-18-PSMA-1007-PET in primary prostate cancer and comparing it to multi-parametric MRI and histopathology. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 June;24(2):423–30.

160. Jin X, Cai Y, Ren X. Comparison of 68Ga-PSMA PET and mpMRI for prostate cancer local staging: a comprehensive review and direct meta-analysis. Front Oncol. 2024 Nov 1;14:1410229.

161. Mookerji N, Pfanner T, Hui A, Huang G, Albers P, Mittal R, et al. Fluorine-18 Prostate-Specific Membrane Antigen–1007 PET/CT vs Multiparametric MRI for Locoregional Staging of Prostate Cancer. JAMA Oncol. 2024 Aug 1;10(8):1097.

162. Exterkate L, Hermsen R, Küsters-Vandevelde HVN, Prette JF, Baas DJH, Somford DM, et al. Head-to-Head Comparison of 18F-PSMA-1007 Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging with Whole-mount Histopathology as Reference in Localisation and Staging of Primary Prostate Cancer. European Urology Oncology. 2023 Dec;6(6):574–81.

163. Soeterik TFW, Heetman JG, Hermsen R, Wever L, Lavalaye J, Vinken M, et al. The Added Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. European Urology Oncology. 2025 June;8(3):731–8.

164. Sitharthan D, Kang S, Treacy PJ, Bird J, Alexander K, Karunaratne S, et al. The Sensitivity and Specificity of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Predicting Seminal Vesicle Invasion in Clinically Significant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Study. JCM. 2024 July 29;13(15):4424.

165. Chen M, Zhang Q, Zhang C, Zhou YH, Zhao X, Fu Y, et al. Comparison of 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and multi-parametric magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of tumor extension of primary prostate cancer. Transl Androl Urol. 2020 Apr;9(2):382–90.

166. Liu FY, Sheng TW, Tseng JR, Yu KJ, Tsui KH, Pang ST, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) fusion imaging in prostate cancer: PET–CT *vs* PET–MRI. The British Journal of Radiology. 2022 Mar 1;95(1131):20210728.

167. Gammel MCM, Solari EL, Eiber M, Rauscher I, Nekolla SG. A Clinical Role of PET-MRI in Prostate Cancer? Seminars in Nuclear Medicine. 2024 Jan;54(1):132–40.

168. Ling SW, De Jong AC, Schoots IG, Nasserinejad K, Busstra MB, Van Der Veldt AAM, et al. Comparison of 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. European Urology Open Science. 2021 Nov;33:61–71.

169. Doan P, Counter W, Papa N, Sheehan-Dare G, Ho B, Lee J, et al. Synchronous vs independent reading of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) and magnetic resonance imaging (MRI) to improve diagnosis of prostate cancer. BJU International. 2023 May;131(5):588–95.

170. Spielvogel CP, Ning J, Kluge K, Haberl D, Wasinger G, Yu J, et al. Preoperative detection of extraprostatic tumor extension in patients with primary prostate cancer utilizing [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/MRI. Insights Imaging. 2024 Dec 12;15(1):299.

171. Grubmüller B, Baltzer P, Hartenbach S, D'Andrea D, Helbich TH, Haug AR, et al. PSMA Ligand PET/MRI for Primary Prostate Cancer: Staging Performance and Clinical Impact. Clinical Cancer Research. 2018 Dec 15;24(24):6300–7.

172. Cuocolo R, Stanzione A, Faletti R, Gatti M, Calleris G, Fornari A, et al. MRI index lesion radiomics and machine learning for detection of extraprostatic extension of disease: a multicenter study. Eur Radiol. 2021 Oct;31(10):7575–83.

173. Ponsiglione A, Gambardella M, Stanzione A, Green R, Cantoni V, Nappi C, et al. Radiomics for the identification of extraprostatic extension with prostate MRI: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2023 Nov 13;34(6):3981–91.

174. Abrams-Pompe RS, Fanti S, Schoots IG, Moore CM, Turkbey B, Vickers AJ, et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Primary Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. European Urology Oncology. 2021 June;4(3):370–95.

175. Thalgott M, Düwel C, Rauscher I, Heck MM, Haller B, Gafita A, et al. One-Stop-Shop Whole-Body^{68} Ga-PSMA-11 PET/MRI Compared with Clinical Nomograms for Preoperative T and N Staging of High-Risk Prostate Cancer. J Nucl Med. 2018 Dec;59(12):1850–6.

176. Swaaij S van. Adding PSMA PET CT to nomogram predicting extraprostatic extension of prostate cancer. [Internet]. Utrecht University; 2022. Available from: https://studenttheses.uu.nl/handle/20.500.12932/514

177. Arıkan MG, Soyluoğlu S, Korkmaz Ü, Taştekin E, Elboğa U, Arda E. Correlation between pre-radical prostatectomy standardized SUVmax ratios detected on 68Ga-PSMA-I&T PET/CT and final histopathology outcomes: an in-depth analysis. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition). 2024 Mar;43(2):100–6.

178. Rayn KN, Bloom JB, Gold SA, Hale GR, Baiocco JA, Mehralivand S, et al. Added Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Clinical Nomograms for Predicting Adverse Pathology in Prostate Cancer. Journal of Urology. 2018 Nov;200(5):1041–7.

179. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF, et al. Prediction of Seminal Vesicle Invasion in Prostate Cancer: Incremental Value of Adding Endorectal MR Imaging to the Kattan Nomogram. Radiology. 2007 Jan;242(1):182–8.

180. Tayara OM, Pełka K, Kunikowska J, Malewski W, Sklinda K, Kamecki H, et al. Comparison of Multiparametric MRI, [68Ga]Ga-PSMA-11 PET-CT, and Clinical Nomograms for Primary T and N Staging of Intermediate-to-High-Risk Prostate Cancer. Cancers. 2023 Dec 14;15(24):5838.

181. Dekalo S, Kuten J, Mabjeesh NJ, Beri A, Even-Sapir E, Yossepowitch O. 68Ga-PSMA PET/CT: Does it predict adverse pathology findings at radical prostatectomy? Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2019 Sept;37(9):574.e19-574.e24.

182. Martini A, Soeterik TFW, Haverdings H, Rahota RG, Checcucci E, De Cillis S, et al. An Algorithm to Personalize Nerve Sparing in Men with Unilateral High-Risk Prostate Cancer. Journal of Urology. 2022 Feb;207(2):350–7.

183. Bahler CD, Green MA, Tann MA, Swensson JK, Collins K, Alexoff D, et al. Assessing extra-prostatic extension for surgical guidance in prostate cancer: Comparing two PSMA-PET tracers with the standard-of-care. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2023 Jan;41(1):48.e1-48.e9.

184. Li EV, Schaeffer EM, Ramesh Kumar SKS, Zhou R, Yang XJ, Mana-Ay M, et al. Utility of 18F-DCFPyL PET for local staging for high or very high risk prostate cancer for patients undergoing radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2025 June;52(7):2335–42.

185. Vis AN, Van Den Bergh RCN, Van Der Poel HG, Mottrie A, Stricker PD, Graefen M, et al. Selection of patients for nerve sparing surgery in robot-assisted radical prostatectomy. BJUI Compass. 2022 Jan;3(1):6–18.

186. Parekh VS, Jacobs MA. Deep learning and radiomics in precision medicine. Expert Review of Precision Medicine and Drug Development. 2019 Mar 4;4(2):59–72.

Streszczenie

Wstęp: Naciek pozasterczowy raka prostaty (T3), w tym naciek poza torebkę gruczołu (extraprostatic extension, EPE) i pęcherzyków nasiennych (seminal vesicle(s) invasion, SVI), jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, stanowiąc istotny problem diagnostyczno-leczniczy. Badanie PET/CT PSMA (Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Prostate Specific Membrane Antigen) poprawia wykrywalność przerzutów węzłowych i odległych raka prostaty względem konwencjonalnych badań obrazowych, ale jego rola w ocenie miejscowego zaawansowania nie została dotychczas ustalona.

Cel pracy: Celem pracy była ocena zdolności dyskryminacyjnej PET/CT z wykorzystaniem radioligandu 18F-PSMA-1007 w przewidywaniu EPE, SVI i stopnia T3 w porównaniu do aktualnie stosowanych metod oceny, takich jak nomogramy kliniczne (MSKCC i tabele Partin) oraz multiparametryczny rezonans magnetyczny (mpMRI).

Materiały i Metody: Przeprowadzono jednoośrodkowe badanie kohortowe o charakterze retrospektywnym. W analizie uwzględniono dane 212 pacjentów z rakiem prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka według EAU, u których wykonano PET/CT 18-PSMA-1007 przed zabiegiem laparoskopowej prostatektomii radykalnej, przeprowadzonej w Klinice Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach w okresie od 1 stycznia 2018 roku do 31 maja 2024 roku. Analiza uwzględniała stratyfikację pacjentów według aktualnej klasyfikacji grup ryzyka EAU (2025) i została przeprowadzona w odniesieniu do pacjenta oraz specyficznie dla strony gruczołu krokowego.

Wyniki: Czułość i swoistość PET/CT 18F-PSMA-1007 dla EPE wyniosła odpowiednio 0,51 i 0,91, a dokładność 0,76. W przypadku SVI, PET/CT 18F-PSMA-1007 wykazał czułość, swoistość i dokładność wynoszącą 0,46, 0,97 i 0,91. Dla stopnia T3 osiągnięto czułość 0,50, swoistość 0,90 i dokładność 0,76. Współczynnik kappa Cohena (κ) dla EPE (0,46), SVI (0,52) i stopnia T3 (0,43) wykazał umiarkowaną, ponadprzypadkową zgodność wyników PET/CT 18F-PSMA-1007 z oceną histopatologiczną. Spośród analizowanych nomogramów predykcyjnych i metod obrazowych, PET/CT 18F-PSMA-1007 cechował się najwyższą dokładnością diagnostyczną w wykrywaniu EPE, SVI oraz stopnia T3. Badania PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI i ich kombinacja wykazały wysoką wartość predykcyjną ujemną w

ocenie nacieku pozatorebkowego raka specyficznego dla strony gruczołu, pomimo niskiej czułości.

Wnioski: Badanie PET/CT 18F-PSMA-1007 jest przydatnym narzędziem predykcji EPE (w tym specyficznie dla strony gruczołu), SVI oraz stopnia T3 raka prostaty u pacjentów przed leczeniem operacyjnym, o wyższej zdolności dyskryminacyjnej w porównaniu z nomogramem MSKCC, tabelami Partin oraz mpMRI.

Kluczowe słowa: rak prostaty, PET/CT 18F-PSMA-1007, mpMRI, naciek pozatorebkowy, naciek pęcherzyków nasiennych

Abstract

Introduction: Extension of prostate cancer (PCa) beyond the gland (T3 stage), including extraprostatic extension (EPE) and seminal vesicle(s) invasion (SVI) is a poor prognostic factor, posing a significant issue in terms of diagnosis and treatment. PET/CT PSMA (Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Prostate Specific Membrane Antigen) improves the detection of nodal and distal metastases of PCa compared to conventional imaging. Its role in local staging has not yet been established.

Aim: The aim of the study was to evaluate the discriminatory ability of PET/CT using the radioligand 18F-PSMA-1007 in predicting EPE, SVI and T3 stage in comparison to currently used methods such as clininal nomograms (MSKCC, Partin tables) and multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI).

Results: The sensitivity and specificity of 18F-PSMA-1007 PET/CT for EPE were 0.51 and 0.91, respectively, and the accuracy was 0.76. For SVI, 18F-PSMA-1007 PET/CT demonstrated sensitivity, specificity, and accuracy of 0.46, 0.97, and 0.91. For T3 stage, a sensitivity of 0.50, specificity of 0.90, and accuracy of 0.76 were achieved. Cohen's kappa coefficient (κ) for EPE (0.46), SVI (0.52), and T3 stage (0.43) demonstrated moderate, above-chance agreement between 18F-PSMA-1007 PET/CT and histopathological assessment. Among the analyzed nomograms and imaging methods, 18F-PSMA-1007 PET/CT had the overall highest diagnostic accuracy in detecting EPE, SVI, and stage T3. 18F-PSMA-1007 PET/CT, mpMRI, and their combination had a high negative predictive value in assessing side-specific extraprostatic extension of PCa, despite low sensitivity.

Conclusions: 18F-PSMA-1007 PET/CT is a useful tool for predicting EPE (including side-specific EPE), SVI, and T3 stage of prostate cancer in patients prior to surgery, with higher discriminatory power compared to nomogram MSKCC, Partin tables and mpMRI.

Keywords: prostate cancer, PET/CT 18F-PSMA-1007, multiparametric MRI (mpMRI), extraprostatic extension (EPE), seminal vesicle invasion (SVI)