

## MAGNETNORESONANČNA-ULTRAZVOČNO FUZIJSKO VODENA BIOPSIJA PROSTATE

### MAGNETIC RESONANCE IMAGING-ULTRASOUND FUSION-GUIDED PROSTATE BIOPSY

Žan Jevšnik<sup>1</sup>, Nika Zalokar<sup>2</sup>, Miran Jeromeš<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za diagnostično in intervencijsko radiologijo, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

Korespondenca/Correspondence: Žan Jevšnik; e-pošta: zan.jevšnik@gmail.com

Prejeto/Received: 26. 4. 2019

Sprejeto/Accepted: 4. 7. 2019

#### IZVLEČEK

**Uvod:** Najpogostejši rak pri moških v Sloveniji je rak prostate. Zaradi njegovega počasnega razvoja sprva bolniki običajno ne občutijo težav. Pomembna je zgodnja diagnostika in histološka potrditev. Standardni način diagnosticiranja raka prostate je transrektalna ultrazvočno (TRUZ) vodena biopsija prostate. V zadnjem času pa se uveljavlja natančna magnetnoresonančna (MR) - ultrazvočno (UZ) fuzijsko vodena biopsija, ki temelji na multiparametričnem MR (mpMRI) prikazu raka prostate.

**Namen:** Predstavitev nove metode MR-UZ fuzijsko vodene biopsije prostate, njenega tehničnega ozadja in izvedbe, ter iz literature razbrati točnost TRUZ vodene ter MR-UZ fuzijsko vodene biopsije prostate.

**Metode dela:** Uporabili smo deskriptivno metodo raziskovanja. Opravili smo kritični pregled strokovne in znanstvene literature, izdane med letoma 2012 in 2018.

**Rezultati in razprava:** TRUZ vodena biopsija predstavlja standardni postopek diagnosticiranja raka prostate. Iz periferne cone prostate se brez osredotočanja na specifične lezije odvzame 8–12 vzorcev. Tumorji sprednjega predela prostate so običajno spregledani. MpMRI je najboljša slikovna metoda za prikaz primarnih pomembnih rakov prostate, vendar še ni tako specifična in občutljiva, da bi lahko nadomestila biopsijo prostate. MR-UZ fuzijsko vodena biopsija združuje diagnostično natančnost MR slikanja za odkrivanje sumljivih lezij prostate s TRUZ biopsijo. S to metodo se potrjujejo klinično pomembni raki z manjšim številom biopsij. Metoda počasi prevladuje nad TRUZ vodeno biopsijo zaradi večje diagnostične natančnosti, manjšega števila zapletov, manjše bolečine in manjšega neugodja v primerjavi s TRUZ vodeno biopsijo.

**Zaključek:** MR-UZ fuzijsko vodena biopsija prostate predstavlja obetajočo novo tehniko. Zaradi natančnejšega diagnosticiranja in določanja ocene tveganja ter posledično boljšega zdravljenja ponuja rešitve za trenutne omejitve standardne TRUZ biopsije prostate.

**Ključne besede:** rak prostate, transrektalna ultrazvočna biopsija, fuzijsko slikanje, mpMRI, MR-UZ fuzijsko vodena biopsija

#### ABSTRACT

**Introduction:** Prostate cancer is the most frequently diagnosed cancer in Slovenia. Initially, patients usually do not experience any symptoms. Early diagnosis is, therefore, of the utmost importance. Transrectal ultrasonography (TRUS)-guided biopsy is still the standard of care for diagnosis of prostate cancer. However, more accurate magnetic resonance imaging (MRI) – ultrasound (US) fusion guided biopsy based on multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is a currently rapidly evolving method.

**Purpose:** To present the new method called MRI-US fusion-guided prostate biopsy, its technical background, clinical application, and to determine the accuracy of TRUS and MRI-US guided biopsy.

**Methods:** Descriptive method was used. A critical review of the literature published between 2012 and 2018 was made.

**Results and Discussion:** TRUS-guided biopsy is an invasive diagnostic method most frequently used for prostate biopsy. 8 to 12 samples of prostate tissue are taken without focusing on the specific lesions. Tumours of anterior part of the prostate are usually missed. MpMRI is the best method of visualising primary significant prostate cancer. MRI-US fusion-guided biopsy detects more clinically significant cancers using fewer biopsy cores compared to TRUS biopsy. This new method is slowly overtaking TRUS-guided biopsy not only due to its better diagnostic accuracy but also due to less complications and pain in comparison to TRUS-guided biopsy.

**Conclusion:** MRI-US fusion-guided prostate biopsy is an emerging new technique that offers solutions to current limitations of standard TRUS-guided biopsy. It enables more accurate diagnosis, better risk evaluation and consequently better treatment.

**Keywords:** prostate cancer, transrectal ultrasonography-guided biopsy, fusion imaging, multiparametric magnetic resonance imaging, magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided biopsy

## UVOD

Prostata je moška spolna žleza, ki leži pred danko, med vratom sečnika in urogenitalno diafragmo. Otipamo jo lahko transrektalno oziroma skozi črevo (Hawlina in sod., 2018). Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v Evropi, kot tudi v Sloveniji. Leta 2015 je bilo v Sloveniji 1599 novih primerov raka prostate oziroma 20,3% vseh na novo odkritih rakov pri moških (Zadnik et al., 2018).

Zaradi počasnega razvoja raka prostate bolnik leta ne občuti težav. Rak je najprej omejen le na prostato, z večanjem pa začne pritiskati na sečnico. Najpogosteje imajo bolniki težave z uriniranjem, slaboten curek seča, pri odvajanju seča se napenjajo in imajo občutek, da ne izpraznijo mehurja v celoti (Hawlina in sod., 2018).

Pri sumu na raka prostate diagnostični postopek vključuje anamnezo, klinični pregled, določitev vrednosti prostatičnega specifičnega antigena (PSA), digitorektalni pregled prostate (DRP), transrektalni ultrazvok (TRUZ) prostate z biopsijo prostate in multiparametrično magnetno resonanco (mpMRI) (Hawlina in sod., 2018).

Standardni način diagnosticiranja raka prostate predstavlja slepa, ne-tarčna, sistematska, transrektalna ultrazvočno (TRUZ) vodena biopsija prostate (Sugano et al., 2017). Napredek na področju slikovne diagnostike je vodil do vpeljave magnetne resonance (MR) za odkrivanje raka prostate s posledičnim razvojem s programsko opremo omogočene registracije, ki omogoča integracijo MR in UZ v realnem času med biopsijo prostate (Kongnyuy et al., 2016). Govorimo o MR-UZ fuzijsko vodeni biopsiji prostate.

## NAMEN

Namen preglednega članka je predstaviti novo metodo MR-UZ fuzijsko vodeno biopsijo prostate, njeno tehnično ozadje ter izvedbo. Prav tako želimo opisati prednosti in slabosti MR-UZ fuzijsko vodene biopsije in standardne TRUZ biopsije. Cilj članka je iz literature razbrati točnost posamezne metode, in ali je vpeljava nove tehnike na področje odkrivanja raka prostate smiselna.

## METODE DELA

Uporabili smo metodo sistematičnega pregleda strokovne in znanstvene slovenske ter angleške literature, ki smo jo iskali v podatkovnih zbirkah PubMed (2019), ScienceDirect (2019) in EBSCOhost preko Medline (2019). Iskanje literature je potekalo od začetka februarja 2019 do marca 2019. Ključne besede pri iskanju tuje literature so bile: prostate cancer, prostate biopsy, MRI and ultrasound fusion imaging, fusion imaging, MRI-US, transrectal biopsy in MRI-US guided prostate biopsy. Pri iskanju slovenske literature smo uporabili kombinacije ključnih besed: rak prostate, transrektalna ultrazvočna biopsija in fuzijsko slikanje. Kriterij izbora je bil dostopnost besedila v celoti, izključitveni kriteriji pri iskanju literature pa so bili: strokovna literatura z omenjenim iskalnim nizom, objavljena pred letom 2012 in članki, ki so bili objavljeni le kot povzetki. Uporabili smo literaturo, izdano med letoma 2012 in 2018, ki zadeva TRUZ vodeno biopsijo prostate, mpMRI slikanje in MR-UZ fuzijsko vodeno biopsijo prostate. Izključili smo literaturo, ki v naslovu, izvlečku ali ključnih besedah ni vsebovala vsaj ene

Tabela 1: Povzetki ključnih raziskav

<b>Avtor in leto</b>	<b>Namen</b>	<b>Raziskovalni dizajn</b>	<b>Zbiranje in analiza podatkov</b>	<b>Lastnosti vzorca</b>	<b>Ključne ugotovitve</b>
<b>Costa et al., 2015</b>	Diskutirati o pomanjkljivostih standardne biopsije prostate, različnih pristopih uporabe MR slikanja za izboljšanje natančnosti biopsije prostate	Deskriptivni metodološki pristop	Analiza virov	Brez podatka	MR-UZ fuzijsko vodena biopsija združuje točnost MR za detekcijo sumljivih lezij prostate s stroškovno učinkovito TRUZ biopsijo. Nerigidna registracija je manj primerna registracija, kadar pride do sprememb v obliki prostate.
<b>Vourganti et al., 2012</b>	Primerjava TRUZ ter MR-UZ vodene biopsije v učinkovitosti odkrivanja prostatičnih lezij	Prospektivna študija	Merjenje točnosti tehnik ter statistična obdelava podatkov	195 pacientov	21 odkritih klinično pomembnih rakov z MR-UZ fuzijsko vodeno biopsij in 11 zgrešenih s TRUZ biopsijo.
<b>Salami et al., 2015</b>	Primerjava točnosti odkrivanja raka prostate MR-UZ fuzijsko vodene biopsije ter standardne TRUZ vodene biopsije	Prospektivna študija	Merjenje točnosti tehnik ter statistična primerjava vzorcev	140 pacientov s predhodno negativno biopsijo	Razlika med številom zgrešenih klinično pomembnih lezij med MR-UZ fuzijsko vodeno ter TRUZ biopsijo je znatna (3,5%/20,9%).
<b>Pinto et al., 2011</b>	Primerjava TRUZ ter MR-UZ vodene biopsije v učinkovitosti diagnosticiranja prostatičnih lezij	Prospektivna študija	Merjenje točnosti tehnik ter statistična obdelava podatkov	101 pacient	Z MR-UZ fuzijsko vodeno biopsijo so odkrili več klinično pomembnih rakov kot s TRUZ biopsijo.
<b>Tyson et al., 2016</b>	Osredotočenje na tehnologijo MR-UZ fuzijsko vodene biopsije ter pregled potencialnih ovir za množično vpeljavo tehnike v ustanovah	Pregledni članek	Pregled literature	Brez podatkov	MR-UZ fuzijsko vodena biopsija prostate zmanjšuje zaznavanje rakov prostate z nizkim tveganjem in povečuje zaznavo klinično pomembnih karcinomov prostate.
<b>Kongnyuy et al., 2016</b>	Pregled tehnologije, tehnik in rezultatov tehnik	Pregledni članek	Pregled literature	Brez podatkov	Vpeljava MR-UZ fuzijsko vodene biopsije izboljšuje zaznavanje klinično pomembnih rakov prostate.

izmed naslednjih besed: »MRI-US«, »TRUZ«, »prostatic cancer« ali »rak prostate«. Za doseg namena smo opravili kvalitativno analizo podatkov.

## REZULTATI

V sistematični pregled literature smo vključili 21 virov. Osredotočili smo se predvsem na rezultate, ki so analizirali vidike standardno uporabljene metode – TRUZ vodene biopsije prostate in rezultate, ki so analizirali lastnosti novo uveljavljajoče se tehnike – MR-UZ fuzijsko vodene biopsije prostate. Za doseg ciljev smo se osredotočili predvsem na najpomembnejši vidik biopsijske preiskave, ki smo ga ugotovili iz literature – točnost celotne metode. Povzetki ključnih raziskav, vključenih v naš članek, so opisani v tabeli 1.

Za doseg namena smo predstavili značilnosti posamezne tehnike, torej TRUZ vodene biopsije prostate, mpMRI ter novo uveljavljajoče metode MR-UZ fuzijsko vodene biopsije, pri kateri smo posebej natančno opisali še tehnično ozadje in potek preiskave.

## Transrektalna ultrazvočno vodena biopsija prostate

Prostata je najlažje dostopna skozi analno odprtino, skozi katero se izvede UZ preiskava in odvzem bioptov (histoloških vzorcev). TRUZ vodena biopsija je invazivna diagnostična metoda (Hawlina in sod., 2018), ki je trenutno najpogosteje uporabljena metoda biopsiranja prostate. Celotni postopek biopsije traja povprečno  $27 \pm 9$  min (Sartoris et al., 2016).

Priporočena je pri bolnikih s sumom na karcinom prostate (Kongnyuy et al., 2016). Zdravnik uporablja UZ sondo, ki pošilja zvočne valove skozi steno rektuma v prostato in tkiva v bližini prostate, od katerih se zvočni valovi odbijajo. Računalnik odmeve nato analizira in pretvori v sliko, ki jo vidimo na ekranu. Zdravnik med preiskavo ocenjuje zgradbo in velikost prostate, išče sumljiva rakava področja, njegovo razširjenost znotraj žleze in vraščanje v sosednje strukture, stanje seminalnih veziklov in mesta odvzemov bioptov (Hawlina in sod., 2018).

V pogojih lokalne anestezije se odvzamejo biopti z uporabo punkcijske pištole (Hawlina in sod., 2018). Pri tej metodi se vzorci jemljejo sistematično, iz več različnih področij žleze, vendar na slepo, brez osredotočanja na specifične lezije (Kongnyuy et al., 2016). Pri tem se vsakemu bolniku iz periferne cone prostate odvzame 8–12 vzorcev, ki se nato pošljejo na patohistološki pregled (Šeruga, 2014). Odvzem vzorcev iz periferne cone je pomemben, saj v tem delu najpogosteje vznikne rak prostate (Costa et al., 2015).

Vsakemu raku prostate se določi stopnja malignosti. Uporablja se Gleasonov sistem, ki opisuje podobnosti rakavih in normalnih celic (Šeruga, 2014). V primeru najdbe rakavega tkiva prostate patolog tkivo oceni po Gleasonovem sistemu od 6 do 10. Višje kot je število, agresivnejša je oblika (Hawlina in sod., 2018). Patohistolog prav tako poroča, koliko odvzetih vzorcev vsebuje rakavo tkivo (Šeruga, 2014).

Z napredovanjem MR tehnologije, še posebej s pričetkom mpMRI slikanja, so biopsije z uporabo te tehnike postale natančnejše (Sugano et al., 2017).

## Multiparametrična magnetna resonanca (mpMRI)

MpMRI prostate in male medenice izvedemo, če obstaja velik sum na raka prostate (npr. visok ali naraščajoč PSA) in diagnoze s TRUZ punkcijo nismo uspeli potrditi. Z mpMRI pridobimo natančnejše podatke o stanju same prostate in podatke o sumljivih področjih. Uporabljamo tri tehnike prikaza: T2 obteženo slikanje, difuzijsko obteženo slikanje (diffusion weighted imaging – DWI) in dinamično kontrastno slikanje (dynamic contrast enhanced imaging – DCEI). Kombinacija teh metod nam z dovolj veliko natančnostjo omogoča odkrivanje raka prostate. Radiolog pri pisanju izvida uporablja sistem PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System). Sistem se točkuje po stopnjah od 1 do 5 (1. stopnja pomeni, da klinično pomemben rak v žlezi najverjetneje ni prisoten, 5. stopnja pa predstavlja visoko verjetnost za klinično pomemben rak). Ta področja se nato označijo na slikah (Hawlina in sod., 2018). Shematski prikaz natančnega mesta odkrite spremembe je del standardnega izvida, ki ga napiše radiolog.

Da bi se izognili slepemu vzorčenju s TRUZ biopsijo, se danes uporablja tehnika, ki izkorišča visoko občutljivo mpMRI z UZ vodenim vzorčenjem lezij, vidnih na MR. Metoda bo očitno močan pripomoček primarne diagnoze raka prostate (Kongnyuy et al., 2016).

## MR-UZ fuzijsko vodena biopsija prostate

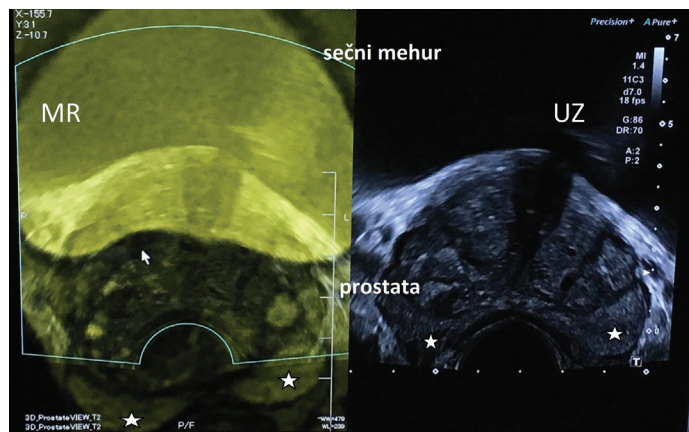
Fuzijsko slikanje (FI) je tehnika, ki združuje dve različni slikovni modaliteti, kot na primer MR in UZ (Lee, 2014) in poteka s pomočjo programske opreme (Costa et al., 2015). Pri tehniki fuzijskega slikanja se MR in UZ slike prikazujejo v isti ravnini ter se gibljejo sinhronizirano med izvajanjem UZ preiskave (Lee, 2014).

UZ je povezan z napravo, ki sprejema in združuje TRUZ slike z MR slikami prostate. To napravo sestavljajo računalnik s fuzijsko programsko opremo, centralna procesna enota, ekran, tipkovnica in miška (Costa et al., 2015). Opremo sestavljajo še elektromagnetni (EM) senzor, ki je pritrjen na začetek UZ sonde, prenosljiv EM oddajnik, ki je nameščen blizu bolnika v obravnavi in enote, ki zaznava položaj UZ sonde ter povezuje EM senzor in oddajnik (Park in Seo, 2016). Naprava služi MR-UZ registraciji slik (Costa et al., 2015), torej združevanju dveh različnih slikovnih modalitet (Hill et al., 2001), s čimer so MR slike prenesene na ekran UZ naprave (Costa et al., 2015).

MR-UZ fuzijsko vodena biopsija prostate se začne s položajem bolnika z zadnjico na robu preiskovalne mize (Sartoris et al., 2016), na levem boku in 90-stopinjsko fleksijo v kolkih in kolenih (Hawlina in sod., 2018). Bolniku se aplicira lokalna anestezija (Sartoris et al., 2016). Po pripravi UZ opreme se mpMRI slike prostate in male medenice uvozi v programsko opremo za fuzijsko slikovno obdelavo (Sartoris et al., 2016).

Nato se prične kalibracija obeh modalitet. Najprej se določi apeks prostate na seriji UZ slik kot tudi na seriji T2 obteženih MR slik. Kalibracija poteka v treh korakih: 1. sinhronizacija slikovnih ravnin glede na apeks prostate; 2. premik do seminalnih veziklov in potrditev sinhronizacije; 3. možni popravki kalibracije s pomočjo anatomskih referenčnih točk (ciste, kalcifikacije), ki nam lahko služijo tudi kot potrditev pravilne združenosti obeh modalitet (Sartoris et al., 2016). Na sliki 1 je sinhroniziran MR-UZ fuzijski prikaz prostate. Z

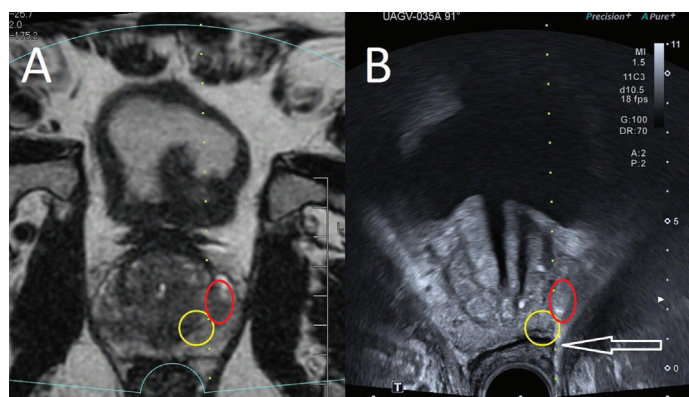
zvezdicami je označena periferna cona, kjer vznikne večina rakov prostate, ki je dobro vidna le na MR posnetku, na UZ prikazih pa je izoehogena z ostalim tkivom prostate.



Slika 1: Sinhroniziran MR-UZ fuzijski prikaz prostate

Povprečni čas fuzijske kalibracije traja  $8,30 \pm 3,30$  min, pri tem pa je pomembno, da EM oddajnik popolnoma miruje, saj je že ob minimalnem premiku potrebna ponovna kalibracija (Sartoris et al., 2016).

Sledi MR-UZ fuzijsko vodena biopsija prostate. Z načinom fuzije slik lahko UZ aparat že sam pokaže, kje se nahajajo sumljive lezije, biopsija, ki sledi, pa je zato bolj natančna (Hawlina in sod., 2018). Med preiskavo fuzijski sistem neprestano ustvarja preoblikovane ravnine serije MR slik in jih povezuje z ravninami, v katerih se nahaja UZ sonda (Stoll, 2012). Postopek tarčne biopsije se začne z izbiro vodilne biopsijske črte in postavitvijo le-te na tarčo, vidno na MR slikah, kjer je označena z markerji. Vse to se avtomatsko ponovi na seriji UZ slik (Sartoris et al., 2016). Tumorji, ki so na posnetkih MR videti sumljivi, se s tehniko fuzije slik direktno prenesejo v živo sliko, kar omogoča natančno namestitve biopsijske igle (Sugano et al., 2017). Slika 2 prikazuje sinhroniziran MR (slika A) in UZ (slika B) prikaz prostate. Rumena krogec prikazuje sinhroniziran prikaz prostate, rdeča pa področje, suspektno za raka. V to področje je bila navigirana biopsijska igla (slika B, puščica). Patohistološka preiskava je potrdila adenokarcinom prostate v vzorcu, ki je bil iz tega področja prostate (identificiran z mpMRI) odvzet na fuzijsko voden način (vir slik: Arhiv Splošne bolnišnice Slovenj Gradec).



Slika 2: MR-UZ fuzijska biopsija prostate

Izziv tehniki MR-UZ fuzije slik predstavlja deformacija prostate, ki lahko nastane zaradi polnjenosti mehurja, spremembe

položaja bolnika, namestitve endorektalne tuljave med MR slikanjem ali krvavitve med biopsijo. Zato ločimo dve vrsti registracije slik: 1) rigidna registracija slik, kjer so slike poravnane brez upoštevanja deformacije žleze; 2) nerigidna elastična registracija slik, pri čemer je deformacija žleze upoštevana (Costa et al., 2015).

Kljub temu, da je MR-UZ fuzijsko vodena biopsija vedno bolj priljubljena v diagnostiki raka prostate, je zelo malo znanega, kako preiskavo doživljajo bolniki (Eineluoto et al., 2018). Avtorji bi kot omejitve članka izpostavili analizo, ki temelji le na do sedaj objavljenih rezultatih in omejene (začetne) izkušnje z omenjeno proceduro. Ocenjujemo pa, da je dobra stran pričujočega članka natančen pregled najnovjše literature in naše prve (praktične) izkušnje s fuzijsko biopsijo prostate. Primerjava točnosti TRUZ vodene biopsije in MR-UZ fuzijsko vodene biopsije je predstavljena v tabela 2.

Tabela 2: Primerjava točnosti obeh metod

Avtor in leto	TRUZ vodena biopsija	MR-UZ vodena biopsija
<b>Costa et al., 2015</b>	Ocena tveganja ni zanesljiva. Tumorji sprednjega dela so običajno spregledani. Kljub odvzetim 8-12 vzorcev, se rakave lezije dostikrat zgrešijo.	Zaradi registracije UZ slik z MR slikami so biopsije natančnejše, zato je posledično manj lažno negativnih rezultatov. Z manjšim številom biopsij se potrjujejo klinično pomembni raki.
<b>Vourganti et al., 2012</b>	11 zgrešenih klinično pomembnih tumorjev. Slabo uporabna za pridobivanje vzorcev sprednje in apikalne regije prostate.	Odkritje 21 klinično pomembnih tumorjev. Sumljive lezije se vzorčijo tudi v sprednjem delu prostate.
<b>Pinto et al., 2011</b>	Odkritih 12% klinično pomembnih rakov	Odkritih 21% klinično pomembnih rakov
<b>Tyson et al., 2016</b>	Brez možnosti zaznave agresivnosti tumorja	Zmanjšuje lažno negativne rezultate in potrebo po dodatnih biopsijah. Izboljšuje zaznavo klinično pomembnih rakov prostate in zmanjšuje zaznavo rakov z majhnim tveganjem.
<b>Kongnyuy et al., 2016</b>	O detekciji raka prostate metoda daje zelo malo podatkov. Običajno uporabljena in zato dobro poznana tehnika biopsiranja raka prostate. Slepo vzorčenje (12-14 vzorcev), zato lahko pride do dodatnih biopsij.	Točnejša diagnoza zaradi registracije MR slik s slikami v realnem času. Točnejše vzorčenje, ker so lezije vidne na MR slikah.
<b>Salami et al., 2015</b>	Vzorči le 0,04% celotne prostate.	Zaznala je več klinično pomembnih rakov kot TRUZ vodena biopsija.

## RAZPRAVA

TRUZ vodena biopsija prostate je standardni postopek diagnosticiranja raka prostate (Šeruga, 2014; Sugano et al., 2017). Čeprav 70–80 % rakov prostate izvira iz perifernega dela prostate, s TRUZ biopsijo, kljub vzetim 8–12 vzorcev tkiva, še vedno ne dobimo dovolj vzorcev prostate (Costa et al., 2015). Določene lezije prostate z UZ niso vidne (40% rakov prostate je izoehogenih), zato metoda ne zadošča za diagnosticiranje specifičnih lezij (Sugano et al., 2017; Costa et al., 2015), kar lahko vodi do napačnega vzorčenja. Posledično pride do nezanesljive diagnoze in dodatnih biopsij (Kongnyuy et al., 2016). Izraz »vodena« biopsija lahko zavaja, saj jemanje vzorcev ni usmerjeno proti sumljivim področjem prostate, ampak le proti različnim anatomskim lokacijam prostate. UZ v glavnem uporabljamo za anatomski vpogled med vstavljanjem igel (Costa et al., 2015).

Zaradi pogosto negativnih TRUZ vodenih biopsij diagnostična nezanesljivost metode povzroča zaskrbljenost bolnikov (Costa et al., 2015). TRUZ vodene biopsije pogosto odkrijejo klinično nepomembne rake (Eineluoto et al., 2018). Posledično se pojavlja problem prediagnosticiranja (Sugano et al., 2017). Gre za rake, ki pri bolniku ne bodo povzročili smrti ali škode, saj rak ne napreduje ali pa napreduje zelo počasi in bolnik umre zaradi drugih vzrokov (Glumac, 2012). Poleg tega TRUZ vodena biopsija zaradi sistematičnih napak pri vzorčenju ne zazna precejšnjega dela klinično pomembnih tumorjev (20%) (Barentsz et al., 2017), zato ni uspešna pri podajanju zanesljivih parametrov za oceno tveganja (Costa et al., 2015).

TRUZ biopsija vzorči le okoli 0,04% celotne prostate (Sugano et al., 2017; Salami et al., 2015) in je slabo uporabna za pridobivanje vzorcev sprednje in apikalne regije prostate (Sugano et al., 2017; Vourganti et al., 2012). Zaradi maloštevilnih vzorcev sprednjega dela so tumorji tega predela običajno spregledani, kar pojasni 47% lažno negativnih rezultatov (Costa et al., 2015). Pri MR-UZ fuzijsko vodeni biopsiji pa se odvzemajo sumljive lezije po celotni prostati, tudi v sprednji regiji prostate (Vourganti et al., 2012). Vourganti in sodelavci (2012) so ugotovili, da je MR-UZ fuzijsko vodena biopsija odkrila 21 klinično pomembnih tumorjev, medtem ko jih je TRUZ biopsija zgrešila 11. Salami in sodelavci (2015) pa so poročali o 20,9% primerov, ki jih je TRUZ biopsija zgrešila, medtem ko jih je MR-UZ fuzijsko vodena biopsija zgrešila le 3,5%.

MpMRI je najboljša slikovna metoda za prikaz primarnih pomembnih rakov prostate. Sposobnost zaznavanja lezij prostate je odvisna od kvalitete slik, sistema za branje slik in strokovnega znanja diagnostika. Prav tako je odvisna od anatomske lege, volumna in agresivnosti primarnega raka. Lažno-pozitivne diagnoze so možne, zato je obvezna biopsija vsake zaznane lezije (Barentsz et al., 2017).

MpMRI je dobra metoda tudi za sledenje bolnikov, ki imajo raka prostate, a je njihovo zdravljenje odloženo (Hawlina in sod., 2018). Govorimo o t. i. aktivnem sledenju bolnikov. Metoda daje informacije o stabilnosti bolezni in tako zmanjšuje število potrebnih biopsij, po drugi strani pa prikaže napredovanje bolezni in s tem potrebo po tarčni biopsiji prostate (Costa et al., 2015).

Uporaba mpMRI pred opravljanjem biopsije izboljša rezultate biopsije, prav tako pa zmanjšuje število bolnikov, ki biopsije sploh potrebujejo (Costa et al., 2015), pa vendar še ni tako

specifična in občutljiva, da bi lahko nadomestila biopsijo prostate (Hawlina in sod., 2018).

Fuzijski prikaz združuje dve slikovni modaliteti (Stoll, 2012). UZ je najpogosteje uporabljena slikovna modaliteta zaradi slikanja v realnem času, ki omogoča slikovno vodeno intervencijo. Enostavno ga je spojiti z drugimi statičnimi slikovnimi modalitetami, kot npr. mpMRI, najpomembneje pa je, da ne uporablja škodljivega ionizirajočega sevanja (Park in Seo, 2016).

MR-UZ fuzijsko vodena biopsija tako združuje diagnostično natančnost mpMR slikanja za odkrivanje sumljivih lezij prostate s stroškovno učinkovito in uveljavljeno TRUZ biopsijo (Costa et al., 2015). Omogoča prikaz obeh modalitet drugo ob drugi ali pa z registracijo v isti poziciji in orientaciji (Park in Seo, 2016). Takšna prikaza omogočata boljšo interpretacijo UZ zaradi neposredne primerjave s serijo referenčnih MR slik (Stoll, 2012).

Pri fuzijskem načinu prikaza lahko izbiramo med rigidno in nerigidno registracijo slik. Pri nerigidni registraciji slik lahko zaradi deformacije prostate pride do manj primerne anatomske registracije slik, saj se tumor na MR sliki le delno prekriva z lezijo, medtem ko rigidna registracija slik izboljša zanesljivost fuzije slik, ker upošteva deformacijo prostate (Costa et al., 2015).

Z MR-UZ fuzijsko vodeno biopsijo se potrjujejo klinično pomembni raki z manjšim številom biopsij (Eineluoto et al., 2018). Stopnja odkrivanja le-teh znaša 59% (Barentsz et al., 2017). MR-UZ fuzijsko vodena biopsija omogoča zanesljivejšo oceno tveganja pri pacientih z že odkritim karcinomom prostate (Costa et al., 2015). Pinto in sodelavci (2011) so s pomočjo MR-UZ fuzijsko vodene biopsije ugotovili več klinično pomembnih rakov kot s standardno biopsijo (21% v primerjavi z 12%).

MR-UZ fuzijsko vodena biopsija je klinično uporabna tako pri bolnikih s sumom na raka prostate s predhodnimi negativnimi biopsijami kot tudi za aktivno sledenje bolnikov z znanim rakom prostate (Kongnyuy et al., 2016).

Tako kot pri TRUZ vodeni biopsiji, se tudi pri MR-UZ fuzijsko vodeni biopsiji uporablja lokalna anestezija (Hawlina in sod., 2018).

Najpogostejši zaplet transrektalnega odvzema biopsij je krvavitev (hematurija), drugi najpogostejši zaplet pa so vnetja, predvsem prostate in obmodka (Hawlina in sod., 2018). MR-UZ fuzijsko vodena biopsija je povezana z manjšo bolečino in manjšim nelagodjem v primerjavi z TRUZ vodeno biopsijo (Eineluoto et al., 2018). Prav tako zmanjšuje z biopsijo povezane komplikacije, npr. vnetja in krvavitve (Costa et al., 2015). Fuzijsko vodena biopsija počasi prevladuje nad TRUZ vodeno biopsijo ne le zaradi večje diagnostične natančnosti, ampak tudi zaradi manjšega števila zapletov in z zapleti povezanimi stroški, kar posledično lahko zmanjša višje stroške, ki so povezani s samim posegom (Eineluoto et al., 2018).

Eineluoto in sodelavci (2018) so primerjali bolečino in nelagodje med TRUZ vodeno biopsijo ter MR-UZ fuzijsko vodeno biopsijo takoj in 30 dni po posegu. Takoj po posegu niso ugotovili razlik v bolečini in nelagodju, 30. dan po posegu pa so ugotovili statistično značilne razlike v prisotnosti bolečine med pacienti z MR-UZ fuzijsko vodeno biopsijo (20%) v primerjavi s pacienti s TRUZ vodeno biopsijo (34%); ( $p = 0,043$ ). Prav tako je bila hematurija statistično značilno manj prisotna ( $p < 0,001$ ) pri skupini s fuzijsko biopsijo (44%)

kot pri skupini s TRUZ biopsijo (69%), ni pa bilo razlik med nelagodjem, rektalno krvavitvijo in hematospermijo. Ugotovili so, da je pripravljenost pristati na ponovno biopsijo obratno sorazmerna z nelagodjem.

Največjo omejitev pri vpeljavi MR-UZ fuzijsko vodene biopsije v zdravstvene institucije predstavljajo stroški nabave ustreznega, t.j. tehnološko visokonaprednega UZ aparata ter čas, ki je potreben za integracijo te tehnologije v prakso. Oprema je vendarle zelo draga (Costa et al., 2015). Kljub tem oviram pa rezultati kažejo, da je vpeljava MR k UZ pri lokaliziranju abnormalnosti prostate stroškovno učinkovita, saj zmanjšuje lažno negativne rezultate in potrebo po posledično ponovljenih biopsijah (Tyson et al., 2016).

Z raziskavo smo dosegli zastavljene cilje, saj smo prišli do spoznanja, da je vpeljava MR-UZ fuzijsko vodene biopsije za diagnosticiranje raka prostate smiselna, saj je TRUZ vodena biopsija prostate diagnostično nezanesljiva metoda, ki povzroča zaskrbljenost bolnikov zaradi pogosto negativnih rezultatov preiskave, zaradi katerih lahko pride do dodatnih biopsij. Prav tako jemanje vzorcev ni usmerjeno proti sumljivim lezijam prostate, ampak se vzorci jemljejo »na slepo«. Ultrazvoka pri tej preiskavi ne uporabljamo za odkrivanje sumljivih lezij, ampak le za boljši vpogled na vstavljanje igel. MR-UZ fuzijsko vodeno biopsija pa s pomočjo magnetnoresonančnih slik omogoča boljše lociranje lezij prostate, ki bodo biopsirane in s tem bolj zanesljivo odkrije klinično pomembne rake prostate, zato posledično dodatne biopsije niso potrebne. Pri obeh tehnikah prihaja do podobnih zapletov, vendar je le-teh manj pri MR-UZ fuzijsko vodeni biopsiji. Kljub vsem prednostim nove tehnike pa odločitev še vedno ostaja na ramenih vodstva posamezne bolnišnice, ki mora pretehtati med prednostmi nove tehnike na eni ter omejitve na drugi strani.

Opisana tehnika je že vpeljana v Sloveniji in se izvaja v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec. Glede na dejstvo, da se TRUZ vodena biopsija še ni opustila, bi lahko v prihodnje tudi pri nas izvedli študijo, ki bi primerjala senzitivnost in specifičnost obeh tehnik.

## ZAKLJUČEK

TRUZ biopsija še vedno predstavlja standard za odkrivanje raka prostate, vendar je težava v tem, da zazna veliko klinično nepomembnih rakov, še pomembnejše pa je dejstvo, da zgreši veliko rakov, ki pa morajo biti zdravljeni.

Metodi mpMRI in MR-UZ fuzijsko vodena biopsija sta pokazali klinične prednosti pred standardno TRUZ biopsijo. MR-UZ fuzijsko vodena biopsija prostate združuje zmožnost MR, ki prikaže klinično pomembne rake prostate, s sofisticirano programsko opremo, ki sledi UZ sondi, kar občutno izboljša učinkovitost biopsije prostate. Možnost sinhronizacije MR slik z UZ slikami v realnem času namreč omogoča natančno vzorčenje rakov prostate.

Na podlagi zapsanega lahko ocenimo, da MR-UZ fuzijsko vodena biopsija prostate predstavlja obetajočo novo tehniko. Zaradi natančnejšega diagnosticiranja in določanja ocene tveganja ter posledično boljšega zdravljenja ponuja rešitve na trenutne omejitve standardne TRUZ biopsije prostate.

## LITERATURA

Barentsz J, Futterer JJ, Padhani AR (2017). Will magnetic resonance imaging-guided biopsy replace systematic biopsy? *Eur Urol Suppl* 16(2): 34–8.

Costa DN, Pedrosa I, Donato F, Roehrborn CG, Rofsky NM (2015). MR imaging–transrectal US fusion for targeted prostate biopsies: implications for diagnosis and clinical management. *Radiographics* 35(3): 696–708. EBSCOhost. Dostopano 1. 2. 2019 do 30. 3. 2019 na: <http://web.a.ebscohost.com/nukweb.nuk.uni-lj.si/ehost/search/basic?vid=0&sid=b0f53f76-10cc-4e69-a6c0-fd82dc04a565%40sdc-v-sessmgr02>.

Einiluoto JT, Järvinen P, Kilpeläinen T et al. (2018). Patient experience of systematic versus fusion prostate biopsies. *Eur Urol Oncol* 1(3): 202–7.

Glumac N (2012). Prediagnosticiranje. *Onkologija* 16(1): 29–32.

Hawlina S, Čarman J, Kragelj B, Šeruga B (2018). Rak prostate. V: Strojan P, Hočevár M, ur. *Onkologija: učbenik za študente medicine*. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut, 666–87.

Hill DL, Batchelor PG, Holden M, Hawkes DJ (2001). Medical image registraion. *Phys Med Biol* 46(3): R1–45.

Jiang X, Zhang J, Tang J et al. (2016). Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy outperforms standard approaches in detecting prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Clinical Oncol* 5(2): 301–9. doi: 10.3892/mco.2016.906

Kongnyuy M, George AK, Rastinehead AR, Pinto PA (2016). Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guided prostate biopsy: review of technology, techniques, and outcomes. *Curr Urol Rep* 17(4): 32. doi: 10.1007/s11934-016-0589-z.

Kwasabala K, Patel N, Cricco-Lizza E et al. (2018). The learning curve for magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Eur Urol Oncol*.

Lee MW (2014). Fusion imaging of real-time ultrasonography with CT or MRI for hepatic intervention. *Ultrasonography* 33(4): 227–39. doi: 10.14366/usg.14021.

Marks L, Young S, Natarajan S (2013). MRI–ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol* 23(1): 43–50. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835ad3ee.

Park AY, Seo BK (2016). Real-time MRI navigated ultrasound for preoperative tumor evaluation in breast cancer patients: technique and clinical implementation. *Korean J Radiol* 17(5): 695–705. Pub Med Central. Dostopano 1. 2. 2019 do 30. 3. 2019 na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>. doi: 10.3348/kjr.2016.17.5.695

Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. (2011). Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 186(4): 1281–5.

Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O et al. (2015). In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int* 115(4): 562–70. doi: 10.1111/bju.12938.

Sartoris R, Piccazzo R, Paparo F et al. (2016). MRI-US Fusion Imaging for primary diagnosis of prostatic cancer: baseline biopsy on suspected areas targeted with fusion imaging: preliminary experience. *ScienceDirect*. Dostopano 1. 2. 2019 do 30. 3. 2019 na: <https://www-sciencedirect-com.nukweb.nuk.uni-lj.si/>

Stoll J (2012). Ultrasound fusion imaging. *Perspectives in medicine* 1:80–1.

Sugano D, Sidana A, Calio B, Cobb K, Turkbe B, Pinto PA (2017). MRI-targeted biopsy: is systematic biopsy obsolete? *Can J Urol* 24(4): 8876–82.

Šeruga B (2014). Rak prostate: vodnik za bolnike na poti okrevanja. 1. izd. Ljubljana: Društvo onkoloških bolnikov Slovenije, 9–16.

Tyson MD, Arora SS, Scarpato KR, Barocas D (2016). Magnetic resonance-ultrasound fusion prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol: Seminars and Original Investigations* 34(7): 326–32. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.03.005.

Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK et al. (2012). Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol* 188(6): 2152–7. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.025.

Zadnik V, Bračko M, Hočevar M et al. (2018). Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije.