



**UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU**

Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

**Bydgoszcz 2025 r.**



**UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU**

Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

**Oleksii Pisotskyi**

**Analiza skuteczności PSMA PET/CT w przedoperacyjnej diagnostyce raka  
gruczołu krokowego**

**Rozprawa doktorska na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu**

**Promotor:**

**Dr hab. Jan Adamowicz, profesor UMK**

**Promotor pomocniczy:**

**Dr n.med. Piotr Petrasz**

**Bydgoszcz 2025 r.**

## **Podziękowanie**

Dziękuję wszystkim, bez których ta praca nigdy by nie powstała.

Panu Profesorowi Tomaszowi Drewie – za umożliwienie mi współpracy z Katedrą i Kliniką Urologii, stworzenie przestrzeni do rozwoju naukowego oraz okazane zaufanie, dzięki któremu mogłem realizować badania i pogłębiać wiedzę w inspirującym i wspierającym środowisku.

Panu Doktorowi Piotrowi Petraszowi, mojemu promotorowi pomocniczemu – za codzienne wsparcie, życzliwość, opiekę merytoryczną oraz motywację na każdym etapie pracy nad rozprawą. Dziękuję za cierpliwość, konstruktywne wskazówki i przykład zaangażowania, który był dla mnie nieocenionym drogowskazem.

Panu Profesorowi Janowi Adamowiczowi – promotorowi rozprawy – za opiekę naukową, dokładność, zaangażowanie oraz cenne uwagi, które pozwoliły nadać pracy ostateczny, dopracowany kształt.

Panu Doktorowi Piotrowi Zordze – Kierownikowi Zakładu Medycyny Nuklearnej – za wsparcie merytoryczne, pomoc w organizacji i gromadzeniu danych z badań PET, a także za poświęcony czas, życzliwość i rozmowy, które stanowiły dla mnie istotne źródło motywacji na kolejnych etapach pracy.

Bohaterom tej pracy – Pacjentom – za wytrwałość, zaufanie i chęć współpracy, bez których niniejsza rozprawa nie mogłaby powstać.

Szczególne wyrazy wdzięczności kieruję do moich Rodziców – za ich bezwarunkowe wsparcie, cierpliwość, zaufanie i obecność na każdym etapie tej drogi.

**Zapraszam do lektury**

## Spis treści

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 1. Wstęp                                                        | 7  |
| 1.1. Epidemiologia raka gruczołu krokowego                      | 7  |
| 1.2. Metody obrazowania w diagnostyce raka gruczołu krokowego   | 7  |
| 1.2.1. Rezonans magnetyczny (MRI)                               | 7  |
| 1.2.1.1. Znaczenie kliniczne i zastosowanie mpMRI               | 8  |
| 1.2.1.2. Ograniczenia rezonansu magnetycznego                   | 9  |
| 1.2.1.3. Wpływ na decyzje terapeutyczne                         | 9  |
| 1.2.2. Tomografia komputerowa (TK)                              | 10 |
| 1.2.2.1. Znaczenie kliniczne i zastosowanie TK                  | 10 |
| 1.2.2.2. Ograniczenia tomografii komputerowej                   | 11 |
| 1.2.2.3. Wpływ tomografii komputerowej na decyzje terapeutyczne | 11 |
| 1.2.3. Scyntygrafia kości                                       | 12 |
| 1.2.3.1. Znaczenie kliniczne i zastosowanie                     | 12 |
| 1.2.3.2. Ograniczenia scyntygrafii                              | 12 |
| 1.2.3.3. Wpływ na decyzje terapeutyczne                         | 13 |
| 2. PET/CT                                                       | 13 |
| 2.1. PET/CT z wykorzystaniem znaczników cholinowych i FDG       | 14 |
| 2.2. PET/CT z wykorzystaniem znaczników PSMA                    | 14 |
| 2.2.1. Zalety PSMA-PET/CT                                       | 15 |
| 2.2.2. Ograniczenia PSMA-PET/CT                                 | 15 |
| 2.3. PET z wykorzystaniem choliny                               | 16 |
| 2.3.1. Zastosowanie kliniczne                                   | 17 |
| 2.3.2. Ograniczenia                                             | 17 |
| 2.3.3. Znaczenia w praktyce klinicznej                          | 17 |
| 2.4. Porównanie PET PSMA vs PET z choliną                       | 17 |
| 3. Założenia i cele pracy                                       | 20 |
| 4. Materiały i metody                                           | 21 |
| 4.1. Charakterystyka badanej grupy                              | 21 |
| 4.2. Kryteria włączenia i wyłączenia                            | 21 |
| 4.3. Badania obrazowe                                           | 23 |

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4. Analiza danych                                                                                | 23 |
| 4.5. Analiza statystyczna                                                                          | 23 |
| 4.6. Charakterystyka pacjentów                                                                     | 24 |
| 5. Rezultaty                                                                                       | 25 |
| 5.1. Ocena stopnia zaawansowania raka stercza przy zastosowaniu PSMA PET/CT                        | 25 |
| 5.1.1. Porównanie oceny stopnia zaawansowania raka stercza<br>cechy T w klasyfikacji TNM           | 25 |
| 5.1.2. Ocena zgodności MRI i PET-PSMA z wynikiem histopatologicznym<br>w ocenie cechy T            | 27 |
| 5.1.2.1. Zgodność oceny cechy T w MRI oraz PSMA PET/CT z wynikiem<br>Histopatologicznym            | 29 |
| 5.1.2.2. Różnice w ocenie miejscowego zaawansowania choroby<br>względem wyniku histopatologicznego | 30 |
| 5.1.2.3. Dokładność MRI i PSMA PET/CT w wykrywaniu T3a (EPE) i T3b                                 | 31 |
| 5.1.2.4. Czułość oraz swoistość metod                                                              | 31 |
| 5.2. Ocena przerzutów do węzłów chłonnych – PSMA PET/CT<br>vs. obrazowanie konwencjonalne          | 33 |
| 5.3. Ocena przerzutów odległych (cecha M) – porównanie PSMA PET/CT<br>ze scyntyografią kości i MRI | 34 |
| 5.4. Zależność wychwytu PSMA (SUVmax) od PSA i agresywności nowotworu                              | 36 |
| 5.4.1. Zależność między poziomem PSA a wychwytem znacznika PSMA (SUVmax)                           | 36 |
| 5.4.2. SUVmax w różnych grupach ryzyka raka gruczołu krokowego                                     | 36 |
| 5.4.3. Analiza SUVmax w różnych grupach ISUP                                                       | 36 |
| 5.4.4. Analiza SUVmax w zależności od cechy T (hist-pat pooperacyjny)                              | 38 |
| 6. Dyskusja                                                                                        | 39 |
| 6.1. Podsumowanie kluczowych wyników badań własnych                                                | 39 |
| 6.2. Ocena miejscowego zaawansowania nowotworu                                                     | 39 |
| 6.3. Ocena przerzutów do węzłów chłonnych                                                          | 39 |
| 6.4. Ocena przerzutów do układu kostnego                                                           | 40 |
| 6.5. Korelacja SUVmax z poziomem PSA                                                               | 40 |
| 6.6. Ocena miejscowego zaawansowania PSMA PET/CT vs MRI                                            | 41 |

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.7. Ocena przerzutów do węzłów chłonnych –<br>PSMA PET/CT vs konwencjonalne metody    | 42 |
| 6.8. Ocena przerzutów odległych – PSMA PET/CT vs konwencjonalne metody                 | 44 |
| 6.9. Wpływ PSMA PET/CT na zmiany w klasyfikacji choroby i decyzjach<br>terapeutycznych | 45 |
| 6.10. Korelacja SUVmax z stopniem złośliwości histologicznej                           | 47 |
| 6.11. Znaczenie kliniczne i zastosowanie wyników                                       | 48 |
| 6.12. Perspektywy na przyszłość                                                        | 49 |
| 7. Wnioski                                                                             | 51 |
| 8. Ograniczenia pracy                                                                  | 52 |
| 9. Streszczenie                                                                        | 54 |
| 10. Abstract                                                                           | 56 |
| 11. Piśmiennictwo                                                                      | 58 |
| 12. Wykaz stosowanych skrótów                                                          | 64 |
| 13. Zgoda komisji bioetycznej                                                          | 66 |
| 14. Wykaz rycin i tabel                                                                | 67 |

## **1. Wstęp**

### **1.1 Epidemiologia raka gruczołu krokowego**

Rak gruczołu krokowego stanowi istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny, będąc jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn na świecie oraz piątą wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w tej grupie. W 2020 roku zdiagnozowano 1 414 249 nowych przypadków oraz odnotowano 375 000 zgonów spowodowanych tym nowotworem. Globalnie rak prostaty jest najczęściej diagnozowanym nowotworem w ponad 50% krajów na świecie (112 z 185) [1]. W Polsce w 2021 roku zarejestrowano 84 275 nowych przypadków nowotworów złośliwych u mężczyzn, z czego rak gruczołu krokowego stanowił istotną część. W tym samym roku odnotowano 50 581 zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn (2). Rak gruczołu krokowego pozostaje jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów u mężczyzn w Polsce, co podkreśla potrzebę intensyfikacji działań w zakresie profilaktyki, wczesnej diagnostyki oraz skutecznych metod terapeutycznych.

### **1.2 Metody obrazowania w diagnostyce raka gruczołu krokowego**

Kluczowe znaczenie w diagnostyce raka gruczołu krokowego ma obrazowanie, które pozwala na określenie stopnia zaawansowania nowotworu, wykrycie przerzutów oraz wybór optymalnej strategii terapeutycznej. Wśród tradycyjnych metod diagnostycznych stosuje się rezonans magnetyczny, tomografię komputerową oraz scyntyografię kości. W ostatnich latach pozytonowa tomografia emisyjna z zastosowaniem ligandów PSMA stała się istotnym narzędziem diagnostycznym, oferując nowe możliwości w ocenie zaawansowania choroby w porównaniu do metod konwencjonalnych.

#### **1.2.1 Rezonans magnetyczny (MRI)**

Rezonans magnetyczny jest jedną z głównych metod obrazowania w diagnostyce raka gruczołu krokowego, szczególnie w kontekście oceny miejscowego zaawansowania nowotworu oraz planowania leczenia. Ze względu na wysoką rozdzielczość obrazów tkanek miękkich, MRI umożliwia dokładne uwidocznienie struktur anatomicznych prostaty, ocenę naciekania torebki gruczołu oraz obecność ewentualnych zmian patologicznych w obrębie sąsiadujących tkanek.

Multiparametryczny rezonans magnetyczny (mpMRI) ma znaczenie w diagnostyce raka stercza, łącząc klasyczne obrazowanie anatomiczne z funkcjonalnymi technikami, co zwiększa precyzję wykrywania nowotworów. Technika ta obejmuje trzy główne sekwencje:

1. Dyfuzja protonów (DWI, diffusion-weighted imaging) – umożliwia ocenę ruchu cząsteczek wody w tkankach. W tkankach nowotworowych, charakteryzujących się zwiększoną gęstością komórkową, dyfuzja wody jest ograniczona, co pozwala na identyfikację obszarów podejrzanych o obecność nowotworu. DWI dostarcza informacji ilościowych w postaci map ADC (apparent diffusion coefficient), gdzie niższe wartości ADC często korelują z większą złośliwością zmian [3].
2. Obrazowanie perfuzyjne (DCE, dynamic contrast-enhanced imaging) – polega na podaniu środka kontrastowego na bazie gadolinu i ocenie przepływu krwi w tkankach. Nowotwory złośliwe, ze względu na zwiększoną angiogenezę, wykazują charakterystyczne wzorce szybkiego i intensywnego wzmocnienia kontrastowego, co odróżnia je od tkanek zdrowych lub zmian łagodnych, takich jak przerost gruczołu krokowego [4].
3. Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS, magnetic resonance spectroscopy) – pozwala na analizę metabolizmu komórkowego w tkankach prostaty [5]. Typowym wskaźnikiem nowotworu jest zwiększony stosunek choliny do cytrynianu, co odzwierciedla wzmożoną aktywność proliferacyjną komórek nowotworowych. Chociaż MRS jest rzadziej stosowana niż DWI i DCE, może dostarczać dodatkowych informacji w przypadku wątpliwych wyników.

#### **1.2.1.1 Znaczenie kliniczne i zastosowanie mpMRI**

Rezonans magnetyczny stanowi obecnie najważniejszą metodą obrazowania w diagnostyce raka gruczołu krokowego, szczególnie w kontekście oceny miejscowego zaawansowania nowotworu oraz planowania leczenia. MRI jest nieocenionym narzędziem w diagnostyce raka gruczołu krokowego, umożliwiającym nie tylko wykrycie i lokalizację zmian nowotworowych, ale także precyzyjne określenie granic guza. Informacje te mają kluczowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych – od aktywnej obserwacji po leczenie radykalne. MRI-guided biopsy (biopsja stercza wspomagana obrazowaniem MRI) jest obecnie złotym standardem w diagnostyce raka prostaty, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi negatywnymi wynikami biopsji transrektalnej [6].



Do oceny zmian ogniskowych wykorzystuje się system PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), który standaryzuje interpretację obrazów MRI prostaty [7]

#### **1.2.1.2 Ograniczenia rezonansu magnetycznego**

Pomimo wysokiej czułości i swoistości mpMRI w wykrywaniu raka gruczołu krokowego, metoda ta nie jest pozbawiona ograniczeń. Chociaż mpMRI charakteryzuje się wysoką dokładnością w ocenie miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego, jego skuteczność w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych pozostaje ograniczona. Ponadto wykrywanie drobnoguzkowych zmian nowotworowych (microfocal disease) bywa utrudnione ze względu na ograniczoną rozdzielczość niektórych sekwencji obrazowania. Dodatkowo, wykrywanie zmian w strefie przejściowej prostaty może być utrudnione ze względu na obecność łagodnych zmian przerostowych, które mogą maskować obecność nowotworu [8]

Innymi ograniczeniami są:

- Artefakty ruchowe – ruchy pacjenta lub perystaltyka jelit mogą wpłynąć na jakość obrazów [9].
- Wpływ wcześniejszych biopsji – zmiany pozapalne i krwotoczne po biopsjach mogą fałszować wyniki MRI [10].
- Zmienność interpretacji – pomimo standaryzacji PI-RADS, interpretacja wyników MRI może różnić się między radiologami, co wpływa na dokładność diagnostyczną [11].

#### **1.2.1.3 Wpływ na decyzje terapeutyczne**

Wraz z rozwojem technologii obrazowania, takich jak pozytonowa tomografia emisyjna z ligandami PSMA (PSMA-PET), rola MRI ulega ewolucji. Chociaż MRI pozostaje niezastąpioną metodą w ocenie miejscowego zaawansowania raka i planowaniu biopsji, PSMA-PET wykazuje znacznie wyższą czułość w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Integracja mpMRI z PSMA-PET pozwala na uzyskanie pełniejszego obrazu zaawansowania choroby, co umożliwia bardziej precyzyjne planowanie leczenia. W praktyce klinicznej coraz częściej stosuje się PSMA-PET/MRI, które łączy zalety obrazowania anatomicznego i molekularnego, oferując kompleksową ocenę lokalną i systemową [12].

Połączenie tych technik może prowadzić do zmiany klasyfikacji zaawansowania nowotworu (tzw. upstaging lub downstaging), co ma bezpośredni wpływ na wybór strategii terapeutycznej, takich jak zakres resekcji chirurgicznej czy pola napromieniania.

### **1.2.2 Tomografia komputerowa (TK)**

Tomografia komputerowa ma ograniczoną przydatność w ocenie miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego, zwłaszcza w porównaniu z bardziej zaawansowanymi metodami, takimi jak rezonans magnetyczny. Ze względu na niską rozdzielczość kontrastową, TK nie pozwala na precyzyjne różnicowanie między zmianami nowotworowymi a zdrową tkanką stercza, co ogranicza jej zastosowanie w ocenie pierwotnego guza.

#### **1.2.2.1 Znaczenie kliniczne i zastosowanie TK**

Jednym z głównych zastosowań TK w diagnostyce raka prostaty jest ocena regionalnych węzłów chłonnych, szczególnie w obrębie miednicy i jamy brzusznej. TK umożliwia wykrywanie powiększonych węzłów chłonnych, które mogą sugerować obecność przerzutów. Zakres oceny obejmuje węzły biodrowe zewnętrzne i wewnętrzne, węzły załonowe oraz węzły zaotrzewnowe. Kryteria oceny węzłów chłonnych w TK:

- Węzły chłonne o krótkiej osi > 8 mm w miednicy i > 10 mm poza miednicą mogą sugerować przerzuty nowotworowe. Niektóre badania wskazują, że obniżenie tych progów może poprawić czułość diagnostyczną, ale jednocześnie może prowadzić do wzrostu liczby wyników fałszywie dodatnich, co podkreśla brak jednoznacznie określonego progu diagnostycznego [13]
- Nieregularne brzoży węzłów chłonnych lub ich centralny martwiczy rozpad mogą sugerować zajęcie nowotworowe, niezależnie od ich wielkości.

TK pozwala na ocenę rozprzestrzeniania się choroby wzdłuż naczyń chłonnych, obecności skupisk węzłów chłonnych, co może świadczyć o bardziej zaawansowanej chorobie, oceny odpowiedzi na leczenie – w przypadkach monitorowania progresji lub regresji zmian po terapii. TK pozwala również na ocenę możliwego naciekania narządów sąsiednich, w tym pęcherza moczowego, odbytnicy oraz mięśni dna miednicy.

Może być również stosowana w wykrywaniu przerzutów do kości, choć w tym zakresie wyższą czułość wykazują scyntygrafia kości oraz PSMA PET/CT; zmian w tkankach miękkich,

takich jak powiększenie pęcherzyków nasiennych lub naciek tkanek tłuszczowych miednicy. Wykrywanie przerzutów odległych: tomografia komputerowa jest szeroko stosowana w wykrywaniu przerzutów odległych w zaawansowanym raku prostaty.

#### **1.2.2.2 Ograniczenia tomografii komputerowej**

Mimo szerokiego zastosowania, TK ma kilka istotnych ograniczeń w diagnostyce raka prostaty, szczególnie w kontekście oceny wczesnych stadiów choroby.

- Niska czułość w wykrywaniu wczesnych zmian nowotworowych. Tomografia komputerowa wykazuje ograniczoną zdolność do identyfikacji zmian nowotworowych w obrębie stercza oraz wykrywania mikroskopowych przerzutów. Ze względu na niższą rozdzielczość kontrastową w porównaniu do MRI, TK nie pozwala na precyzyjne różnicowanie między zdrową a zmienioną nowotworowo tkanką stercza, co ogranicza jej zastosowanie w diagnostyce wczesnych postaci choroby.

- Ograniczenia w ocenie węzłów chłonnych. Podstawowym kryterium diagnostycznym przerzutów w TK jest wielkość węzłów chłonnych, co znacząco ogranicza skuteczność tej metody. Obecność mikroskopowych przerzutów w węzłach chłonnych o prawidłowej wielkości może prowadzić do wyników fałszywie negatywnych, natomiast powiększenie węzłów chłonnych może wynikać z procesów zapalnych, co zwiększa ryzyko wyników fałszywie dodatnich [14].

#### **1.2.2.3 Wpływ tomografii komputerowej na decyzje terapeutyczne**

Tomografia komputerowa, mimo ograniczonej przydatności w ocenie miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego, nadal odgrywa istotną rolę w planowaniu leczenia, zwłaszcza w przypadku zaawansowanej choroby. Jej głównym zastosowaniem w tym kontekście jest ocena obecności przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych, co może wpływać na kwalifikację pacjenta do leczenia radykalnego lub paliatywnego. U pacjentów, u których TK wykazuje podejrzenie zaawansowanej choroby z przerzutami do narządów odległych, często rezygnuje się z leczenia radykalnego (prostatektomii lub radioterapii), koncentrując się na leczeniu systemowym (np. hormonalnym lub chemioterapii). Z kolei brak widocznych przerzutów w badaniu może być podstawą do zakwalifikowania chorego do radykalnej prostatektomii lub radioterapii z intencją wyleczenia.

Należy jednak zaznaczyć, że z uwagi na ograniczoną czułość tomografii komputerowej – zwłaszcza w wykrywaniu mikroskopowych przerzutów do węzłów chłonnych i kości – decyzje terapeutyczne podejmowane wyłącznie na jej podstawie mogą prowadzić do błędnej oceny stopnia zaawansowania choroby. Właśnie dlatego coraz częściej zaleca się stosowanie bardziej czułych technik, takich jak PSMA PET/CT, które pozwalają na dokładniejsze określenie zasięgu choroby i optymalizację strategii leczenia.

### **1.2.3 Scyntygrafia kości**

Scyntygrafia kości od wielu lat jest jedną z podstawowych metod obrazowania stosowanych w diagnostyce przerzutów raka prostaty do układu kostnego. Rak gruczołu krokowego wykazuje predylekcję do tworzenia przerzutów osteoblastycznych, co sprawia, że układ kostny stanowi jedno z najczęstszych miejsc ich występowania. Przerzuty kostne obserwuje się u znacznego odsetka pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, przy czym niektóre źródła wskazują, że mogą one występować nawet u 85% chorych [15]. Scyntygrafia kości polega na dożylnym podaniu radioizotopu, najczęściej  $^{99m}\text{Tc}$ -metylenodifosfonianu ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP), który wykazuje powinowactwo do hydroksyapatytu w kościach, szczególnie w obszarach o zwiększonej aktywności osteoblastycznej. Po okresie umożliwiającym wbudowanie radiofarmaceutyku w tkankę kostną pacjent jest skanowany przy użyciu gammakamery, co pozwala na rejestrację wychwytu znacznika. Zwiększony wychwyt radioizotopu jest związany ze wzmożonym metabolizmem kostnym i może wskazywać na obecność przerzutów. Obrazowanie całego ciała umożliwia ocenę układu kostnego pod kątem występowania zmian o charakterze wieloogniskowym.

#### **1.2.3.1 Znaczenie kliniczne i zastosowanie**

Scyntygrafia kości jest podstawową metodą wykorzystywaną w detekcji przerzutów osteoblastycznych, charakterystycznych dla raka prostaty. Najczęściej lokalizują się one w kręgosłupie, kościach miednicy, kościach udowych oraz żebrach. Metoda ta pozwala na wykrycie rozległych przerzutów oraz zmian o wysokiej aktywności metabolicznej. Typowy obraz przerzutów raka prostaty w scyntygrafii to mnogie obszary zwiększonego wychwytu radioznacznika w charakterystycznych lokalizacjach.

### **1.2.3.2 Ograniczenia scyntygrafii**

Pomimo szerokiego zastosowania, scyntygrafia kości posiada istotne ograniczenia diagnostyczne. Jej czułość i swoistość w porównaniu są istotnie niższe w porównaniu do bardziej zaawansowanych technik obrazowania, takich jak PSMA PET/CT. Ogniska zwiększonego wychwytu radioznacznika mogą być obecne nie tylko w przypadku przerzutów nowotworowych, ale również w chorobach zwyrodnieniowych, pourazowych czy zapalnych, co zwiększa ryzyko wyników fałszywie dodatnich. Z kolei małe ogniska przerzutowe o niskiej aktywności metabolicznej mogą pozostać niewykryte, co obniża czułość metody. Scyntygrafia nie pozwala również na dokładną ocenę anatomiczną ognisk, co może utrudniać lokalizację zmian oraz planowanie leczenia.

### **1.2.3.3 Wpływ na decyzje terapeutyczne**

Wyniki scyntygrafii kości mogą mieć wpływ na kwalifikację pacjenta do leczenia radykalnego. Obecność licznych ognisk przerzutowych w badaniu może stanowić podstawę do rezygnacji z leczenia operacyjnego lub radioterapii z intencją radykalną i skierowania chorego na leczenie systemowe. Z drugiej strony, brak uchwytnych zmian przerzutowych w scyntygrafii może być przesłanką do wdrożenia leczenia miejscowego. Należy jednak zaznaczyć, że ograniczona czułość tej metody, szczególnie w wykrywaniu małych lub wczesnych przerzutów, może prowadzić do błędnej oceny zaawansowania choroby. Dlatego coraz częściej scyntygrafia jest zastępowana przez bardziej czułe techniki, takie jak PSMA PET/CT, które oferują wyższą dokładność diagnostyczną i pozwalają na lepsze dostosowanie strategii terapeutycznej.

## **2. PET/CT**

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) w połączeniu z tomografią komputerową (PET/CT) jest zaawansowaną metodą obrazowania molekularnego, która umożliwia ocenę aktywności biologicznej tkanek poprzez wykrywanie emisji pozytonów z radioznaczników wiążących się specyficznie z komórkami nowotworowymi. Technika ta znajduje szerokie zastosowanie w onkologii, w tym również w diagnostyce i monitorowaniu raka gruczołu krokowego. W badaniach PET wykorzystuje się różne radiofarmaceutyki, które wiążą się

z określonymi strukturami komórkowymi lub szlakami metabolicznymi. W diagnostyce raka prostaty szczególne znaczenie mają: znaczniki cholinowe (11C-cholina, 18F-cholina), 18F-FDG oraz znaczniki skierowane przeciwko antygenowi błonowemu prostaty (PSMA), takie jak 68Ga-PSMA i 18F-PSMA. Dobór znacznika zależy od celu badania – np. wykrycia ogniska pierwotnego, przerzutów czy oceny odpowiedzi na leczenie. W kolejnych podrozdziałach omówiono najczęściej stosowane znaczniki PET/CT wykorzystywane w diagnostyce raka gruczołu krokowego.

### **2.1 PET/CT z wykorzystaniem znaczników cholinowych i FDG**

Przed wprowadzeniem znaczników PSMA, w diagnostyce raka gruczołu krokowego stosowano inne radiofarmaceutyki, takie jak 11C-cholina, 18F-cholina oraz 18F-FDG. Znaczniki te wiązały się głównie z aktywnością metaboliczną komórek nowotworowych i były wykorzystywane zwłaszcza u pacjentów z biochemiczną wznową choroby po leczeniu radykalnym. Znaczniki cholinowe (11C-cholina, 18F-cholina) wykorzystują zwiększone zapotrzebowanie komórek nowotworowych na fosfolipidy błonowe, co wiąże się ze wzrostem poboru choliny. Choć wykazują one większą skuteczność niż konwencjonalne metody obrazowania, ich czułość w wykrywaniu zmian przy niskim poziomie PSA (<1 ng/ml) pozostaje ograniczona [16]. Dodatkowo znacznik 11C-cholina ma bardzo krótki czas półtrwania (~20 minut), co ogranicza jego zastosowanie do ośrodków z własnym cyklotronem. 18F-FDG (fluorodeoksyglukoza) jest powszechnie stosowanym znacznikiem w onkologii, jednak jego zastosowanie w raku prostaty jest ograniczone ze względu na niski metabolizm glukozy typowy dla dobrze zróżnicowanych nowotworów tego typu [17]. FDG-PET/CT może być przydatny jedynie w bardzo zaawansowanych przypadkach lub w nowotworach o nietypowej, agresywnej biologii. Ze względu na ograniczenia skuteczności i specyficzności tych znaczników, ich rola została w dużej mierze wyparta przez PET z wykorzystaniem ligandów PSMA, który obecnie uznawany jest za złoty standard w obrazowaniu raka gruczołu krokowego.

### **2.2 PET/CT z wykorzystaniem znaczników PSMA**

Pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem ligandów wiążących się z antygenem błonowym prostaty (PSMA – prostate-specific membrane antigen) zrewolucjonizowała diagnostykę raka gruczołu krokowego, oferując możliwości niedostępne wcześniej dla tradycyjnych metod obrazowania. PSMA jest glikoproteiną błonową klasy II, której ekspresja

w komórkach raka prostaty jest wielokrotnie wyższa niż w zdrowej tkance stercza – według różnych źródeł nawet ponad 1000-krotnie [18]. Co istotne, ekspresja PSMA utrzymuje się zarówno w ognisku pierwotnym, jak i w przerzutach, co czyni ten antygen idealnym celem dla celowanego obrazowania i terapii.

W diagnostyce najczęściej wykorzystywane są znaczniki radioizotopowe:

- $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 – najczęstsze stosowany znacznik o krótkim czasie półtrwania i dużej dostępności klinicznej;
- $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 – fluorowany znacznik o dłuższym czasie półtrwania i niższym wydalaniu nerkowym, co ułatwia ocenę zmian w obrębie miednicy;
- $^{177}\text{Lu}$ -PSMA – radioizotop wykorzystywany głównie w terapii celowanej (radioligand therapy, RLT) u pacjentów z rozsianą, oporną na kastrację postacią raka prostaty.

### **2.2.1 Zalety PSMA-PET/CT**

Zaletą obrazowania z użyciem PSMA jest jego bardzo wysoka czułość i swoistość.

W badaniach klinicznych PSMA PET/CT osiąga czułość rzędu 85–95% oraz swoistość 90–98%, przewyższając znacząco klasyczne metody diagnostyczne takie jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy scyntygrafia kości [19]. Jedną z kluczowych zalet PSMA PET/CT jest możliwość wykrycia ognisk nowotworowych nawet przy bardzo niskim stężeniu PSA, np.  $<0,2$  ng/ml [20]. Jest to szczególnie istotne w przypadku biochemicznej wznowy choroby, kiedy inne metody obrazowania często zawodzą. Skuteczność PSMA PET wzrasta proporcjonalnie do poziomu PSA, lecz nawet przy niskich wartościach marker ten umożliwia wykrycie ognisk, które wcześniej pozostawały poza zasięgiem diagnostyki obrazowej.

Badanie pozwala również na precyzyjne określenie stopnia zaawansowania choroby (staging), w tym:

- ocenę miejscowego naciekania (cecha T),
- obecności przerzutów do węzłów chłonnych (cecha N),
- przerzutów odległych, głównie do kości, płuc i wątroby (cecha M) [21].

PSMA PET/CT odgrywa również kluczową rolę w planowaniu leczenia – m.in. do kwalifikacji pacjentów do prostatektomii radykalnej, określenia zakresu radioterapii oraz oceny skuteczności leczenia hormonalnego, chemioterapii lub terapii celowanej z użyciem  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA [22].

### 2.2.2 Ograniczenia PSMA-PET/CT

Mimo tak wielu zalet, technika ta nie jest pozbawiona ograniczeń. Przede wszystkim, jej dostępność wciąż jest zróżnicowana regionalnie, szczególnie w krajach o ograniczonej infrastrukturze medycyny nuklearnej.

Do ograniczeń należą:

- brak dostępu do cyklotronu i produkcji znaczników (np.  $^{68}\text{Ga}$  lub  $^{18}\text{F}$ ),
- wysoki koszt sprzętu, znaczników i personelu,
- ograniczona liczba ośrodków wykonujących badanie w rutynowej praktyce.

Analiza kosztów, przeprowadzona przez Holzgreve i wsp., wykazała, że PSMA PET/CT wiąże się z wyższymi kosztami początkowymi, ale może być ekonomicznie uzasadniona, jeśli weźmiemy pod uwagę lepszą trafność diagnozy i mniejsze ryzyko nieadekwatnego leczenia [23].

Kolejnym problemem pozostaje zmienność między ośrodkami. Różnice w protokołach akwizycji, czasie obrazowania po podaniu znacznika, interpretacji wyników oraz stosowanych metod analizy danych (np. wartości SUVmax) mogą wpływać na odmienną ocenę tego samego przypadku w różnych centrach [24]. PSMA PET/CT, mimo bardzo wysokiej skuteczności, nie jest wolna od wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych:

- Fałszywie dodatnie: podwyższony wychwyt znacznika może wystąpić w łagodnych stanach zapalnych (prostatitis), łagodnym przerzucie gruczołu krokowego, a także w innych typach nowotworów, np. rak nerki, rak wątroby.
- Fałszywie ujemne: około 5% guzów pierwotnych i nawet 15% ognisk przerzutowych może nie wykazywać ekspresji PSMA, co może prowadzić do przeoczenia zmian [25].

Wprowadzenie PSMA PET/CT do diagnostyki nowotworów złośliwych wywołało również tzw. Efekt Will Rogersa, czyli przesunięcie części pacjentów z mniej zaawansowanych kategorii TNM do bardziej zaawansowanych, ze względu na większą dokładność nowej metody. Choć zwiększa to precyzję klasyfikacji, nie zawsze przekłada się na realną poprawę rokowania, a może skutkować intensyfikacją leczenia, która niekoniecznie przynosi korzyści kliniczne [26].



### **2.3 PET z wykorzystaniem choliny**

PET z wykorzystaniem znakowanej choliny, głównie <sup>11</sup>C-choliny oraz <sup>18</sup>F-choliny, był jedną z pierwszych metod pozytonowej tomografii emisyjnej stosowanych w diagnostyce raka gruczołu krokowego [27]. Cholina bierze udział w syntezie błon komórkowych, a jej zwiększone zużycie obserwuje się w nowotworach o wysokiej aktywności proliferacyjnej, takich jak rak prostaty. W związku z tym, znaczniki cholinowe zostały wykorzystane do detekcji nowotworów, zwłaszcza w przypadkach nawrotu choroby po leczeniu pierwotnym.

<sup>11</sup>C-cholina charakteryzuje się bardzo krótkim okresem półtrwania (ok. 20 minut), co ogranicza jej zastosowanie do ośrodków posiadających własny cyklotron. Z kolei <sup>18</sup>F-cholina, dzięki dłuższemu czasowi półtrwania (ok. 110 minut), może być dystrybuowana do placówek bez własnej produkcji radiofarmaceutyków, co przyczyniło się do jej szerszego zastosowania klinicznego.

#### **2.3.1 Zastosowanie kliniczne**

PET z choliną znalazł szczególne zastosowanie u pacjentów z biochemiczną wznową choroby (ang. Biochemical recurrence, BCR), czyli wzrostem poziomu PSA po leczeniu radykalnym (prostatektomii lub radioterapii), gdy inne metody obrazowania nie wykazują obecności ognisk choroby. Badania wykazały, że skuteczność detekcji zmian wzrasta wraz z poziomem PSA, a czułość PET-cholina staje się istotna przy wartościach PSA powyżej 1–2 ng/ml [28]. W niektórych publikacjach sugeruje się także, że dodatni wynik PET z choliną może wpływać na decyzję o wdrożeniu leczenia miejscowego – np. radioterapii salvage – zamiast leczenia systemowego [29].

#### **2.3.2 Ograniczenia**

Pomimo historycznego znaczenia, PET z choliną ma istotne ograniczenia. Przede wszystkim, jego czułość w wykrywaniu niskich stężeń PSA jest ograniczona, co zmniejsza jego użyteczność w bardzo wczesnych stadiach wznowy. W porównaniu do PET z PSMA, skuteczność detekcji ognisk nowotworowych – zwłaszcza drobnych przerzutów do węzłów chłonnych czy kości – jest niższa. Ponadto, cholina może być wychwytywana także w stanach zapalnych oraz zmianach łagodnych, co może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich

### **2.3.3 Znaczenie w praktyce klinicznej**

Pomimo rosnącej dominacji PSMA-PET, PET z choliną nadal bywa wykorzystywany w niektórych sytuacjach klinicznych. W krajach, gdzie dostęp do znakowanych ligandów PSMA jest ograniczony, PET z choliną może pełnić funkcję alternatywnego badania obrazowego, szczególnie w przypadku pacjentów z biochemiczną wznową choroby. Czasem również stosuje się tę metodę w celu monitorowania progresji choroby lub oceny odpowiedzi na leczenie hormonalne. Warto podkreślić, że zarówno  $^{11}\text{C}$ -cholina, jak i  $^{18}\text{F}$ -cholina posiadają rejestrację do użytku klinicznego w niektórych krajach europejskich i amerykańskich, co ułatwia ich zastosowanie w warunkach rutynowej praktyki onkologicznej.

### **2.4 Porównanie PET PSMA vs PET z choliną**

Zastosowanie znakowanych radioizotopów choliny (zarówno  $^{11}\text{C}$ -choliny, jak i  $^{18}\text{F}$ -fluorocholiny) w pozytonowej tomografii emisyjnej stanowiło przez długi czas standard w obrazowaniu nawrotu raka prostaty, szczególnie w przypadku biochemicznej wznowy. Jednak w ostatnich latach technologia PSMA PET/CT zrewolucjonizowała diagnostykę tej choroby, stopniowo wypierając cholinę z codziennej praktyki klinicznej. Jedną z najistotniejszych różnic między tymi dwoma metodami jest czułość obrazowania przy niskich wartościach PSA. Cholina PET wykazuje znacząco ograniczoną skuteczność, szczególnie gdy poziom PSA spada poniżej 1,0 ng/ml. Badania wykazały, że czułość choliny PET w wykrywaniu nawrotu choroby przy PSA < 1,0 ng/ml wynosi zaledwie około 20–40%, natomiast PSMA PET/CT potrafi wykrywać ogniska nowotworu już przy wartościach PSA rzędu 0,2–0,5 ng/ml, a nawet niższych [30]. To kluczowa przewaga, zwłaszcza u pacjentów we wczesnym etapie wznowy, kiedy decyzje terapeutyczne mają największe znaczenie prognostyczne.

Kolejnym aspektem, w którym PSMA PET przewyższa cholinę, jest precyzja lokalizacji zmian [31]. Cholina PET cechuje się relatywnie niskim stosunkiem sygnału do tła i wyższym wychwytem pozanowotworowym, co może utrudniać interpretację obrazów – szczególnie w obrębie miednicy, gdzie często występuje fizjologiczne pobranie znacznika przez pęcherz moczowy. Z kolei PSMA PET zapewnia lepszy kontrast obrazowy i dokładniejsze odwzorowanie przerzutów – zarówno do węzłów chłonnych, jak i do kości, tkanek miękkich oraz narządów trzewnych. Wykazano również, że PSMA PET/CT prowadzi częściej do zmiany klasyfikacji zaawansowania nowotworu (upstaging), co wpływa na modyfikację strategii terapeutycznej –

np. poszerzenie pola napromieniania, rezygnację z leczenia radykalnego lub wdrożenie leczenia systemowego. W przypadku choliny PET takie zmiany decyzji klinicznych są znacznie rzadsze i dotyczą głównie pacjentów z wysokimi poziomami PSA i zaawansowaną chorobą. Nie bez znaczenia pozostaje również aspekt kosztów i dostępności. Chociaż badania cholinowe były przez długi czas szerzej dostępne, PSMA PET zyskuje obecnie na popularności i staje się coraz powszechniej stosowaną metodą – również dzięki stale rosnącej liczbie badań potwierdzających jej wyższość diagnostyczną. Co więcej, niektóre analizy ekonomiczne wskazują, że PSMA PET – mimo wyższych kosztów jednostkowych – może być efektywniejsza kosztowo w kontekście dokładniejszego planowania terapii i unikania zbędnych procedur. Podsumowując, dostępne dane jednoznacznie wskazują na przewagę PSMA PET/CT nad choliną PET/CT w niemal wszystkich kluczowych aspektach diagnostyki raka gruczołu krokowego – szczególnie u pacjentów z biochemiczną wznową, niskim poziomem PSA oraz podejrzeniem przerzutów do węzłów chłonnych i kości. Obrazowanie z wykorzystaniem PSMA staje się obecnie złotym standardem w tej grupie chorych i znajduje coraz szersze zastosowanie także w diagnostyce pierwotnej oraz w planowaniu terapii.

### **3. Założenia i cele pracy**

#### **Cele pracy**

1. Porównanie skuteczności PSMA PET/CT i konwencjonalnych metod obrazowania w ocenie lokalnego zaawansowania nowotworu (cecha T), obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) oraz obecności przerzutów odległych (cecha M).
2. Ocena zgodności wyników PSMA PET/CT z wynikami badania histopatologicznego u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii.
3. Analiza zależności pomiędzy poziomem PSA a intensywnością wychwytu znacznika PSMA, wyrażoną wskaźnikiem SUVmax.

#### **Założenia pracy**

1. PSMA PET/CT cechuje się wyższą czułością i swoistością w porównaniu do tradycyjnych metod obrazowania w diagnostyce raka gruczołu krokowego.
2. Wartość diagnostyczna PSMA PET/CT koreluje z poziomem PSA, co może mieć wpływ na decyzje terapeutyczne.
3. Weryfikacja wyników PSMA PET/CT na podstawie badania histopatologicznego pozwoli ocenić jego przydatność w planowaniu leczenia chirurgicznego i wstępnej ocenie zaawansowania nowotworu.

## **4. Materiał i metody**

### **4.1 Charakterystyka badanej grupy**

Badanie miało charakter prospektywny i zostało przeprowadzone w jednym ośrodku. Celem analizy była ocena wartości diagnostycznej PSMA PET/CT w porównaniu z konwencjonalnymi metodami obrazowania (MRI, TK, scyntygrafia kości) w ocenie stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Dane pacjentów były gromadzone przez trzy lata, począwszy od 28 lipca 2021 roku, a ostatni pacjent został włączony do analizy 25 listopada 2024 roku. Pacjenci byli diagnozowani i leczeni w Wielospecjalistycznym Szpitalu w Gorzowie Wielkopolskim, a badania Ga-68 PSMA PET/CT wykonywano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej tej placówki. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, a projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej. Zgoda została wydana przez Komisję Bioetyczną przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Zielonej Górze, uchwałą Nr 06/142/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku.

### **4.2 Kryteria włączenia i wyłączenia**

Do badania zakwalifikowano 215 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie rakiem gruczołu krokowego, u których wykonano kompleksową diagnostykę obrazową obejmującą badanie PSMA PET/CT.

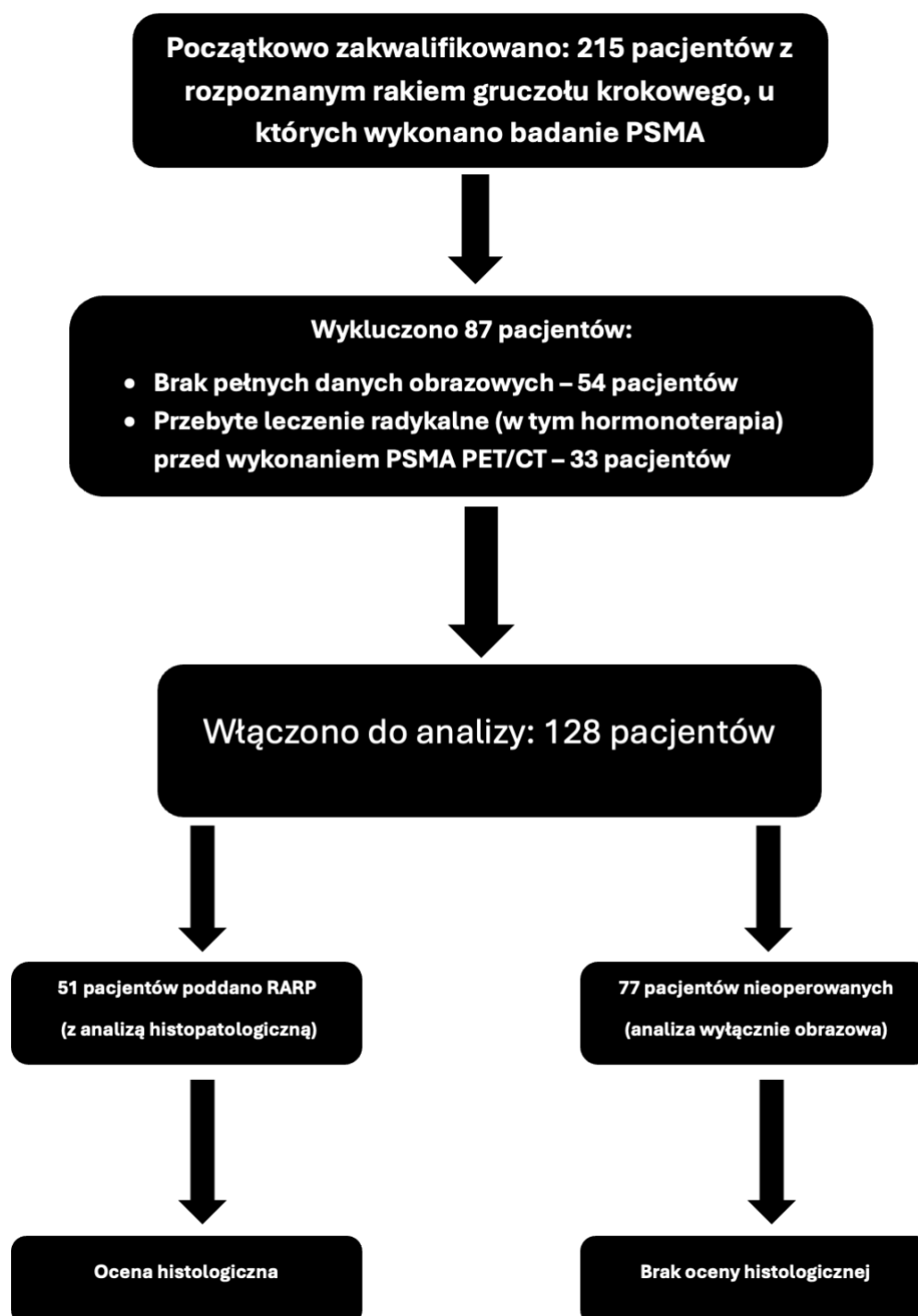
Kryteria włączenia:

- Rozpoznany rak gruczołu krokowego, potwierdzony na podstawie biopsji gruboigłowej lub innych badań diagnostycznych.
- Dostępność pełnych danych obrazowych, obejmujących MRI, TK, scyntyografię kości i PSMA PET/CT.
- Brak wcześniejszego leczenia onkologicznego, w tym terapii hormonalnej, radioterapii oraz leczenia chirurgicznego.
- Możliwość wykonania wszystkich wymaganych badań diagnostycznych.

Kryteria wyłączenia:

- Niekompletne dane diagnostyczne
- Przebyte leczenie hormonalne

Spośród 215 pacjentów początkowo zakwalifikowanych do badania, wykluczono 87 (54 z powodu niekompletnych danych, 33 z powodu przebytego leczenia przeciwnowotworowego), co dało finalnie grupę 128 pacjentów objętych analizą. Wśród nich 51 pacjentów zostało poddanych RARP, co umożliwiło porównanie wyników badań obrazowych z ostatecznym wynikiem histopatologicznym.



*Rycina 1. Schemat kwalifikacji i analizy pacjentów*

### **4.3 Badania obrazowe**

Wszyscy pacjenci przed zabiegiem operacyjnym zostali poddani następującym badaniom diagnostycznym:

- Multiparametryczny rezonans magnetyczny miednicy, ze uwzględnieniem gruczołu krokowego – przeprowadzony w celu oceny miejscowego zaawansowania nowotworu, zgodnie z klasyfikacją PI-RADS.
- Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy – wykonana w celu wykrycia powiększonych węzłów chłonnych (m.in. biodrowych zewnętrznych i wewnętrznych, zaślonowych, zaotrzewnowych) oraz obecności ewentualnych przerzutów do narządów odległych.
- Scyntygrafia kości – przeprowadzona w celu wykrycia przerzutów osteoblastycznych, szczególnie w lokalizacjach typowych dla raka gruczołu krokowego (kręgosłup, miednica, żebra, kości udowe).

Badanie PSMA PET/CT – umożliwiające ocenę miejscowego wychwytu znacznika w ognisku pierwotnym, węzłach chłonnych regionalnych oraz obecność przerzutów odległych, głównie w kościach, wątrobie i płucach.

### **4.4 Analiza danych**

- Porównano skuteczność PSMA PET/CT oraz konwencjonalnych metod obrazowania w ocenie cech T (miejscowe zaawansowanie nowotworu), N (zajęcie węzłów chłonnych) oraz M (przerzuty odległe).
- U pacjentów poddanych prostatektomii w asyście robota chirurgicznego (n=51) wyniki badań obrazowych zestawiono z danymi histopatologicznymi, określając zgodność poszczególnych metod diagnostycznych.
- Przeprowadzono analizę statystyczną, obejmującą testy korelacyjne (Spearmana), analizę czułości i swoistości metod, test McNemara oraz regresję logistyczną.

### **4.5 Analiza statystyczna**

Analizę statystyczną przeprowadzono w celu oceny skuteczności PSMA PET/CT w porównaniu z konwencjonalnymi metodami obrazowania (MRI, TK, scyntygrafia kości) w diagnostyce raka gruczołu krokowego. Do analizy danych zastosowano:

- Test korelacji Spearmana – ocena zależności pomiędzy poziomem PSA a wartością SUVmax.

- Test McNemara – porównanie zgodności wyników PSMA PET/CT i metod konwencjonalnych w ocenie cech T, N i M.

- Wskaźnik Kappa Cohena – ocena zgodności PSMA PET/CT z metodami konwencjonalnymi oraz z wynikiem histopatologicznym w grupie pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej.

Za istotność statystyczną przyjęto poziom  $p < 0,05$ . Wszystkie wartości procentowe zostały zaokrąglone do liczb całkowitych.

#### 4.6 Charakterystyka pacjentów

Analizie poddano 128 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania. Charakterystykę przedstawiono w Tabeli 1

*Tabela 1. Charakterystyka pacjentów*

| Dane kliniczne                              | Wartość |
|---------------------------------------------|---------|
| Średni wiek (lata)                          | 67,2    |
| Mediana wieku (lata)                        | 68      |
| Zakres wieku (lata)                         | 45-82   |
| Średni poziom PSA (ng/ml)                   | 15,27   |
| Mediana PSA (ng/ml)                         | 12      |
| Zakres PSA (ng/ml)                          | 1,85-55 |
| Grypa ryzyka: low-risk (pacjentów)          | 17      |
| Grypa ryzyka: intermediate-risk (pacjentów) | 42      |
| Grypa ryzyka: high-risk (pacjentów)         | 69      |
| ISUP I (pacjentów)                          | 32      |
| ISUP II (pacjentów)                         | 31      |
| ISUP III (pacjentów)                        | 22      |
| ISUP IV (pacjentów)                         | 24      |
| ISUP V (pacjentów)                          | 19      |



## **Rezultaty 5.1 Ocena stopnia zaawansowania raka stercza przy zastosowaniu PSMA PET/CT**

### **5.1.1 Porównanie oceny stopnia zaawansowania raka stercza cechy T w klasyfikacji TNM**

Analiza porównawcza cechy T w klasyfikacji TNM między metodami MRI a PET-PSMA wykazała istotne różnice. Specjaliści ocenili stopień zaawansowania choroby na podstawie wyników obrazowych obu metod. Test Chi-kwadrat wykazał znaczącą różnicę w klasyfikacji cechy T ( $p < 0,001$ ), wskazując na odmienne właściwości MRI i PET-PSMA w ocenie miejscowego zaawansowania nowotworu. Rycina 2 pokazuje rozkład liczby pacjentów w poszczególnych kategoriach cechy T dla tych metod.

W porównaniu do klasyfikacji uzyskanej w badaniu mpMRI, zastosowanie PSMA PET/CT skutkowało zmianą oceny miejscowego zaawansowania nowotworu u znacznej części pacjentów. U 31 pacjentów (24%) stwierdzono upstaging, czyli wyższą klasyfikację cechy T w PET/CT niż w MRI. Z kolei u 43 pacjentów (34%) PET-PSMA wykazało niższą kategorię T w porównaniu do MRI, co odpowiada przypadkom downstagingu. Zgodność oceny pomiędzy obiema metodami wystąpiła u 54 pacjentów, co stanowiło 42% analizowanej grupy.

Cecha T1c: W badaniu MRI sklasyfikowano cztery przypadki jako T1c (3%), podczas gdy w badaniu PET-PSMA tylko jeden przypadek (1%). Wynik ten może sugerować, że PET-PSMA jest bardziej precyzyjne w wykrywaniu nawet drobnych ognisk nowotworowych, które mogą nie być widoczne w badaniu MRI, co prowadzi do zmniejszenia liczby przypadków sklasyfikowanych jako T1c.

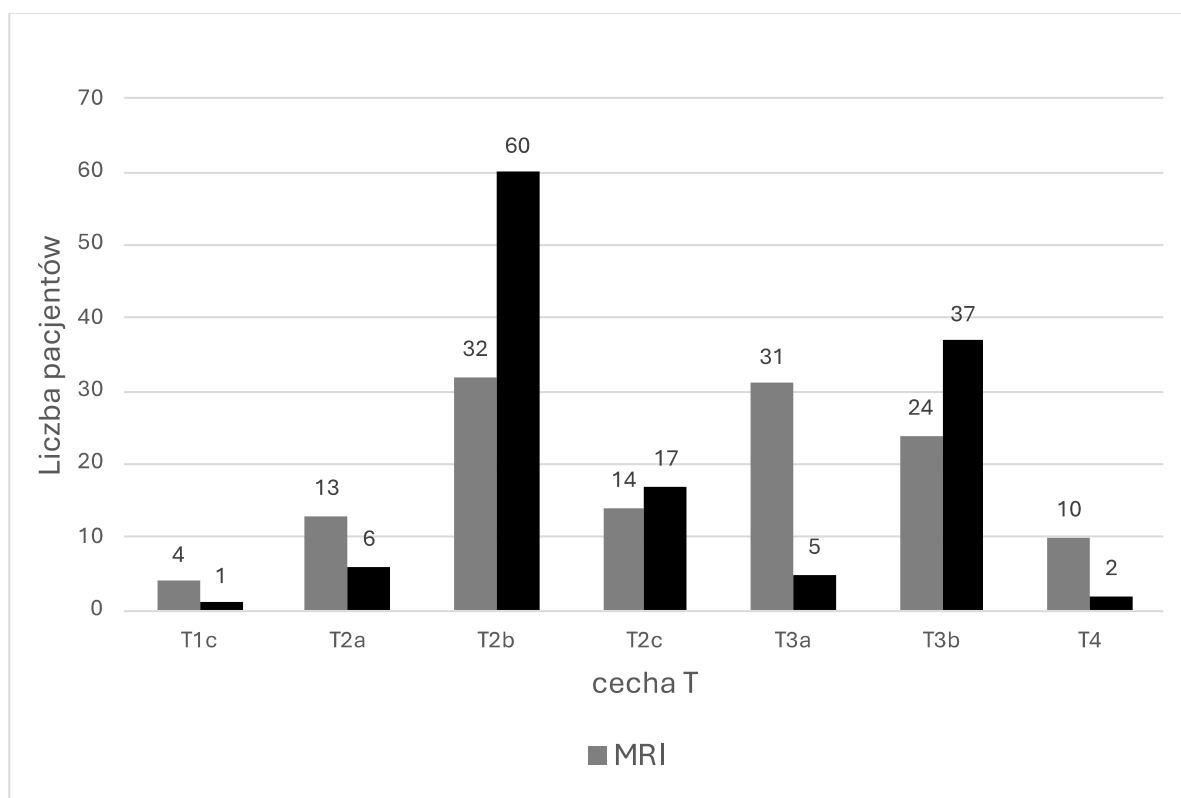
Cecha T2b: PET-PSMA zaklasyfikowało znacząco więcej przypadków jako T2b (60 przypadków, 47%) w porównaniu do MRI (32 przypadki, 25%). Sugeruje to, że PET-PSMA lepiej wykrywa zmiany obejmujące większy obszar jednego płata prostaty.

Cecha T3a: Większa liczba przypadków T3a w MRI (31 przypadki, 24%) w porównaniu do PET-PSMA (5 przypadków, 4%) wskazuje, że MRI może być bardziej czułe w wykrywaniu nacieku pozatorebkowego.

Cecha T3b i T4 (naciekanie narządów sąsiadujących): PET-PSMA częściej klasyfikowało przypadki jako T3b (37 w porównaniu do 24 w MRI), a rzadziej jako T4 (2 w porównaniu do 10 w MRI). Może to oznaczać, że PET-PSMA lepiej wykrywa naciekanie pęcherzyków nasiennych, natomiast MRI może być bardziej skuteczne w ocenie nacieków na inne struktury.

Podsumowując, wyniki te wykazują różnice w czułości obu metod w zależności od zakresu zaawansowania choroby:

- MRI może być bardziej skuteczne w wykrywaniu lokalnych zmian nowotworowych, takich jak EPE (T3a).
- PET-PSMA wydaje się bardziej precyzyjne w wykrywaniu zaawansowanych nacieków i zmian obejmujących struktury poza prostatą, takie jak pęcherzyki nasienne (T3b).



*Rycina 2. Cecha T w badaniach MRI oraz PSMA PET/CT*

*Tabela 2 przedstawia szczegółowy rozkład liczby pacjentów w poszczególnych kategoriach cechy T dla obu metod obrazowania.*

| Cecha T        | MRI, n | PSMA PET/CT, n |
|----------------|--------|----------------|
| T1c            | 4      | 1              |
| T2a            | 13     | 6              |
| T2b            | 32     | 60             |
| T2c            | 14     | 17             |
| T3a            | 31     | 5              |
| T3b            | 24     | 37             |
| T4             | 10     | 2              |
| Suma pacjentów | 128    | 128            |

#### **5.1.2 Ocena zgodności MRI i PET-PSMA z wynikiem histopatologicznym w ocenie cechy T**

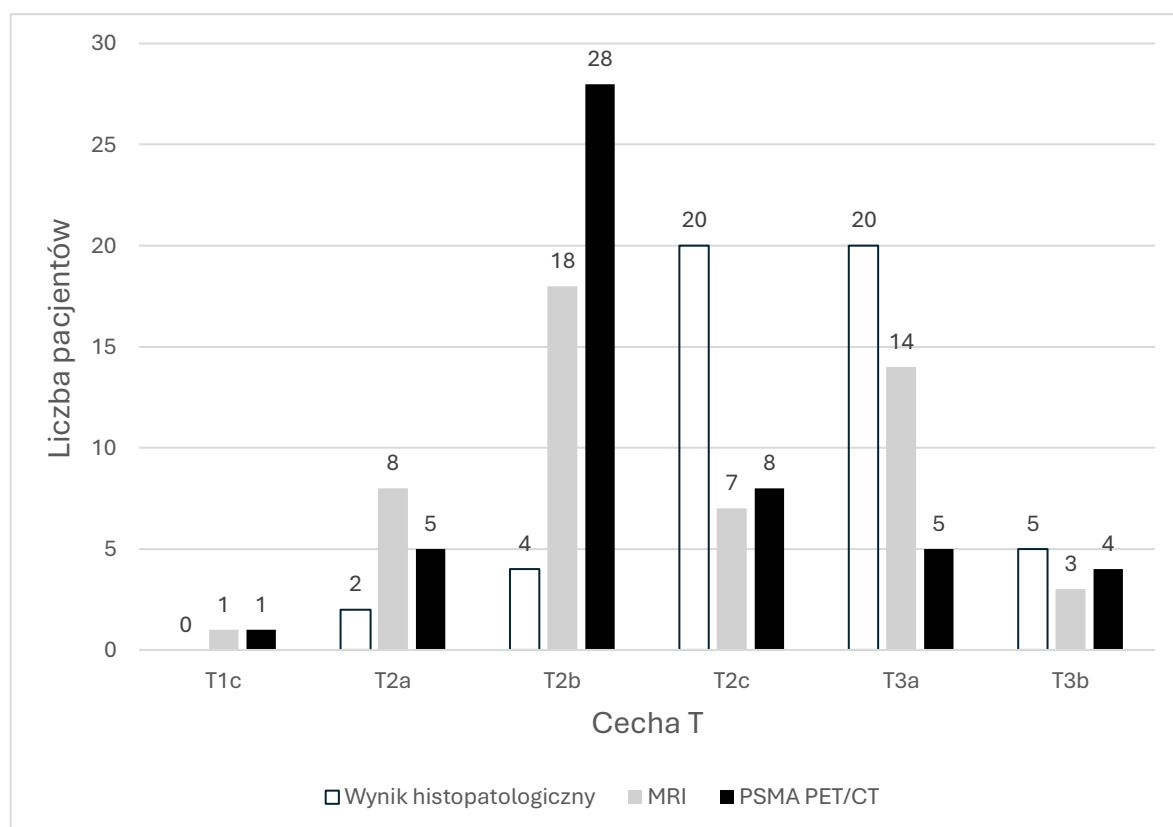
W analizie porównano klasyfikację cechy T w MRI i PSMA PET/CT z wynikami histopatologicznymi u 51 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii (RARP). Wyniki przedstawiono w rycinie 3.

Analiza tabeli pokazuje znaczące różnice w klasyfikacji cechy T między MRI, PET a histopatologią. MRI i PET często klasyfikują pacjentów inaczej niż wyniki histopatologiczne, szczególnie w kategorii T2b. MRI przypisało 18 pacjentów, PET 28, a histopatologia tylko 4, co może wskazywać na zawyżanie liczby przypadków przez metody obrazowe. Wyniki sugerują także upstaging i downstaging. PET częściej przypisywało pacjentów do T2b niż MRI, wskazując na tendencję do nadmiernej oceny zaawansowania nowotworu. Histopatologia częściej wykazywała bardziej zaawansowane stadia choroby (T3a i T3b), co sugeruje, że metody obrazowe mogą niedoszacowywać miejscowego zaawansowania.

Różnice w klasyfikacji widoczne są również w kategorii T3a. MRI wykryło 14 przypadków, PET 5, a histopatologia wskazała na 20. Może to sugerować, że MRI jest bliższe rzeczywistości wynikowi niż PET, jednak nadal zaniża liczbę przypadków w tej kategorii. PET wydaje się mieć mniejszą czułość w wykrywaniu naciekania poza torebkę prostaty.

Warto także zwrócić uwagę na niską zgodność wyników w kategoriach T1c i T2a.

W histopatologii niemal nie występują pacjenci w tych grupach, podczas gdy MRI i PET częściej klasyfikują ich do niższych kategorii T. Może to oznaczać, że metody obrazowe przypisują część pacjentów do mniej zaawansowanego stadium choroby, co może wpływać na wybór strategii leczenia. Podsumowując, MRI lepiej odzwierciedla kategorię T niż PET, jednak nadal wykazuje istotne różnice w porównaniu z wynikiem histopatologicznym. PET może zawyżać liczbę przypadków w kategorii T2b, jednocześnie niedoszacowując liczby przypadków w T3a. Obie metody obrazowe mogą prowadzić do niedoszacowania rzeczywistego zaawansowania nowotworu, co podkreśla kluczową rolę histopatologii jako standardu w ocenie miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego.



*Rycina 3. Rozkład cechy T wśród pacjentów poddanych RARP*

### 5.1.2.1 Zgodność oceny cechy T w MRI oraz PSMA PET/CT z wynikiem histopatologicznym

W niniejszej analizie porównano klasyfikację cechy T w badaniach MRI oraz PSMA PET/CT z wynikiem histopatologicznym u 51 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii. Wyniki przedstawiono w tabeli 3. MRI wykazało dokładną zgodność z wynikiem histopatologicznym u 17 pacjentów (33%), natomiast PSMA PET/CT – u 13 pacjentów (26%). W siedmiu przypadkach (14%) obie metody były zgodne z histopatologią.

U 28 pacjentów (55%) żadna z metod obrazowania nie wykazała pełnej zgodności z wynikiem histopatologicznym. W tej grupie u 18 pacjentów (64%) MRI i PET/CT dawały porównywalne wyniki, różniące się o jedną kategorię cechy T. MRI było bliższe wynikowi histopatologicznemu u 4 pacjentów (14%), natomiast PSMA PET/CT – u 6 pacjentów (21%).

Dane te wskazują, że MRI częściej odwzorowywało rzeczywisty wynik histopatologiczny niż PSMA PET/CT, zarówno w zakresie pełnej zgodności, jak i w przypadkach niejednoznacznych. W analizowanej grupie u 23 pacjentów (45%) przynajmniej jedna z metod wykazała zgodność z wynikiem histopatologicznym, a u pozostałych 28 pacjentów (55%) zaobserwowano rozbieżności w ocenie przynajmniej jednej z cech zaawansowania choroby.

*Tabela 3. Zgodność oceny cechy T w MRI oraz PSMA PET/CT z wynikiem histopatologicznym*

| Wynik histopatologiczny                                             | Metoda obrazowania |             |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|
|                                                                     | MRI                | PSMA PET/CT |
| Wynik obrazowania potwierdza wynik histopatologiczny                | 17                 | 13          |
| Obie metody potwierdzają rozpoznanie histopatologiczne              | 7                  | 7           |
| Pozostałe przypadki                                                 | 28                 | 28          |
| Porównywalna zgodność *                                             | 18                 | 18          |
| MRI wykazało większą zgodność z wynikiem histopatologicznym         | 4                  | -           |
| PSMA PET/CT wykazało większą zgodność z wynikiem histopatologicznym | -                  | 6           |

\* opis w tekście

#### 5.1.2.2 Różnice w ocenie miejscowego zaawansowania choroby względem wyniku histopatologicznego

W kolejnym etapie analizy porównano stopień zaawansowania miejscowego nowotworu określony na podstawie badań MRI oraz PSMA PET/CT z wynikiem histopatologicznym, identyfikując przypadki przeszacowania lub niedoszacowania stopnia zaawansowania cechy T. Wyniki przedstawiono w tabeli 4. Badanie MRI zawyżało ocenę miejscowego zaawansowania choroby w 5 przypadkach (10%), natomiast w 29 przypadkach (57%) stopień T został zaniżony względem wyniku histopatologicznego. W 17 przypadkach (33%) klasyfikacja cechy T w MRI była zgodna z wynikiem histopatologicznym. W przypadku PSMA PET/CT przeszacowanie stopnia zaawansowania wystąpiło u 4 pacjentów (8%), natomiast niedoszacowanie u 34 pacjentów (67%). Zgodność klasyfikacji z histopatologią odnotowano u 13 pacjentów (26%). Uzyskane dane wskazują, że obie metody obrazowe częściej prowadziły do zaniżenia stopnia miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego w porównaniu do wyniku histopatologicznego. MRI wykazało mniejszą liczbę przypadków niedoszacowania i większą zgodność z wynikiem histopatologicznym niż PSMA PET/CT. Wyniki te mogą mieć istotne znaczenie w kontekście doboru strategii terapeutycznej. Zaniżenie stopnia zaawansowania choroby może prowadzić do niewłaściwego zakwalifikowania pacjenta do leczenia zachowawczego, natomiast przeszacowanie może skutkować niepotrzebnie agresywnym leczeniem. Z tego względu dokładność oceny cechy T na etapie przedoperacyjnym pozostaje kluczowym elementem procesu decyzyjnego. Warto zaznaczyć, że przedstawiona analiza opiera się na stosunkowo niewielkiej grupie pacjentów (n=51), co stanowi ograniczenie interpretacyjne. W celu potwierdzenia obserwowanych trendów konieczne są dalsze badania na większych populacjach pacjentów.

*Tabela 4. Różnice w ocenie miejscowego zaawansowania choroby względem wyniku histopatologicznego*

| Metoda obrazowania | Przeszacowanie (upstaging) | Niedoszacowanie (downstaging) | Brak różnic   |
|--------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------|
| MRI                | 5 przypadków               | 29 przypadków                 | 17 przypadków |
| PSMA PET/CT        | 4 przypadki                | 34 przypadki                  | 13 przypadków |

### **5.1.2.3 Dokładność MRI i PSMA PET/CT w wykrywaniu T3a (EPE) i T3b**

W analizowanej grupie 51 pacjentów, u których wykonano radykalną prostatektomię, porównano skuteczność MRI oraz PSMA PET/CT w identyfikacji miejscowego zaawansowania choroby, ze szczególnym uwzględnieniem cechy T3a (naciekanie poza torebkę prostaty) oraz T3b (naciekanie pęcherzyków nasiennych).

Cecha T3a: W badaniu histopatologicznym naciekanie poza torebkę prostaty (T3a) potwierdzono u 20 pacjentów. Badanie MRI sklasyfikowało jako T3a 14 pacjentów, co odpowiada czułości na poziomie 70%. PSMA PET/CT rozpoznało T3a jedynie u 5 pacjentów, co wskazuje na niższą czułość tej metody w detekcji EPE (extraprostatic extension).

Cecha T3b: Naciekanie pęcherzyków nasiennych (T3b) zostało potwierdzone histopatologicznie u 5 pacjentów. W badaniu MRI sklasyfikowano jako T3b 3 pacjentów, natomiast w PSMA PET/CT – 4 pacjentów.

### **5.1.2.4 Czułość oraz swoistość metod**

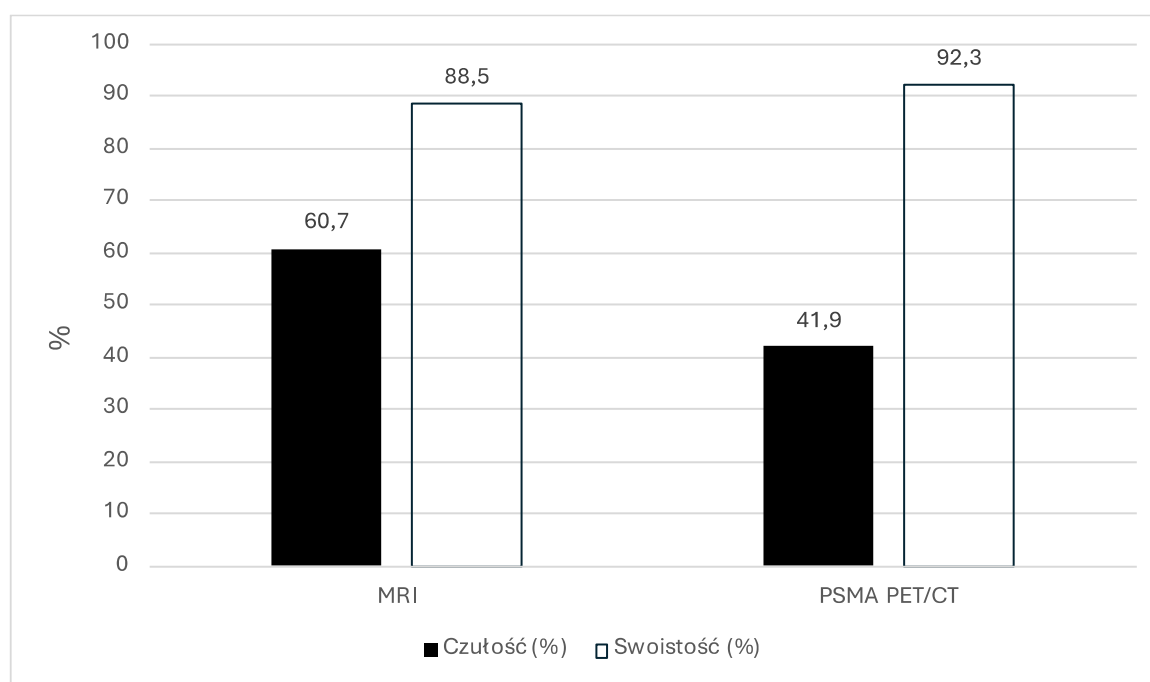
W analizowanej grupie 51 pacjentów wynik histopatologiczny potwierdził cechę T3a lub T3b u 25 osób, natomiast u 26 pacjentów rozpoznano nowotwór o niższym stopniu zaawansowania (T1c–T2c). Na podstawie wyników badań obrazowych MRI oraz PSMA PET/CT określono liczbę przypadków prawidłowo i błędnie sklasyfikowanych względem wyniku histopatologicznego. Dla badania MRI uzyskano następujące wyniki: 17 przypadków prawdziwie pozytywnych (TP), 11 fałszywie negatywnych (FN), 23 prawdziwie negatywne (TN) oraz 3 fałszywie pozytywne (FP). W przypadku PSMA PET/CT liczby te wyniosły odpowiednio: 13 TP, 18 FN, 24 TN i 2 FP. Wyniki przedstawiono w tabeli 5. Na tej podstawie obliczono czułość i swoistość obu metod (. Czułość MRI wyniosła 60,7%, a swoistość 88,5%. Dla PSMA PET/CT wartości te kształtowały się na poziomie 41,9% dla czułości oraz 92,3% dla swoistości. Wyniki przedstawiono w tabeli 6 oraz rycinie 4.

*Tabela 5. Liczba przypadków prawidłowo i błędnie sklasyfikowanych względem wyniku histopatologicznego*

| Metoda obrazowania | Prawdziwie pozytywne (TP) | Fałszywie negatywne (FN) | Prawdziwie negatywne (TN) | Fałszywie pozytywne (FP) |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| MRI                | 17                        | 11                       | 23                        | 3                        |
| PSMA PET/CT        | 13                        | 18                       | 24                        | 2                        |

*Tabela 6. Czulość oraz swoistość w badaniach MRI oraz PSMA PET/CT*

| Metoda      | Czułość       | Swoistość     |
|-------------|---------------|---------------|
| MRI         | 60,7% (17/28) | 88,5% (23/26) |
| PSMA PET/CT | 41,9% (13/31) | 92,3% (24/26) |



*Rycina 4. Czulość oraz swoistość w badaniach MRI oraz PSMA PET/CT*



## **5.2 Ocena przerzutów do węzłów chłonnych – PSMA PET/CT vs. obrazowanie konwencjonalne**

Ocena cechy N w klasyfikacji TNM, określająca obecność przerzutów do węzłów chłonnych, ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ wpływa zarówno na rokowanie, jak i wybór strategii leczenia u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W standardowej praktyce do oceny cechy N stosuje się tomografię komputerową (TK) oraz rezonans magnetyczny (MRI). Metody te opierają się głównie na analizie wielkości węzłów chłonnych, co znacząco ogranicza ich skuteczność w wykrywaniu zmian niewielkich rozmiarów lub bez powiększenia węzłów.

Badanie PSMA PET/CT, wykorzystujące znakowane radioizotopem cząsteczki wiążące się z antygenem błonowym specyficznym dla prostaty, umożliwia molekularną ocenę obecności przerzutów z większą precyzją niż metody konwencjonalne. Wprowadzenie tej techniki pozwala na wykrycie dodatkowych przerzutów (zmiana klasyfikacji w górę) lub wykluczenie podejrzanych zmian wskazanych przez MRI lub TK (zmiana klasyfikacji w dół).

W analizowanej grupie 128 pacjentów, podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych w badaniach MRI i TK stwierdzono u 29 pacjentów, co stanowi 22%. W badaniu PSMA PET/CT zmiany podejrzane wykryto u 33 pacjentów, czyli u 26% chorych. W 21 przypadkach, co odpowiada 16% całej grupy, obie metody – konwencjonalna i PET – były zgodne. PSMA PET/CT ujawniło przerzuty, które nie były widoczne w MRI i TK u 12 pacjentów, co stanowi 9%. Z kolei u 8 pacjentów (6%) zmiany podejrzane w obrazowaniu konwencjonalnym nie zostały potwierdzone w badaniu PET.

Dwóch pacjentów z podejrzeniem zajęcia węzłów chłonnych przeszło radykalną prostatektomię z limfadenektomią. W obu przypadkach wynik PET-PSMA był zgodny z analizą histopatologiczną – u jednego potwierdzono przerzut, u drugiego go wykluczono. Tabela 6 przedstawia zestawienie wyników obu metod.

*Tabela 6. Ocena przerzutów w PSMA PET/CT vs konwencjonalne metody obrazowania*

| Metoda obrazowania                                      | Liczba pacjentów z podejrzeniem przerzutów |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| MRI + TK                                                | 29                                         |
| PSMA PET/CT                                             | 33                                         |
| MRI potwierdziło przerzuty w grupie PET                 | 21                                         |
| PET wykryło dodatkowe przerzuty niewykryte w MRI        | 12                                         |
| MRI wykryło dodatkowe przerzuty niewykryte w PET        | 8                                          |
| Pacjenci poddani prostatektomii                         | 2                                          |
| Zgodność PET z histopatologią w operowanych przypadkach | 2                                          |

### **5.3 Ocena przerzutów odległych (cecha M) – porównanie PSMA PET/CT ze scyntyografią kości i MRI**

Ocena przerzutów odległych (cecha M) stanowi kluczowy element klasyfikacji zaawansowania raka gruczołu krokowego, ponieważ wpływa bezpośrednio na wybór strategii leczenia i prognozę pacjenta. W tradycyjnym postępowaniu diagnostycznym wykorzystuje się scyntyografię kości oraz tomografię komputerową, jednak skuteczność tych metod w wykrywaniu zmian przerzutowych, szczególnie o niewielkim rozmiarze, może być ograniczona. PET-PSMA, jako nowoczesna metoda obrazowania molekularnego, opiera się na wykrywaniu nadekspresji antygenu PSMA w komórkach nowotworowych, co umożliwia bardziej precyzyjną ocenę obecności przerzutów. Na rycinie 5 przedstawiono porównanie wyników pod kątem wykrywania przerzutów do kości.

W analizowanej grupie 128 pacjentów PET-PSMA wykazało obecność przerzutów u 23 osób, a u 105 pacjentów wynik był ujemny. W scyntygrafii kości wykazano przerzuty u 27 pacjentów, natomiast u kolejnych 24 stwierdzono zmiany o niejednoznacznym charakterze.

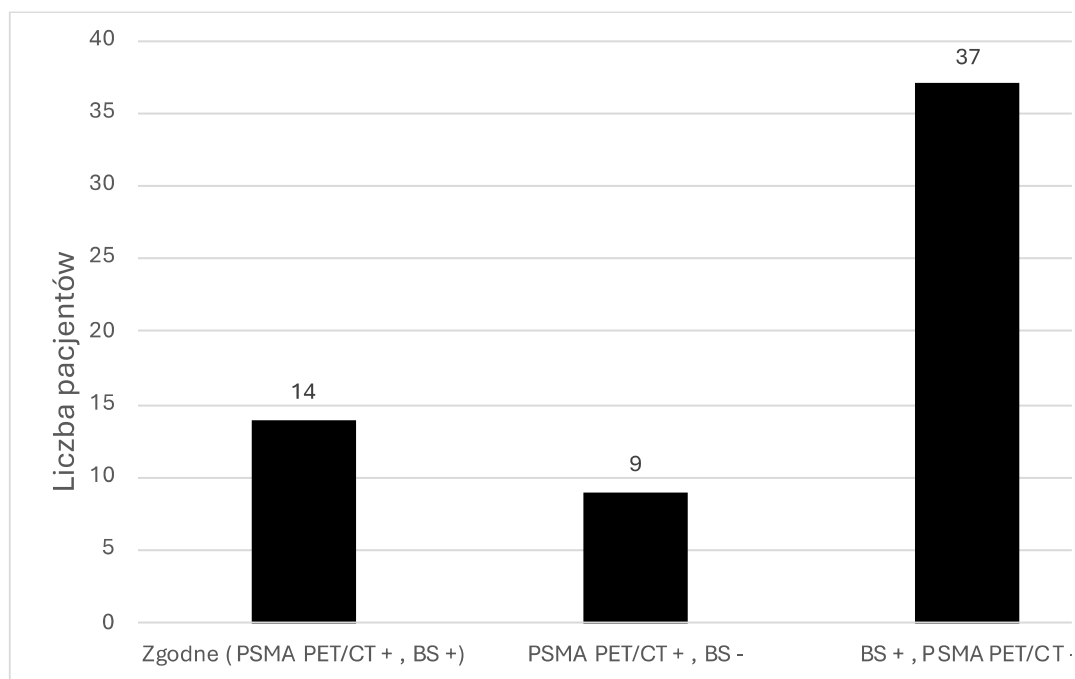
W badaniu MRI podejrzenie przerzutów do kości dotyczyło 32 pacjentów. PET-PSMA potwierdziło obecność zmian w 14 spośród 27 przypadków wykrytych w scyntygrafii oraz w 4 przypadkach spośród 24 niejednoznacznych. W odniesieniu do pacjentów, u których w MRI stwierdzono zmiany podejrzane o charakterze przerzutowym, PET-PSMA potwierdziło

obecność przerzutów u 12 osób. Dodatkowo PET-PSMA wykryło 9 przypadków zmian, których nie zidentyfikowano w scyntygrafii.

Wśród 51 pacjentów, u których scyntygrafia wykazała jednoznaczne przerzuty lub zmiany niejednoznaczne, PET-PSMA potwierdziło obecność zmian jedynie u 14 osób, co może sugerować nadrozpoznawalność w klasycznym obrazowaniu i potencjalne ryzyko wdrażania niepotrzebnego leczenia. Spośród 23 pacjentów, u których PET-PSMA wykazało przerzuty, tylko 14 przypadków było również dodatnich w scyntygrafii. Wskazuje to na możliwość przeoczenia rzeczywistych zmian w konwencjonalnym badaniu izotopowym. Z kolei w MRI zmiany podejrzane stwierdzono u 32 pacjentów, jednak tylko 12 z nich zostało potwierdzonych w PET-PSMA, co może świadczyć o tendencji MRI do przeceniania ryzyka obecności przerzutów. Warto także zauważyć, że PET-PSMA zidentyfikowało dodatkowe 9 przypadków, które nie były widoczne w scyntygrafii, co podkreśla jego większą czułość w wykrywaniu przerzutów kostnych.

Wyniki testu Chi-kwadrat i testu McNemara ( $p < 0,05$ ) potwierdziły istotne różnice pomiędzy PET-PSMA a scyntyografią. Obliczony współczynnik zgodności kappa wyniósł 0,211, co wskazuje na niską zgodność pomiędzy tymi metodami obrazowania. Wyniki te potwierdzają, że PET-PSMA może być bardziej czułe w wykrywaniu rzeczywistych zmian przerzutowych, podczas gdy scyntygrafia może generować fałszywie dodatnie rozpoznania.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że spośród 24 pacjentów, których wynik scyntygrafii uznano za niejednoznaczny, PET-PSMA potwierdziło obecność przerzutów jedynie u 4 pacjentów. Może to świadczyć o większej precyzji PET-PSMA w różnicowaniu zmian nowotworowych od niespecyficznych ognisk zwiększonego wychwytu. Uzyskane wyniki wskazują na znaczne różnice pomiędzy scyntyografią, MRI i PET-PSMA, co sugeruje potrzebę interpretacji wyników w szerszym kontekście klinicznym i diagnostycznym. PET-PSMA może stanowić cenne uzupełnienie klasycznych metod obrazowania w ocenie obecności przerzutów odległych, jednak jego skuteczność powinna być dalej potwierdzana w badaniach z szerszym potwierdzeniem histopatologicznym.



*Rycina 5 Porównanie wyników PSMA PET/CT i scyntygrafii układu kostnego*

#### **5.4 Zależność wychwytu PSMA (SUVmax) od poziomu PSA i stopnia złośliwości histologicznej w skali Gleason**

##### **5.4.1. Zależność między poziomem PSA a wychwytem znacznika PSMA (SUVmax)**

W analizowanej grupie 128 pacjentów oceniono zależność między poziomem PSA a wychwytem znacznika PSMA (SUVmax) w badaniu PET/CT. Obliczony współczynnik korelacji rang Spearmana wyniósł  $r = 0,38$  ( $p < 0,00002$ ), co wskazuje na umiarkowaną, lecz statystycznie istotną korelację – wyższy poziom PSA wiązał się z większym wychwytem znacznika PSMA. Zależność ta nie była jednak liniowa, co oznacza, że nie u wszystkich pacjentów wysokiemu poziomowi PSA towarzyszył wysoki SUVmax. Zaobserwowano przypadki, w których intensywny wychwyt znacznika występował pomimo niskiego poziomu PSA, co może świadczyć o wpływie innych czynników, takich jak stopień złośliwości histologicznej nowotworu. Dodatkowo przeprowadzono analizę z wykluczeniem pacjentów z poziomem PSA powyżej 100 ng/ml, w celu oceny wpływu wartości skrajnych na wynik korelacji. Po usunięciu tych obserwacji, korelacja pozostała istotna ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,00004$ ), co sugeruje, że bardzo wysokie wartości PSA nie miały decydującego wpływu na ogólną tendencję.

#### 5.4.2 SUVmax w różnych grupach ryzyka raka gruczołu krokowego

W celu oceny zależności między intensywnością wychwytu znacznika PSMA a agresywnością raka gruczołu krokowego, pacjentów podzielono na trzy grupy ryzyka według kryteriów opartych na wartości PSA i Gleason Score: low-risk (n = 16), intermediate-risk (n = 42) oraz high-risk (n = 70). W każdej z grup obliczono średni SUVmax, medianę oraz odchylenie standardowe, a dane zestawiono w tabeli 7.

Analiza wykazała istotną dodatnią korelację pomiędzy grupą ryzyka a wartością SUVmax – współczynnik rang Spearmana wyniósł  $r = 0,447$  ( $p < 0,000001$ ). Wartości SUVmax rosły proporcjonalnie do stopnia zaawansowania choroby – najniższe wartości odnotowano w grupie low-risk, wyższe w intermediate-risk, a najwyższe w grupie high-risk. Tendencja ta wskazuje, że bardziej agresywne nowotwory wykazują wyraźnie większy wychwyt znacznika PSMA, co może świadczyć o nasilonej ekspresji PSMA w komórkach nowotworowych o wyższym stopniu złośliwości.

*Tabela 7. SUVmax w różnych grupach ryzyka raka gruczołu krokowego*

| Grupa ryzyka | Średni SUVmax | Mediana SUVmax | SD    |
|--------------|---------------|----------------|-------|
| Low          | 6.46          | 5.24           | 3.53  |
| Intermediate | 12.48         | 8.28           | 11.47 |
| High         | 19.55         | 15.00          | 15.32 |

#### 5.4.3. Analiza SUVmax w różnych grupach ISUP

W niniejszej analizie oceniono zależność między intensywnością wychwytu znacznika PSMA (SUVmax) a stopniem złośliwości raka gruczołu krokowego ocenianym według skali ISUP. Wartości SUVmax zestawiono z poszczególnymi kategoriami ISUP, a wyniki przedstawiono w tabeli 8. Obliczony współczynnik korelacji rang Spearmana wyniósł  $r = 0,375$  ( $p = 0,000013$ ), co wskazuje na istotny statystycznie trend wzrostu SUVmax wraz ze wzrostem agresywności nowotworu. Najniższe wartości wychwytu PSMA obserwowano w grupach ISUP 1 i 2, natomiast najwyższe wartości odnotowano w ISUP 5. Taki rozkład sugeruje, że raki o wyższym stopniu złośliwości charakteryzują się większą ekspresją PSMA, co przekłada się na intensywniejszy wychwyt znacznika w badaniu PET/CT.

*Tabela 8. Analiza SUVmax w różnych grupach ISUP*

| ISUP | Średni SUVmax. | Mediana SUVmax | SD    |
|------|----------------|----------------|-------|
| I    | 14.00          | 8.56           | 13.41 |
| II   | 11.82          | 9.26           | 9.87  |
| III  | 17.06          | 13.84          | 10.71 |
| IV   | 18.41          | 12.22          | 13.46 |
| V    | 22.66          | 17.00          | 20.78 |

#### **5.4.4 Analiza SUVmax w zależności od cechy T u pacjentów poddanych RARP**

W analizie oceniono, czy intensywność wychwyty znacznika PSMA (SUVmax) w badaniu PET/CT koreluje z miejscowym zaawansowaniem nowotworu, określonym na podstawie histopatologii po prostatektomii. Do badania włączono 51 pacjentów, u których dostępne były dane histopatologiczne oraz wartości SUVmax z badania PSMA PET/CT. Średnie wartości SUVmax porównano między grupami pacjentów z różnym zaawansowaniem miejscowym raka gruczołu krokowego (T2a, T2b, T2c, T3a i T3b). Odpowiednie dane liczbowe przedstawiono w tabeli 9. W teście Kruskala-Wallisa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi kategoriami ( $H = 3,04$ ;  $p = 0,55$ ), co oznacza, że intensywność wychwyty znacznika PSMA nie różniła się istotnie w zależności od stopnia miejscowego zaawansowania choroby. Dodatkowo, współczynnik korelacji rang Spearmana między numeracją cechy T a SUVmax wyniósł  $r = -0,145$  ( $p = 0,31$ ), co również nie wskazuje na istotną zależność. Otrzymane wyniki sugerują, że SUVmax nie odzwierciedla jednoznacznie miejscowego zaawansowania raka prostaty i może nie być wystarczająco czułym wskaźnikiem w ocenie cechy T.

*Tabela 9. Analiza SUVmax w zależności od cechy T (wynik histopatologiczny)*

| Cecha T | Liczba pacjentów | Średnie SUVmax | Mediana SUVmax | SD    |
|---------|------------------|----------------|----------------|-------|
| T2a     | 2                | 6.78           | 6.78           | 5.81  |
| T2b     | 4                | 21.47          | 18.30          | 18.62 |
| T2c     | 20               | 13.65          | 9.42           | 12.03 |
| T3a     | 20               | 13.15          | 5.72           | 12.87 |
| T3b     | 5                | 6.54           | 5.64           | 2.68  |

## **6. Dyskusja**

### **6.1 Podsumowanie kluczowych wyników badań własnych**

W przeprowadzonym badaniu oceniono skuteczność PSMA PET/CT w porównaniu z konwencjonalnymi metodami obrazowania – mpMRI, TK oraz scyntyografią kości – w diagnostyce stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Wyniki wskazują, że PSMA PET/CT charakteryzuje się wyższą czułością w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych, co ma kluczowe znaczenie dla precyzyjnej klasyfikacji chorych i wyboru optymalnej strategii leczenia.

### **6.2 Ocena miejscowego zaawansowania nowotworu**

Dokładna ocena miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego pozostaje wyzwaniem diagnostycznym, ponieważ klasyczne metody obrazowania nie zawsze pozwalają na precyzyjne określenie zakresu naciekania nowotworu. W niniejszym badaniu MRI wykazało wyższą zgodność z wynikami histopatologicznymi w ocenie cechy T w porównaniu do PSMA PET/CT. MRI częściej niż PSMA PET/CT poprawnie odzwierciedlało miejscowe zaawansowanie nowotworu (33,3% vs. 25,5%), co wskazuje na jego istotną rolę w ocenie miejscowego naciekania raka. Analiza wyników wykazała, że PSMA PET/CT miało tendencję do częstszego niedoszacowania cechy T, prowadząc do downstagingu u części pacjentów. Może to wynikać z ograniczonej zdolności tej metody do precyzyjnej oceny naciekania torebki stercza oraz zajęcia pęcherzyków nasiennych. PET opiera się na wychwycie znacznika przez komórki nowotworowe, co oznacza, że zmiany subtelne, związane z mikroskopowym szerzeniem się nowotworu, mogą pozostać niewykryte. MRI, dzięki wysokiej rozdzielczości obrazowania tkanek miękkich i zastosowaniu technik multiparametrycznych, takich jak obrazowanie dyfuzji (DWI) oraz dynamiczne wzmocnienie kontrastowe (DCE), pozwala na dokładniejszą ocenę tych aspektów.

### **6.3 Ocena przerzutów do węzłów chłonnych**

Diagnostyka przerzutów do węzłów chłonnych (LNM – lymph node metastases) jest kluczowa dla określenia strategii leczenia, jednak tradycyjne metody obrazowania mają ograniczoną czułość w ich wykrywaniu. W przeprowadzonym badaniu PSMA PET/CT wykryło przerzuty do węzłów chłonnych u większej liczby pacjentów niż MRI (33 vs. 29 przypadków).

W grupie 51 pacjentów, którzy przeszli radykalną prostatektomię z limfadenektomią, wyniki obrazowe porównano z weryfikacją histopatologiczną. Analiza wykazała, że PSMA PET/CT cechowało się wyższą swoistością w porównaniu do MRI, co wskazuje na potencjalną przewagę tej metody w ograniczaniu wyników fałszywie dodatnich. Niemniej jednak nadal odnotowano przypadki, w których obrazowanie nie pozwoliło na wykrycie mikroprzerzutów w węzłach chłonnych, co potwierdza potrzebę dalszej optymalizacji technik diagnostycznych.

#### **6.4 Ocena przerzutów do układu kostnego**

Rak gruczołu krokowego wykazuje predylekcję do tworzenia przerzutów do układu kostnego, a ich wczesne wykrycie ma kluczowe znaczenie dla klasyfikacji pacjentów i wyboru terapii. W przeprowadzonym badaniu PSMA PET/CT wykryło przerzuty odległe u 23 pacjentów, z czego 9 przypadków nie było widocznych w scyntygrafii kości. Scyntygrafia kości, mimo szerokiego zastosowania klinicznego, wykazywała większą liczbę wyników wątpliwych, które wymagały dodatkowej weryfikacji. PSMA PET/CT pozwalało na jednoznaczne potwierdzenie lub wykluczenie obecności przerzutów, co ma istotne znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Eliminacja wyników fałszywie dodatnich w scyntygrafii może zmniejszyć liczbę niepotrzebnych interwencji, co jest istotnym aspektem w optymalizacji leczenia.

#### **6.5 Korelacja SUVmax z poziomem PSA**

SUVmax (maksymalna wartość wychwytu znacznika) jest powszechnie stosowanym parametrem w analizie obrazowej PET, który może mieć potencjalne znaczenie prognostyczne. W badaniu obliczono korelację rang Spearmana między PSA a SUVmax, która wyniosła  $r = 0.38$  ( $p < 0.00002$ ), co sugeruje umiarkowaną zależność. PSMA PET/CT wykazywało wyższą skuteczność diagnostyczną w grupach intermediate- i high-risk oraz u pacjentów z nowotworami o wysokim stopniu złośliwości według ISUP. Warto jednak zaznaczyć, że nie wykazano istotnej korelacji między SUVmax a miejscowym zaawansowaniem nowotworu (cecha T), co sugeruje, że SUVmax nie jest wystarczającym wskaźnikiem do oceny inwazyjności guza.

#### **Zmiana klasyfikacji stadiu (przeszacowanie/niedoszacowanie)**

Wyniki badania wykazały, że PSMA PET/CT doprowadziło do zmiany klasyfikacji stadiu u części pacjentów, co może mieć kluczowe znaczenie kliniczne. Wykrycie przerzutów, które nie były widoczne w tradycyjnych badaniach obrazowych, skutkowało upstagingiem,



co wpłynęło na zmianę strategii leczenia – np. rezygnację z radykalnej prostatektomii na rzecz leczenia systemowego. Z kolei w niektórych przypadkach PSMA PET/CT wykluczało podejrzone zmiany przerzutowe, co skutkowało downstagingiem, umożliwiając zastosowanie mniej agresywnej terapii.

#### **6.6 Ocena miejscowego zaawansowania– PSMA PET/CT vs MRI**

Wyniki niniejszego badania wykazały, że MRI wykazuje wyższą zgodność z wynikami histopatologicznymi w ocenie miejscowego zaawansowania nowotworu (33% vs. 26%), podczas gdy PSMA PET/CT miało tendencję do niedoszacowania zaawansowania guza.

Zbliżone obserwacje przedstawiono w pracy Sonni et al., w której porównano skuteczność mpMRI i PSMA PET/CT w ocenie cechy T u 74 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego o pośrednim lub wysokim ryzyku. mpMRI cechowało się istotnie wyższą wartością AUC w wykrywaniu naciekania torebki stercza (EPE – 0,79 vs. 0,59;  $p = 0,002$ ) oraz inwazji pęcherzyków nasiennych (SVI – 0,84 vs. 0,63;  $p = 0,001$ ), co jednoznacznie wskazuje na przewagę MRI w ocenie miejscowego zaawansowania choroby [32].

Z kolei badanie Bergera et al. porównujące PSMA PET/CT i MRI z wynikami histopatologicznymi po prostatektomii wykazało, że PSMA PET/CT poprawnie zidentyfikowało wszystkie potwierdzone zmiany nowotworowe (100%), podczas gdy MRI wykryło 94% tych zmian. Dodatkowo PSMA PET/CT charakteryzowało się wyższą czułością w lokalizacji ognisk pierwotnych, co może mieć znaczenie kliniczne, zwłaszcza w zaawansowanej chorobie [33].

Dane z metaanalizy Zhao et al. (2022) wskazują, że PSMA PET/CT wykazuje wyższą czułość (0,93 vs. 0,87;  $p < 0,01$ ) i AUC (0,91 vs. 0,84) na poziomie całego pacjenta, podczas gdy mpMRI charakteryzuje się wyższą swoistością w lokalizacji pojedynczych zmian (0,88 vs. 0,71;  $p < 0,05$ ) [34].

W badaniu Yi Yi Li et al., obejmującym 115 pacjentów, wykazano, że PSMA PET/CT cechuje się wyższą swoistością diagnostyczną niż MRI, zwłaszcza u chorych z poziomem PSA w zakresie 4–20 ng/mL. Co więcej, wartości SUVmax korelowały ze stopniem złośliwości nowotworu (Gleason Score), co wskazuje na potencjał tej techniki jako narzędzia prognostycznego [35].

Wyniki prospektywnego badania Tayara et al. również wykazały, że PSMA PET/CT przewyższa mpMRI w detekcji przerzutów do węzłów chłonnych (AUC: 0,779 vs. 0,655), podczas gdy mpMRI lepiej ocenia naciekanie pęcherzyków nasiennych (AUC: 0,775 vs. 0,585) [36].

Autorzy podkreślają, że obie metody mają komplementarne zalety – PSMA PET/CT może być skuteczniejsze w wykrywaniu choroby rozsiaanej, podczas gdy mpMRI pozostaje standardem w precyzyjnej ocenie miejscowej.

Z kolei metaanaliza z 2024 roku (obejmująca 16 badań, 1227 pacjentów) wykazała porównywalną skuteczność obu metod: PSMA PET/CT – czułość 0,87 i swoistość 0,80, mpMRI – odpowiednio 0,84 i 0,74, bez statystycznie istotnych różnic [37].

Podsumowując, choć MRI pozostaje złotym standardem w ocenie miejscowego zaawansowania raka prostaty, liczne badania sugerują, że PSMA PET/CT – ze względu na swoją wysoką czułość i dodatkową wartość w wykrywaniu choroby poza gruczołem – może stanowić cenne uzupełnienie klasycznego obrazowania u wybranych grup pacjentów. Należy zatem podkreślić, że choć MRI pozostaje złotym standardem w ocenie cechy T, PSMA PET/CT może stanowić przydatne narzędzie wspomagające diagnostykę, szczególnie w wybranych grupach pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą.

#### **6.7 Ocena przerzutów do węzłów chłonnych – PSMA PET/CT vs konwencjonalne metody**

W badaniu własnym wykazano, że PSMA PET/CT wykryło podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych u 33 pacjentów, podczas gdy MRI z TK wskazywało na obecność zmian przerzutowych u 29 pacjentów. Spośród nich potwierdzenie przerzutów węzłowych uzyskano u dwóch pacjentów, u których zmiany były widoczne wyłącznie w badaniu PSMA PET/CT. Wyniki te sugerują, że PSMA PET/CT może charakteryzować się większą czułością w wykrywaniu zajęcia węzłów chłonnych, choć należy podkreślić ograniczenia wynikające z niepełnej weryfikacji histopatologicznej całej badanej populacji.

Podobne rezultaty przedstawiono w randomizowanym badaniu Hofman et al. (2020), obejmującym 302 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku (badanie proPSMA). PSMA PET/CT wykazało istotnie wyższą czułość (85%) i swoistość (98%) w detekcji przerzutów do węzłów chłonnych w porównaniu z konwencjonalnym obrazowaniem (TK + scyntygrafia kości), w którym czułość i swoistość wynosiły odpowiednio 38% i 91% [38].

Co więcej, TK oraz scyntygrafia częściej dostarczały wyników niejednoznacznych, które wymagały dodatkowych badań, prowadząc do opóźnień w procesie diagnostycznym.

PSMA PET/CT cechowało się również niższą ekspozycją na promieniowanie, co ma znaczenie w praktyce klinicznej.

Wyniki potwierdzające skuteczność PSMA PET/CT w wykrywaniu przerzutów węzłowych przedstawiono również w badaniu Hope et al. (2021), obejmującym 764 pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem raka gruczołu krokowego. Spośród nich 277 przeszło radykalną prostatektomię z limfadenektomią, co umożliwiło korelację wyników obrazowania z analizą histopatologiczną. PSMA PET/CT cechowało się wysoką swoistością (95%), jednak relatywnie niską czułością (40%) w wykrywaniu przerzutów węzłowych. Pomimo tego ograniczenia, autorzy podkreślili kliniczną użyteczność tej techniki jako narzędzia wspomagającego precyzyjne planowanie leczenia [39].

Zbliżone obserwacje przedstawiono również w niedawnym badaniu prospektywnym Rovera et al. (2024), obejmującym 60 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka. PSMA PET/CT wykazało obecność przerzutów regionalnych i/lub odległych u 56,7% pacjentów, podczas gdy konwencjonalne badania (TK + scyntygrafia) wykryły je jedynie u 16,7% ( $p < 0,001$ ) [40]. W odniesieniu do przerzutów do węzłów chłonnych, PET/CT było dodatnie u 45% pacjentów, podczas gdy TK ujawniło te zmiany tylko u 13,3% ( $p < 0,001$ ). Czułość PET/CT w wykrywaniu zmian węzłowych, potwierdzona histopatologicznie u 32 operowanych pacjentów, wyniosła aż 90,6%. Co istotne, badanie to doprowadziło do zmiany klasyfikacji TNM u 45% pacjentów i zmodyfikowało strategię leczenia u 29%.

Dostępne dowody wskazują, że PSMA PET/CT przewyższa klasyczną tomografię komputerową w ocenie zajęcia węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Wyższa czułość i swoistość tej techniki może zmniejszyć ryzyko błędów diagnostycznych i ograniczyć potrzebę wykonywania dodatkowych badań. Szczególnie istotne wydaje się jej zastosowanie w wykrywaniu mikroprzerzutów, które mogą pozostawać niewidoczne w TK – co bezpośrednio przekłada się na jakość planowania terapii.

Podsumowując, PSMA PET/CT ma wyraźną przewagę nad konwencjonalnym obrazowaniem w zakresie oceny cechy N, zwłaszcza u pacjentów z nowotworem o pośrednim i wysokim ryzyku. Choć metoda ta nie jest pozbawiona ograniczeń – w tym ryzyka wyników fałszywie ujemnych w przypadku mikrozmiian – jej rola w precyzyjnym stagingu i podejmowaniu decyzji terapeutycznych jest coraz bardziej ugruntowana.

## 6.8 Ocena przerzutów odległych – PSMA PET/CT vs konwencjonalne metody

W badaniu własnym wykazano, że PSMA PET/CT wykryło przerzuty do kości u 23 pacjentów, z czego aż 9 przypadków nie było widocznych w scyntygrafii kości. Oznacza to, że niemal 40% przerzutów kostnych zidentyfikowanych w PSMA PET/CT mogło pozostać nierozpoznanych przy użyciu tradycyjnych metod, co podkreśla istotną przewagę tej techniki w ocenie cechy M.

Zgodność z powyższymi obserwacjami potwierdza również badanie Pyka et al. (2016), w którym porównano skuteczność diagnostyczną PSMA PET/CT i scyntygrafii kości u 126 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. PSMA PET/CT wykazało istotnie wyższą czułość (98,7–100%) i swoistość (88,2–100%) w wykrywaniu przerzutów kostnych w porównaniu do scyntygrafii, której czułość wyniosła 86,7–89,3%, a swoistość 60,8–96,1% [41]. Analiza regionalna wykazała jeszcze większą przewagę PSMA PET/CT – czułość 98,8–99,0% oraz swoistość 98,9–100% w porównaniu do 82,4–86,6% i 91,6–97,9% w przypadku scyntygrafii. Autorzy podkreślili, że scyntygrafia kości rzadko wnosi dodatkowe informacje diagnostyczne po wykonaniu PSMA PET/CT, co może przemawiać za ograniczeniem jej stosowania w tej grupie pacjentów.

Kolejnych istotnych danych dostarcza metaanaliza opublikowana w 2022 roku w AJR American Journal of Roentgenology, porównująca skuteczność diagnostyczną 68Ga-PSMA-11 PET/CT oraz scyntygrafii kości w wykrywaniu przerzutów do kości u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego [42]. Analiza obejmowała sześć badań z udziałem 546 pacjentów i wykazała wyraźną przewagę PSMA PET/CT, którego zagregowana czułość i swoistość wynosiły odpowiednio 98% i 97%, w porównaniu do 83% i 68% dla scyntygrafii. Pole pod krzywą ROC (AUC) dla PET/CT wyniosło 0,99, a dla BS – 0,85. Co więcej, PSMA PET/CT wykrywało przerzuty u 22,3% pacjentów z negatywnym wynikiem BS, podczas gdy BS ujawniało przerzuty tylko u 1,9% pacjentów z negatywnym wynikiem PSMA PET/CT. Autorzy podkreślili, że scyntygrafia kości w zasadzie nie wnosi dodatkowej wartości diagnostycznej po wykonaniu badania PET/CT i może być zbędna w przypadku wcześniejszego zastosowania PSMA PET/CT.

Dostępne dane, zarówno z badań własnych, jak i literatury, jednoznacznie wskazują, że PSMA PET/CT wykazuje znaczną przewagę nad scyntyografią kości w detekcji przerzutów do układu kostnego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Wysoka czułość i swoistość tej metody,

a także jej wpływ na zmianę klasyfikacji zaawansowania choroby i decyzje terapeutyczne, uzasadniając jej preferencyjne stosowanie w ocenie cechy M.

### **6.9 Wpływ PSMA PET/CT na zmiany w klasyfikacji choroby i decyzjach terapeutycznych**

Dokładna ocena stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego stanowi kluczowy element w procesie kwalifikacji do odpowiedniego leczenia. Metody konwencjonalne, takie jak tomografia komputerowa i scyntygrafia kości, wykazują ograniczoną czułość w detekcji zmian o niewielkich rozmiarach, co może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistego stadium choroby. W ostatnich latach coraz większe znaczenie w diagnostyce przedterapeutycznej zyskuje obrazowanie PSMA PET/CT, które dzięki wysokiej czułości i swoistości pozwala na dokładniejsze określenie zasięgu zmian nowotworowych w zakresie cech T, N i M.

W badaniu własnym u 128 pacjentów oceniono wpływ PSMA PET/CT na klasyfikację zaawansowania choroby. Analiza wykazała, że PSMA PET/CT doprowadziło do zmiany klasyfikacji cechy T, N lub M aż u 38 pacjentów (29,7%). Chociaż nie zawsze skutkowało to modyfikacją strategii leczenia, uzyskane dane wskazują, że PSMA PET/CT może stanowić istotne narzędzie wspomagające podejmowanie decyzji klinicznych – zwłaszcza u chorych z bardziej zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego.

W zakresie oceny miejscowego zaawansowania (cecha T), porównanie wyników obrazowania z wynikiem histopatologicznym u 51 pacjentów wykazało, że zgodność MRI z histopatologią wyniosła 33,3%, natomiast PSMA PET/CT – 25,5%. MRI częściej niż PSMA PET/CT poprawnie klasyfikowało naciekanie poza torebkę prostaty (T3a), podczas gdy PSMA PET/CT częściej identyfikowało naciekanie pęcherzyków nasiennych (T3b). W obu metodach obserwowano przypadki niedoszacowania zaawansowania choroby, co może mieć wpływ na decyzję o zakresie leczenia.

W przypadku oceny zajęcia węzłów chłonnych (cecha N), PET-PSMA wykryło przerzuty u 33 pacjentów, a MRI z TK – u 29 pacjentów. Zgodność między tymi metodami stwierdzono u 21 pacjentów. PSMA PET/CT wykryło dodatkowe zmiany węzłowe u 12 pacjentów, które nie były widoczne w konwencjonalnym obrazowaniu, natomiast MRI i TK wykazały podejrzaną zmiany u 8 pacjentów, których PET-PSMA nie potwierdziło. W grupie operowanych pacjentów (n = 2)

wynik PET-PSMA był zgodny z histopatologią, podczas gdy MRI wskazywało wynik fałszywie dodatni.

W zakresie oceny przerzutów odległych (cecha M), PSMA PET/CT wykazało zmiany przerzutowe u 23 pacjentów. Dla porównania, scyntygrafia kości wykazała przerzuty u 27 pacjentów, a u kolejnych 24 zmianę o wątpliwym charakterze. PSMA PET/CT potwierdziło jedynie 14 z 27 przypadków ocenianych jako jednoznaczne w scyntygrafii oraz 4 z 24 zmian niejednoznacznych. Dodatkowo PET-PSMA wykryło 9 przerzutów niewidocznych w scyntygrafii. W MRI podejrzenie przerzutów do kości dotyczyło 32 pacjentów, z czego PSMA PET/CT potwierdziło zmiany u 12 pacjentów.

Łącznie u 38 spośród 128 pacjentów (30%) badanie PSMA PET/CT doprowadziło do zmiany klasyfikacji cechy T, N lub M w stosunku do wyników uzyskanych na podstawie metod konwencjonalnych. Choć nie zawsze skutkowało to modyfikacją strategii leczenia, uzyskane dane wskazują, że PSMA PET/CT może stanowić istotne narzędzie wspomagające podejmowanie decyzji terapeutycznych, szczególnie u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą.

Wyniki te pozostają w zgodzie z obserwacjami opublikowanymi w literaturze. W badaniu Lima et al., przeprowadzonym u 57 pacjentów z nowo rozpoznanym rakiem prostaty o pośrednim i wysokim ryzyku, wykazano, że wykonanie PSMA PET/CT doprowadziło do zmiany strategii leczenia aż u 61,4% chorych [43]. Co więcej, w podgrupie pacjentów poddanych prostatektomii z obustronną limfadenektomią PSMA PET/CT charakteryzowało się wysoką negatywną wartością predykcyjną w odniesieniu do przerzutów węzłowych (95,2%), co potwierdza jego potencjalną użyteczność w wykluczaniu zajęcia węzłów chłonnych.

Podobne wnioski płyną z przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Dondi et al., który potwierdził, że PSMA PET/CT może wspomagać precyzyjną klasyfikację ryzyka u pacjentów z rakiem prostaty, zwiększając trafność decyzji o wdrożeniu intensywniejszego leczenia lub kwalifikacji do aktywnego nadzoru [44].

Zagadnienie wpływu PSMA PET/CT na podejmowane decyzje terapeutyczne zostało również poddane analizie w pracy Han et al., obejmującej 15 badań z łączną liczbą 1163 pacjentów [45]. Autorzy wykazali, że średnio u 54% chorych wyniki PSMA PET/CT doprowadziły

do modyfikacji pierwotnego planu leczenia. Dane te zostały potwierdzone w badaniu retrospektywnym z udziałem 116 pacjentów, w którym wykazano, że nowo uzyskane informacje obrazowe z PET/CT wpłynęły na decyzje terapeutyczne aż u 27% chorych – w tym w 13% przypadków dotyczyło to całkowitej zmiany podejścia do leczenia.

Zastosowanie PSMA PET/CT może również wpływać na konkretny zakres leczenia:

- Zmiana kwalifikacji pacjenta z choroby miejscowej na zaawansowaną, co może skutkować rezygnacją z leczenia radykalnego na rzecz terapii systemowej.
- Zmodyfikowanie zakresu limfadenektomii, jeżeli badanie ujawnia zajęcie regionalnych węzłów chłonnych.
- Dostosowanie planu radioterapii, dzięki możliwości precyzyjnego określenia ognisk pozaprostatycznych.
- Lepsza selekcja pacjentów do leczenia radykalnego, zwłaszcza u osób z niskim lub pośrednim ryzykiem klinicznym, u których brak przerzutów w PSMA PET/CT może przemawiać za intensyfikacją leczenia miejscowego.

Powyższe dane potwierdzają, że zastosowanie PSMA PET/CT na etapie wstępnego stadiu może prowadzić do istotnych zmian w strategii leczenia, wpływając na decyzje terapeutyczne u znacznego odsetka pacjentów i umożliwiając bardziej spersonalizowane podejście kliniczne.

#### **6.10 Korelacja SUVmax z stopniem złośliwości histologicznej**

W przedstawionym badaniu nie zaobserwowano istotnej korelacji SUVmax z cechą T ocenianą histopatologicznie, natomiast odnotowano umiarkowaną, istotną statystycznie korelację pomiędzy SUVmax a poziomem PSA ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,00002$ ). Niemniej jednak, coraz więcej publikacji podkreśla potencjał wartości SUVmax jako nieinwazyjnego markera agresywności raka gruczołu krokowego, szczególnie w kontekście zróżnicowania histopatologicznego.

Znaczącą korelację między wartością SUVmax w badaniu  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT a stopniem złośliwości nowotworu wykazano również w pracy Demirci et al., obejmującej 141 pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej [46]. SUVmax był istotnie wyższy u pacjentów z wysokim ryzykiem w porównaniu do pacjentów z niskim ryzykiem ( $18,9 \pm 12,1$  vs  $7,16 \pm 6,2$ ;  $p < 0,001$ ). Wartość SUVmax korelowała silnie z grupą stopnia złośliwości (Grade Group) określoną

na podstawie ostatecznego badania histopatologicznego po prostatektomii ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ), a nieco słabiej z oceną opartą na biopsji ( $r = 0,50$ ). W analizie ROC wartość  $SUV_{max} \geq 9,1$  pozwalała na wykrycie nowotworu wysokiego ryzyka z czułością 78% i swoistością 81% ( $AUC = 0,85$ ). Co istotne, 41,1% pacjentów miało zmianę klasyfikacji stopnia złośliwości w stosunku do wyników biopsji, a u 21% doszło do upstagingu z grupy niskiego ryzyka (GG 1–2) do wysokiego (GG 3–5), z czego 62,5% miało  $SUV_{max} \geq 9,1$ . Dane te sugerują, że wysoka wartość  $SUV_{max}$  może być nie tylko odzwierciedleniem biologicznej agresywności raka, ale także potencjalnym narzędziem do przewidywania klinicznie istotnego nowotworu oraz wskazówką do celowanego pobierania wycinków w połączeniu z mpMRI.

Podobne wnioski wynikają z niniejszego badania, w którym również odnotowano wzrost wartości  $SUV_{max}$  wraz ze wzrostem stopnia złośliwości histopatologicznej. Chociaż zależność ta nie była analizowana osobno dla poszczególnych grup ISUP, wartości  $SUV_{max}$  w grupach o wyższym ryzyku były zauważalnie wyższe niż w przypadkach niskiego ryzyka, co pozostaje w zgodzie z obserwacjami Demirci i wsp. Wyniki te potwierdzają potencjał  $SUV_{max}$  jako wskaźnika biologicznej agresywności raka gruczołu krokowego.

Zarówno analiza danych własnych, jak i porównanie z aktualną literaturą wykazują, że PSMA PET/CT stanowi niezwykle cenne narzędzie w diagnostyce raka gruczołu krokowego – szczególnie w ocenie cechy N i M, gdzie przewyższa konwencjonalne metody obrazowania. Choć w ocenie miejscowego zaawansowania (cecha T) MRI pozostaje metodą preferowaną, PSMA PET/CT może być wartościowym uzupełnieniem diagnostyki w wybranych przypadkach. Ponadto obserwowane korelacje  $SUV_{max}$  z PSA oraz stopniem złośliwości (ISUP) sugerują, że parametry półilościowe PET/CT mogą mieć znaczenie prognostyczne i potencjalnie wspierać stratyfikację ryzyka oraz planowanie leczenia. Wyniki niniejszego badania potwierdzają rosnącą rolę PSMA PET/CT w precyzyjnej diagnostyce i personalizacji terapii u chorych na raka prostaty.

#### **6.11 Znaczenie kliniczne i zastosowanie wyników**

Wyniki badania podkreślają istotny wpływ PSMA PET/CT na klasyfikację stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Możliwość wykrycia przerzutów, które nie są uwidaczniane w konwencjonalnym obrazowaniu, stwarza potencjał do zmiany decyzji terapeutycznych. U części pacjentów może to umożliwić rezygnację z leczenia radykalnego



w przypadkach choroby uogólnionej, w których postępowanie miejscowe nie przyniosłoby korzyści klinicznej, natomiast w innych przypadkach umożliwia zastosowanie bardziej agresywnego leczenia ukierunkowanego. W niniejszej pracy zmiana klasyfikacji TNM po zastosowaniu PSMA PET/CT odnotowana została u istotnego odsetka pacjentów, co może mieć bezpośrednie przełożenie na modyfikację strategii terapeutycznej.

Znaczenie PSMA PET/CT jest szczególnie widoczne u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem progresji nowotworu oraz u tych z niejasnymi wynikami konwencjonalnego obrazowania. W tej grupie dokładniejsze określenie zasięgu choroby może przesądzić o kwalifikacji do leczenia radykalnego, leczenia skojarzonego lub paliatywnego. Ponadto, PSMA PET/CT może pomóc w planowaniu radioterapii poprzez precyzyjną lokalizację ognisk nowotworowych poza gruczołem krokowym, co zostało również wykazane w analizie przypadków w niniejszym badaniu.

Warto również podkreślić potencjalne znaczenie parametrów pólnościowych, takich jak SUVmax. W pracy wykazano, że wartości SUVmax korelują ze stężeniem PSA, a także – zgodnie z obserwacjami z literatury – mogą odzwierciedlać biologiczną agresywność guza, co może znaleźć zastosowanie w stratyfikacji ryzyka i wyborze intensywności leczenia.

#### **6.12 Perspektywy na przyszłość**

W świetle uzyskanych wyników wskazane jest prowadzenie dalszych badań, obejmujących większe grupy pacjentów, o jednolitym profilu klinicznym, z dłuższym okresem obserwacji oraz z potwierdzeniem danych obrazowych w materiale histopatologicznym. Konieczne jest również opracowanie ustandaryzowanych protokołów interpretacji PSMA PET/CT oraz ich walidacja w kontekście różnych stadiów zaawansowania raka gruczołu krokowego. Tylko takie podejście umożliwi precyzyjną ocenę wpływu tego badania nie tylko na klasyfikację TNM, ale przede wszystkim na decyzje terapeutyczne, wyniki leczenia i przeżycie całkowite.

Szczególne zainteresowanie w ostatnich latach budzą również hybrydowe techniki obrazowania, w tym PSMA PET/MRI, które łączą wysoką rozdzielczość anatomiczną MRI z czułością molekularną PET. Zastosowanie tych technik może umożliwić jeszcze bardziej precyzyjną ocenę miejscowego zaawansowania guza oraz detekcję małych ognisk

przerzutowych w węzłach chłonnych i kościach, co jest kluczowe dla skutecznej personalizacji terapii.

Warto także podkreślić potencjał wykorzystania PSMA PET/CT nie tylko jako narzędzia diagnostycznego, ale również terapeutycznego. W ramach tzw. koncepcji theranostics (diagnostyka-terapia), coraz większą popularność zyskuje terapia radioizotopowa ukierunkowana na PSMA, z zastosowaniem cząsteczek znakowanych radioizotopami terapeutycznymi, takimi jak  $^{177}\text{Lu}$  (lutet-177) czy  $^{225}\text{Ac}$  (aktyn-225). Terapie te, dedykowane pacjentom z zaawansowaną lub oporną na kastrację postacią raka gruczołu krokowego, znajdują się obecnie na etapie intensywnych badań klinicznych i wstępnych wdrożeń klinicznych.

Dodatkowym kierunkiem rozwoju jest wykorzystanie parametrów półilościowych uzyskiwanych z PSMA PET/CT, takich jak SUVmax, do prognozowania agresywności nowotworu, oceny odpowiedzi na leczenie oraz potencjalnie – do planowania terapii ogniskowych. Integracja tych danych z obrazowaniem MRI oraz narzędziami opartymi na sztucznej inteligencji może doprowadzić do powstania nowych, zintegrowanych algorytmów diagnostycznych i predykcyjnych, wspierających lekarzy w podejmowaniu złożonych decyzji klinicznych.

W kontekście dynamicznego rozwoju technologii obrazowania i rosnącego znaczenia medycyny precyzyjnej, zastosowanie PSMA PET/CT wydaje się być jednym z kluczowych kierunków przyszłościowej diagnostyki raka prostaty. Wyniki niniejszego badania wspierają ten kierunek i podkreślają konieczność dalszej integracji PSMA PET/CT w codziennej praktyce klinicznej, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem progresji choroby. Rozszerzenie wskazań do wykonania PSMA PET/CT oraz włączenie tej techniki do wytycznych może w przyszłości istotnie wpłynąć na poprawę wyników leczenia tej heterogennej i trudnej diagnostycznie jednostki chorobowej.

## 7. Wnioski

- PSMA PET/CT wykazuje wysoką skuteczność w ocenie stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego, przewyższając konwencjonalne metody obrazowania, takie jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy scyntygrafia kości, szczególnie w zakresie detekcji przerzutów do węzłów chłonnych (cecha N) oraz przerzutów odległych (cecha M).
- W zakresie oceny miejscowego zaawansowania nowotworu (cecha T), PSMA PET/CT charakteryzuje się mniejszą zgodnością z wynikiem histopatologicznym niż MRI. Metoda ta może jednak stanowić uzupełnienie diagnostyki, szczególnie u pacjentów z niejednoznacznymi wynikami MRI lub przeciwwskazaniami do wykonania rezonansu.
- Zastosowanie PSMA PET/CT prowadziło do zmiany klasyfikacji TNM u istotnego odsetka pacjentów, co może wpływać na decyzje terapeutyczne i umożliwiać bardziej precyzyjne dostosowanie strategii leczenia do indywidualnego profilu choroby.
- Wartość SUVmax wykazywała istotną dodatnią korelację z poziomem PSA oraz ze stopniem złośliwości histopatologicznej (ISUP), co może świadczyć o potencjalnym zastosowaniu parametrów półilościowych PSMA PET/CT jako wskaźników biologicznej agresywności raka prostaty.
- SUVmax nie korelował istotnie z miejscowym zaawansowaniem nowotworu (cecha T), co sugeruje ograniczoną przydatność tego parametru w ocenie naciekania miejscowego i potwierdza przewagę MRI w tym zakresie.
- PSMA PET/CT może mieć znaczenie w identyfikacji pacjentów, którzy odniosą korzyść z leczenia radykalnego, skojarzonego lub systemowego, umożliwiając tym samym bardziej spersonalizowane podejście terapeutyczne.
- Ograniczenia badania obejmują brak histopatologicznej weryfikacji przerzutów odległych, ograniczoną liczebność grupy pacjentów po prostatektomii, zmienność czasową wykonanych badań oraz możliwy bias selekcyjny, co wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań z udziałem większej i bardziej jednorodnej populacji chorych.
- Uzyskane wyniki potwierdzają rosnącą rolę PSMA PET/CT w diagnostyce raka gruczołu krokowego, a jego integracja z klasycznymi metodami obrazowania może znacząco poprawić precyzję oceny stopnia zaawansowania choroby oraz skuteczność planowania leczenia.

## 8. Ograniczenia pracy

Pomimo uzyskanych wartościowych wyników, niniejsza praca posiada kilka istotnych ograniczeń, które należy wziąć pod uwagę przy interpretacji rezultatów i formułowaniu wniosków klinicznych.

- Badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym, co może ograniczać możliwość uogólnienia wyników na szerszą populację pacjentów oraz na inne środowiska diagnostyczno-terapeutyczne. Stosowane w ośrodku protokoły diagnostyczne, jakość badań obrazowych oraz doświadczenie zespołu mogą różnić się od warunków panujących w innych placówkach, co może wpływać na powtarzalność wyników i ich interpretację w różnych kontekstach klinicznych.
- W analizowanej grupie pacjentów przeważali chorzy z nowotworem o pośrednim i wysokim ryzyku według klasyfikacji klinicznej, natomiast liczba pacjentów z rakiem gruczołu krokowego o niskim ryzyku była ograniczona. Oznacza to, że uzyskane wyniki nie mogą być bezpośrednio odniesione do całej populacji chorych, zwłaszcza tych z wczesnym stadium choroby. Skuteczność PSMA PET/CT w grupie low-risk może być niższa, a jego zastosowanie w tej populacji wymaga dalszej walidacji w przyszłych badaniach.
- Kolejnym ograniczeniem jest liczba pacjentów, którzy przeszli radykalną prostatektomię, co umożliwiło porównanie wyników badań obrazowych z referencyjnym wynikiem histopatologicznym. Weryfikacja danych obrazowych w tej podgrupie była możliwa jedynie u 51 pacjentów, co może ograniczać moc statystyczną wybranych analiz, zwłaszcza w ocenie zgodności cechy T oraz analizy czułości i swoistości poszczególnych metod.
- Dodatkowo, pomimo zastosowania obiektywnych narzędzi statystycznych, takich jak test McNemara, analiza ROC, współczynnik Kappa Cohena czy regresja logistyczna, niektóre testy mogły mieć ograniczoną siłę wykrywania różnic ze względu na wielkość próbki i nierównomierne rozłożenie pacjentów pomiędzy podgrupami.
- W przypadku oceny przerzutów odległych (cecha M), nie było możliwości histopatologicznej weryfikacji ognisk podejrzanych w PSMA PET/CT, co wynika z ograniczeń technicznych i etycznych związanych z biopsją kości lub innych lokalizacji przerzutowych. Ocena skuteczności tej metody opierała się więc wyłącznie na analizie obrazowej, bez potwierdzenia tkankowego, co może prowadzić do błędnej klasyfikacji w przypadku wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych.

- Istotnym ograniczeniem jest również brak pełnej standaryzacji czasowej pomiędzy wykonaniem poszczególnych badań obrazowych. W niektórych przypadkach badanie PSMA PET/CT oraz konwencjonalne metody (MRI, TK, scyntygrafia kości) były wykonywane w odstępie czasowym sięgającym kilku tygodni, co mogło mieć wpływ na wykrywalność zmian – szczególnie w dynamicznie rozwijającej się chorobie.
- Analiza nie obejmowała również oceny lokalizacji i rozległości zmian nowotworowych w obrębie gruczołu krokowego – nie przeprowadzono analizy segmentalnej ani porównania obrazowania z mapą histopatologiczną wyciętego narządu. Taka analiza mogłaby dostarczyć dodatkowych informacji na temat czułości PSMA PET/CT w detekcji ognisk nowotworowych wewnątrzprostatycznych oraz jego potencjalnej roli w planowaniu terapii ogniskowej.
- Ograniczeniem może być również selekcja pacjentów do badania PSMA PET/CT – ze względu na kryteria kliniczne oraz dostępność badania, w analizie uczestniczyli przede wszystkim pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą lub niejednoznacznym wynikiem obrazowania konwencjonalnego. Może to wprowadzać bias selekcyjny i ograniczać możliwość uogólnienia wyników na całą populację chorych na raka gruczołu krokowego.
- Należy zauważyć, że dostępność PSMA PET/CT wciąż jest ograniczona w wielu ośrodkach – zarówno ze względów finansowych, jak i technicznych. Wysoki koszt procedury, konieczność posiadania odpowiedniego zaplecza radiochemicznego oraz dostęp do izotopu  $^{68}\text{Ga}$  stanowią realne bariery wdrożenia tej metody do codziennej praktyki klinicznej, pomimo jej potwierdzonej wartości diagnostycznej.

Mimo powyższych ograniczeń, uzyskane wyniki stanowią wartościowy wkład w rozwój wiedzy na temat roli PSMA PET/CT w ocenie zaawansowania raka gruczołu krokowego. Podkreślają one potrzebę dalszych, wieloośrodkowych badań prospektywnych obejmujących większą i bardziej zróżnicowaną populację chorych oraz umożliwiających pełną weryfikację danych obrazowych z wynikami histopatologicznymi i obserwacją odległą.

## **9. Streszczenie**

### **Wprowadzenie**

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn. Dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby (staging) ma kluczowe znaczenie dla wyboru strategii leczenia. Tradycyjne metody obrazowania, takie jak rezonans magnetyczny (MRI), tomografia komputerowa (TK) oraz scyntygrafia kości, mają ograniczenia diagnostyczne, zwłaszcza w ocenie zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Pozytonowa tomografia emisyjna z PSMA (PSMA PET/CT) jest nowoczesną metodą obrazowania molekularnego, która może poprawić dokładność diagnostyczną i wpłynąć na wybór terapii.

### **Cel pracy**

Celem niniejszego badania była analiza skuteczności PSMA PET/CT w porównaniu do konwencjonalnych metod obrazowania (MRI, TK, scyntygrafia) w diagnostyce raka gruczołu krokowego. Szczególny nacisk położono na ocenę zgodności wyników PSMA PET/CT z wynikami histopatologicznymi u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii oraz na ocenę wpływu poziomu PSA na wychwyt znacznika PSMA (SUVmax).

### **Materiał i metody**

Badanie miało charakter prospektywny i objęło 128 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których wykonano PSMA PET/CT oraz konwencjonalne badania obrazowe. W grupie 51 pacjentów, którzy przeszli radykalną prostatektomię, wyniki badań obrazowych porównano z wynikami histopatologicznymi. Przeprowadzono analizę skuteczności PSMA PET/CT w ocenie cech T, N i M oraz oceniono zależność między poziomem PSA a wychwytem znacznika PSMA. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem testu Chi-kwadrat, testu McNemara oraz korelacji rang Spearmana.

### **Ocena cechy T**

W ocenie miejscowego zaawansowania nowotworu rezonans magnetyczny (MRI) częściej niż PSMA PET/CT poprawnie odzwierciedlał stopień zaawansowania w porównaniu do wyniku histopatologicznego (33% vs. 26%). Jednocześnie PSMA PET/CT wykazywało tendencję do częstszego niedoszacowania cechy T (downstaging).

### **Ocena cechy N**

PSMA PET/CT wykryło przerzuty do węzłów chłonnych u większej liczby pacjentów niż badania konwencjonalne (MRI oraz TK) – odpowiednio 33 przypadki w porównaniu do 29. Weryfikacja histopatologiczna u operowanych pacjentów potwierdziła wyższą swoistość PSMA PET/CT w porównaniu do rezonansu magnetycznego.

### **Ocena cechy M**

Przerzuty odległe wykryto za pomocą PSMA PET/CT u 23 pacjentów, w tym u 9, u których nie były one widoczne w scyntygrafii kości. Warto zaznaczyć, że scyntygrafia wykazała większą liczbę przypadków wątpliwych, które PSMA PET/CT pozwalało jednoznacznie wykluczyć.

### **Wpływ PSA na wychwyt znacznika PSMA**

Obliczona korelacja rang Spearmana między stężeniem PSA a wartością SUVmax wyniosła  $r = 0,38$  ( $p < 0,00002$ ), co sugeruje umiarkowaną zależność. PSMA PET/CT wykazywało wyższą skuteczność diagnostyczną w grupach intermediate- i high-risk oraz w przypadkach nowotworu o wysokim stopniu złośliwości według skali ISUP. Nie wykazano natomiast istotnej korelacji między SUVmax a miejscowym zaawansowaniem nowotworu (cecha T).

### **Wnioski**

PSMA PET/CT przewyższa MRI i TK w ocenie zajęcia węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych, co może prowadzić do zmiany klasyfikacji stagingu, w tym upstagingu i downstagingu. MRI nadal pozostaje preferowaną metodą w ocenie miejscowego zaawansowania (cecha T), jednak PSMA PET/CT charakteryzuje się wyższą swoistością. Ponadto PSMA PET/CT pozwala unikać fałszywie dodatnich wyników scyntygrafii i wykrywa dodatkowe ogniska przerzutowe niewidoczne w obrazowaniu konwencjonalnym. Mimo że istnieje umiarkowana korelacja między poziomem PSA a wychwytem PSMA (SUVmax), metoda ta okazuje się skuteczna także u pacjentów z niskim PSA. Uzyskane wyniki wskazują, że PSMA PET/CT powinno być rozważane jako standardowa metoda w ocenie zaawansowania raka prostaty, zwłaszcza w diagnostyce przerzutów.

### **Słowa kluczowe**

Rak gruczołu krokowego, PSMA PET/CT, MRI, staging, SUVmax, PSA, przerzuty, węzły chłonne, cecha T, cecha N, cecha M.

## **10. Abstract**

### **Introduction**

Prostate cancer is one of the most frequently diagnosed malignant neoplasms in men. Accurate assessment of disease stage is crucial for selecting an appropriate treatment strategy. Traditional imaging methods such as magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), and bone scintigraphy have diagnostic limitations, particularly in the evaluation of lymph node involvement and distant metastases. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA PET/CT) is a modern molecular imaging technique that may improve diagnostic accuracy and influence therapeutic decisions.

### **Aim of the Study**

The aim of this study was to analyze the effectiveness of PSMA PET/CT in comparison with conventional imaging methods (MRI, CT, and bone scintigraphy) in the diagnostic evaluation of prostate cancer. Particular emphasis was placed on assessing the concordance between PSMA PET/CT findings and histopathological results in patients undergoing radical prostatectomy, as well as evaluating the impact of PSA levels on PSMA tracer uptake (SUVmax).

### **Materials and Methods**

This prospective study included 128 patients with prostate cancer who underwent both PSMA PET/CT and conventional imaging. In a subgroup of 51 patients who underwent radical prostatectomy, imaging results were compared with histopathological findings.

The effectiveness of PSMA PET/CT in the assessment of T, N, and M stages was evaluated, as well as the correlation between PSA levels and PSMA uptake. Statistical analysis included the Chi-square test, McNemar test, and Spearman rank correlation.

### **T Stage Assessment**

MRI more frequently than PSMA PET/CT accurately reflected the local tumor advancement when compared with histopathological results (33% vs. 26%). PSMA PET/CT, on the other hand, tended to underestimate the T stage, leading to more frequent downstaging.

### **N Stage Assessment**

PSMA PET/CT detected lymph node metastases in a greater number of patients compared to conventional imaging methods (MRI and CT), identifying 33 cases versus 29. Histopathological confirmation in the operated subgroup supported the higher specificity of PSMA PET/CT over conventional methods.



### **M Stage Assessment**

Distant metastases were detected by PSMA PET/CT in 23 patients, including 9 cases that were not visualized on bone scintigraphy. Bone scintigraphy yielded a greater number of indeterminate results, which were clarified by PSMA PET/CT, allowing for more confident exclusion or confirmation of metastatic spread.

### **Impact of PSA on PSMA Uptake**

The Spearman rank correlation between PSA levels and SUVmax was  $r = 0.38$  ( $p < 0.00002$ ), indicating a moderate relationship. PSMA PET/CT showed higher diagnostic accuracy in patients with intermediate- and high-risk disease and in tumors of higher ISUP grade. However, no significant correlation was found between SUVmax and local tumor advancement (T stage).

### **Conclusions**

PSMA PET/CT outperforms MRI and CT in the assessment of lymph node involvement and detection of distant metastases, which may result in changes to staging classification, including both upstaging and downstaging. While MRI remains the preferred imaging modality for evaluating local tumor extent (T stage), PSMA PET/CT demonstrates superior specificity. Furthermore, PSMA PET/CT avoids false-positive results often encountered in bone scintigraphy and is capable of detecting additional metastases that remain invisible in conventional imaging. Although there is only a moderate correlation between PSA levels and PSMA uptake (SUVmax), PSMA PET/CT appears effective even in patients with low PSA values. These findings suggest that PSMA PET/CT should be considered a standard diagnostic tool in the staging of prostate cancer, particularly for the detection of metastatic disease.

### **Keywords**

Prostate cancer, PSMA PET/CT, MRI, staging, SUVmax, PSA, metastases, lymph nodes, T stage, N stage, M stage.

## 11. Piśmiennictwo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3).
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P. Nowotwory Złośliwe W Polsce W 2021 Roku (Cancer in Poland in 2021). Krajowy Rejestr Nowotworów. 2023;
3. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol.* 2003;45(3).
4. Albano D, Bruno F, Agostini A, Angileri SA, Benenati M, Bicchierai G, et al. Dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging: state of the art and applications in whole-body imaging. Vol. 40, *Japanese Journal of Radiology.* 2022.
5. Gujar SK, Maheshwari S, Björkman-Burtscher I, Sundgren PC. Magnetic resonance spectroscopy. Vol. 25, *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2005.
6. Lan H, Zhou Y, Lin G, Zhao H, Wu G. Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Patients with  $\geq$  One Negative Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy: A Systemic Review and Meta-Analysis. Vol. 40, *Cancer Investigation.* 2022.
7. Hamoen EHJ, De Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: A diagnostic meta-analysis. Vol. 67, *European Urology.* 2015.
8. Elbuluk O, Muradyan N, Shih J, Bernardo M, Sankineni S, Merino MJ, et al. Differentiating Transition Zone Cancers from Benign Prostatic Hyperplasia by Quantitative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40(2).
9. Zaitsev M, Maclaren J, Herbst M. Motion artifacts in MRI: A complex problem with many partial solutions. Vol. 42, *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2015.
10. White S, Hricak H, Forstner R, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Zaloudek CJ, et al. Prostate cancer: Effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology.* 1995;195(2).

11. Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, Wang NN, Brooks JD, Loening AM, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists. *Eur Urol Focus*. 2019;5(4).
12. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, Artioli P, Cecchin D, dal Moro F, et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 48, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021.
13. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. Vol. 96, *Urology*. 2016.
14. Briganti A, Abdollah F, Nini A, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol*. 2012;61(6).
15. Liu Z, Murphy SF, Huang J, Zhao L, Hall CC, Schaeffer AJ, et al. A novel immunocompetent model of metastatic prostate cancer-induced bone pain. *Prostate*. 2020;80(10).
16. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jan;35(1):18-23. doi: 10.1007/s00259-007-0581-4. Epub 2007 Sep 22. PMID: 17891394.
17. Jadvar H. Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul;40 Suppl 1(0 1):S5-10. doi: 10.1007/s00259-013-2361-7. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23429934; PMCID: PMC3681838.
18. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific membrane antigen PET: Clinical utility in prostate cancer, normal patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics*. 2018;38(1).
19. Combes AD, Palma CA, Calopedos R, Wen L, Woo H, Fulham M, et al. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. Vol. 12, *Diagnostics*. 2022.
20. Vyas M, Henderson AM, Leslie SW. Nuclear Medicine Applications in Prostate Cancer. *StatPearls*. 2024.

21. Barbosa F de G, Queiroz MA, Nunes RF, Marin JFG, Buchpiguel CA, Cerri GG. Clinical perspectives of PSMA PET/MRI for prostate cancer. Vol. 73, Clinics. 2018.
22. Seitzer KE, Seifert R, Kessel K, Roll W, Schlack K, Boegemann M, Rahbar K. Lutetium-177 Labelled PSMA Targeted Therapy in Advanced Prostate Cancer: Current Status and Future Perspectives. Cancers (Basel). 2021 Jul 23;13(15):3715. doi: 10.3390/cancers13153715. PMID: 34359614; PMCID: PMC8371469.
23. Holzgreve A, Unterrainer M, Calais J, Adams T, Oprea-Lager DE, Goffin K, et al. Is PSMA PET/CT cost-effective for the primary staging in prostate cancer? First results for European countries and the USA based on the proPSMA trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50(12).
24. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. Vol. 195, American Journal of Roentgenology. 2010.
25. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. Pathology and Oncology Research. 2009;15(2).
26. Pierpaolo Alongi, Marco Messina, Alessio Pepe, Annachiara Arnone, Viola Vultaggio, Costanza Longo, et al. Prostate-specific membrane antigen-PET/CT may result in stage migration in prostate cancer: performances, quantitative analysis, and potential criticism in the clinical practice. Nucl Med Commun . 2024 Jul 1;622–8.
27. Umbehre MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2013 Jul;64(1):106-17. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.019. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23628493.
28. Giovacchini G, Guglielmo P, Mapelli P, Incerti E, Gajate AMS, Giovannini E, Riondato M, Briganti A, Gianolli L, Ciarmiello A, Picchio M. 11C-choline PET/CT predicts survival in prostate cancer patients with PSA <1 NG/ml. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Apr;46(4):921-929. doi: 10.1007/s00259-018-4253-3. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30631911.
29. López E, Lazo A, Gutiérrez A, Arregui G, Núñez I, Sacchetti A. Influence of (11)C-choline PET/CT on radiotherapy planning in prostate cancer. Rep Pract Oncol Radiother. 2014

Dec 16;20(2):104-12. doi: 10.1016/j.rpor.2014.11.008. PMID: 25859399; PMCID: PMC4338287.

30. Witkowska-Patena E, Mazurek A, Dziuk M. 68Ga-PSMA PET/CT imaging in recurrent prostate cancer: Where are we now? *Cent European J Urol.* 2017;70(1):37-43. doi: 10.5173/ceju.2017.947. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28461986; PMCID: PMC5407340.

31. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jan;41(1):11-20. doi: 10.1007/s00259-013-2525-5. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24072344; PMCID: PMC3843747.

32. Sonni I, Felker ER, Lenis AT, Sisk AE, Bahri S, Allen-Auerbach M, et al. Head-to-head comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and mpMRI with histopathology gold-standard in the detection, intra-prostatic localization and local extension of primary prostate cancer: results from a prospective single-center imaging trial. *Journal of Nuclear Medicine.* 2022;63(6).

33. Berger I, Annabattula C, Lewis J, Shetty D V., Kam J, MacLean F, et al. 68Ga-PSMA PET/CT vs. mpMRI for locoregional prostate cancer staging: Correlation with final histopathology. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(2).

34. Zhao Y, Simpson BS, Morka N, Freeman A, Kirkham A, Kelly D, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging with Prostate-Specific Membrane Antigen Positron-Emission Tomography Imaging in Primary Prostate Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 14, *Cancers.* 2022.

35. Li Y, Han D, Wu P, Ren J, Ma S, Zhang J, et al. Comparison of 68Ga-PSMA-617 PET/CT with mpMRI for the detection of PCa in patients with a PSA level of 4–20 ng/ml before the initial biopsy. *Sci Rep.* 2020;10(1).

36. Tayara OM, Peřka 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 (Basel).* 2023;15(24).

37. Ren X, Nur Salihin Yusoff M, Hartini Mohd Taib N, Zhang L, Wang K. 68Ga-prostate specific membrane antigen-11 PET/CT versus multiparametric MRI in the detection of primary

prostate cancer: A systematic review and head-to-head comparative meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2024;170.

38. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet.* 2020;395(10231).

39. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11).

40. Guido Rovera, Serena Grimaldi, Marco Oderda, Giancarlo Marra, Giorgio Callaris, Giuseppe Carlo Iorio, et al. Comparative Performance of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and Conventional Imaging in the Primary Staging of High-Risk Prostate Cancer Patients Who Are Candidates for Radical Prostatectomy. *Diagnostics (Basel).* 2024 Sep 5;

41. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(12).

42. Zhao G, Ji B. Head-To-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scintigraphy for the Detection of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis. Vol. 219, *American Journal of Roentgenology.* 2022.

43. Lima JP, Carvalho J, Quaresma V, Tavares-Da-silva E, Silva R, Azinhais P, et al. The role of ga-68-PSMA PET/CT in the initial staging of prostate cancer – a single center 4 year experience. *Res Rep Urol.* 2021;13.

44. Dondi F, Antonelli A, Suardi N, Treglia G, Bertagna F. The Role of PSMA PET Imaging in the Classification of the Risk of Prostate Cancer Patients: A Systematic Review on the Insights to Guide an Active Surveillance Approach. Vol. 16, *Cancers.* 2024.

45. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 74, *European Urology.* 2018.

46. Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, Akgün E, Gültekin MH, Doğanca T, et al. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? Nucl Med Commun. 2019;40(1).

## 12. Wykaz stosowanych skrótów

- ADT – Androgen Deprivation Therapy (terapia deprywacji androgenowej)
- BCR – Biochemical Recurrence (wznowa biochemiczna)
- BS – Bone Scintigraphy (scyntygrafia kości)
- CT (TK) – Computed Tomography (tomografia komputerowa)
- DCE – Dynamic Contrast-Enhanced MRI (dynamiczne wzmocnienie kontrastowe w MRI)
- DWI – Diffusion-Weighted Imaging (obrazowanie dyfuzyjne w MRI)
- ECE – Extracapsular Extension (naciekanie poza torebkę stercza)
- FN – False Negative (fałszywie negatywny wynik)
- FP – False Positive (fałszywie pozytywny wynik)
- Ga-68 – Gal-68 PSMA (radioznacznik stosowany w PSMA PET/CT)
- GS – Gleason Score (skala Gleasona)
- H-P – Histopatologia
- ISUP – International Society of Urological Pathology  
(Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej, skala stopnia złośliwości raka prostaty)
- LNM – Lymph Node Metastasis (przerzuty do węzłów chłonnych)
- mCRPC – Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer  
(przerzutowy rak prostaty oporny na kastrację)
- MRI (MR) – Magnetic Resonance Imaging (rezonans magnetyczny)
- N – Nodal staging (ocena przerzutów do węzłów chłonnych)
- OS – Overall Survival (przeżycie całkowite)
- PET – Positron Emission Tomography (pozytonowa tomografia emisyjna)
- PSA – Prostate-Specific Antigen (antygen sterczowy)
- PSMA – Prostate-Specific Membrane Antigen (antygen błonowy specyficzny dla prostaty)
- RARP – Robot-Assisted Radical Prostatectomy (robotycznie wspomagana radykalna prostatektomia)
- SUVmax – Maximum Standardized Uptake Value



(maksymalna standaryzowana wartość wychwyty znacznika)

- T – Tumor staging (ocena miejscowego zaawansowania nowotworu)
- TN – True Negative (prawdziwie negatywny wynik)
- TP – True Positive (prawdziwie pozytywny wynik)
- T3a – Naciekanie poza torebkę prostaty
- T3b – Naciekanie pęcherzyków nasiennych

### 13. Zgoda komisji bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA  
przy Okręgowej Radzie Lekarskiej w Zielonej Górze  
65-735 Zielona Góra, ul. Batorego 71  
tel. (068) 320 79 00, fax (068) 320 78 15

Komisja Bioetyczna  
przy Okręgowej Radzie Lekarskiej w Zielonej Górze  
65-735 Zielona Góra, ul. Batorego 71  
tel. (068) 320 79 00, fax (068) 320 78 15

#### **Uchwała Komisji Bioetycznej Nr 06/142/2021**

**z dnia 1 lutego 2021 r.**

w sprawie wydania opinii o projekcie badawczym pt.: „Pozytonowa Tomografia Emisyjna PET/CT z PSMA-Ga68 w obrazowaniu wznowy raka prostaty po leczeniu radykalnym”.

Opinia wydana jest na podstawie art. 29 ust. 2 ustawy z dnia 16 grudnia 2016 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. 2020 poz. 514 t.j.), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej (z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47, poz. 480 z 1999 r.) oraz uchwały nr 49/VIII/2019 Okręgowej Rady Lekarskiej w Zielonej Górze z dnia 25 kwietnia 2019 r. w sprawie powołania Komisji Bioetycznej.

Komisja Bioetyczna przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Zielonej Górze na posiedzeniu zdalnym w dniu 1 lutego 2021 r. zapoznała się ze zgłoszeniem projektu badania naukowego zatytułowanego „Pozytonowa Tomografia Emisyjna PET/CT z PSMA-Ga68 w obrazowaniu wznowy raka prostaty po leczeniu radykalnym”.

Głównym wykonawcą badania jest dr n. med. Piotr Zorga. Badanie będzie prowadzone w Klinicznym Zakładzie Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Zielonogórskiego i Wielospecjalistycznym Szpitalu Wojewódzkim w Gorzowie Wlkp. (ul. Dekerta 1, 66-400 Gorzów Wlkp.). Kierownikiem naukowym badania jest dr hab. n. med. Piotr Zorga.

Do wniosku dołączono następujące dokumenty:

1. Protokół badania.
2. Formularz informacji dla pacjenta.
3. Formularz świadomej zgody pacjenta.
4. Zobowiązanie badacza.
5. Życiorys naukowy badacza.
6. Oświadczenie badacza.

W wyniku tajnego głosowania w formie zdalnej Komisja Bioetyczna wyraża zgodę na przeprowadzenie badania zatytułowanego: „Pozytonowa Tomografia Emisyjna PET/CT z PSMA-Ga68 w obrazowaniu wznowy raka prostaty po leczeniu radykalnym”.

Komisja zastrzega sobie prawo do uzyskiwania informacji raz na 6 miesięcy o wszelkich naruszeniach warunków prowadzonego badania, w tym o: powikłaniach i efektach niepożądanych powstałych w związku z prowadzonym badaniem oraz do uzyskania raportu końcowego.

Komisja Bioetyczna rekomenduje zachowanie szczególnych zasad ostrożności oraz prowadzenie badania zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz zasadami bioetyki.

## 14. Wykaz rycin i tabel

Wykaz rycin:

*Rycina 1. Schemat kwalifikacji i analizy pacjentów*

*Rycina 2. Cecha T w badaniach MRI oraz PSMA PET/CT*

*Rycina 3. Rozkład cechy T wśród pacjentów poddanych RARP*

*Rycina 4. Czułość oraz swoistość MRI oraz PSMA PET/CT*

*Rycina 5 Porównanie wyników PSMA PET/CT i scyntygrafii układu kostnego*

Wykaz tabel:

*Tabela 1. Charakterystyka pacjentów*

*Tabela 2 przedstawia szczegółowy rozkład liczby pacjentów w poszczególnych kategoriach cechy T dla obu metod obrazowania.*

*Tabela 3. Zgodność oceny cechy T w MRI oraz PSMA PET/CT z wynikiem histopatologicznym*

*Tabela 4. Różnice w ocenie miejscowego zaawansowania choroby względem wyniku histopatologicznego*

*Tabela 5. Liczba przypadków prawidłowo i błędnie sklasyfikowanych względem wyniku histopatologicznego*

*Tabela 6. Czułość oraz swoistość w badaniach MRI oraz PSMA PET/CT*

*Tabela 7. SUVmax w różnych grupach ryzyka raka gruczołu krokowego*

*Tabela 8. Analiza SUVmax w różnych grupach ISUP*

*Tabela 9. Analiza SUVmax w zależności od cechy T (wynik histopatologiczny)*