

Strategii personalizate de diagnostic în cancerul de prostată prin integrarea rezonanței magnetice multiparametrice și a biopsiei prostatice prin fuziune

Rezumat

Coordonator: Prof. Dr. Ioan Coman

Doctorand: Căta Emanuel Darius

Cuprins:

1. Partea Generală

1.1 Scurtă caracterizare a cancerului de prostată

1.2 Screening-ul cancerului de prostată

1.3 Diagnosticul cancerului de prostată

1.4 Screening-ul și diagnosticul cancerului de prostată în era Imagisticii prin Rezonanță Magnetică Multiparametrică

2. Partea Specială

2.1 Descriere generală

2.2 Studiul 1: Biopsia de prostată ghidată prin utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică multiparametrică -Analiză sistematică a literaturii

2.3 Studiul 2: Biopsia de prostată ghidată prin fuziunea IRM-TRUS – experiența inițială după 400 de cazuri

2.4 Studiul 3: Analiza impactului curbei de învățare asupra performanței biopsiei prostatice prin fuziune IRM-TRUS

2.5 Studiul 4: Evaluarea impactului tipului de biopsie prostatică asupra caracteristicilor cancerului de prostată și a clasificării acestuia prin compararea cu rezultatul anatomopatologic post-prostatectomie radicală

3. Concluzii finale. Originalitatea tezei

Cuvinte cheie: cancer de prostată, imagistica prin rezonanță magnetică multiparametrică, biopsia prostatică prin fuziune IRM-TRUS

1. Partea Generală

1.1 Scurtă caracterizare a cancerului de prostată

Având o incidență cuprinsă între 6,3 – 83,4 cazuri/100000 bărbați, cancerul de prostată este cea mai frecventă malignitate diagnosticată la bărbat[1]. În funcție de comportament sunt definite două tipuri de cancer de prostată: cancerul de prostată clinic semnificativ (CaPcs – ce prezintă un comportament agresiv cu impact asupra calității vieții și supraviețuirii pacientului) și cancerul de prostată clinic indolent (CaPci – prezintă o evoluție lentă, fără impact asupra vieții pacientului, chiar și în absența inițierii vreunui tratament)[2]. De asemenea, în funcție de stadiul în care este diagnosticat sunt descrise două clase mari de CaP: 1. CaP localizat – boala este localizată exclusiv la nivelul prostatei, iar tratamentul chirurgical este cu viză curativă; 2. CaP metastatic – boala este diseminată în organism. Supraviețuirea la 5 ani, în cazul unui CaP localizat este peste 98%, iar în cazul în care acesta se află într-un stadiu metastatic se reduce la 30% [3]

Procesul de diagnostic al cancerului de prostată cuprinde două etape principale:

1. Etapa de screening: presupune identificarea populației la risc de a dezvolta CaP.
2. Etapa de diagnostic propriu-zis: presupune confirmarea/infirmarea prezenței unei malignități în cazul populației la risc de a dezvolta cancer de prostată.

1.2 Screening-ul cancerului de prostată

Cele mai utilizate metode de screening în cancerul de prostată sunt antigenul specific prostatic (PSA), respectiv tușeul rectal. PSA-ul, la o valoare de referință de 4ng/ml prezintă o specificitate de 91% pentru CaP, dar o sensibilitate de 21%[4]. Trial-ul european ERSPC a raportat o reducere de 25%-48% a mortalității datorate CaP[5]. De asemenea, evaluând pe termen lung impactul testării PSA, s-a observat o reducere atât a numărului celor ce trebuie testați cât și a celor ce trebuie diagnosticați pentru a prevenii 1 deces asociat CaP (570 vs 1947 și 18 vs 76 la 16 ani vs 9 ani de la inițierea screening-ului)[6,7].

1.3 Diagnosticul cancerului de prostată

Diagnosticul cancerului de prostată se bazează pe biopsia prostatică care constă în recoltarea de fragmente bioptice de la nivelul prostatei. Biopsia sistematică presupune recoltarea a 12 fragmente bioptice de la nivelul zonei periferice, sub control ecografic. Această recoltare este efectuată fără a se cunoaște dacă există vreo zonă suspectă pentru malignitate, ecografia având o performanță redusă în acest sens. Astfel că, biopsia sistematică prezintă multiple limitări precum: 1.Acuratețea redusă în diagnosticul CaP (13,5%-44,6%)[8]; 2.Rata crescută de rezultate fals negative: 21-28% [9]; 3.Rata crescută de substadializare: 14-17%[9]; 4.Rata crescută de supradiagnostic cuprinsă între 22-67% [10].

1.4 Screening-ul și diagnosticul cancerului de prostată în era Imagisticii prin Rezonanță Magnetică Multiparametrică

Imagistica prin rezonanță magnetică multiparametrică se bazează pe utilizarea a 4 secvențe: T2W, DWI, ADC respectiv DCE. Ghidul PIRADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) definește atât standardele de achiziție a imaginilor de IRMmp, astfel încât evaluarea să fie de înaltă calitate, cât și modalitatea de interpretare și clasificare leziunilor suspecte a fi maligne, ce sunt definite pe o scală de la 1 – 5[11]. Leziunile prostatice cu un scor PIRADS de 3, 4 sau 5 sunt necesar a fi biopsiate.

În ultimul deceniu IRMmp a început a fi utilizat ca și un instrument de screening, pentru a identifica în cadrul populației suspecte de a avea CaP, pacienții ce prezintă leziuni cu potențial malign. Spre deosebire de PSA, IRMmp prezintă o sensibilitate de 91% pentru cancerul de prostată clinic semnificativ[12]. În al doilea rând, valoare predictivă negativă a IRMmp este de 92%[12], observându-se că 28% dintre biopsiile prostatice ar putea fi evitate[13]. Rolul IRMmp ca test de screening pentru CaP este în curs de evaluare în cadrul a două trial-uri clinice randomizate (ReIMAGINE[14], MVP[15]).

De asemenea, IRMmp a fost integrat în diagnosticul CaP. Puncția biopsie prostatică ghidată poate fi efectuată în 3 modalități: 1. Cognitiv (Cog-TBx); 2. Prin fuziunea IRM-TRUS(Fus-TBx); 3. Direct sub ghidaj IRM(IB-TBx). Tehnica cea mai frecvent utilizată este biopsia prin fuziunea imaginilor de IRM cu cele de ecografie transrectală TRUS. Trial-ul multicentric PRECISION a demonstrat că Fus-TBx prezintă o rată de diagnostic a CaPcs semnificativ statistic mai mare comparativ cu SBx (38% vs 26%, p=0,005)[16]. În schimb în cadrul trialului MRI-FIRST, s-a raportat că atât SBx cât și Fus-TBx prezintă o valoare adăugată cuprinsă între 5,2% și 7,6% pentru diagnosticul CaPcs, astfel că acuratețea cea mai mare se obține când cele două tehnici bioptice sunt asociate[17]. Multiple meta-analize au demonstrat că acuratețea biopsiei țintite este semnificativ statistic mai mare decât a SBx în detecția CaPcs[18,19].

Pentru diagnosticul CaP sunt descrise două strategii: 1. Efectuarea exclusiv a biopsiei țintite din zona suspectă (bazată pe rezultatele trial PRECISION); 2. Asocierea biopsiei țintite cu biopsia sistematică. Principalul atuu al efectuării exclusive a biopsiei țintite este scăderea supradiagnosticul (ca urmarea a ratei reduse de CaPci) și ca urmare limitarea supratratamentului[20,21].

Strategia bazată pe asocierea biopsiei țintite cu biopsia sistematică are ca principal argument caracterul multifocal al cancerului de prostată[22]. Riscul prezenței CaP în afara leziunii index variază

între 25% și 70%, în funcție de scorul PIRADS[23]. Trial-urile MRI-First și PAIREDCAP, au demonstrat că performanța maximă în diagnosticul CaP se obține când sunt asociate TBx și SBx[17,24].

IRMmp poate îmbunătăți clasificarea CaP pe grupe de risc, respectiv predicția comportamentului CaP pe baza nomogramelor[25,26]. IRMmp ameliorează performanța nomogramelor în predicția extensiei extracapsulare, invaziei limfoganglionare, a recidivei biochimice sau a invaziei veziculelor seminale[27–30].

2. Partea Specială

2.1 Descriere generală

Lucrarea de față a avut ca scop evaluarea performanței biopsiei prostatice ghidate prin fuziunea IRM-TRUS și optimizarea utilizării ei în diagnosticul cancerului de prostată.

În acest sens am desfășurat o cercetare în 4 etape:

1. Am analizat literatura de specialitate și statusul actual al IRMmp și a biopsiei țintite în practica clinică;
2. Am evaluat performanței biopsiei prin fuziunea IRM-TRUS în diagnosticul cancerului de prostată în cadrul populației ținte (pacienții ce s-au prezentat în serviciul de urologie cu suspiciunea clinică, biochimică sau imagistică de CaP);
3. Am evaluat impactul curbei de învățare în practicarea biopsiei țintite prin fuziune și impactul acesteia asupra diagnosticului cancerului de prostată
4. Am analizat acuratețea caracterizării cancerului de prostată de către biopsia prostatică prin fuziune IRM-TRUS prin compararea cu rezultatul piesei de prostatectomie radicală.

2.2 Studiu 1: Biopsia de prostată ghidată prin utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică multiparametrică -Analiză sistematică a literaturii

Obiectivul studiului de față a fost de a evalua literatura de specialitate privitor la impactul IRMmp asupra diagnosticului CaP. Prin această analiză sistematică ne-am propus să comparăm cele trei metode de biopsie prostatică țintită și să identificăm direcțiile de cercetare și aprofundare pentru a rafina indicația, tehnica și eficiența biopsiei prostatice.

Criteriile de includere au fost: studii prospective sau retrospective pe baze de date compilate prospective, publicate în perioada 2010-2019, în cadrul cărora s-a utilizat IRMmp în diagnosticul CaP și care au inclus în studiu minim 100 de pacienți (cu excepția biopsiei țintite directe IRM, din cauza numărul limitat de studii). În analiza curentă au fost incluse 40 de studii care au analizat performanța uneia dintre tehnicile de biopsie ghidată: Cog-TBx (11 studii), Fus-TBx (33 studii), IB-TBx (8 studii).

Concluziile acestei analize sistematice sunt:

1. Performanța Cog-TBx pare a fi superioară SBx, dar rezultatele sunt contradictorii. Performanța biopsiei cognitive poate fi potențată prin asocierea ei cu SBx, obținându-se o acuratețe mai mare în diagnosticul CaP și CaPcs.
2. Fus-TBx prezintă o acuratețe superioară SBx, în majoritatea studiilor evaluate, în special în ceea ce privește diagnosticul CaPcs. De asemenea, în cazul Fus-TBx se observă rate de diagnostic mai reduse a CaPci comparativ cu SBx.
3. IB-TBx are o acuratețe mai mare în diagnosticul CaPcs, în comparație cu SBx, dar similară cu Fus-TBx
4. Chiar dacă Cog-TBx este singura opțiune disponibilă, IRMmp ar trebui efectuată înainte de biopsie, pentru a crește acuratețea diagnosticului, prin identificarea poziției leziunii suspecte.
5. Factorii ce limitează performanța actuală a biopsiei ghidate sunt: a. Factori imagistici (calitatea achizitiei, respectiv a interpretării imagistice); b. Factori clinici (volumul prostatei, deformarea prostatei, mișcarea pacientului în timpul procedurii); c. Factori tehnici (experiența urologului în interpretarea IRMmp și utilizarea tehnologiei prin fuziune, deflecția acului biptic)

2.3 Studiul 2: Biopsia de prostată ghidată prin fuziunea IRM-TRUS – experiența inițială după 400 de cazuri

Obiectivul studiului de față a fost analiza performanței biopsiei sistematice, respectiv a biopsiei țintite prin fuziunea IRM-TRUS, dorind să evaluăm modalitatea optimă de diagnostic a cancerului de prostată.

Populația analizată a cuprins 400 de pacienți ce s-au prezentat între octombrie 2017 și februarie 2020, cu suspiciune clinică, biochimică și imagistică și s-a practicat biopsia prostatică prin fuziune IRM-TRUS în departamentul de urologie al Spitalului Clinic Municipal Cluj Napoca.

Rezultatele studiului au demonstrat că:

1. Atât în lotul complet (400 de pacienți) cât și în subgrupul de pacienți naivi biopctic (300 de pacienți) rata de diagnostic specifică pentru CaPcs a fost semnificativ statistic mai mare când cele două tehnici biopctice sunt asociate 85,2% comparativ cu 77,2% și 84,4% ($p=0,0004$), pentru SBx, Fus-TBx;
2. Fus-TBx prezintă o rată crescută de omisie în cazul CaP localizat în zona periferică, în timp ce SBx are o performanță redusă în diagnosticul CaP localizate în zonele anterioară și de tranziție.
3. S-a observat o rată crescută de upgrading între scorul Gleason al Fus-TBx vs SBx în cazul leziunilor localizate la nivelul stromei fibromusculare anterioare (AFMS), respectiv al zonei de tranziție.
4. Ghidarea cognitivă a biopsiei sistematice în funcție de rezultatele IRMmp poate limita erorile de sincronizare și țintire ale biopsiei prin fuziune, în special în cazul leziunilor localizate în zona periferică.

2.4 Studiul 3: Analiza impactului curbei de învățare asupra performanței biopsiei prostatice prin fuziune IRM-TRUS

Obiectivul acestei analize a fost de a evalua: 1. impactul curbei de învățare în efectuarea puncției biopsiei prin fuziunea IRM-TRUS, asupra diagnosticului cancerului de prostată; 2. factorii ce afectează curba de învățare a Fus-TBx.

Studiul de față cuprinde o cohortă de 410 pacienți cu suspiciunea clinică, biochimică sau imagistică pentru CaP și care au fost evaluați biopctic (SBx și Fus-TBx), care s-au prezentat în departamentul de urologie între octombrie 2017 și martie 2020. Toate procedurile de biopsie (SBx/Fus-TBx) au fost efectuate de unul dintre cei doi urologi: 1. Operatorul 1 cu experiență vastă în tehnica SBx prin abord transrectal sub control ecografic, cunoștințe de bază privind interpretarea IRMmp de prostată și a început să efectueze biopsii ghidate prin fuziunea IRM-TRUS prin auto-învățare 2. Operatorul 2 cu o experiență minimă în tehnica biopsiei sistematice, pregătire teoretică în interpretarea IRMmp, și asistare la cel puțin 100 de cazuri de biopsie de prostată ghidată prin fuziune înainte de a practica.

Concluzii studiului 3 sunt

1. Per total curbele de învățare au fost similare pentru ambii dar în cazul Operatorului 2 am identificat diferențe semnificativ statistic atât a ratei de diagnostic globale CaP cât și a ratei de diagnostic specifice CaPcs în cazul pacienților cu leziuni PIRADS 4/5ș
2. În funcție de vârstă, PSA, volumul prostatei, diametrul ROI și scorul PIRADS după fiecare 52 de biopsii efectuate, crește rata de diagnostic CaP cresc cu 51%, $p=0,022$.
3. Mentorarea și instruirea în interpretarea IRMmp ameliorază de la debut performanța unui operator novice în diagnosticul CaP utilizând biopsia prostatică prin fuziune IRM-TRUS. În acest context, un novice are nevoie de 52 de cazuri pentru a atinge platoul curbei de învățare, spre deosebire de un operator experimentat care fiind autodidact în învățarea acestei tehnici, a avut nevoie de 104 cazuri.

2.5 Studiu 4: Evaluarea impactului tipului de biopsie prostatică asupra caracteristicilor cancerului de prostată și a clasificării acestuia prin compararea cu rezultatul anatomopatologic post-prostatectomie radicală

Scopul studiului a fost de a evalua concordanța între caracteristicile CaP identificate de către biopsia prostatică prin fuziune IRM-TRUS, respectiv cele descrise pe baza piesei de prostatectomie radicală, respectiv de a identifica posibili factori predictivi pentru discordanța între rezultatul biptic și cel de prostatectomie.

Din cadrul unei baze de date prospective, au fost selectați 115 pacienții care au fost diagnosticați cu cancer de prostată în urma efectuării biopsiei prostatice (SBx+Fus-TBx) și care au urmat un tratament chirurgical în cadrul centrului nostru (prostatectomie radicală (PR) fie prin abord laparoscopic sau robotic).

Concluziile studiului curent au fost:

1. în cazul asocierii Fus-TBx cu SBx se obține concordanța cea mai crescută între gradul ISUP pe baza biopsiei vs post-PR, respectiv cea mai redusă rată de upgrading (20,9%)
2. SBx a demonstrat o acuratețe semnificativă statistic mai mare în predicția gradului ISUP, prezentând o concordanță de 60,4% cu rezultatul post-PR, comparativ cu Fus-TBx (45,3%; $p < 0.0001$)
3. Fus-TBx a prezentat cea mai crescută rată de downgrading (34,9% vs 24,5% SBx) a scorului ISUP după efectuarea PR.
4. volumul crescut al prostatei determină o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a ratei de upgrading
5. Scorul PIRADS asociat leziunii suspecte este un factor predictiv semnificativ pentru CaP în stadiu localizat avansat, CaP cu prognostic nefavorabil, respectiv prezența de margini chirurgicale pozitive.

3. Concluzii finale. Originalitatea tezei.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei constau în utilizarea și rafinarea diagnosticului cancerului de prostată prin integrarea IRMmp în evaluare pacienților cu suspiciunea clinică și biochimică de CaP și practicarea biopsiei ghidate prin fuziunea IRM-TRUS. Limitările biopsiei sistematice pot fi depășite prin integrarea informațiilor oferite de evaluarea imagistică în modul de practicare biopsiei prostatice.

Cercetarea desfășurată în cadrul centrului nostru se bazează pe o muncă continuă și dorința permanentă de a perfecționa diagnosticul cancerului de prostată. Concluziile acestei lucrări se bazează pe experiența acumulată prin examinarea, evaluarea și biopsierea a peste 400 de pacienți. Fiind centrul din România cu cea mai amplă experiență în practicarea biopsiei prostatice ghidate prin fuziune, în ultimii cinci ani aproape 1000 de pacienți au fost evaluați prin această tehnică biptică. Utilizarea IRMmp pentru a localiza și caracteriza leziunea suspectă este obligatorie pentru fiecare pacient cu suspiciunea clinică sau biochimică de CaP. De asemenea, medicul urolog trebuie să integreze în practica sa clinică biopsia ghidată a leziunii suspecte, pentru a optimiza diagnosticul cancerului de prostată. Biopsia ghidată prin fuziunea IRM-TRUS este tehnica biptică cea mai accesibilă a fi implementată în centrele de diagnostic, cu o performanță crescută în diagnosticul CaP.

Performanța biopsiei de prostată ghidată prin fuziunea IRM-TRUS este dependentă de experiența medicului urolog în efectuarea biopsiei prostatice și de performanța acestuia în interpretarea imagisticii prin rezonanță magnetică. În momentul de față, centrul nostru este singurul din România unde medicul urolog poate achiziționa cunoștințele și abilitățile practice necesare pentru efectuarea biopsiei ghidate prin fuziunea IRM-TRUS. În ultimii 5 ani s-au instruit 4 generații de medici urologi care știu să practice acest tip de biopsie, iar a cincea generație este în curs de formare.

Mentorarea și instruirea în interpretarea IRMmp scurtează curba de învățare a acestei proceduri chirurgicale și îmbunătățește încă de la debut performanța în diagnosticul CaP a unui novice.

Strategia optimă de diagnostic a cancerului de prostată este asocierea biopsiei sistematice cu biopsia țintită prin fuziunea IRM-TRUS. Optimizarea diagnosticului CaP este realizată prin adaptarea biopsiei sistematice în funcție de caracteristicile imagistice ale leziunii suspecte. Prin practicarea unei biopsii de saturație a zonei de interes se obține o caracterizare completă a CaP. De asemenea, în acest mod se realizează o caracterizare optimă a trăsăturilor cancerului de prostată, concordantă cu rezultatul final al piesei de prostatectomie. Pe baza trăsăturilor CaP identificate cu ajutorul Fus-TBx și SBx se realizează clasificarea acestuia și se preconizează comportamentul CaP pe termen lung, elemente esențiale pentru alegerea tratamentului optim, individualizat pentru fiecare pacient.

Personalized Diagnostic Strategies in Prostate Cancer by Integrating Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Fusion Prostate Biopsy

Summary

Coordinator: Prof. Dr. Ioan Coman

PhD student: Căta Emanuel Darius

Content:

1. The General Part

1.1 Brief characterization of prostate cancer

1.2 Prostate cancer screening

1.3 Prostate cancer diagnosis

1.4 Prostate Cancer Screening and Diagnosis in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging

2. The Special Part

2.1 General description

2.2 Study 1: Guided prostate biopsy using multiparametric magnetic resonance imaging - Systematic literature review

2.3 Study 2: MRI-TRUS fusion prostate biopsy - initial experience after 400 cases

2.4 Study 3: Analysis of the impact of the learning curve on the performance of MRI-TRUS fusion prostate biopsy

2.5 Study 4: Evaluation of prostate biopsy type impact on the characteristics of prostate cancer and its classification by comparison with the pathological result after radical prostatectomy

3. Final conclusions. The originality of the thesis

Keywords: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, prostate biopsy by MRI-TRUS fusion

1. The General Part

1.1 Brief characterization of prostate cancer

With an incidence of 6.3 to 83.4 cases / 100,000 men, prostate cancer is the most common malignancy diagnosed in men [1]. Depending on the behavior, two types of prostate cancer are defined: clinically significant prostate cancer (CaPcs - which exhibits aggressive behavior with an impact on the patient's quality of life and survival) and clinically indolent prostate cancer (CaPci - has a slow evolution without impact on the patient's life, even in the absence of any treatment) [2]. Also, depending on the stage at diagnosis, two major classes of CaP are described: 1. Localized CaP - the disease is located exclusively in the prostate, and the surgical treatment is curative; 2. Metastatic CaP - the disease is spread in the body. Survival at 5 years in the case of a localized CaP is over 98%, but if it is in a metastatic stage it is reduced to 30% [3]

The process of diagnosing prostate cancer has two main stages:

1. Screening stage: involves identifying the population at risk of developing CaP.
2. The actual diagnosis stage: involves the confirmation / refutation of the presence of a malignancy in the case of the population at risk of developing prostate cancer.

1.2 Prostate cancer screening

The most used screening methods in prostate cancer are prostate specific antigen (PSA), respectively digital rectal examination. PSA, at a reference value of 4ng / ml, has a specificity of 91% for CaP, but a sensitivity of 21% [4]. The European ERSPC trial reported a 25% -48% reduction in CaP mortality as a result of PSA screening [5]. Also, evaluating the long-term impact of PSA testing, a reduction was observed both for those needed to be tested and for those needed to be diagnosed to prevent 1 CaP death (570 vs. 1947 and 18 vs. 76 at 16 vs. 9 years, from the screening beginning) [6,7].

1.3 Diagnosis of prostate cancer

Prostate cancer diagnosis is done by prostatic biopsy, which consists of obtaining prostate fragments. Systematic biopsy involves the collection of 12 biopsy fragments from the peripheral area, under ultrasound guidance. This sampling is performed without knowing if there is any area suspected of malignancy, the ultrasound having a low accuracy from this perspective. Thus, systematic biopsy has multiple limitations such as: 1. Reduced accuracy in the diagnosis of CaP (13.5% -44.6%) [8]; 2. Increased rate of false negative results: 21-28% [9]; 3. Increased substadiation rate: 14-17% [9]; 4. Increased rate of overdiagnosis between 22-67% [10].

1.4 Screening and Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging

Multiparametric magnetic resonance imaging is based on the use of 4 sequences: T2W, DWI, ADC and DCE. The PIRADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) Guide defines the standards both for acquisition of high quality MRI images, and interpretation and classification of suspected malignant lesions, which are defined on a scale from 1 to 5 [11]. Prostate lesions with a PIRADS score of 3, 4 or 5 need to be biopsied.

During last decade, MRI has begun to be used as a screening tool to identify patients with potentially malignant lesions in the population of patients with CaP suspicion. Firstly, unlike PSA, MRI has a sensitivity of 91% for clinically significant prostate cancer [12]. Secondly, the negative predictive value of mRI MRI is 92% [12], noting that 28% of prostate biopsies may be avoided [13]. The role of MRI as a screening test for CaP is being evaluated in two randomized clinical trials (ReIMAGINE [14], MVP [15]).

MRI was also integrated into the CaP diagnosis. Targeted prostate biopsy can be performed in 3 ways: 1. Cognitive (Cog-TBx); 2. By MRI-TRUS fusion (Fus-TBx); 3. Directly under MRI guidance (IB-TBx). The most commonly used technique is MRI-TRUS Fusion biopsy. The multicenter PRECISION trial demonstrated that Fus-TBx had a statistically significantly higher diagnostic rate of CaPcs compared to SBx (38% vs 26%, $p = 0.005$) [16]. In contrast, in the MRI-FIRST trial, both SBx and Fus-TBx were reported to have an added value of between 5.2% and 7.6% for the diagnosis of CaPcs, so that the highest diagnosis rate is obtained when the two techniques bioptics are associated [17]. Multiple meta-analyzes have shown that the accuracy of the targeted biopsy is statistically significantly higher than that of SBx in CaPcs detection [18,19].

Two strategies are described for the diagnosis of CaP: 1. Performing exclusively targeted biopsy of the suspect area (based on PRECISION trial results); 2. Association of targeted biopsy with systematic biopsy. The main advantage of performing the exclusive biopsy is to decrease the overdiagnosis (as a result of the low rate of CaPci) and therefore to limit the overtreatment [20,21].

Prostate cancer multifocality is the main argument for the strategy based on the association of targeted biopsy with systematic biopsy [22]. The risk of CaP outside the index lesion varies between 25% and 70%, depending on the PIRADS score [23]. MRI-First and PAIREDCAP trials have shown that highest diagnosis rate is obtained when TBx and SBx are associated [17,24].

MRI can improve the classification of CaP by risk classification, respectively the prediction of CaP behavior based on nomograms [25,26]. mpMRI improves the performance of nomograms in predicting extracapsular extension, lymph node invasion, biochemical recurrence, or seminal vesicle invasion [27–30].

2. The Special Part

2.1 General description

The present research project aimed to evaluate the performance of prostate biopsy guided by MRI-TRUS fusion and to optimize its use in the PCa diagnosis.

In this sense, we carried out a research in 4 stages:

1. We analyzed the literature and the current status of MRI and biopsy targeted in clinical practice;
2. We evaluated the performance of biopsy by MRI-TRUS fusion in the diagnosis of prostate cancer in the target population (patients who presented to the urology department with clinical, biochemical or imaging suspicion of CaP);
3. We evaluated the impact of the learning curve in the practice of fusion biopsy and its impact on the diagnosis of prostate cancer
4. We analyzed the accuracy of the characterization of prostate cancer by prostate biopsy by MRI-TRUS fusion by comparison with the result of the radical prostatectomy piece.

2.2. Study 1: Guided prostate biopsy using multiparametric magnetic resonance imaging - Systematic literature review

The aim of the present study was to evaluate the literature over the mpMRI impact on the CaP diagnosis. In this systematic analysis we compared the three methods of targeted prostate biopsy, trying to identify the optimal targeted biopsy strategy.

The inclusion criteria were: prospective or retrospective studies based on prospective compiled databases, published between 2010-2019, in which MRI was used in the diagnosis of CaP and which included in the study at least 100 patients (except for direct targeted MRI biopsy, due to the limited number of studies). The current analysis included 40 studies that analyzed the performance of one of the targeted biopsy techniques: Cog-TBx (11 studies), Fus-TBx (33 studies), IB-TBx (8 studies).

The conclusions of this systematic analysis were:

1. Cog-TBx performance appears to be superior to SBx, but the results are contradictory. The performance of cognitive biopsy can be enhanced by its association with SBx, obtaining a higher accuracy in the diagnosis of CaP and CaPcs.
2. Fus-TBx has a higher accuracy compared to SBx in the majority of the evaluated studies, especially in for the csPCa diagnosis. Also, in the case of Fus-TBx, lower diagnostic rates of CaPci are observed compared to SBx.
3. IB-TBx has a higher accuracy in the diagnosis of CaPcs, compared to SBx, but similar to Fus-TBx
4. When Cog-TBx is the only option available, MRI should be performed prior to biopsy to increase the accuracy of the diagnosis by identifying the position of the suspicious lesion.
5. Factors that limit the current performance of the guided biopsy are: a. Imaging factors (quality of acquisition, imaging interpretation); b. Clinical factors (prostate volume, prostate deforming during TRUS, patient movement during the procedure); c. Technical factors (urologist's experience in interpreting MRI and use of fusion technology, biopsy needle deflection).

2.1 Study 2: Prostate biopsy guided by MRI-TRUS fusion – initial experience after 400

cases

The objective of this study was to analyze the performance of systematic biopsya and MRI-TRUS Fusion biopsy, willing to identify the optimal way to diagnose prostate cancer.

The analyzed population included 400 patients who presented between October 2017 and February 2020, with clinical suspicion, biochemistry and imaging, prostate biopsy was performed by MRI-TRUS fusion in the urology department of the Cluj Napoca Municipal Clinical Hospital.

The results of the study showed that:

1. Both for the total group (400 patients) and the bioptic naïve patient subgroup (300 patients), the specific diagnosis rate for CaPcs was statistically significantly higher when the two bioptic techniques were associated (85.2% compared to 77,2% and 84.4% ($p = 0.0004$)), for SBx, Fus-TBx;

2. Fus-TBx has a high rate of omission in the case of CaP located in the peripheral area, while SBx has a low performance in the diagnosis of CaP located in the anterior and transition areas.

3. An increased upgrading rate was observed between the Gleason score of Fus-TBx vs SBx in the case of lesions located at the level of the anterior fibromuscular stroma (AFMS), respectively in the transition zone.

4. Cognitive guidance of systematic biopsy based on MRI results may limit fusion biopsy timing and targeting errors, especially in lesions located in the peripheral area.

2.2 Study 3: Analysis of the impact of the learning curve on the performance of prostate biopsy by MRI-TRUS fusion

The objective of this analysis was to evaluate: 1. the impact of the MRI-TRUS fusion biopsy learning curve on the diagnosis of prostate cancer; 2. factors affecting the Fus-TBx learning curve.

The present study comprises a cohort of 410 patients with clinical, biochemical or imaging suspicion for CaP and who were evaluated bioptically (SBx and Fus-TBx) in the urology department between October 2017 and March 2020. All bioptoic procedures (SBx / Fus-TBx) were performed by one of the two urologists: 1. Operator 1: who had extensive experience in SBx technique TRUS guidance, basic knowledge of prostate MRI interpretation and began performing MRI-TRUS Fusion biopsy by self-learning 2. Operator 2: who had with minimal experience in the technique of systematic biopsy, theoretical training in the interpretation of MRImp, and assisted in at least 100 cases of fusion-guided prostate biopsy before starting practice.

The conclusions of study 3 are:

1. Overall, the learning curves were similar for both urologists, but in the case of Operator 2 we identified statistically significant differences in both the overall diagnostic rate of CaP and the specific diagnostic rate of CaPcs in patients with PIRADS 4/5 lesions.

2. Depending on age, PSA, prostate volume, ROI diameter and PIRADS score after each 52 biopsies performed, the diagnostic rate of CaP increases by 51%, $p = 0.022$.

3. Mentoring and training in MRI interpretation improves the performance of a novice operator in the diagnosis of CaP using prostate biopsy by MRI-TRUS fusion. In this context, a novice needs 52 cases to reach the plateau of the learning curve, unlike an experienced operator who is self-taught in learning this technique, he needed 104 cases.

2.1 Study 4: Assessing the impact of the biopsy technique on the prostate cancer characteristics and classification by comparing the pathological results after biopsy and after radical prostatectomy

The aim of the study was to assess the concordance between the CaP characteristics identified by MRI-TRUS fusion biopsy/SBx, and those described based on the radical prostatectomy specimen, and to identify possible predictors for the discrepancy between the two.

From a prospective database, we selected 115 patients who were diagnosed with prostate cancer following prostate biopsy (SBx + Fus-TBx) and who underwent surgical treatment at our center (radical prostatectomy (PR) either by laparoscopic or robotic approach).

The conclusions of the current study were:

1. Association of Fus-TBx with SBx, has the highest concordance the lowest upgrading rate between the PCa ISUP grade based on biopsy vs post-PR.
2. SBx demonstrated a statistically significant higher accuracy in predicting the ISUP degree, showing a concordance of 60.4% with the post-PR result, compared to Fus-TBx (45.3%; $p < 0.0001$)
3. Fus-TBx showed the highest downgrading rate (34.9% vs 24.5% SBx) of the ISUP score after performing the PR.
4. Increased prostate volume causes a statistically significant increase in the rate of upgrading
5. The PIRADS score associated with the suspicious lesion is a significant predictive factor for CaP in advanced localized stage, CaP with unfavorable prognosis, respectively the presence of positive surgical margins.

3. Final conclusions. Thesis originality

The originality and innovative contributions of the thesis consist in the use and refinement of the diagnosis of prostate cancer by integrating the MRI in the evaluation of patients with clinical and biochemical suspicion of CaP and the practice of guided biopsy by MRI-TRUS fusion. The limitations of systematic biopsy can be overcome by integrating the information provided by imaging evaluation into the practice of prostate biopsy.

The research carried out at our center is based on continuous work and a permanent desire to improve the diagnosis of prostate cancer. The conclusions of this paper are based on the experience gained through the examination, evaluation and biopsy of over 400 patients. Being the most experienced center in Romania in practicing MRI-TRUS Fusion biopsy, during the last five years almost 1000 patients have been evaluated by this biopsy technique. The use of MRI to identify, localize and characterize the suspected lesion is mandatory for every patient with a clinical or biochemical suspicion of CaP. The urologist should use targeted biopsy of the suspected lesion in order to optimize the diagnosis of prostate cancer. MRI-TRUS fusion-guided biopsy is the most accessible biopsy technique, with increased accuracy of PCa diagnosis.

The performance of prostate biopsy guided by MRI-TRUS fusion is dependent on the experience of the urologist in performing the prostate biopsy and the quality of the mpMRI interpretation. Currently, our center is the only one in Romania where the urologist can acquire the knowledge and practical skills necessary to perform guided biopsy by MRI-TRUS fusion. In the last 5 years, 4 generations of urologists were trained in Fusion targeted prostate biopsy. Mentoring and training in MRI interpretation shortens the learning curve of this surgical procedure and improves a novice's CaP diagnostic performance from the beginning.

The optimal strategy for PCa diagnosis is to combine systematic biopsy with MRI-TRUS fusion targeted biopsy. The optimization of the CaP diagnosis is achieved by adapting the systematic biopsy according to the imaging characteristics of the suspect lesion. By performing a saturation biopsy of the area of interest, a complete characterization of CaP is obtained. Also, in this way, an optimal characterization of the features of prostate cancer is achieved, consistent with the final result of the prostatectomy piece. Prostate cancer characteristics identified by using Fus-TBx and SBx, help to anticipate more accurately long-term PCa behaviour, which is essential for choosing the optimal, personalized treatment for each patient.

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **2021**, *71* (3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Rebello, R. J.; Oing, C.; Knudsen, K. E.; Loeb, S.; Johnson, D. C.; Reiter, R. E.; Gillissen, S.; Van der Kwast, T.; Bristow, R. G. Prostate Cancer. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2021**, *7* (1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0>.
3. American Cancer Society. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021. 2021, pp 1–72.
4. Wolf, A. M. D.; Wender, R. C.; Etzioni, R. B.; Thompson, I. M.; D'Amico, A. V.; Volk, R. J.; Brooks, D. D.; Dash, C.; Guessous, I.; Andrews, K.; DeSantis, C.; Smith, R. A. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA. Cancer J. Clin.* **2010**, *60* (2), 70–98. <https://doi.org/10.3322/caac.20066>.
5. Thompson, I. M.; Ankerst, D. P.; Chi, C.; Lucia, M. S.; Goodman, P. J.; Crowley, J. J.; Parnes, H. L.; Coltman, C. A. J. Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen in Men with an Initial PSA Level of 3.0 Ng/ML or Lower. *JAMA* **2005**, *294* (1), 66–70. <https://doi.org/10.1001/jama.294.1.66>.
6. Hugosson, J.; Roobol, M. J.; Månsson, M.; Tammela, T. L. J.; Zappa, M.; Nelen, V.; Kwiatkowski, M.; Lujan, M.; Carlsson, S. V.; Talala, K. M.; Lilja, H.; Denis, L. J.; Recker, F.; Paez, A.; Puliti, D.; Villers, A.; Rebillard, X.; Kilpeläinen, T. P.; Stenman, U. H.; Godtman, R. A.; Stinesen Kollberg, K.; Moss, S. M.; Kujala, P.; Taari, K.; Huber, A.; van der Kwast, T.; Heijnsdijk, E. A.; Bangma, C.; De Koning, H. J.; Schröder, F. H.; Auvinen, A. A 16-Yr Follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer(Figure Presented.). *Eur. Urol.* **2019**, *76* (1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>.
7. Schröder, F. H.; Hugosson, J.; Roobol, M. J.; Tammela, T. L. J.; Ciatto, S.; Nelen, V.; Kwiatkowski, M.; Lujan, M.; Lilja, H.; Zappa, M.; Denis, L. J.; Recker, F.; Berenguer, A.; Määttänen, L.; Bangma, C. H.; Aus, G.; Villers, A.; Rebillard, X.; van der Kwast, T.; Blijenberg, B. G.; Moss, S. M.; de Koning, H. J.; Auvinen, A. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *360* (13), 1320–1328. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>.
8. Shariat, S. F.; Roehrborn, C. G. Using Biopsy to Detect Prostate Cancer. *Rev. Urol.* **2008**.
9. Bjurlin, M. A.; Wysock, J. S.; Taneja, S. S. Optimization of Prostate Biopsy: Review of Technique and Complications. *Urol. Clin. North Am.* **2014**, *41* (2), 299–313. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2014.01.011>.
10. Loeb, S.; Bjurlin, M. A.; Nicholson, J.; Tammela, T. L.; Penson, D. F.; Carter, H. B.; Carroll, P.; Etzioni, R. Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *European Urology*. 2014, pp 1046–1055. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.062>.
11. American College of Radiology. PI-RADS Version 2.1. *Prostate Imaging-Reporting Data Syst.* **2019**.
12. Drost, F. J. H.; Osses, D.; Nieboer, D.; Bangma, C. H.; Steyerberg, E. W.; Roobol, M. J.; Schoots, I. G. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol.* **2020**, *77* (1), 78–94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.023>.

13. Ahmed, H. U.; El-Shater Bosaily, A.; Brown, L. C.; Gabe, R.; Kaplan, R.; Parmar, M. K.; Collaco-Moraes, Y.; Ward, K.; Hindley, R. G.; Freeman, A.; Kirkham, A. P.; Oldroyd, R.; Parker, C.; Emberton, M. Diagnostic Accuracy of Multi-Parametric MRI and TRUS Biopsy in Prostate Cancer (PROMIS): A Paired Validating Confirmatory Study. *Lancet* **2017**, *389* (10071), 815–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1).
14. Marsden, T.; Lomas, D. J.; McCartan, N.; Hadley, J.; Tuck, S.; Brown, L.; Haire, A.; Moss, C. L.; Green, S.; Van Hemelrijck, M.; Coolen, T.; Santaolalla, A.; Isaac, E.; Brembilla, G.; Kopcke, D.; Giganti, F.; Sidhu, H.; Punwani, S.; Emberton, M.; Moore, C. M. ReIMAGINE Prostate Cancer Screening Study: Protocol for a Single-Centre Feasibility Study Inviting Men for Prostate Cancer Screening Using MRI. *BMJ Open* **2021**, *11* (9), e048144. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048144>.
15. Nam, R. MVP Study: MRI Versus PSA in Prostate Cancer Screening <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799303>.
16. Kasivisvanathan, V.; Rannikko, A. S.; Borghi, M.; Panebianco, V.; Mynderse, L. A.; Vaarala, M. H.; Briganti, A.; Budäus, L.; Hellawell, G.; Hindley, R. G.; Roobol, M. J.; Eggener, S.; Ghei, M.; Villers, A.; Bladou, F.; Villeirs, G. M.; Viridi, J.; Boxler, S.; Robert, G.; Singh, P. B.; Venderink, W.; Hadaschik, B. A.; Ruffion, A.; Hu, J. C.; Margolis, D.; Crouzet, S.; Klotz, L.; Taneja, S. S.; Pinto, P.; Gill, I.; Allen, C.; Giganti, F.; Freeman, A.; Morris, S.; Punwani, S.; Williams, N. R.; Brew-Graves, C.; Deeks, J.; Takwoingi, Y.; Emberton, M.; Moore, C. M. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N. Engl. J. Med.* **2018**, 1767–1777. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801993>.
17. Rouvière, O.; Puech, P.; Renard-Penna, R.; Claudon, M.; Roy, C.; Mège-Lechevallier, F.; Decaussin-Petrucci, M.; Dubreuil-Chambardel, M.; Magaud, L.; Remontet, L.; Ruffion, A.; Colombel, M.; Crouzet, S.; Schott, A. M.; Lemaitre, L.; Rabilloud, M.; Grenier, N.; Barry Delongchamps, N.; Boutier, R.; Bratan, F.; Brunelle, S.; Camparo, P.; Colin, P.; Corréas, J. M.; Cornélis, F.; Cornud, F.; Cros, F.; Descotes, J. L.; Eschwege, P.; Fiard, G.; Fendler, J. P.; Habchi, H.; Hallouin, P.; Khairoune, A.; Lang, H.; Lebras, Y.; Lefèvre, F.; Malavaud, B.; Moldovan, P. C.; Mottet, N.; Mozer, P.; Nevoux, P.; Pagnoux, G.; Pasticier, G.; Portalez, D.; Potiron, E.; Thammavong, A. S.; Timsit, M. O.; Viller, A.; Walz, J. Use of Prostate Systematic and Targeted Biopsy on the Basis of Multiparametric MRI in Biopsy-Naive Patients (MRI-FIRST): A Prospective, Multicentre, Paired Diagnostic Study. *Lancet Oncol.* **2019**, *20* (1), 100–109. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2).
18. Bass, E. J.; Pantovic, A.; Connor, M. J.; Loeb, S.; Rastinehad, A. R.; Winkler, M.; Gabe, R.; Ahmed, H. U. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy Techniques Compared to Transrectal Ultrasound Guided Biopsy of the Prostate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2021**, No. February, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00449-7>.
19. Schoots, I. G.; Roobol, M. J.; Nieboer, D.; Bangma, C. H.; Steyerberg, E. W.; Hunink, M. G. M. Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol.* **2015**, *68* (3), 438–450. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.037>.
20. Schoots, I. G.; Roobol, M. J.; Nieboer, D.; Bangma, C. H.; Steyerberg, E. W.; Hunink, M. G. M. Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol.* **2015**, *68* (3), 438–450. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.037>.

21. Stabile, A.; Giganti, F.; Rosenkrantz, A. B.; Taneja, S. S.; Villeirs, G.; Gill, I. S.; Allen, C.; Emberton, M.; Moore, C. M.; Kasivisvanathan, V. Multiparametric MRI for Prostate Cancer Diagnosis: Current Status and Future Directions. *Nat. Rev. Urol.* **2020**, *17* (1), 41–61. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0212-4>.
22. Algaba, F.; Montironi, R. Impact of Prostate Cancer Multifocality on Its Biology and Treatment. *J. Endourol.* **2010**, *24* (5), 799–804. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0462>.
23. Stabile, A.; Dell'Oglio, P.; De Cobelli, F.; Esposito, A.; Gandaglia, G.; Fossati, N.; Brembilla, G.; Cristel, G.; Cardone, G.; Deho', F.; Losa, A.; Suardi, N.; Gaboardi, F.; Del Maschio, A.; Montorsi, F.; Briganti, A. Association Between Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) Score for the Index Lesion and Multifocal, Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur. Urol. Oncol.* **2018**, *1* (1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.01.002>.
24. Elkhoury, F. F.; Felker, E. R.; Kwan, L.; Sisk, A. E.; Delfin, M.; Natarajan, S.; Marks, L. S. Comparison of Targeted vs Systematic Prostate Biopsy in Men Who Are Biopsy Naive: The Prospective Assessment of Image Registration in the Diagnosis of Prostate Cancer (PAIREDCAP) Study. *JAMA Surg.* **2019**, *154* (9), 811–818. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1734>.
25. Draulans, C.; Everaerts, W.; Isebaert, S.; Gevaert, T.; Oyen, R.; Joniau, S.; Lerut, E.; De Wever, L.; Weynand, B.; Vanhoutte, E.; De Meerleer, G.; Haustermans, K. Impact of Magnetic Resonance Imaging on Prostate Cancer Staging and European Association of Urology Risk Classification. *Urology* **2019**, *130*, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.04.023>.
26. Baack Kukreja, J.; Bathala, T. K.; Reichard, C. A.; Troncoso, P.; Delacroix, S.; Davies, B.; Eggener, S.; Smaldone, M.; Minhaj Siddiqui, M.; Tollefson, M.; Chapin, B. F. Impact of Preoperative Prostate Magnetic Resonance Imaging on the Surgical Management of High-Risk Prostate Cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2020**, *23* (1), 172–178. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0171-0>.
27. Feng, T. S.; Sharif-Afshar, A. R.; Wu, J.; Li, Q.; Luthringer, D.; Saouaf, R.; Kim, H. L. Multiparametric MRI Improves Accuracy of Clinical Nomograms for Predicting Extracapsular Extension of Prostate Cancer. *Urology* **2015**, *86* (2), 332–337. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.06.003>.
28. Wang, L.; Mullerad, M.; Chen, H. N.; Eberhardt, S. C.; Kattan, M. W.; Scardino, P. T.; Hricak, H. Prostate Cancer: Incremental Value of Endorectal MR Imaging Findings for Prediction of Extracapsular Extension. *Radiology* **2004**, *232* (1), 133–139. <https://doi.org/10.1148/radiol.2321031086>.
29. Park, J. J.; Kim, C. K.; Park, S. Y.; Park, B. K.; Lee, H. M.; Cho, S. W. Prostate Cancer: Role of Pretreatment Multiparametric 3-T MRI in Predicting Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Am. J. Roentgenol.* **2014**, *202* (5), 459–465. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11381>.
30. Manceau, C.; Beauval, J. B.; Lesourd, M.; Almeras, C.; Aziza, R.; Gautier, J. R.; Loison, G.; Salin, A.; Tollon, C.; Soulié, M.; Malavaud, B.; Roumiguié, M.; Ploussard, G. Mri Characteristics Accurately Predict Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *J. Clin. Med.* **2020**, *9* (12), 1–13. <https://doi.org/10.3390/jcm9123841>.