

Možnosti využití MRI a PSA denzity v indikaci biopsie prostaty

Use of PSA density and multiparametric MRI for indication of prostate biopsy

Miroslav Záleský^{1,4}, Jiří Stejskal¹, Vanda Adamcová¹, Jan Hrbáček¹, Ivo Minárik², Adam Pavličko³, Jan Votruba³, Marek Babjuk², Roman Zachoval^{1,4}

¹Urologická klinika, 3. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

²Urologická klinika, Fakultní nemocnice Motol, Praha

³Radiologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

⁴Urologická klinika 1. LF UK, Praha

Došlo: 2. 1. 2019

Přijato: 28. 2. 2019

Kontaktní adresa:

MUDr. Miroslav Záleský, Ph.D.

Urologická klinika, 3. LF UK

a Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800, Praha 4

e-mail: miroslav.zalesky@gmail.com

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře:

Podpořeno Agenturou pro zdravotnický výzkum MZČR, číslo projektu 15-27047 A.

SOUHRN

Záleský M, Stejskal J, Adamcová V, Hrbáček J, Minárik I, Pavličko A, Votruba J, Babjuk M, Zachoval R. Možnosti využití MRI a PSA denzity v indikaci biopsie prostaty.

Hlavní stanovisko práce: Při vhodném nastavení kritérií lze kombinaci MRI a PSA denzity bezpečně použít k rozhodnutí o neprovedení biopsie prostaty u pacientů s elevací PSA.

Cíl: Cílem práce je vyhodnocení počtu ušetřených biopsií a záchytu nesignifikančního karcinomu prostaty (KP) oproti počtu nezachycených

signifikančních karcinomů v závislosti na nastavení indikačních kritérií MRI a PSA denzity k neprovedení biopsie prostaty.

Soubor pacientů a metoda: V průběžné analýze prospektivního souboru z období 2015–2017 byly vyhodnoceny výsledky 397 pacientů, kteří pro elevaci PSA podstoupili MRI s následnou cílenou MRI/TRUS fúzní biopsií prostaty a standardní systematickou biopsií prostaty. U 223 pacientů se jednalo o primobiopsii, u 174 pacientů se jednalo o rebiopsii.

Byla vypočtena frekvence detekce klinicky signifikantního karcinomu a klinicky nesignifikančního karcinomu prostaty v podskupinách stratifikovaných dle skóre PIRADS a dle PSAD, jak samostatně, tak v kombinaci obou parametrů.

Cílem bylo najít optimální mezní hodnotu PSAD v kombinaci s PIRADS skórem, potřebné k maximalizaci ušetřených biopsií a minimalizaci počtu nezachycených signifikantních karcinomů prostaty. Analýza byla provedena pro hodnoty PSAD v rozmezí 0,1–0,5 ng/ml².

Výsledky: Z hlediska diagnostiky signifikantního karcinomu se jako nejbezpečnější kritéria k neprovedení biopsie prostaty jeví PIRADS <3 a PSAD <0,2 ng/ml².

Při jejich současném užití je možné neprovést 21,5 % (48/223) biopsií, což vede k nedagnostikování

16,7 % (5/30) klinicky nesignifikantních KP a 3,7 % (3/82) signifikantních karcinomů ve skupině primo-biopsií.

Ve skupině rebiopsií je možné neprovést 12,6 % (22/174) biopsií, což vede k nedignostikování 4,4 % (1/23) klinicky nesignifikantních KP a 6,9 % (4/58) signifikantních karcinomů.

Závěr: Při vhodném nastavení kritérií lze kombinaci MRI a PSA denzity použít k rozhodnutí o provedení biopsie prostaty u pacientů s elevací PSA, a to zvláště u pacientů indikovaných k primobiopsii.

KLÍČOVÁ SLOVA

Biopsie, fúze, MRI, karcinom prostaty, PSA denzita.

SUMMARY

Záleský M, Stejskal J, Adamcová V, Hrbáček J, Minárik I, Pavličko A, Votruba J, Babjuk M, Zachoval R. Use of PSA density and multiparametric MRI for indication of prostate biopsy.

Major statement: The combination of MRI and PSA density can be safely used to decide whether or not to perform a prostate biopsy in patients with elevated PSA as long as appropriate PIRADS and PSAD thresholds are used.

Aim: The aim of this prospective study was to show the benefits of PSA density and MRI in reduction of unnecessary biopsies without compromising detection of significant prostate cancer of patients in first biopsy and rebiopsy groups.

Material and methods: MRI and MRI/TRUS fusion targeted biopsies with subsequent systematic biopsies were performed in 397 patients. First biopsy was carried out in 223 patients and rebiopsy in 174 patients.

Detection rates of clinically significant and insignificant prostate cancer were stratified using the PIRADS score and the number of potentially avoided biopsies and missed significant prostate cancers were calculated. The percentage of avoided biopsies and missed cancers was also calculated using PSA density cut-off values from 0,1–0,5 ng/ml².

Results: The safest criteria for not performing biopsy were PIRADS < 3 and PSAD < 0,2 ng/ml².

When applying these criteria in the first biopsy group, 21,52% (48/223) of biopsies could have been

avoided, 16,67% (5/30) of clinically insignificant prostate cancer would not have been diagnosed, and 3,66 % (3/82) of clinically significant prostate cancers would have been missed.

In the rebiopsy group 12,64% (22/174) of biopsies could have been avoided, 4,35% (1/23) of clinically insignificant prostate cancer would have not been diagnosed, and 6,9% (4/58) of clinically significant prostate cancers would have been missed.

Conclusion: With appropriate criteria setting the combination of MRI and PSA density can be safely used to decide whether to perform prostate biopsy in patients with PSA elevations especially in the group without previous biopsy.

KEY WORDS

Biopsy, fusion, MRI, prostate cancer, PSA density.

.....

ÚVOD

Od zařazení vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) do diagnostického algoritmu karcinomu prostaty (KP) před více než 30 lety je vlastní diagnostika založena na detekci zvýšené hladiny PSA následované systematickou biopsií prostaty pod kontrolou transrektální sonografie (TRUS) (1).

Systematická (necílená) TRUS biopsie prostaty s doporučeným odběrem 10–12 vzorků nezachytí 20–30 % nádorů a zároveň vede k záchytu značného množství nesignifikantních karcinomů prostaty (2).

Narůstající množství studií prokazuje přínos multiparametrické MRI (mpMRI) jak v detekci, tak přesné lokalizaci ložiska signifikantního KP. Cílená MRI biopsie také vede ke zlepšení diagnostiky signifikantního KP a snížení záchytu nesignifikantního karcinomu (3–5). Některé práce poukazují i na možnost snížení počtu nutných biopsií i vlastních biopsických vzorků (6).

PSA denzita (PSAD) kalkulovaná jako hladina PSA dělená objemem prostaty je v poslední době stále častěji zmiňována jako další možné kritérium, které by bylo možné použít v rozhodovacím algoritmu diagnostiky karcinomu prostaty (7–9).

Cílem této práce je zjistit, zda užití kombinace mpMRI a PSAD v našem souboru pacientů může vést ke snížení počtu biopsií, aniž by došlo k významnějšímu snížení zachytu signifikantního karcinomu u těchto pacientů. Dalším cílem je zjištění kritérií (cut-off hodnot) vedoucích k bezpečnému nastavení diagnostického algoritmu při možném snížení počtu biopsií.

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

V průběžné analýze prospektivního souboru z období 2015–2017 byly vyhodnoceny výsledky 397 pacientů, kteří pro elevaci PSA ($\text{PSA} > 2 \text{ ng/ml}$, poměr $\text{freePSA/PSA} < 20 \%$, pokračující nárůst PSA v čase) podstoupili mpMRI s následnou cílenou MRI/TRUS fúzní biopsií prostaty a standardní systematickou biopsií prostaty. U 223 pacientů se jednalo o primobiopsii (PB), u 174 pacientů se jednalo o rebiopsii (RB).

U primobiopsií byla mpMRI provedena na 1,5 T MR přístroji (Signa HDxT GE; General Electric, Milwaukee, USA) s endorektální cívkou (Medrad, Pittsburgh, USA) a osmikanálovou celotělovou cívkou (General Electric, Milwaukee, USA). V případě rebiopsií bylo vyšetření provedeno na stejném přístroji a část pacientů z externích pracovišť byla provedena na různých blíže nespecifikovaných přístrojích MRI.

Všechny léze patrné na mpMRI byly vyhodnoceny dle kritérií PIRADS v.1 a zařazeny do následujících skupin: negativní (PIRADS 1 nebo 2), PIRADS 3, PIRADS 4 nebo PIRADS 5 (10).

MRI/TRUS fúzní cílená biopsie s odběrem 1–4 vzorků (průměrně 2,2 vzorků na ložisko) z každého MRI suspektního ložiska byla provedena u pacientů ve skupině PIRADS 3–5, ve všech skupinách pacientů byla provedena systematická TRUS biopsie s odběrem 12 vzorků.

Transrektální sonografie a statický typ softwarové MRI/TRUS fúze byly provedeny za použití přístroje Toshiba Aplio 500 s fúzní jednotkou SmartFusion (Toshiba Medical System Corporation, Himoishigami, Japan) využívající magnetické trasování polohy sondy (11).

PSA bylo vyhodnoceno pomocí elektrochemiluminiscenční imunometodiky firmy Roche (La Roche AG, Basel). Objem prostaty byl stanoven měřením pomocí transrektální sonografie během biopsie. PSAD byla kalkulována jako hladina PSA (ng/ml) dělená objemem prostaty (ml), změřeným při ultrasonografii.

Dále byla vypočtena frekvence detekce klinicky signifikantního karcinomu a klinicky nesignifikantního karcinomu prostaty v podskupinách stratifikovaných dle skóre PIRADS a dle hodnot PSAD, jak samostatně, tak v kombinaci obou parametrů.

Cílem bylo najít optimální mezní hodnotu PSAD v kombinaci s PIRADS skórem, potřebné k maximalizaci ušetřených biopsií a minimalizaci počtu nezachycených signifikantních karcinomů prostaty. Analýza byla provedena pro hodnoty PSAD v rozmezí 0,1–0,5 ng/ml^2 .

Klinicky nesignifikantní karcinom byl definován následujícími parametry: Gleason skóre 6 a < 3 pozitivní vzorky a $< 50 \%$ karcinomu v biopsickém vzorku (12).

Studie byla schválena lokální etickou komisí a každý subjekt podepsal informovaný souhlas.

Statická analýza byla provedena pomocí statistického software „R“ verze 3. 4. 3. Kontinuální proměnné jsou uváděny v průměrných hodnotách se standardní odchylkou, kategoriální proměnné jsou uváděny jako proporce v procentech. K analýze vstupních dat byl použit Dvojstranný párový t-test a ANOVA test. Všechny testy byly provedeny s hranicí signifikace $\alpha = 0,05$.

VÝSLEDKY

Průměrný věk a medián pacientů ve skupině PB byl 61,37 respektive 62,0 let, průměrné PSA a medián byl 6,67 respektive 5,40 ng/ml , průměrný objem prostaty a medián byl 55,53 respektive 51,0 ml . Průměrný věk a medián pacientů ve skupině s RB byl 64,40 respektive 65 let, průměrné PSA a medián byl 10,88 respektive 8,31 ng/ml , průměrný objem prostaty a medián byl 68,30 respektive 63,0 ml . Průměrný počet předchozích biopsií byl 2,21.

Další charakteristika podskupin je uvedena v tabulce 1.

Tab. 1. Charakteristika pacientů ve skupinách o primobiopsii a rebiopsii**Tab. 1.** Clinical characteristics of the first biopsy and rebiopsy groups

	Věk (roky)	PSA denzita (ng/ml ²)	PSA (ng/ml)	Objem prostaty (ml)	Objem tranzitorní zóny (ml)
Primobiopsie (n = 223)					
Průměr	61,4	0,14	6,67	55,5	30,9
Stand. odchylka	8,1	0,13	6,24	25,5	18,6
Rebiopsie (n = 174)					
Průměr	64,4	0,19	10,88	68,3	37,9
Stand. odchylka	6,1	0,17	7,80	32,1	21,5
Párový t-test					
p hodnoty	< 0,0001	0,001	< 0,0001	< 0,0001	0,002

Tab. 2. Detekce karcinomu prostaty podle PIRADS skóre ve skupině primobiopsií a rebiopsií**Tab. 2.** Detection of prostate cancer according to PIRADS score in the first biopsy and rebiopsy groups

PIRADS skóre	< 3	3	4	5	Celkem
Skupina primobiopsií					
Počet pacientů	53	73	78	19	223
Počet pacientů s KP	12 (22,64 %)	31 (42,47 %)	51 (65,38 %)	18 (94,74 %)	112 (50,22 %)
Klinicky signifikantní KP	6 (11,32 %)	16 (21,92 %)	44 (56,41 %)	16 (84,21 %)	82 (36,77 %)
Nesignifikantní KP	6 (11,32 %)	15 (20,55 %)	7 (8,97 %)	2 (10,53 %)	30 (13,45 %)
Skupina rebiopsií					
Počet pacientů	25	67	65	17	174
Počet pacientů s KP	8 (32,00 %)	25 (37,31 %)	32 (49,23 %)	16 (94,12 %)	81 (46,55 %)
Klinicky signifikantní KP	6 (24,00 %)	16 (23,88 %)	20 (30,77 %)	16 (94,12 %)	58 (33,33 %)
Nesignifikantní KP	2 (8,00 %)	9 (13,43 %)	12 (18,46 %)	0 (0,00 %)	23 (13,22 %)

KP - karcinom prostaty

S ohledem na statisticky významný rozdíl mezi PB a RB u všech proměnných (párový t test, $p < 0,001$) bylo vyhodnocení provedeno pro tyto skupiny zvlášť.

Frekvence záchytu karcinomu prostaty stratifikovaná podle výsledku MRI (PIRADS skóre) jsou shrnuty v tabulce 2. Při výskytu více ložisek u jednoho pacienta bylo k vyhodnocení v tabulce použito dominantní ložisko s nejvyšším PIRADS skórem.

Hodnoty PIRADS skóre a PSAD jako kritéria k neprovedení biopsie prostaty

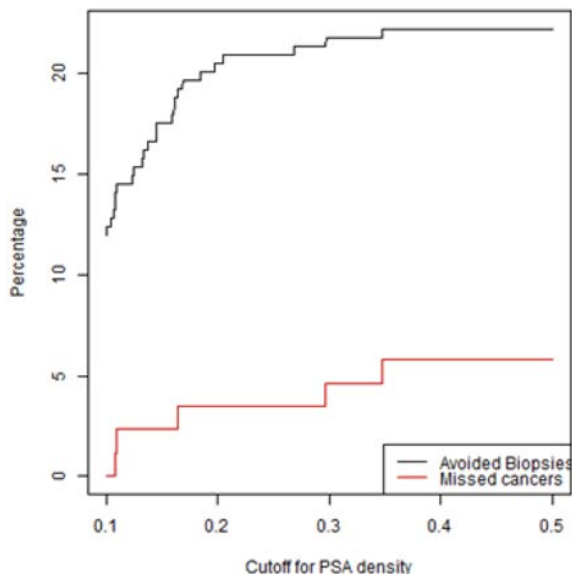
Počet potenciálně neprovedených (nadbytečných) biopsií prostaty a počet nedagnostikova-

ných signifikantních karcinomů prostaty v závislosti na PSAD u pacientů s MRI nálezem PIRADS skóre < 3 a PIRADS 3 ve skupině primobiopsií a rebiopsií je zobrazeno v grafech 1–4.

V tabulce 3 jsou sumarizovány výsledky počtu ušetřených biopsií a počet nedagnostikovaných karcinomů v závislosti na použitých kritériích k neprovedení biopsie prostaty

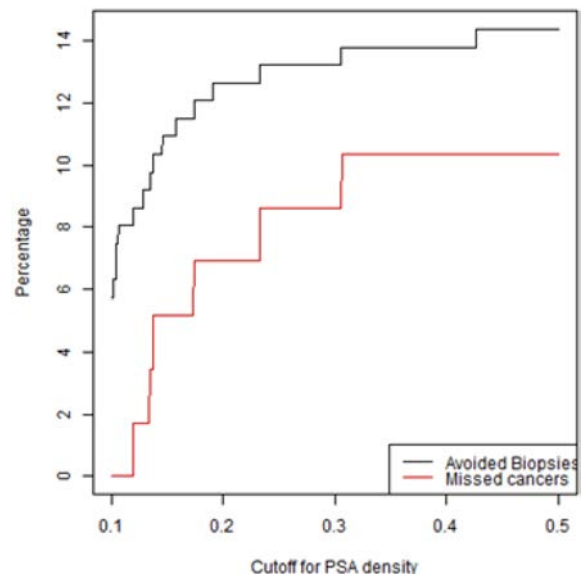
Z hlediska absence záchytu signifikantního karcinomu se jako nejbezpečnější kritéria k neprovedení biopsie prostaty jeví PIRADS < 3 a PSAD < 0,2 ng/ml².

Při jejich současném užití je možné neprovést 21,5 % (48/223) biopsií, což vede k nedagnostikování



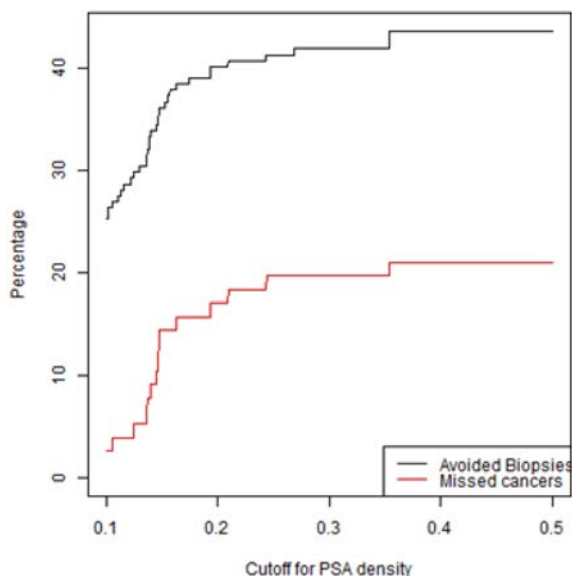
Obr. 1. Graf závislosti ušetřených biopsií a nediodagnostikovaných signifikantních KP na PSA denzitě ve skupině pacientů bez předchozí biopsie s negativní MRI (PIRADS < 3)

Fig. 1. Lesions with a PIRADS score < 3 in the first biopsy group. The percentage of biopsies that would be avoided and the percentage of clinically significant cancers that would be missed as a function of PSA density



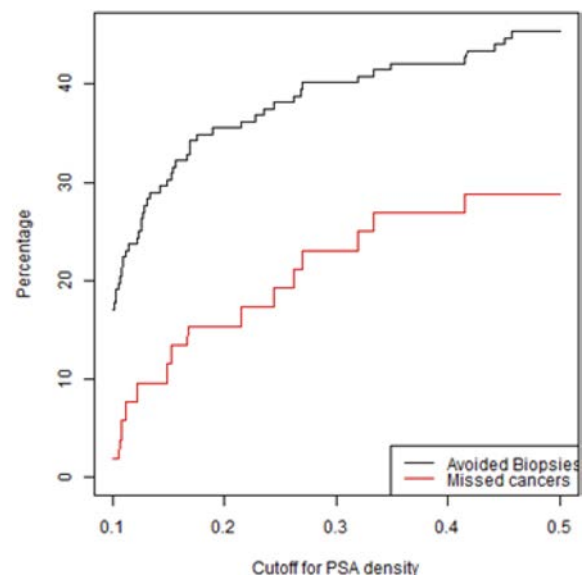
Obr. 2. Graf závislosti ušetřených biopsií a nediodagnostikovaných signifikantních KP na PSA denzitě ve skupině rebiopsií u pacientů s negativní MRI (PIRADS < 3)

Fig. 2. Lesions with a PIRADS score < 3 in the repeat biopsy group. The percentage of biopsies that would be avoided and the percentage of clinically significant cancers that would be missed as a function of PSA density



Obr. 3. Graf závislosti ušetřených biopsií a nediodagnostikovaných signifikantních KP na PSA denzitě ve skupině pacientů bez předchozí biopsie s nálezem PIRADS 3

Fig. 3. Lesions with a PIRADS score of 3 in the first biopsy group. The percentage of biopsies that would be avoided and the percentage of clinically significant cancers that would be missed as a function of PSA density



Obr. 4. Graf závislosti ušetřených biopsií a nediodagnostikovaných signifikantních KP na PSA denzitě ve skupině rebiopsií u pacientů s nálezem PIRADS 3

Fig. 4. Lesions with a PIRADS score of 3 in the repeat biopsy group. The percentage of biopsies that would be avoided and the percentage of clinically significant cancers that would be missed as a function of PSA density

Tab. 3. Počet ušetřených biopsií a počet nediagnostikovaných karcinomů v závislosti na použitých kritériích k neprovedení biopsie prostaty

Tab. 3. *Avoided biopsies and missed cancers using the indicated criteria to decide not to perform a prostate biopsy*

Kritéria pro neprovedení biopsie prostaty	Počet ušetřených biopsií	Počet nediagnostikovaných nesignifikantních KP	Počet nediagnostikovaných signifikantních KP
Skupina primobiopsií			
PIRADS < 3 a PSAD < 0,2	21,52 %	16,67 %	3,66 %
PIRADS < 3	23,77 %	20,00 %	7,32 %
(PIRADS < 3 a PSAD < 0,2) nebo (PIRADS 3 a PSAD < 0,15)	48,43 %	60,00 %	17,07 %
PIRADS < 3 nebo (PIRADS 3 a PSAD < 0,15)	50,67 %	63,33 %	20,73 %
PIRADS < 4	56,50 %	70,00 %	26,83 %
Skupina rebiopsií			
PIRADS < 3 a PSAD < 0,2	12,64 %	4,35 %	6,90 %
PIRADS < 3	14,37 %	8,70 %	10,34 %
(PIRADS < 3 a PSAD < 0,2) nebo (PIRADS 3 a PSAD < 0,15)	37,36 %	21,74 %	17,24 %
PIRADS < 3 nebo (PIRADS 3 a PSAD < 0,15)	39,08 %	30,43 %	20,69 %
PIRADS < 4	52,87 %	47,83 %	37,93 %

16,7 % (5/30) klinicky nesignifikantních KP a 3,7 % (3/82) signifikantních karcinomů ve skupině primobiopsií.

Ve skupině rebiopsií je možné neprovést 12,6 % (22/174) biopsií, což vede k nediagnostikování 4,4 % (1/23) klinicky nesignifikantních KP a 6,9 % (4/58) signifikantních karcinomů.

DISKUZE

Užití magnetické rezonance jako triage testu před biopsií prostaty je stále častěji zmiňovanou variantou v detekci karcinomu prostaty, tak aby došlo ke snížení počtu nadbytečných biopsií při zachování bezpečnosti záchytu zejména signifikantního karcinomu prostaty (6, 13).

Dle kvality provedení a popisu MRI se odvíjí výsledky celého diagnostického algoritmu karcinomu prostaty. Vzhledem výrazným inter-individuálním rozdílům ve výsledcích MRI, ale i rozdílným výsledkům MRI mezi jednotlivými pracovišti, je třeba pečlivě validovat vlastní výsledky. V poslední době lze zaznamenat trend zařazení dalších kritérií, jako

např. PSA denzity, do tohoto algoritmu za účelem snížení počtu nadbytečných biopsií (14, 15).

Diseler et al. (16) v souboru 1 040 pacientů zjistili negativní prediktivní hodnotu záchytu signifikantního karcinomu 79 % při užití kritéria PIRADS < 3. Pokud zároveň použili kritérium PSAD < 0,15 ng/ml², negativní prediktivní hodnota stoupla na 89 %. Ve skupině rebiopsií byl vzestup negativní prediktivní hodnoty při užití stejných kritérií z 83 % na 93 %. Při této strategii by v jejich souboru mohlo být ušetřeno cca 20 % biopsií. To odpovídá výsledkům našeho souboru, kde lze bezpečně ušetřit nejméně 21 % primobiopsií.

Washino et al. (17) ve svém souboru pacientů nezachytili žádný signifikantní karcinom, pokud použili kritéria PIRADS < 3 a PSAD < 0,15 ng/ml². Dále zjistili, že jak PIRADS skóre, tak PSAD byly nezávislými prediktory záchytu klinicky signifikantního karcinomu prostaty. Při kombinaci parametrů PIRADS ≥ 4 a PSAD ≥ 0,15 ng/ml² nebo PIRADS 3 a PSAD ≥ 0,30 ng/ml² dosáhli ve skupině primobiopsií frekvenci detekce signifikantního karcinomu 76–97 %.

Hansen et al. (18) uvádějí nízký záchyt signifikantních karcinomů při užití hranice PSAD 0,2 ng/ml² a to

u pacientů s jak negativní MRI, tak u pacientů s nálezem PIRADS 3. Proto navrhuji u těchto pacientů sledování namísto biopsie. Naopak u pacientů s vysokým PSAD navrhuji biopsii i při negativní MRI, stejně jako u pacientů s pozitivním nálezem MRI i přes nízkou PSAD.

Z grafů 1–4 a tabulky 3 je patrné, že s různým nastavením kritérií pro indikaci biopsie prostaty se mění počet ušetřených biopsií, ale také nediagnostikovaných signifikantních karcinomů prostaty. Dochází zde k výměnnému obchodu, kde za cenu snížení počtu biopsií platíme zvýšeným počtem nediagnostikovaných signifikantních karcinomů.

Pokud chceme zajistit maximální bezpečnost diagnostického algoritmu při snížení počtu biopsií, pak na základě analýzy našeho souboru je možné použít kritérium uvedené na prvním řádku tabulky 3, tedy PIRADS < 3 a PSAD < 0,2 ng/ml.

Ve skupině primobiopsií užitím těchto kritérií můžeme ušetřit 21 % biopsií při přijatelné absenci záchytu 4 % signifikantních karcinomů prostaty.

Užití jiných kritérií uváděných v literatuře (např. PIRADS 3 a PSAD < 0,15) (17, 19, 20) by v našem souboru vedlo ke snížení počtu biopsií o 50 %, ale zároveň k nediagnostikování 21 % signifikantních karcinomů prostaty. V současnosti na základě předložených dat v případě primobiopsie u nálezu PIRADS 3 doporučujeme pacienta odeslat ke kombinované cílení fúzní a systematické biopsii.

Lze předpokládat, že rozdílné výsledky se odvíjí především od kvality provedení a popisu mpMRI. Kvalita mpMRI závisí na vybavení (typ stroje, síla magnetického pole, síla gradient magnetického pole, použití typu snímací cívky, typu softwaru a hardwaru a výběru parametrů jednotlivých sekvencí), na faktorech závislých na vlastnostech pacienta (medikace, habitus, arteficiální pohyby během

vyšetření, metalické implantáty, přítomnost plynu v rektu) a zejména na radiologické interpretaci získaných obrazů („learning curve“ efekt, subjektivita pozorování, inter-personální variabilita atd.) (8).

Zejména kvůli heterogenitě těchto faktorů, ale i heterogenitám při provedení cílené fúzní MRI/TRUS biopsie je potřeba k extrapolaci jednotlivých publikovaných výsledků do vlastní klinické praxe přistoupit s opatrností (8, 21, 22).

Na základě porovnání výsledků naší studie s dalšími publikovanými výsledky se domníváme, že namísto přijetí externích parametrů, které mohou být ovlivněny jiným nastavením celého diagnostického procesu, může být vhodnější vyhodnocení vlastních výsledků MRI, které pak pomůže stanovit bezpečná kritéria k neprovedení biopsie prostaty.

Naše studie má některá omezení, které je třeba vzít v potaz v případě extrapolace výsledků na jiné soubory pacientů. Hlavním omezením je užití PIRADS verze 1. Studie je prospektivní a v době designování studie nebyl dostupný systém PIRADS v2. Dalším limitem je použití více MRI přístrojů z jiných pracovišť ve skupině rebiopsií, neboť protokol provedení na jednotlivých pracovištích může být rozlišný. Abychom co nejvíce předešli ovlivnění výsledků v této skupině, provedli jsme u každého externího MRI druhé čtení radiologem z našeho pracoviště.

ZÁVĚR

Při vhodném nastavení kritérií lze kombinaci MRI a PSA denzity použít k rozhodnutí o neprovedení biopsie prostaty u pacientů s elevací PSA.

V případě pacientů bez předchozí biopsie lze ušetřit 21 % biopsií při absenci záchytu 4 % signifikantních karcinomů prostaty.

LITERATURA

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017; 71(4): 618–629.
2. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol*. 2013; 63(2): 214–230.
3. Ryznarová Z, Horák M, Dvořák J, et al. Význam magnetické rezonance v diagnostice karcinomu prostaty a první zkušenosti s využitím MR spektroskopie. *Ces Radiol* 2009; 63(1): 80–88.

4. **Stejskal J, Jašková V, Pavličko A, et al.** Diagnostika karcinomu prostaty pomocí fúzní biopsie. *Ces Urol* 2018; 22(2): 87–98.
5. **Kudláčková Š, Zátūra F, Tüdös Z.** Cílená biopsie prostaty pomocí magnetické rezonance – 1. část. *Urol. praxi* 2017; 18(2): 69–72.
6. **Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al.** Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 389(10071): 815–822.
7. **Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al.** Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992; 147(3 Pt 2): 815–816.
8. **Padhani AR, Weinreb J, Rosenkrantz AB, et al.** Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 Status Update and Future Directions. *Eur Urol*. 2019; 75(3): 385–396.
9. **Venderink W, van Luijckelaar A, Bomers JG, et al.** Results of Targeted Biopsy in Men with Magnetic Resonance Imaging Lesions Classified Equivocal, Likely or Highly Likely to Be Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018; 73(3): 353–360.
10. **Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al.** ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012; 22(4): 746–757.
11. **Jelidi A, Ohana M, Labani A, et al.** Prostate cancer diagnosis: Efficacy of a simple electromagnetic MRI-TRUS fusion method to target biopsies. *Eur J Radiol*. 2017; 86: 127–134.
12. **Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB.** Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271(5): 368–374.
13. **Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, et al.** The PICTURE study: diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. *Br J Cancer* 2017; 116(9): 1159–1165.
14. **Kotb AF, Spaner S, Crump T, Hyndman ME.** The role of mpMRI and PSA density in patients with an initial negative prostatic biopsy. *World J Urol*. 2018; 36(12): 2021–2025.
15. **Schoots IG.** MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol*. 2018; 7(1): 70–82.
16. **Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, et al.** The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol*. 2017; 198(3): 575–582.
17. **Washino S, Okochi T, Saito K, et al.** Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU Int*. 2017; 119(2): 225–233.
18. **Hansen NL, Barrett T, Koo B, et al.** The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. *BJU Int*. 2017; 119(5): 724–730.
19. **Brizmohun Appayya M, Adshead J, Ahmed HU, et al.** National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection – recommendations from a UK consensus meeting. *BJU Int*. 2018; 122(1): 13–25.
20. **Alberts AR, Roobol MJ, Drost FH, et al.** Risk-stratification based on magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density may reduce unnecessary follow-up biopsy procedures in men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2017; 120(4): 511–519.
21. **Esses SJ, Taneja SS, Rosenkrantz AB.** Imaging Facilities' Adherence to PI-RADS v2 Minimum Technical Standards for the Performance of Prostate MRI. *Acad Radiol*. 2018; 25(2): 188–195.
22. **Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, et al.** Prostate Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists. *Eur Urol Focus*. 2017; S2405–4569(17): 30266–30273.