

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи.

КОПЫЛОВ
Александр Александрович

ПРИЦЕЛЬНАЯ ПАРАРЕКТАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВМЕЩЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ
КОМПЬЮТЕРНОЙ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

3.1.13. Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
к.м.н. В.П. Горелов

Санкт-Петербург
2022 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность проблемы.....	4
Степень разработанности темы исследования.....	5
Цель исследования.....	6
Задачи.....	6
Научная новизна	7
Практическая значимость	7
Методология и методы исследования	7
Основные положения, выносимые на защиту	8
Личный вклад автора.....	8
Апробация результатов исследования.....	9
Внедрение результатов в практику	9
Публикации	9
Объем и структура диссертации.....	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Распространенность рака предстательной железы	11
1.2 Скрининг рака предстательной железы.....	12
1.3 Лучевые методы диагностики рака предстательной железы	18
1.4 Варианты биопсии предстательной железы.....	22
1.5 Заключение	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1. Общая характеристика собственных клинических наблюдений.....	33
2.2. Дизайн исследования.....	36
2.3. Методы статистической обработки данных.....	41

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИЦЕЛЬНОЙ ПАРАРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВМЕЩЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МРТ И КТ.	42
3.1 Программное обеспечение.....	42
3.2 Методика прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ	43
3.3 Результаты параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ.....	49
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ).....	72
ГЛАВА 5. ВЫВОДЫ.....	77
ГЛАВА 6. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ.....	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	80

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных в мире онкологических процессов у мужчин [5, 114]. В Российской Федерации эта опухоль занимает 4 место в общей структуре онкологических заболеваний и второе место среди мужского населения [9, 15]. Анализ статистических данных за 1997 – 2017 годы показывает, что в России за 20 лет количество больных РПЖ увеличилось в 7,5 раз – с 19,1 до 150,2 на 100 000 населения. При этом *относительная* смертность среди пациентов с установленным диагнозом РПЖ за 10 лет снизилась в 2 раза: с 10,2% в 2007 г до 5,3% в 2017 г [15, 38]. Это может свидетельствовать об улучшении качества лечения больных РПЖ, однако, реального уменьшения смертности в *абсолютных* значениях за последние годы не наблюдалось. Более того, отмечен прирост *абсолютной* смертности на 45,7%. Так в 2007 году РПЖ стал причиной гибели 8909 мужчин, а в 2018 году - 12 979 [38, 49]

Рост абсолютной смертности менее чем в 2 раза за 10 лет на фоне значительного (в 7,5 раза) роста заболеваемости можно объяснить тотальным скринингом на основе простатического специфического антигена (ПСА) и существующим на сегодняшний день подходом в диагностике РПЖ, не позволяющим выявлять *только* клинически значимые формы рака [104]. Выявление значительного количества клинически не значимых форм ведет к проведению не нужных диагностических и лечебных мероприятий, снижению качества жизни пациентов и накладывает значительное финансовое бремя на систему здравоохранения [7]. Разработка и внедрение новых подходов к диагностике клинически значимых форм РПЖ в настоящее время является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

Существуют разнообразные способы диагностики РПЖ [35]. Однако их информативность не всегда соответствует клиническим ожиданиям [13, 27]. «Золотым стандартом» диагностики РПЖ является морфологическое исследование тканей предстательной железы (ПЖ), полученных путем 10-12 точечной биопсии под сонографическим контролем [149]. Однако литературные источники свидетельствуют, что трансректальная (ТР) биопсия ПЖ под сонографическим контролем не обладает необходимой чувствительностью и специфичностью для диагностики РПЖ, особенно при локализации опухолевого очага в апикальной и транзитной зонах, передних рогах периферической зоны [65, 83, 97, 102, 137]. Кроме того, пациенты, у которых сохраняется подозрение на наличие РПЖ после отрицательного результата первичной биопсии под ультразвуковым контролем (УЗ-контроль), в дальнейшем имеют 20-30% риск подтверждения диагноза [128, 131, 135, 148]. При этом вероятность выявления РПЖ при повторной биопсии под УЗ-контролем, по мнению ряда авторов, не превышает 10% [95, 148].

Среди лучевых методов диагностики наибольшей (44-87%) чувствительностью при выявлении клинически значимого РПЖ обладает мультипараметрическая (МП) магнитно-резонансная томография (МРТ) [96, 36]. В случае отсутствия подозрительных очагов по данным МП-МРТ, вероятность выявления РПЖ при гистологическом исследовании биопсийного материала минимальна [83, 96, 139]. Существующая методика выполнения прицельной биопсии ПЖ только под контролем МРТ имеет ряд недостатков – длительное время процедуры (загрузка томографа, вынужденное положение пациента), необходимость специального оборудования, которое может безопасно использоваться в магнитном поле, подготовленная мультидисциплинарная команда [153]. Все это влечет значительное увеличение стоимости и ограничивает рутинное применение этого метода биопсии ПЖ [139,153].

На сегодняшний день наилучшие результаты в диагностике клинически значимого РПЖ получены при прицельной биопсии с использованием совмещения изображений МРТ с данными ультразвукового исследования (УЗИ) - fusion-биопсия. [101, 159]. Однако трансректальный доступ, который требуется как при биопсии под УЗ-контролем (в том числе в варианте fusion), так и при исследовании, выполняемом под контролем МРТ, может быть затруднен или невозможен при ряде состояний и заболеваний прямой кишки, таких как анальная трещина, острый и хронический геморрой, язвенный колит, болезнь Гиршпрунга, а также злокачественных опухолях, требующих соответствующего хирургического лечения (резекция, экстирпация прямой кишки) [39].

Таким образом, имеется необходимость в разработке альтернативного способа биопсии ПЖ, в том числе и прицельной, что и определило цель работы.

Цель исследования

Повысить эффективность и точность диагностики РПЖ путем применения методики прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений магнитно-резонансной и компьютерной томографии.

Задачи

1. Разработать программное обеспечение для совмещения изображений магнитно-резонансной и компьютерной томографии (КТ) для прицельной параректальной биопсии ПЖ.
2. Разработать методику прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ.

3. Оценить результаты прицельной параректальной биопсии предстательной железы под контролем совмещенных изображений МРТ и КТ.
4. Определить показания для прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Научная новизна

Разработано и зарегистрировано программное обеспечение для совмещения изображений МРТ и КТ в ходе прицельной параректальной биопсии ПЖ. Разработан и запатентован способ параректальной прицельной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений магнитно-резонансной и компьютерной томографии.

Доказано, что параректальная биопсия ПЖ при совмещении изображений МРТ и КТ повышает эффективность диагностики клинически значимых (сумма Глисона ≥ 7) опухолей.

Практическая значимость

Параректальная биопсия ПЖ с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ позволяет выполнять прицельную биопсию из труднодоступных при сонографическом контроле зон предстательной железы, в том числе у пациентов с невозможностью трансректального доступа.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа

выполнена в дизайне открытого клинического исследования. Использовались клинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы исследования

Основные положения, выносимые на защиту

1. Параректальная биопсия предстательной железы может рассматриваться в качестве метода выбора у пациентов с невозможностью трансректального доступа.
2. Биопсия ПЖ с использованием МРТ- и КТ- совмещенных изображений обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике РПЖ.
3. Использование совмещенных МРТ- и КТ- изображений позволяет выполнять прицельную биопсию ПЖ из труднодоступных при УЗ-контроле зон ПЖ и повышает эффективность диагностики клинически значимых (сумма Глисона ≥ 7) опухолей ПЖ.

Личный вклад автора

Личное участие автора в подготовке исследования и получении результатов осуществлялось на всех этапах работы. Автором самостоятельно собраны и обобщены данные литературы по теме исследования, определены его цель и задачи, разработана структура и объем методов работы. Самостоятельно выполнены все лечебные манипуляции, а также осуществлен сбор, систематизация и статистическая обработка данных, изложены полученные результаты, сформированы выводы и подготовлены практические рекомендации

Апробация результатов исследования

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций: V Всероссийская научно-образовательная конференция с международным участием» (Москва, 2018 г.), «Евразийском Конгрессе урологов с международным участием (Уфа, 2019 г.), конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (Санкт-Петербург, 2019 г), конференции «Мужское здоровье» (Сочи, 2021 г)

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», далее – ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России" (ранее – ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России»)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 2 в журналах, из списка ВАК РФ, 1 из них в журнале входящем в базу Scopus. Получено 2 патента РФ, зарегистрирована программа совмещения изображений для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Указатель литературы содержит 39 отечественных и 124

иностранного источника. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 33 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность рака предстательной железы

Рак предстательной железы является самым распространенным онкологическим процессом среди мужчин [114]. В Российской Федерации эта опухоль занимает 4 место в общей структуре онкологических заболеваний и второе место среди мужского населения [15].

Наибольшая заболеваемость отмечается в Соединенных Штатах Америки, где РПЖ является самой часто диагностируемой злокачественной опухолью у мужчин и второй по числу летальных исходов [162]. Менее всего подвержены РПЖ жители азиатских стран [114]. Так коренной житель Азии имеет в 40 раз меньше риск заболеть РПЖ, чем американец африканского происхождения [62, 74, 89]. Анализ статистических данных за 1997 – 2017 годы показывает, что в России за 20 лет количество больных РПЖ увеличилось в 7,5 раз – с 19,1 до 150,2 на 100 000 населения [15, 38]. В Китае в 1990 году было зарегистрировано 13 800 случаев рака предстательной железы (4.48/100 000), в 2013 году РПЖ диагностирован уже у 81 400 (13.33/100 000) – абсолютный прирост заболеваемости составил 490% [120]. В Соединенных Штатах Америки же этот показатель уменьшался - в 2007 году выявлено 218 890 случаев РПЖ [125], а в 2018 году 164 690 случаев [126].

В Российской Федерации за 10 лет (2007-2017 гг) смертность среди пациентов с установленным диагнозом РПЖ снизилась почти в 2 раза: с 10,2% в 2007 году до 5,3% в 2017 году [15, 38]. Однако в абсолютных значениях реального уменьшения смертности за последние годы не произошло: в 2017 году РПЖ стал причиной смерти 12 565 мужчин, а в 2018 году 12 979 [28]. Подобная картина относительного уменьшения смертности наблюдается и в Китайской Народной Республике, где, на фоне увеличения числа заболевших, смертность уменьшилась с 42,02 до 21,86% [120]. В Соединенных Штатах Америки, со времени внедрения

скрининга уровня простатспецифического антигена (ПСА) в конце 80-х годов прошлого века, смертность от РПЖ в этой стране ежегодно снижалась [71]. В 1991 году этот показатель равнялся 39,3 на 100 000 населения, а в 2017 году уже 18,8 [41]. Однако РПЖ все еще занимает 2-ое место среди причин раковой смертности в Соединенных Штатах Америки [108].

По данным F. Bray и соавт. в 2018 г в мире диагностировано 1 276 106 случаев РПЖ, смертность составила 358 989 (28%) [55]. При этом по прогнозам международного агентства по изучению рака количество впервые выявленных случаев в 2040 году возрастет до 2 293 818 случаев, а смертность до 737 994 (32%) [40]. То есть на фоне ожидаемого почти двукратного увеличения числа впервые выявленных случаев, относительный уровень смертности останется неизменным.

Таким образом, повсеместно наблюдается и прогнозируется в дальнейшем рост заболеваемости РПЖ, при этом уровень смертности или снижается, или остается неизменным. Существующая на сегодняшний день доктрина диагностики РПЖ не позволяет выявлять только агрессивные формы рака. В связи с этим, рост заболеваемости может быть обусловлен гипердиагностикой и выявлением клинически не значимых форм, потенциально не опасных для пациента, что, в свою очередь, ведет к «перелечиванию», снижению качества жизни пациентов и финансового бремени для государства

Исходя из этого, можно сделать предположение о существовании проблемы адекватности скрининговых мероприятия, приводящих к увеличению числа выявления неагрессивных форм РПЖ.

1.2 Скрининг рака предстательной железы

Выявление РПЖ на ранних стадиях достоверно улучшает выживаемость больных [4]. РПЖ, вплоть до метастатической стадии, чаще

всего протекает бессимптомно, что затрудняет раннюю диагностику и лечение [12, 23]

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, решение о выполнении биопсии предстательной железы для верификации диагноза должно приниматься на основании результатов пальцевого ректального исследования (ПРИ) и анализа уровня ПСА сыворотки крови [34].

Пальцевое ректальное исследование является стандартным методом обследования, при подозрении на РПЖ [2]. При проведении ПРИ следует помнить, что большинство (70-75%) фокусов РПЖ локализуется в периферической зоне, которая доступна для пальпации через прямую кишку, однако в 25-30 % случаев опухолевые очаги располагаются вне периферической зоны ПЖ и не могут быть оценены при пальпации [108]. Кроме того, опухоль пальпаторно определяется только при стадии T₂, когда в предстательной железе возможно выявить участки повышенной плотности [18]. Пальпируемые плотные очаги считаются предиктором более агрессивного рака. Ряд исследователей полагают, что выявление РПЖ на ранних стадиях с помощью ПРИ невозможно [58, 79, 110, 112, 113, 140, 151].

Результаты мета-анализа, проведенного в 2018 году Najj L. и соавт. показали, что при ранней диагностике РПЖ чувствительность ПРИ не превышает 60% и это исследование не может рассматриваться в качестве единственного инструмента скрининга [97]. Для повышения качества диагностики РПЖ ПРИ должно быть дополнено определением уровня ПСА сыворотки крови [99].

Первые упоминания о специфическом белке, вырабатываемом в ПЖ и определяемом в плазме крови относятся еще к концу 1960-ых годов [17] Простатический специфический антиген как таковой был открыт Ричардом Аблиным (Richard Ablin) в 1970 году, как гликопротеин (калликреин-3) с молекулярной массой 34 кДа, вырабатываемый клетками

предстательной железой. ПСА секретируется в семенную жидкость в высоких концентрациях (2-5 г/л) и необходим для расщепления семеногелина I, II и фибронектина, что приводит к разжижению спермы. В небольших концентрациях ПСА определяется так же в плазме крови у мужчин [127, 134]

В 1991 году Catalona W.J. показал, что у мужчин с повышением ПСА в крови более 4 нг/мл возрастает частота выявления рака предстательной железы. В последующем было установлено, что своевременное определение уровня ПСА позволяет добиться снижения частоты встречаемости метастатического и местно-распространенного РПЖ [8, 48, 115].

Полученные в дальнейшем статистические данные, а также сравнительная простота и доступность исследования, позволили утвердить анализ уровня ПСА в сыворотке крови для проведения скринингового обследования мужчин на уровне крупнейших мировых онкологических ассоциаций. В России, благодаря своей легкой воспроизводимости, высокой чувствительности, относительной неинвазивности и низкой стоимости, скрининг РПЖ по уровню ПСА введен в 2006 году [1, 22, 24, 34]. ПСА являлся единственным маркером рекомендованным для популяционного скрининга [37]

Однако систематический анализ, результаты которого были опубликованы в 2018 году и базировались на данных двух рандомизированных исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах Америки и Европе, позволил сделать вывод, что, несмотря на то, что скрининг ПСА и приводит к снижению смертности от РПЖ, он связан с определенными проблемами, включая ложноположительные результаты и гипердиагностику, достигающую 20-50% случаев [73]. Кроме того, активное лечение рака простаты часто связано с сексуальными и мочевыми проблемами. В Кокрейновском обзоре, так же посвященном скринингу РПЖ, было отмечено, что скрининг позволяет выявить большее

число локализованных форм РПЖ и меньшее число распространенных опухолей, при этом значительно увеличивая количество случаев диагностированного РПЖ [91].

Еще одним минусом скрининга, основного только на оценке уровня ПСА является то, что даже при нормальных значениях (менее 4 нг/мл) наличие РПЖ не исключается, а при повышении уровня ПСА онкологический диагноз не подтверждается в 80% случаев [26], что часто связано с протекающим параллельно воспалительным процессом в предстательной железе [33], что подтверждается и другой работой, где среди пациентов с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл, подвергнутых трансректальной системной биопсии, РПЖ выявлен только в 30% случаев [14]. По данным исследования М. Thompson и соавт., проведенного в 2004 году, было установлено, что при обследовании 2950 мужчин без повышения уровня ПСА более 4 нг/мл в анамнезе, у 449 (15 %) был выявлен рак простаты. При этом даже ПСА менее 0,5 нг/мл не исключал наличие РПЖ [145] (табл. 1).

Таблица 1.

Вероятность наличия РПЖ при нормальных (до 4.0 нг/мл) значениях
уровня общего ПСА [145]

Уровень ПСА (нг/мл)	Вероятность РПЖ (%)	Вероятность суммы Глисона > 7 (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

При повышенном уровне ПСА выполнение ПРИ не оказывает значительного положительного влияния на качество диагностики. В среднем у пациентов с ПСА менее 4 нг/мл и ПРИ, не выявившем патологических изменений, вероятность гистологического подтверждения рака простаты составляет около 10% [100].

Кроме того, широкое применение скрининговых мероприятий, основанных на определении уровня ПСА, приводит к выявлению большого количества латентных форм РПЖ, теоретически не опасных для пациента и не требующих активных лечебных мероприятий [144, 149].

По данным исследования, проведенного в скандинавских странах, прижизненный риск диагностики РПЖ у мужчин составляет около 17% (каждый 6-ой), но только 3-4% (каждый 30-ый) умрет от РПЖ [69]. Результаты проведенного анализа согласуются с данными, полученными в других странах: с началом применения анализа ПСА в качестве скрининга, частота выявления РПЖ возросла в несколько раз, однако уровень смертности остался прежним [69], что указывает на то, что применение одного только анализа на уровень ПСА недостаточно для диагностики РПЖ [32].

Таким образом, применяемый в настоящее время скрининг РПЖ, основанный на определении уровня ПСА сыворотки крови, увеличивает количество выявленных случаев РПЖ [115], что говорит о его эффективности. Однако такие недостатки, как гипердиагностика и «перелечивание», а также связанное с ними снижение качества жизни, стали основой для настоятельных рекомендаций против популяционного систематического скрининга [66,152]. В 2010 году сам первооткрыватель ПСА Ричард Аблин (Richard Ablin) призвал отказаться от определения уровня ПСА в качестве скрининга РПЖ в виду его низкой специфичности и высокой финансовой нагрузки на систему здравоохранения и использовать определение уровня ПСА для контроля за течением заболевания [43]

Продолжаются попытки разработки других лабораторных маркеров для скрининга РПЖ. Так определение РСА-3 и специфических микро-РНК в моче является перспективным неинвазивным лабораторным тестом, особенно в группе пациентов с отрицательной первичной биопсией, однако данная методика пока не находит широкого применения в рутинной практике [20, 29]. Другим перспективным маркером наличия РПЖ является индекс здоровья простаты (комплексное определение общего ПСА, свободного ПСА и -2про ПСА). Индекс здоровья простаты наряду с такой же, как у ПСА чувствительностью, обладает большей специфичностью, что в перспективе должно позволить более точно отбирать пациентов, нуждающихся в биопсии [6, 16]

Европейская ассоциация урологов в 2021 пришла к следующим выводам:

- на данный момент скрининг РПЖ одна из самых противоречивых тем для обсуждения в урологической практике;
- скрининг РПЖ может не повышать общую выживаемость;
- выявление РПЖ целесообразно только после разговора с пациентом о наличии риска гипердиагностики и «перелечивания» [66].

В связи с вышесказанным, есть основания полагать, что полный отказ от скрининга нецелесообразен, однако пересмотр стандартных показаний к диагностике РПЖ после выявления повышенного уровня ПСА позволит значительному числу мужчин избежать онкологического диагноза, не требующего дальнейшего лечения и связанного с этим психологического бремени, а системе здравоохранения оптимизировать расходы, направив имеющиеся ресурсы на лечение только клинически значимого РПЖ. То есть необходимы мероприятия для устранения разрыва между «гипердиагностикой» и необходимостью лечения РПЖ, требующие в первую очередь пересмотреть подход к диагностике РПЖ для проведения в будущем лечения только в группе мужчин с агрессивными формами РПЖ.

1.3 Лучевые методы диагностики рака предстательной железы

Первое описание ПЖ при помощи ультразвука получили Takahashi и Ouchi в Японии в 1963 году. В последующем это направление развивалось: была определена оптимальная частота (7,5 MHz), доступ (трансректальный), параметры ПЖ при использовании Допплера [129]. В 1981 г Greenberg описаны ультразвуковые признаки РПЖ: гипоехогенный очаг с неровным контуром [80]. Однако в дальнейшем выяснилось, что в 40-50% РПЖ определяется как изоэхогенный очаг [86, 142]. В 1981 году Holm Н. и Gammelgaard G. впервые предложили чрезкожную промежностную биопсию ПЖ под контролем трансректального ультразвукового датчика [88], а в 1985 году Torg-Pedersen впервые описал методику трансректальной биопсии ПЖ под УЗ-контролем [146].

В 1998 г Watanabe впервые дополнил УЗИ ПЖ интравенозным введением микросфер, представляющих собой контрастное вещество, которое характеризует уровень васкуляризации отдельных участков ПЖ. В своем исследовании он продемонстрировал значимое накопление контраста в участках с известным наличием РПЖ у 9 пациентов [155]. Однако дальнейшие исследования не подтвердили полезности данной методики для общей выявляемости РПЖ [81, 82, 98]. По мнению Rouviere О. эта методика, за счет оценки наличия кровотока в зонах интереса, может быть полезной у пациентов после фокальной терапии РПЖ [130].

Методом, повышающим чувствительность УЗИ, стала ультразвуковая эластография. Метод основан на том, что РПЖ имеет более плотную консистенцию, по сравнению с нормальной или аденоматозной тканью простаты (такие же изменения позволяют выявлять рак простаты при ПРИ). Впервые данный метод описал в 2002 году Cochlin, показав его дополнительное преимущество перед стандартным УЗИ при диагностике очагов РПЖ [59]. Выявляемость РПЖ при эластографии во многом обусловлена степенью дифференцировки раковых клеток: при сумме Глисона 6 баллов выявляемость РПЖ оставила 50%, 7

баллов - 74% и 8-10 баллов - 100% [31]. Эффективность эластографии при выявлении РПЖ подтверждается и в других работах [10] Однако данная методика имеет ограничения в связи со сложностью обучения ее использованию [28].

Другим методом для более точной диагностики РПЖ при УЗИ является УЗИ с построением гистограмм. Метод основан на изменении параметров ультразвуковой волны при попадании на ткани, представленные РПЖ. Собранные данные от отдельных мелких участков обрабатываются специальным алгоритмом, который на выходе дает гистограмму, показывающую доброкачественная или злокачественная ткань представлена в каждом конкретном участке. Впервые данная методика была описана Braeckman в 2008 году при применении у 14 пациентов с ранее диагностированным РПЖ и запланированной РПЭ. При сопоставлении данных гистограмм и патологоанатомического заключения была выявлена тесная корреляция между размерами и положением подозрительных участков на гистограммах и наличием РПЖ при гистологическом исследовании [54]. Однако использование данной методики в качестве скрининга РПЖ требует дальнейших исследований.

Также признаком возможного наличия в ПЖ опухолевого очага является определяемое при ТРУЗИ повышение пиковой систолической скорости кровотока в подозрительном участке. При помощи выведенной формулы, учитывающей уровень общего ПСА и пиковую систолическую скорость кровотока, для данного способа получена чувствительность 81,6%, специфичность 90,5%, а суммарная точность предсказания составила 85,3%. [3]

Несмотря на свою доступность и широкое использование сонографии для скрининга РПЖ [25], Европейская Ассоциация Урологов на данный момент не считает трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) надежным способом выявления РПЖ [66], что требует поиска более точных методов лучевой диагностики РПЖ.

Компьютерная томография позволяет достоверно выявлять только T₃ стадию РПЖ [133] и поэтому не может использоваться как самостоятельный метод лучевой диагностики РПЖ.

Магнитно-резонансная томография для оценки состояния ПЖ используется уже около 40 лет [67]. Для улучшения качества изображений было внедрено применение эндоректальной катушки, использование которой повышает точности диагностики РПЖ [76, 136, 147].

По мере накопления опыта использования МРТ установлено, что сочетание нескольких режимов при оценке простаты, особенно таких, как T2 и DWI, позволяет повысить точность лучевой диагностики РПЖ [44]

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография является высокоточным методом лучевой диагностики РПЖ, степени его местного распространения, в том числе поражения лимфатических узлов малого таза [106].

На данный момент МП-МРТ является самым чувствительным и специфичным лучевым методом для диагностики РПЖ [19, 47, 53, 57, 87, 147].

В исследовании Pusch P. [119] оценены результаты МРТ простаты с динамическим усилением у 83 пациентов, которым в последующем выполнена радикальная простатэктомия по поводу РПЖ. При сопоставлении данных лучевого и гистологического исследования установлено что, МРТ позволяет выявить клинически значимый рак простаты (объем очага более 0,5 см³ или наличие в очаге более 10% клеток Глисон \geq 4). Для образований более 0,5 см³ чувствительность метода составила 86%, а специфичность 94%. Эти данные указывают на возможность применения МРТ с динамическим усилением как в качестве основы для прицельной биопсии ПЖ, так и в качестве отбора пациентов для фокальной терапии.

Для стандартизации выявленных очагов в ПЖ в 2012 г предложена, а в 2015 году усовершенствована методика описания, выявленных

изменений – PI-RADS. По совокупности данных полученных при МП-МРТ очагу присваивается оценка по шкале от 1 до 5., где 1 – наиболее вероятно доброкачественные изменения, 2 – скорее всего доброкачественные изменения, 3 – очаг неопределенного характера, 4 – скорее всего злокачественные изменения, 5 – наиболее вероятно злокачественные изменения [156]. Благодаря использованию PI-RADS vol.2 удалось достичь 89% чувствительности и 73% специфичности в диагностике РПЖ [158]. На основании накопленного опыта и дальнейших наблюдений в 2019 году вышло обновление PI-RADS vol 2.1, разделившее предстательную железу на 41 сектор для повышения точности локации подозрительных очагов [147].

1.4 Варианты биопсии предстательной железы

«Золотым стандартом» диагностики является морфологическое исследование тканей простаты полученных путем 10-12 точечной биопсии [66, 21]. Впервые биопсия простаты выполнена R. Ferguson в 1930 году под контролем пальца. В последующем - под контролем УЗИ и с увеличением числа точек с 6 до 12 и более [30]. При этом проведение биопсии возможно как трансректально, так и трансперинеально. Вероятность обнаружения клинически значимого РПЖ и частота развития осложнений (около 2%) были сопоставимы при обоих доступах [161].

По данным обзора от 2006 года, включившего 87 исследований с общим числом 20 698 пациентов, проведение 12-точечной биопсии с преимущественным забором материала из латеральных участков повысило выявляемость рака простаты на 31% по сравнению с 6-точечной биопсией из центральных отделов железы. При этом проведение 18- и 24-точечной биопсии не привело к значимому увеличению выявляемости рака [68]. В настоящее время 12-точечная трансректальная мультифокальная биопсия простаты под ультразвуковым контролем считается эталоном ранней диагностики РПЖ [30].

Однако, при анализе 9 исследований, посвященных фокальной терапии РПЖ [149], установлено, что трансректальная биопсия простаты под УЗ-контролем не обладает необходимой точностью для определения распространенности РПЖ и отбора возможных кандидатов для того или иного вида фокальной терапии. Это объясняется тем, что «пропускаются» опухоли, локализованные в апиксе, транзитной зоне, передних рогах периферической зоны [83, 97, 102].

В целом, результаты общепринятой стандартной систематической трансректальной биопсии под УЗ-контролем показывают низкую чувствительность метода с положительной прогностической ценностью всего от 40 до 60% [78, 123, 139].

Группой авторов в 2013 году проанализировано 50 статей, посвященных изучению вопроса оптимального способа биопсии ПЖ. Установлено, что эффективность стандартной УЗ-ассоциированной биопсии ПЖ при выявлении любого РПЖ составляет всего 36% [103]. Наибольшие сложности диагностики РПЖ отмечены при его локализации в апикальных отделах и по передней поверхности, особенно при больших объемах ПЖ [118]. Пациенты, у которых остается подозрение на наличие РПЖ после отрицательного результата первичной биопсии под УЗ-контролем, в дальнейшем имеют 20-30% риск подтверждения диагноза [65, 135, 137, 148], однако вероятность выявления РПЖ при такой же повторной биопсии под УЗ-контролем составляет всего 10-22% [65, 128].

С целью повышения качества диагностики РПЖ при биопсии под УЗ-контролем применяется увеличение числа точек для забора ткани в ходе биопсии. С одной стороны такой подход может привести к увеличению уровня выявления клинически *незначимого* РПЖ и, как следствие, проведению не требуемого лечения [51, 148, 163]. С другой стороны, сумма Глисона увеличивается у каждого 3 пациента, перенесшего простатэктомию после верификации диагноза путем трансректальной биопсии только под УЗ-контролем [70].

Кроме того, в связи с наличием большой распространенности заболеваний прямой кишки, таких как анальная трещина (от 20 до 23 на 1000 человек взрослого населения), острый и хронический геморрой (130–145 человек на 1000 взрослого населения), язвенный колит (от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения), болезнь Гиршпрунга (частота от 1:30 тыс. до 1:2000 к общему числу новорожденных) [39], а также пациентов с отсутствием прямой кишки после оперативного лечения ректального рака, возникает необходимость выполнения биопсии с использованием доступа альтернативного трансректальному.

Таким образом, имеются определенные ограничения для диагностики РПЖ на основании определения уровня ПСА, ПРИ и биопсии ПЖ только под УЗ-контролем [52], которые заключаются в следующем:

1. Уровень ПСА сыворотки крови:

- пороговое значение 4 нг/мл может упускать клинически значимый рак простаты при меньшем уровне ПСА;

- низкая чувствительность приводит к множеству ненужных биопсий.

2. Пальцевое ректальное исследование:

- низкая чувствительность метода.

3. Биопсия ПЖ под УЗ-контролем:

- низкая/умеренная чувствительность и специфичность УЗИ при выявлении РПЖ;

- риск пропуска клинически значимого РПЖ;

- риск выявления клинически незначимого РПЖ;

- отсутствие «прицельности»;

- повышенный риск инфекционных осложнений за счет количества биоптатов при системной биопсии;

- сложности в получении материала из передних отделов ПЖ;

- трансректальный доступ возможен не у всех пациентов.

Кроме проведения биопсии предстательной железы под контролем УЗИ, возможно выполнить биопсию ПЖ чрезъягодичным доступом под контролем компьютерного томографа. Однако выявляемость рака при таком способе не превышает 40% [77]. Это подтверждает приведенные ранее данные о низкой эффективности КТ для диагностики РПЖ

В 80-х годах прошлого столетия был отмечен большой потенциал магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы, даже при использовании аппаратов 0,35 Тесла [90]. Дальнейшие исследования показали, что мультипараметрическая МРТ является самым чувствительным и специфичным лучевым методом для выявления РПЖ

[47, 53, 57, 87, 147]. Более того, МРТ имеет исключительную чувствительность (до 87%) при диагностике именно клинически значимых опухолей предстательной железы [131].

В случае отсутствия подозрительных очагов по данным МП-МРТ, вероятность выявления любого РПЖ при гистологическом исследовании биопсийного материала составляет по данным различных авторов от 0 до 37% [95, 96, 131].

Также был рассмотрен вопрос об эффективности МРТ для принятия решения о необходимости повторной биопсии простаты после первичной негативной биопсии под УЗ-контролем. Установлено, что при отсутствии подозрительных очагов, результат повторной биопсии всегда был отрицательным. При этом обнаружение подозрительного очага в периферической зоне в 83,3% (n=44) давало положительный результат биопсии [133].

Впервые прицельную параректальную биопсию ПЖ под спинальной анестезией под контролем МРТ (МР-биопсия) у пациентов после проктоэктомии по поводу язвенного колита выполнил D'Amico в 2000 году с использованием аппарата мощностью 0,5 Тесла. Исследование показало, что прицельная МР-биопсия позволяет выявить на 10% больше РПЖ, чем случайная МР-биопсия [62]. В дальнейшем Beyersdorff D. в 2005 году с использованием аппарата МРТ большей мощности (1,5 Тесла) в ходе прицельной трансректальной МР-биопсии под местной анестезией подтвердил РПЖ у 5 (44%) из 12 пациентов [50].

В ходе выполнения биопсии пациент находится в прон-позиции в закрытом аппарате МРТ. Направитель для игл из полиоксиметилена с содержанием гадолиния, вводится в прямую кишку и прикрепляется к "руке" МР-совместимого устройства для биопсии, которое обладает возможностью вращений, движений по высоте и вперед-назад. Для биопсии используются иглы 18 G длиной 150 мм с возможностью получения столбика ткани до 17 мм и автоматическая система для

биопсии. Направитель для игл позволяет выполнять биопсию ПЖ из разных участков без выведения из прямой кишки [50,84].

В работе Т. Hambrook при анализе результатов биопсии ПЖ установлено, что при МР-контроле РПЖ диагностирован у 88% больных, тогда как при УЗ-контроле - только у 55%. Результаты биопсии сравнивались с результатами патоморфологического исследования после простатэктомии [85].

При сравнении УЗ- и МР-ассоциированной биопсии, последняя продемонстрировала лучшие результаты в виде увеличения общей частоты выявления рака на 13,2%. При биопсии простаты под контролем МРТ доля выявленного в последствии низко агрессивного РПЖ составила всего 6,1%, против 37,3% под УЗ-контролем, что говорит о преимущественном выявлении клинически значимого РПЖ в ходе МР-ассоциированной биопсии [117].

В исследовании Sawazaki Н. рассмотрен вопрос об эффективности МРТ для принятия решения о необходимости повторной биопсии простаты после первичной негативной биопсии. Выявлено, что при отсутствии подозрительных очагов, результаты повторной биопсии всегда были отрицательными. При этом обнаружение подозрительного очага в периферической зоне давало положительный результат биопсии в 83,3% случаев [133].

Kasivisvanathan V. в своем исследовании 2018 года проанализировал результаты обследования 500 пациентов с повышением ПСА (от 4 до 20 нг/мл) для сравнения эффективности прицельной биопсии на основании данных МП-МРТ с использованием УЗИ для наведения на подозрительный очаг (программное или когнитивное совмещение) и стандартной трансректальной биопсии под УЗ-контролем. Из группы пациентов, запланированных на биопсию после МРТ (252 человека), исключен 71 (28%) в связи с отсутствием МР-данных за РПЖ (PI-RADS 1-2). В ходе прицельной биопсии под УЗ-контролем на основании данных

МП-МРТ (не более 4 очагов, не более 3 пункций в каждый очаг, в среднем 4 пункции у каждого пациента) клинически значимый рак (сумма Глисона 7 или более) был выявлен у 95(38%) пациентов. При стандартной трансректальной УЗИ-ассоциированной биопсии этот показатель составил всего 26% (64 больных). Клинически незначимого рака (сумма Глисона 6 или менее) в группе прицельной биопсии было выявлено более чем в 2 раза меньше, по сравнению с группой УЗ-ассоциированной биопсии: у 23 (9%) и 55 (22%) пациентов, соответственно. Максимальная протяженность опухоли в образцах, полученных при прицельной биопсии, в среднем была 7,8 мм, а при стандартной биопсии 6,5 мм. Кроме того, такие нежелательные реакции как гематурия, гемоспермия и боль в зоне биопсии отмечены в 2 раза реже в группе пациентов после прицельной биопсии [94].

М. Leest и соавт. в ходе сравнения двух методов установили, что при выявлении клинически значимого РПЖ чувствительность МР-ассоциированной биопсии в 2 раза выше, чем чувствительность при выявлении клинически незначимого РПЖ. При этом количество вколов для диагностики клинически значимого РПЖ у 626 пациентов только при использовании МР-ассоциированной биопсии было уменьшено с 7512 до 849 [150].

По данным исследования 2021 года, прицельная МР-биопсия, в случае наличия подозрительных очагов (PI-RADS vol 2.1: 4-5 баллов), позволяет выявить РПЖ у 83,5% первичных пациентов и у 67,4% пациентов с как минимум одной отрицательной биопсией в анамнезе. [154].

Несмотря на диагностические преимущества, методика выполнения прицельной биопсии ПЖ под контролем МРТ имеет ряд недостатков: длительное время процедуры (загрузка томографа, вынужденное положение пациента), необходимость специального оборудования, которое может безопасно использоваться в магнитном поле,

подготовленная мультидисциплинарная команда. Все это влечет значительное увеличение стоимости и ограничивает рутинное применение такого метода биопсии ПЖ [84, 139, 153].

В попытке сохранить высокую диагностическую ценность МР-ассоциированной биопсии и нивелировать недостатки этого метода, разработана методика fusion-биопсии: совмещение данных МРТ с данным УЗИ, полученными в «реальном времени».

По данным Wei-Jen Lai и соавт., полученным в 2016 году, простое когнитивное совмещение изображений МРТ и УЗИ для проведения прицельной биопсии ПЖ без сопутствующей системной биопсии позволяет в значительном количестве случаев выявлять клинически значимый РПЖ у пациентов с повышенным уровнем ПСА и предшествующей негативной биопсией под УЗ-контролем. РПЖ диагностирован у 10 из 15 пациентов с PI-RADS ≥ 4 . При этом в ходе дополнительной системной биопсии, выполненной сразу после прицельной, у 5 из 10 этих пациентов с РПЖ были выявлены дополнительные участки рака. В последующем у 8 из 10 пациентов после радикальной простатэктомии оценка опухолевых клеток по шкале Глисона осталась неизменной у 5, больший балл получен у 2, меньший – у 1 пациента [96].

В ряде работ продемонстрировано, что частота пропущенного после прицельной биопсии клинически значимого РПЖ, который впоследствии был выявлен по результатам стандартной системной биопсии, составила от 0% до 10% [46, 111, 138, 160].

В работе Garcia Bennet, опубликованной в 2017 году, 60 пациентам с подозрением на РПЖ (ПСА 6,0 - 9,4 нг/мл), которым ранее не выполнялась биопсия ПЖ, выполнена МРТ с последующей первичной системной 12-точечной биопсией под УЗ-контролем, а затем прицельная биопсия из очага, подозрительного на РПЖ по данным МРТ (очаги PI-RADS ≥ 4 , в случае их отсутствия очаги PI-RADS 2-3) при помощи

когнитивного совмещения изображений. В каждом конкретном случае количество биоптатов было на усмотрение врача, проводившего процедуру. Установлено, что уровень выявления клинически значимого РПЖ был сопоставим как при системной, так и прицельной биопсии - клинически значимый РПЖ выявлен у 27 пациентов (45,0%). При этом клинически незначимый рак при системной биопсии выявлен у 5 (8,3%) пациентов, при прицельной - только у 1 (1,6%). У 4 (6,6%) пациентов клинически значимый РПЖ выявлен только при прицельной биопсии и у такого же количества других пациентов - только при прицельной. На основании полученных результатов сделан вывод о том, что у пациентов, не имеющих в анамнезе биопсии ПЖ, уровень выявляемости РПЖ сопоставим для обеих методик. Однако по мнению авторов, прицельная биопсия обеспечивает получение большего числа опухолевых клеток при меньшем количестве пункций, снижая при этом выявление клинически незначимого РПЖ [75].

Для повышения точности совмещения изображений МРТ и УЗИ были разработаны специальные программы фирмами «Esaote», «Koelis» [64], «Eigen» [157], «Philips» [116] и другими. Используя подобную программу (UroStation™, Koelis, Grenoble, France) группой врачей была выполнена сначала прицельная, а затем и системная биопсия ПЖ 152 пациентам. Клинически значимый рак при прицельной биопсии выявлен у 66 (43,4%) пациентов, при системной - у 56 (36,8%). При этом клинически незначимый РПЖ при прицельной биопсии выявлен у 16 (10,5%) пациентов, в то время как при системной биопсии - у 30 (19,7%) [105].

В работе Jelidi A. проведен анализ результатов МРТ у 130 пациентов с подозрением на РПЖ (ПСА более 4 нг/мл): у 83 пациентов выявлен очаги высокого риска (PI-RADS 4-5) наличия РПЖ, у 47 - умеренного или низкого (PI-RADS 3 и PI-RADS 1-2, соответственно) риска. Всем пациентам сначала выполнена системная 16 точечная биопсия врачом, не знающим данные МРТ, затем другим врачом выполнена прицельная

биопсия (2-3 точки) при помощи совмещения изображений МРТ и УЗИ программным методом. Всего выявлено 89 (68%) случаев РПЖ. При этом при прицельной биопсии РПЖ диагностирован у 87 (67%) пациентов, при системной - только у 16 (12%). Прицельная биопсия позволила выявить клинически значимый РПЖ у 73 (56%) пациентов. Только при прицельной биопсии выявлено 37 (28%) случаев РПЖ, локализованного в передних отделах переходной зоны, при этом попущено всего 2 случая РПЖ, один из которых являлся клинически значимым [92].

По данным Junker D. и Siddiqui M. чувствительность прицельной МРТ-УЗИ fusion биопсии 88,5%, специфичность – от 57% до 78% [93, 138].

В многочисленных исследованиях доказано преимущество диагностики РПЖ при прицельной биопсии под МР-контролем, по сравнению со стандартной трансректальной биопсией под контролем УЗИ у пациентов, имеющих в анамнезе отрицательную биопсию [45, 109, 119, 122, 124, 132, 138].

Также более высокая эффективность диагностики именно клинически значимого РПЖ при прицельной МРТ-УЗИ fusion биопсии простаты была подтверждена и у мужчин с первично негативной стандартной биопсией под ультразвуковым контролем [119, 132, 138, 141]. В обзоре L. Voesen 2017 года приводятся данные о том, что общий уровень подтверждения РПЖ при прицельной биопсии МРТ-УЗИ fusion биопсии у пациентов после негативной биопсии только под УЗ-контролем (от 1 до 5 биопсией, среднее количество биопсий 2) составляет 47% (39 из 83 пациентов), при этом 26% из них (10 из 39) имели сумму Глисона ≥ 8 [52].

По рекомендации Европейской Ассоциации Урологов [66] всем пациентам с первично негативной биопсией ПЖ при сохранении подозрений на наличие РПЖ для принятия решения о необходимости повторной биопсии, необходимо выполнять МП-МРТ (уровень доказательности 1a) и при наличии подозрительных очагов (PI-RADS ≥ 3)

выполнять только прицельную биопсию простаты (уровень доказательности 2а).

По мнению ряда исследователей при оценке экономической эффективности, выполнение МРТ пациентам с подозрением на РПЖ с последующей прицельной биопсией может стать не более затратной процедурой, чем стандартная систематическая трансректальная биопсия простаты под УЗ-контролем. Данное положение основывается на раннем выявлении именно клинически значимого РПЖ, уменьшении количества выявленных случаев клинически не значимого РПЖ и, как следствие, уменьшение финансовой нагрузки на систему здравоохранения, уменьшении числа повторных биопсий простаты и, связанных с этим, сопутствующих расходов [56, 63, 72].

1.5 Заключение

При применении ПСА в качестве скрининга, частота диагностики РПЖ возрастает в несколько раз, однако уровень смертности остается прежним, так как имеет место гипердиагностика клинически незначимых форм рака [69].

Во многом это связано с тем, что стандартом дообследования пациентов при выявленном повышении уровня ПСА является трансректальная биопсия предстательной железы, выполненная под контролем ультразвука. При хорошей переносимости и сравнительной воспроизводимости, этот метод имеет ряд недостатков: а) низкая/умеренная чувствительность и специфичность УЗИ при выявлении РПЖ, б) риск пропуска клинически значимого РПЖ на фоне выявления клинически незначимых опухолей, в) отсутствие «прицельности», г) повышенный риск инфекционных осложнений за счет количества биоптатов при системной биопсии, д) трудности в получении материала из передних отделов ПЖ, е) трансректальный доступ возможен

не у всех пациентов. Кроме того, общий уровень диагностики РПЖ у пациентов после негативных биопсий под УЗ-контролем составляет около 47%, при этом у 26% из них выявляется клинически значимый (сумма Глисона ≥ 7) рак [52]. Существует также значительная группа пациентов, у которых при подозрении на наличие РПЖ отсутствует возможность трансректального доступа для биопсии ПЖ.

Улучшить качество диагностики РПЖ, в первую очередь за счет увеличения числа выявления клинически значимых опухолей, позволяет МРТ. Использование магнитно-резонансного томографа в ходе биопсии повышает точность диагностики клинически значимого рака, но значительно увеличивает стоимость процедуры. Разработаны различные варианты биопсии ПЖ, основанные на совмещении данных МРТ с данными УЗИ – fusion-биопсия. Использование совмещенных изображений МРТ и УЗИ для биопсии простаты повышает точность диагностики клинически значимого рака, однако сохраняется проблема высокой стоимости процедуры и необходимости трансректального доступа.

В связи с этим возникает необходимость разработки и изучения результатов fusion-биопсии ПЖ, в том числе и прицельной, с применением доступа, альтернативного трансректальному, без использования в ходе процедуры магнитно-резонансного томографа.

Одним из возможных способов преодоления указанных проблем для повышения качества диагностики РПЖ может быть проведение биопсии ПЖ промежностным доступом под контролем компьютерного томографа с совмещением изображений МРТ и КТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика собственных клинических наблюдений

Материал диссертационного исследования составили результаты параректальной биопсии ПЖ с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ.

Биопсия проводилась на базе отделения урологии ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России" в период с февраля 2015 по март 2020 г.

План научно-диссертационного исследования «Прицельная параректальная биопсия предстательной железы с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ» одобрен этическим комитетом Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета, как соответствующий международным и этическим нормам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и требованиями, изложенными в основных нормативных документах Российской Федерации по клиническим исследованиям.

Отбор пациентов осуществлялся среди мужчин с подозрением на РПЖ, первично наблюдавшихся в ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России", а также направленных из различных лечебно-диагностических учреждений России. Средний возраст составил $62,8 \pm 7,7$ (45-75) лет, средний уровень ПСА – $13,7 \pm 12,6$ (2,1-70,0) нг/мл (рис. 1).

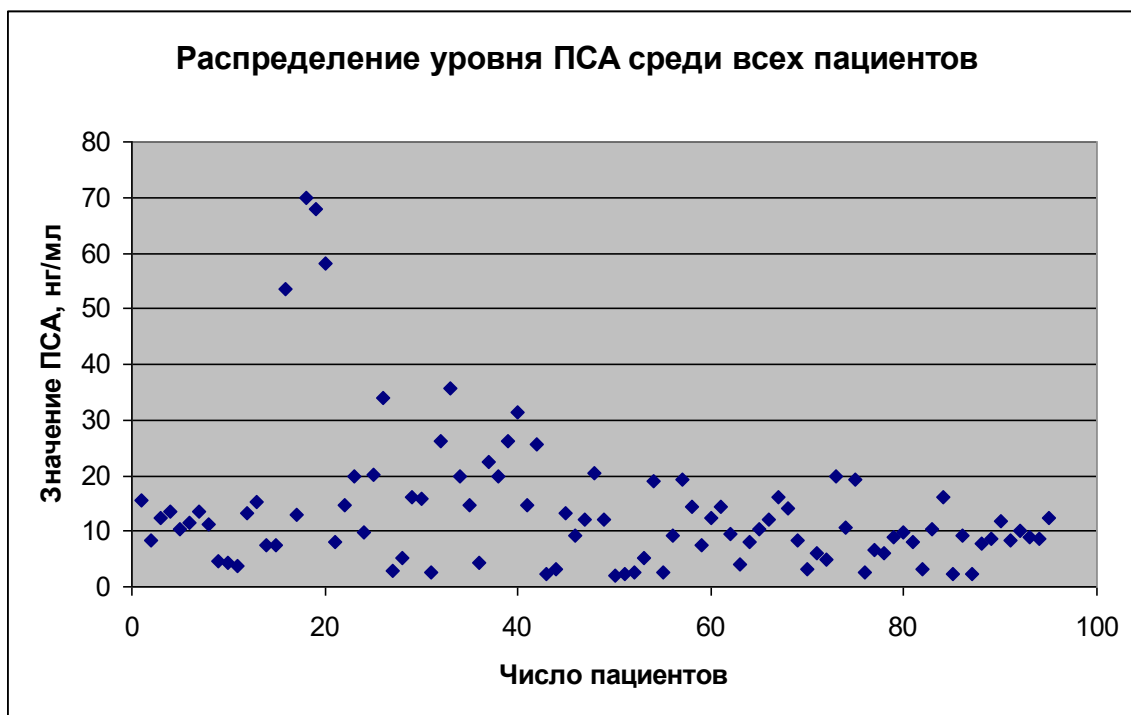


Рисунок 1. Распределение уровня ПСА среди всех пациентов.

Обследование перед проведением биопсии включало в себя:

- ПСА сыворотки крови;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с динамическим контрастированием и обязательным описанием подозрительных очагов по шкале PIRADS vol 2.1;
- УЗИ органов малого таза (трансректально, при отсутствии возможности – трансабдоминально) с определением объема остаточной мочи (ОМ);
- УЗИ органов брюшной полости;
- рентгенологическое исследование органов грудной полости;
- общий анализ мочи;
- клинический и биохимический анализ крови, RW, маркеры гепатитов В и С;
- ЭКГ.

Средний объем предстательной железы по данным УЗИ органов малого таза составлял 74 ± 20 (35-134) мл (рис. 2).

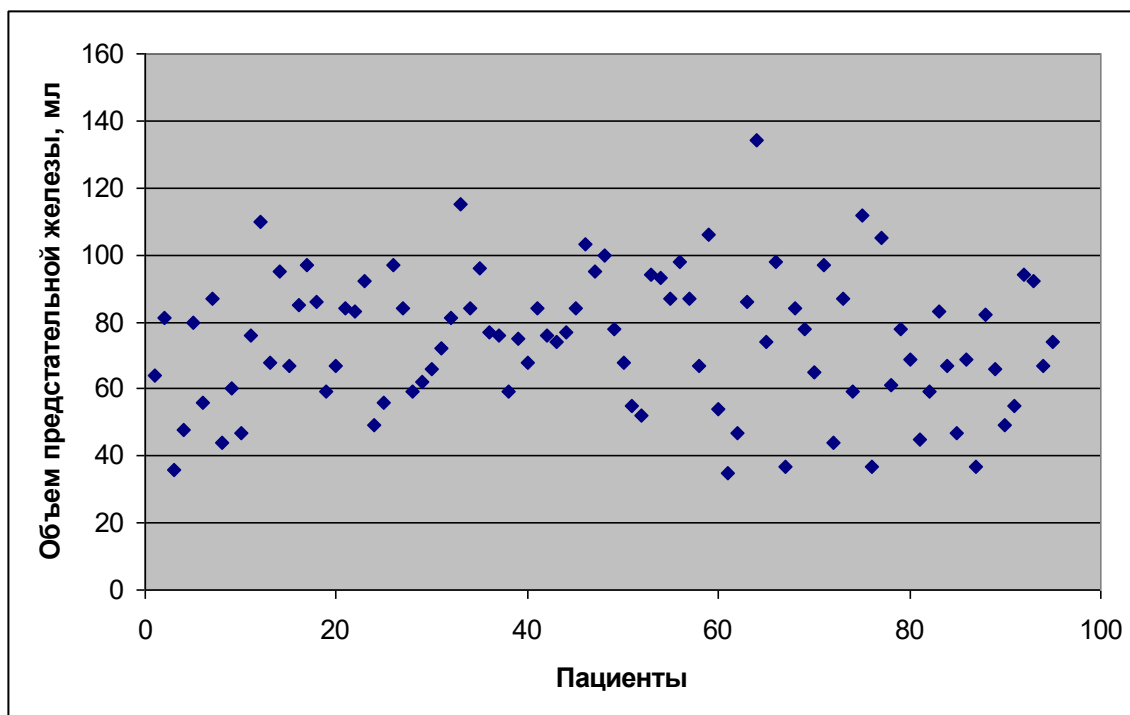


Рисунок 2. Распределение значений объема предстательной железы среди пациентов.

Информированное согласие на обследование и лечение было получено у всех мужчин перед включением их в исследование.

Критериями включения пациентов в исследование явилось подозрение на наличие РПЖ и наличие не менее одного очага в ПЖ, описанного по PIRADS vol 2.1 как очаг 3-5.

В случае предоставления пациентом результатов МРТ, выполненной в другом лечебном учреждении, без оценки подозрительных очагов по шкале PI-RADS vol 2.1 врачами лучевой диагностики ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России" выполнялся просмотр снимков и интерпретация результатов. Пациентам, обследовавшимся в ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России", МРТ малого таза с динамическим в/в контрастированием выполнялась на аппаратах MAGNETOM Verio 1,5 Тл или MAGNETOM Verio Tim System 3,0 Тл фирмы Siemens AG (Германия). Трансректальная катушка при МРТ не использовалась. Наличие противопоказаний к проведению МРТ у пациентов выявлено не было.

Пациенты были исключены из исследования при наличии у них хотя бы одного из нижеперечисленных условий:

- Отсутствие данных МРТ малого таза и невозможность ее проведения (металлоконструкции, кардиостимулятор и т.д.);
- Нарушение системы гемостаза;
- Острые инфекционные заболевания, в т.ч. наличие клинико-лабораторных данных за активный инфекционный процесс органов мочеполовой системы;
- Клинически значимая аритмия;
- Вирус герпеса в активной фазе;
- Наличие соматических заболеваний, являющихся противопоказанием для проведения биопсии.

2.2. Дизайн исследования

Пациенты (n=95, 100%) были разделены в 4 группы, в зависимости от показаний к прицельной параректальной биопсии. Выбывших из исследования пациентов не было ни в одной группе.

В **группу I** (n=33, 34.7%) включены пациенты с невозможностью трансректального доступа: у 16 (48,5%) отсутствовала прямая кишка после хирургического лечения рака прямой кишки; у 6 (18,2%) имел место стеноз анального отверстия, не позволяющий ввести ультразвуковой датчик; у 11 (33,3%) были другие причины (анальная трещина - 6, осложненный геморрой - 4, болезнь Гиршпрунга - 1). Средний ПСА в группе I – $19,83 \pm 16,99$ (5,9-70,0) нг/мл.

В **группу II** (n=22, 23,2%) включены пациенты, которые проходили динамическое наблюдение ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России" после брахитерапии РПЖ с использованием изотопов I-125. Рецидив РПЖ у таких пациентов заподозрен на основании роста уровня ПСА сыворотки крови, среднее значение которого на момент включения в

исследование составляло $3,72 \pm 1,66$ (2,1-8,4) нг/мл. Интервал между брахитерапией и биопсией составил в среднем $3,95 \pm 1,21$ года.

В группу III (n=28, 29.5%) включены пациенты с негативной первичной стандартной мультифокальной биопсией под УЗ-контролем. Биопсия ПЖ этим пациентам выполнялась в различных медицинских учреждениях. Во всех случаях им исходно была выполнена стандартная 12-точечная рандомная биопсия.

Показания для повторной биопсии были определены с учетом продолжающегося роста ПСА и появлению/выявлению в ПЖ при МРТ органов малого таза очагов, соответствующих 3-5 баллам по шкале PI-RADS. Средний уровень ПСА в группе 3 перед выполнением повторной биопсии составлял $14,08 \pm 6,60$ (6,1-31,3) нг/мл, на момент выполнения первичного исследования – $8,38 \pm 3,41$ (4,4-15,5) нг/мл. Прирост ПСА с момента отрицательной первичной биопсии составил $5,70 \pm 3,85$ (1,5-15,8) нг/мл за $2,61 \pm 1,2$ (1-5) года (рис. 3).

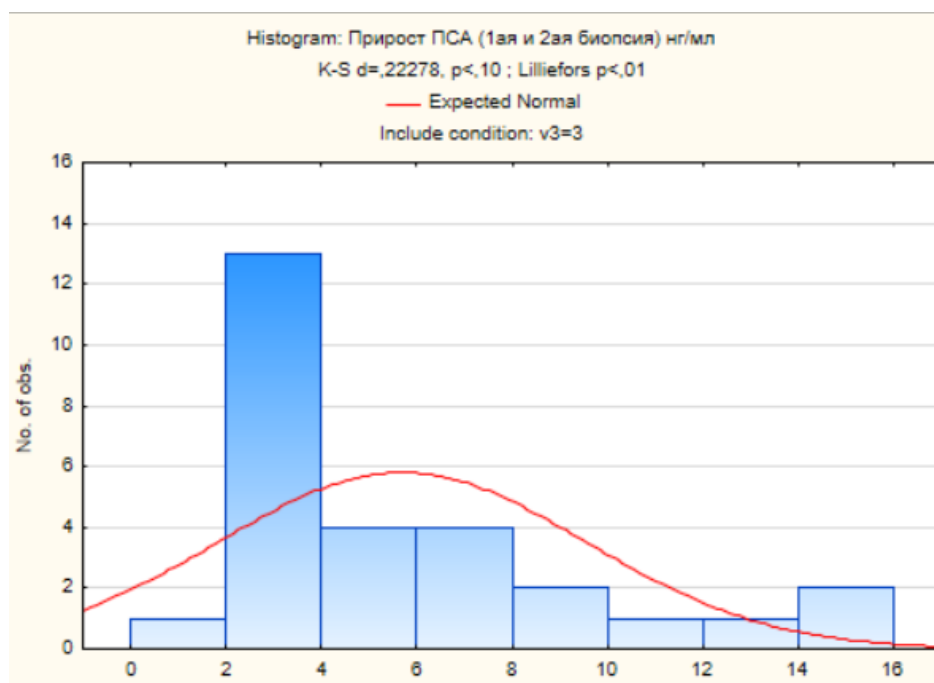


Рисунок 3. Гистограмма показателя прироста уровня ПСА в III группе.

В группу IV (n=12, 12,6%) были включены пациенты, не имевшие прямых медицинских показаний к выполнению именно прицельной параректальной биопсии под контролем КТ, но отдавшие свое

предпочтение данному методу, как наиболее, по их мнению, достоверному. Средний уровень ПСА в группе 4 на момент выполнения биопсии составлял $14,0 \pm 9,12 (5,0-35,8)$ нг/мл.

Возраст пациентов, градация подозрительного очага по PI-RADS во всех группах достоверно не отличались. Средний объем ПЖ в I, III и IV группах достоверно не различался ($p < 0,0001$). Среди пациентов II группы меньший объем ПЖ, по сравнению с другими группами, обусловлен тем, что брахитерапия (БТ) выполняется при объеме ПЖ не более 80 см^3 . Низкий уровень ПСА во II группе объясняется тем, что у пациентов после брахитерапии РПЖ даже невысокий, но стабильно растущий уровень ПСА крови может указывать на вероятный рецидив РПЖ (табл. 2).

Таблица 2.

Общая характеристика пациентов в группах.

Группа	I n=33	II n=22	III n=28	IV n=12	P
Среднее значение ПСА, нг/мл	$19,83 \pm 16,99$	$3,72 \pm 1,66$	$14,08 \pm 6,60$	$14,0 \pm 9,12$	$p=0,629$
Средний возраст пациента, лет	$64 \pm 7,8$	$63 \pm 13,7$	$61 \pm 7,5$	$62 \pm 8,3$	$p=0,521$
Средний объем ПЖ, см^3	78 ± 22	66 ± 16	76 ± 18	77 ± 24	$p < 0,0001$
Очаг по PI-RADS vol 2.1	$4,03 \pm 0,77$	$4,0 \pm 0,62$	$3,82 \pm 0,72$	$3,83 \pm 0,72$	$p=0,173$

Всем пациентам под спинальной анестезией сначала планировалось проведение прицельной параректальной биопсии с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ, а затем системной «слепой» 12 точечной биопсии в условиях кабинета компьютерной томографии (рис. 4)

по следующему протоколу: первично устанавливается уретральный катетер, пациент размещается на столе компьютерного томографа лицом вниз, нижними конечностями по направлению к аппарату, к межягодичной области подводилась установка, применяемая для имплантации радиоактивных источников в ходе выполнении брахитерапии ПЖ. При помощи стандартных игл 32G, проведенных через отверстия жесткой рентгенопрозрачной матрицы размерами 100 x 80 мм с отверстиями, расположенными через 2,5 мм, выставляются ориентировочные точки для определения границ ПЖ (основание, апикс, граница правой и левой доли).

Для совмещения изображений МРТ и КТ планировалась разработка совместно с Федеральным Государственным Автономным Образовательным Учреждением Высшего Образования «Национальный исследовательский университет ИТМО» (далее университет ИТМО) компьютерной программы, работающей на компьютере типа ЭВМ. При последующей «слепой» системной 12 точечная биопсии расположение подозрительных очагов не учитывалось и, таким образом, они могли случайно повторно оказаться в проекции «вкола» биопсийной иглы.



Рисунок 4. Дизайн исследования.

Морфологическое исследование полученных биоптатов проводилось в патологоанатомическом отделении ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России". При анализе результатов морфологического исследования учитывались тип опухоли и степень ее дифференцировки по шкале Глисона.

У всех пациентов оценивался риск развития возможных осложнений биопсии: острый простатит, острый эпидидимит, острая задержка мочи, макрогематурия, кровотечение из промежности. При необходимости пациентам пролежался курс антибактериальной терапии до исчезновения

клинико-лабораторных данных, указывающих на воспалительный процесс (лихорадка, лейкоцитоз, лейкоцитурия).

2.3. Методы статистической обработки данных

Для обработки полученных в ходе исследования данных использовалось программное обеспечение Microsoft Excel for Windows и пакета прикладных программ (ППП) STATSTICA фирмы StatSoft-Russia (США, 1999).

ППП STATSTICA является пакетом программ статистического анализа и обработки данных. Он производит необходимые вычисления по стандартным формулам описательной математической статистики, используя только существующие данные (отсутствующие данные не влияют на получаемый результат при математической обработке), а также выполняет статистическую оценку и проверку статистических гипотез. ППП STATSTICA осуществляет все классические виды анализа по разнообразным алгоритмам. Массив исходных данных в работе подготовлен так, что можно было формировать группы и подгруппы в соответствии с различными критериями и проводить расчеты на нужном уровне детализации. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИЦЕЛЬНОЙ ПАРАРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВМЕЩЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МРТ И КТ.

3.1 Программное обеспечение

Для выполнения прицельной биопсии под КТ-контролем совместно с университетом ИТМО разработана компьютерная программа, совмещающая изображения МРТ и КТ [11].

Работа компьютерной программы строится по следующим принципам:

- серия изображений ПЖ, полученных в ходе предварительной МРТ загружается в программу;
- полученные в ходе КТ координатные данные так же загружаются в программу;
- определяются ключевые точки, по которым производится преобразование координат МР-изображений в координаты КТ (рис. 5);
- выполняется математическое преобразование группы подобия, учитывающее уравнивание числа снимков, масштаб, наклон и поворот каждого изображения в серии МР-изображений, относительно изображений КТ (рис. 6);
- В результате формируется серия совмещенных изображений с выделенной областью интереса, которая может быть преобразована как в МР-изображения, так и в КТ-изображения.

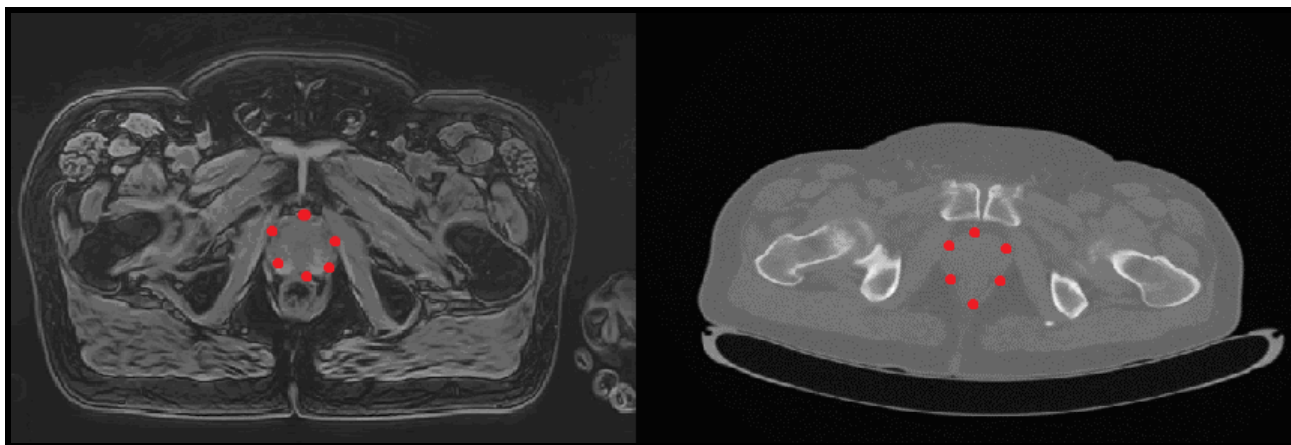


Рисунок 5. Скан МРТ (слева) и скан КТ (справа) с нанесенными ключевыми точками, по которым производится преобразование координат МР-изображений в координаты КТ.

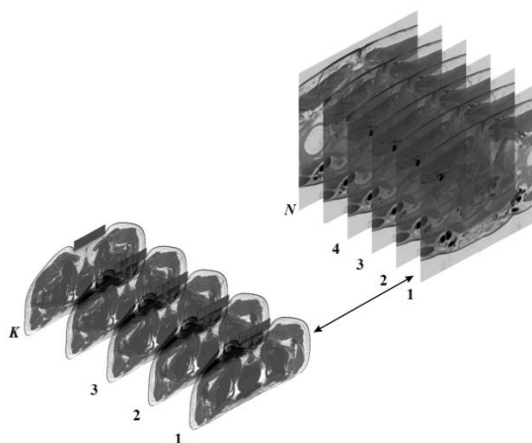


Рисунок 6. Преобразование группы подобия.

3.2 Методика прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ

Все пациенты госпитализировались в ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России" накануне выполнения биопсии. Очистительная клизма выполнялась всем пациентам, кроме случаев наличия у них колостомы.

Для профилактики возможных воспалительных осложнений биопсии проводилась антибиотикопрофилактика. Большинство пациентов (n=90, 95%) в качестве антибиотикопрофилактики получили в/в капельное

введение ципрофлоксацина 400 мг за 1 час до начала биопсии ПЖ и вечером после биопсии. В последующем пациентам рекомендовано было принимать ципрофлоксацин 250 мг по 1 таб 2 раза в день с интервалом 12 часов еще 5 дней. Другие пациенты (n=5, 5%) в связи с наличием в анамнезе указаний на возможную аллергическую реакцию на группу фторхинолонов (сыпь, затруднение дыхания, отек Квинке) в качестве антибиотикопрофилактики получили амоксициллин+клавулановая кислота 875+125 мг в/в в виде струйной инфузии за 1 час до начала биопсии ПЖ, днем и вечером в день биопсии. В последующем пациентам рекомендовано было принимать амоксициллин+клавулановая 500+125 мг по 1 таб 2 раза в день с интервалом 12 часов еще 5 дней.

Параректальная биопсия проводилась под спинальной анестезией, выполненной по стандартному протоколу. После введения анестетика и установки уретрального катетера с введением в баллон 20 мл контрастного вещества (76% раствор урографина 10 мл + NaCl 0,9 % - 10 мл) для лучшей визуализации простаты пациент размещался на столе компьютерного томографа лицом вниз, нижними конечностями по направлению к аппарату. Под низ живота укладывался валик для создания дополнительного выпячивания промежности (рис. 7). После 3-х кратной обработки раствором повидон-йода операционного поля, отграничения зоны биопсии, к межягодичной области подводилась установка, представляющая собой рентгенопрозрачную матрицу размерами 100 x 80 мм с отверстиями, расположенными через 2,5 мм (рис. 8).

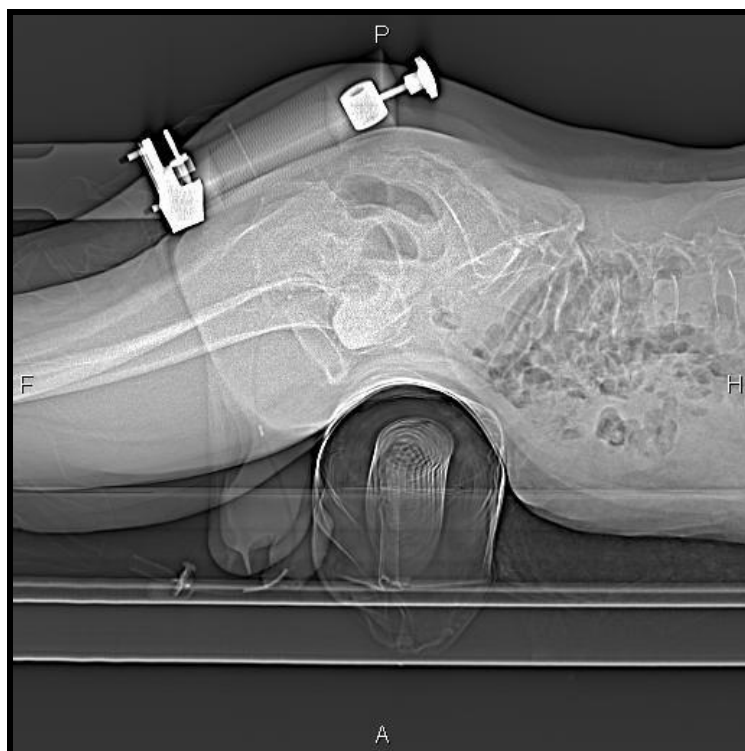


Рисунок 7. Положение пациента на столе компьютерного томографа.

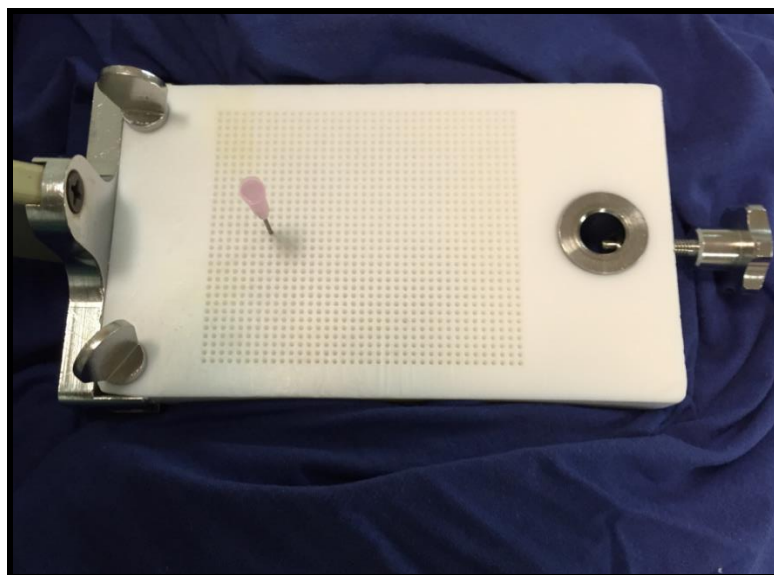


Рисунок 8. Рентгенопрозрачная матрица (применяется, в том числе, для имплантации радиоактивных источников при брахитерапии простаты).

При помощи стандартных игл 32G, проведенных через отверстия жесткой рентгенопрозрачной матрицы выставлялись 4 ориентировочные точки для определения границ ПЖ (основание, апикс, граница правой и

левой доли). После однократного сканирования производилась коррекция положения игл, получение координатных данных.

При помощи стандартной автоматической системы для биопсии Pro Mag Ultra и биопсийной иглы 17 G (рис. 9) всем пациентам первым этапом выполнялась прицельная биопсия ПЖ из одного или нескольких подозрительных очагов.



Рисунок 9. Автоматическая система для биопсии Pro Mag Ultra с иглой 17 G.

На изображениях КТ в режиме реального времени измерялось расстояние от верхнего края рентгенопрозрачной матрицы до центра подозрительного очага в ПЖ, что позволяло выполнить точный забор материала из зоны интереса (рис. 10).

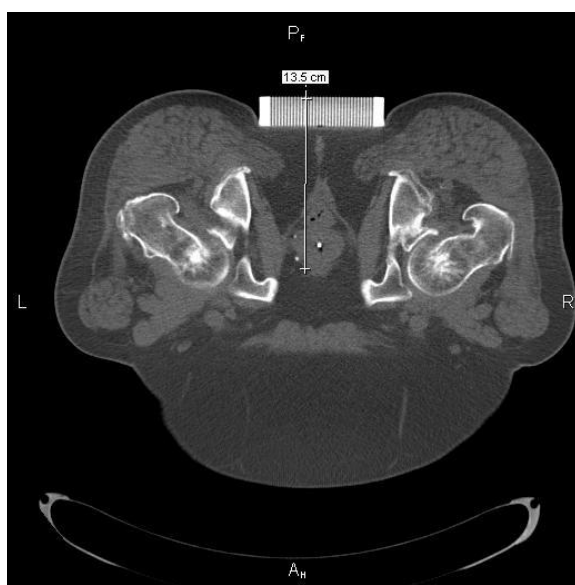


Рисунок 10. Измерено расстояние до предполагаемого очага в периферической зоне правой доли.

В случае технически неудобного для биопсии положения очага (апикс и другие зоны) выполнялась контрольная КТ до извлечения биопсийной иглы с целью подтверждения забора материалы из зоны интереса.

В каждый очаг проводилось от 1 до 4 вколов, в среднем $1,52 \pm 0,88$. Вне зависимости от количества вколов в подозрительный очаг, результат морфологического заключения по тканям, полученным в ходе прицельной биопсии из одного и того же очага, всегда был одинаковым.

Преимуществом проведения биопсии при совмещении изображений МРТ и КТ, в отличие от биопсии трансректальным или промежностным доступом при совмещении изображений МРТ и УЗИ является отсутствие компрессии ПЖ ультразвуковым датчиком и, как следствие, нарушение наложения изображений МРТ на сдавленную датчиком ПЖ во время УЗИ. При сопоставлении этих 2-х методик, совмещение МР- и КТ-изображений, теоретически, должно повышать точность диагностики РПЖ.

После прицельной биопсии всем пациентам выполнялась системная 12-ти точечная биопсия ПЖ: по 6 точек для забора материала из левой и правой доли.

Осуществлялась следующая последовательность (рис. 11):

1. Латеральная зона апикса слева;
2. Медиальная зона апикса слева;
3. Латеральная зона средних отделов слева;
4. Медиальная зона средних отделов слева;
5. Латеральная зона основания слева;
6. Медиальная зона основания слева;
7. Латеральная зона апикса справа;
8. Медиальная зона апикса справа;
9. Латеральная зона средних отделов справа;

10. Медиальная зона средних отделов справа;
11. Латеральная зона основания справа;
12. Медиальная зона основания справа.



Рисунок 11. Последовательность точек для забора материала при системной биопсии.

В связи с тем, что после выполнения биопсии первым 36 пациентам при данной последовательности (от периферии к уретре – V_1) было отмечено, что в образцах 1,3,5 и 7,9,11 чаще выявляются «путевые» ткани, было принято решение о выполнении биопсии от уретры к периферии (V_2). Это позволило повысить точность забора тканей предстательной железы на 15 % - с 80% при V_1 , до 95% - при V_2 (рис. 12).

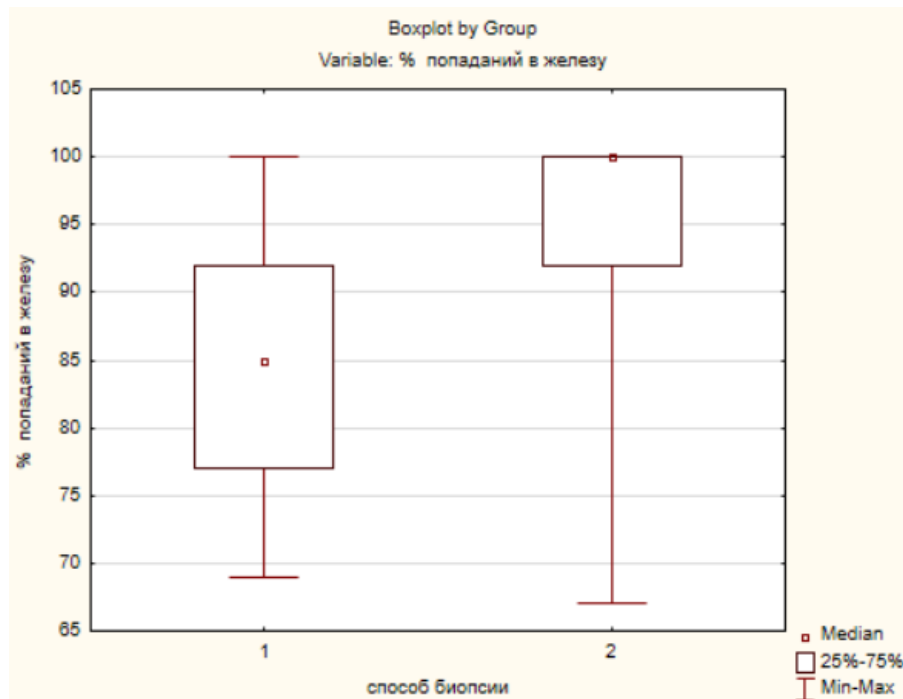


Рисунок 12. Диаграмма наличия тканей ПЖ в забранном материале при первом (V_1) и втором (V_2) виде биопсии.

Однако, несмотря на повышение точности забора тканей ПЖ, РПЖ был чаще выявлен у пациентов, у которых суммарно получено меньше тканей предстательной железы для морфологического исследования: так при V_1 РПЖ подтвержден у 32 пациентов из 36 (88,8%), а при V_2 - у 41 из 59 (69,5%). При таких данных выявление РПЖ при разных последовательностях точек для биопсии значительно различалось ($p=0,03$).

3.3 Результаты параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ

Разработанная методика биопсии ПЖ (прицельная с последующей системной 12-ти точечной) позволила создать условия, при которых для сравнения эффективности только прицельной биопсии, только системной и совмещения обоих методов, каждый пациент являлся «контролем самого себя».

Продолжительность процедуры параректальной биопсии составила в среднем 25,0 минут (от 20 до 40) (рис 13). Среднее количество столбиков ткани ПЖ, полученных при биопсии, составило $14 \pm 1,5$ (13-22) (рис. 14).

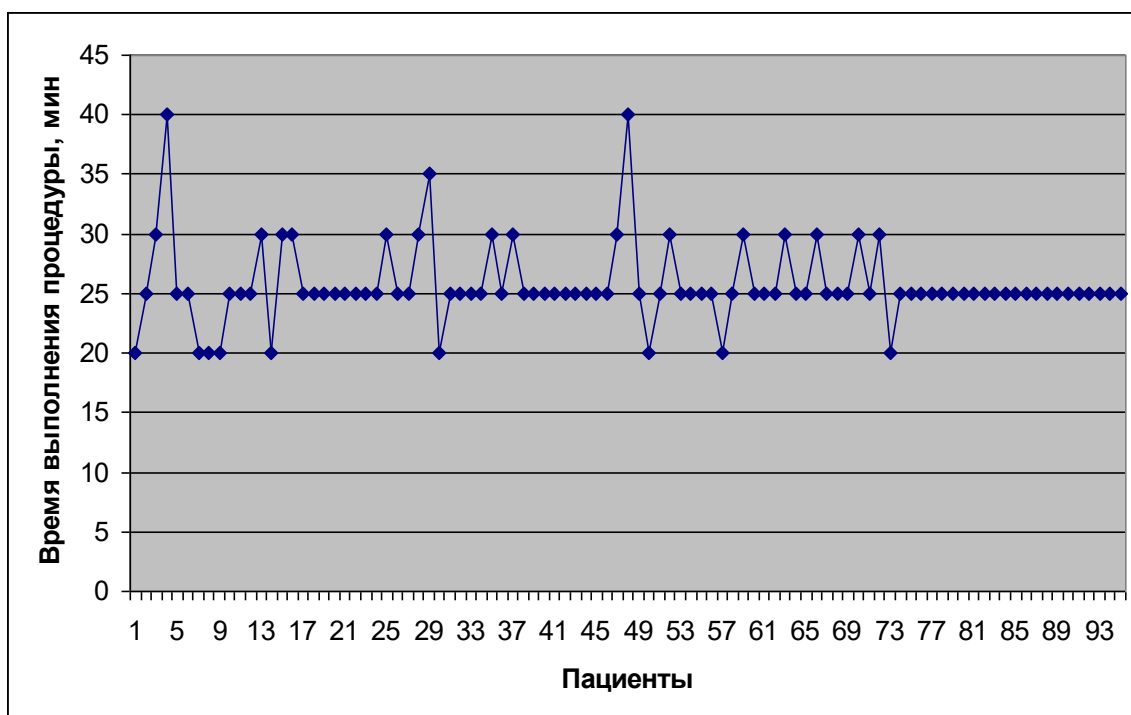


Рисунок 13. Общее время выполнения прицельной и системной биопсии у каждого пациента.

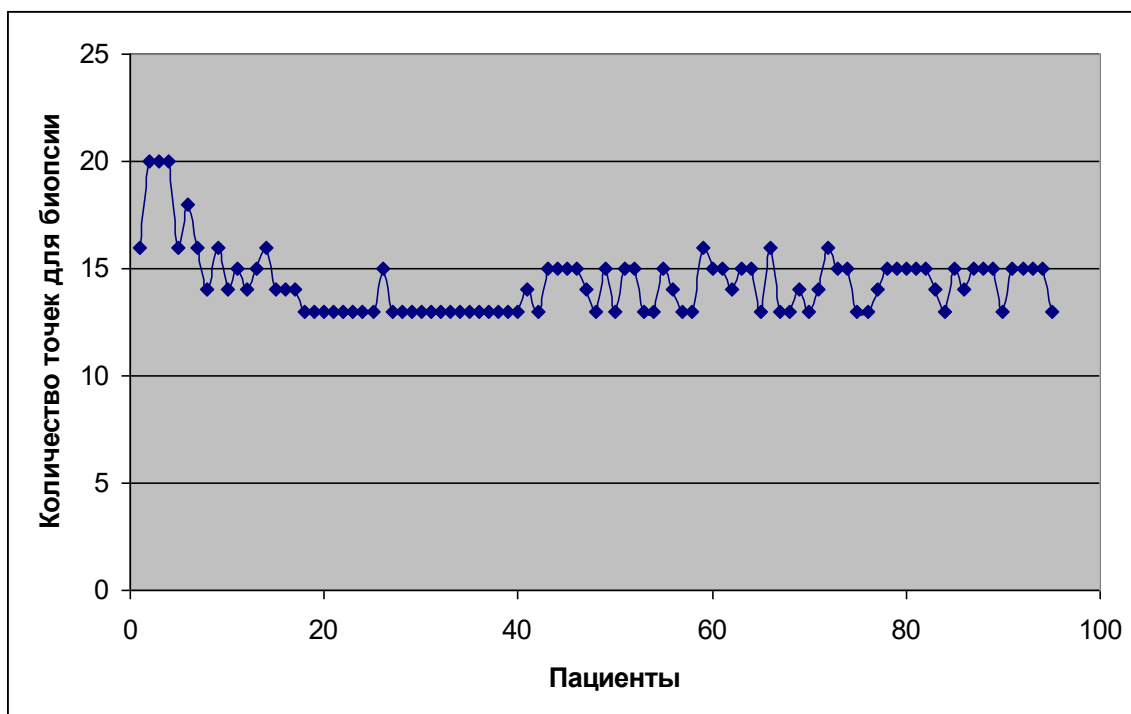


Рисунок 14. Количество точек для биопсии у пациентов.

По данным гистологического исследования, ткань ПЖ в ходе биопсии у пациентов I группы получена в 87,5% биоптатов, в группе II – в 91,5%, а в III и IV группах - в 95 и 94,9%, соответственно. Самую низкую «точность попаданий» в ПЖ у пациентов группы I можно объяснить большей «подвижностью» ПЖ в результате ее повышенной мобилизации, обусловленной разрушением связочного аппарата во время выделения прямой кишки в ходе операций на органах малого таза (эта особенность была отмечена и в ходе самой процедуры биопсии) (рис. 15).

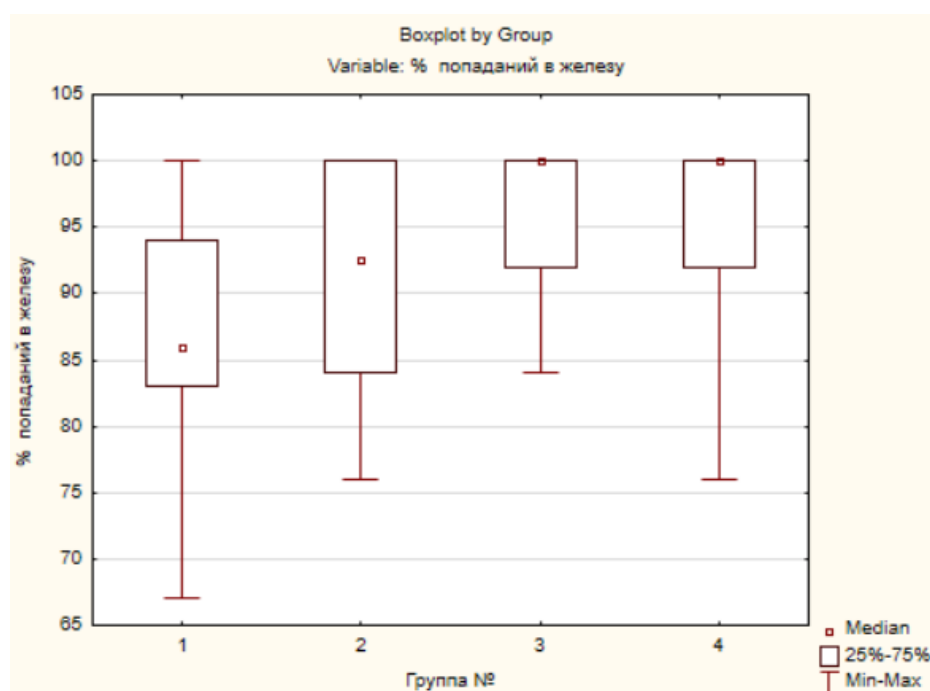


Рисунок 15. Частота наличия ткани ПЖ в биоптатах.

Всего РПЖ с учетом обоих методов (системная и прицельная) биопсии был диагностирован у 71 (74,7%) из 95 пациентов: в I группе – у 27 (81,8%) из 33, во II группе – у 19 (86,4%) из 22, в III группе – у 17 (60,7%) из 28 и в IV группе – у 8 (66,7%) из 12 (рис. 16).

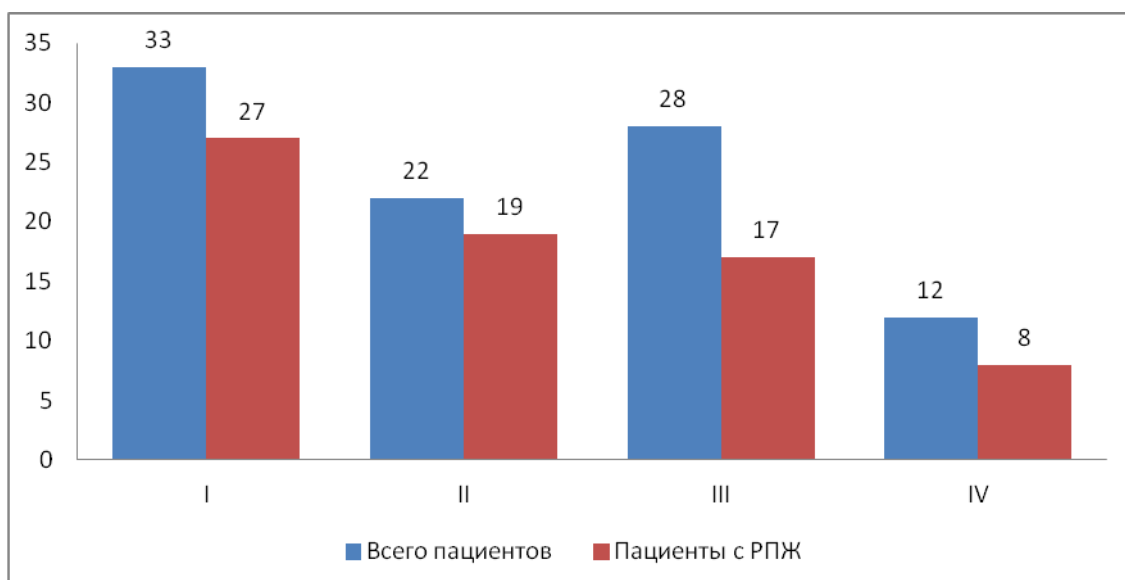


Рисунок 16. Частота диагностики РПЖ при параректальной (прицельной и системной) биопсии.

Анализ результатов биопсии в зависимости от способа биопсии (прицельная или системная) у больных разных групп показал, что в I группе (n=33) РПЖ всего был выявлен у 27 (82%) пациентов, при этом при прицельной биопсии - у 26 (96,3%) из 27, а при системной - у 21(77,7%%). При этом, в 20 (74,0%) случаях рак был выявлен как при прицельной, так и при системной биопсии. Только после прицельной биопсии рак диагностирован у 6 (22,2%) мужчины, а только при системной - у 1 (3,7%).

При выполнении системной биопсии расположение подозрительных очагов не учитывалось и, таким образом, они могли случайно повторно оказаться в проекции «вкола» биопсийной иглы.

Практически одинаковая результативность обоих методов может быть объяснена тем, что пациенты этой группы имели самые высокие значения уровня ПСА ($19,83 \pm 16,99$), что, вероятно, отражало бóльшую распространенность опухолевого процесса в ПЖ и, следовательно, бóльшую вероятность случайного попадания при системной биопсии в опухолевый очаг (рис. 17).

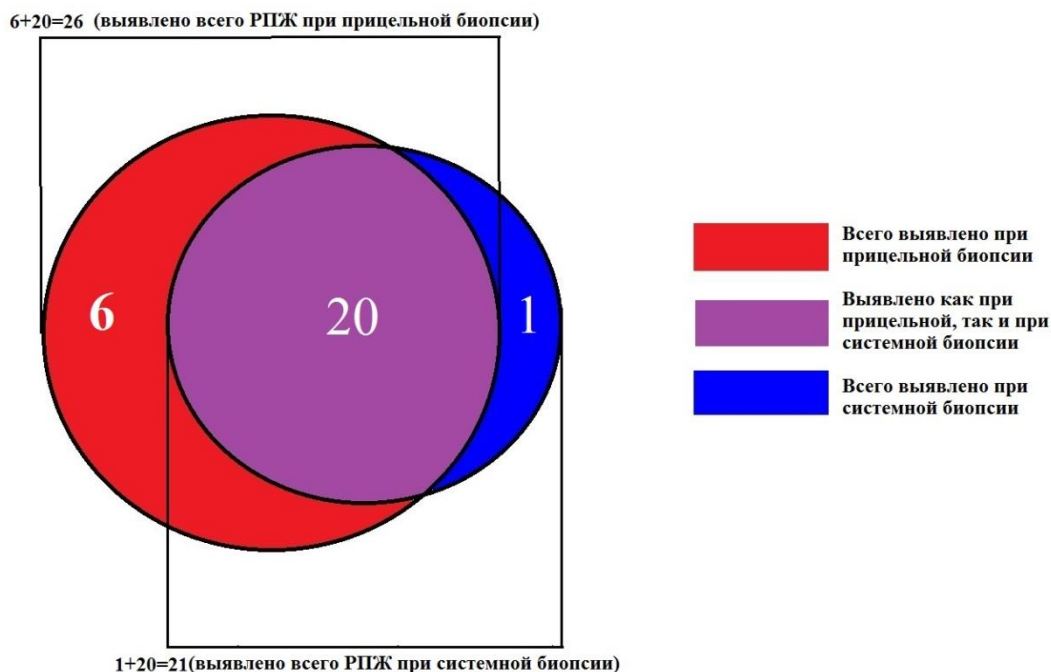


Рисунок 17. Выявление РПЖ в зависимости от способа биопсии в группе I.

Во II группе (n=22) с учетом обоих методов биопсии РПЖ был диагностирован у 19 (86%) пациентов.

При этом результативность прицельной биопсии у пациентов этой группы достоверно превышала результативность системной: при прицельной РПЖ выявлен у 17 (89,5%) при системной – у 7 (36,8 %). При этом, в 5 (29,4%) случаях рак был выявлен как при прицельной, так и при системной биопсии. Только после прицельной биопсии рак диагностирован у 3 (70,6%) мужчины, а только при системной - у 2 (11,8%).

Это может быть объяснено тем, что в данной группе пациентов после брахитерапии РПЖ, имел место процедив заболевания, который возможно было четко визуализировать только при помощи МРТ и выполнить прицельную биопсию (рис. 18).

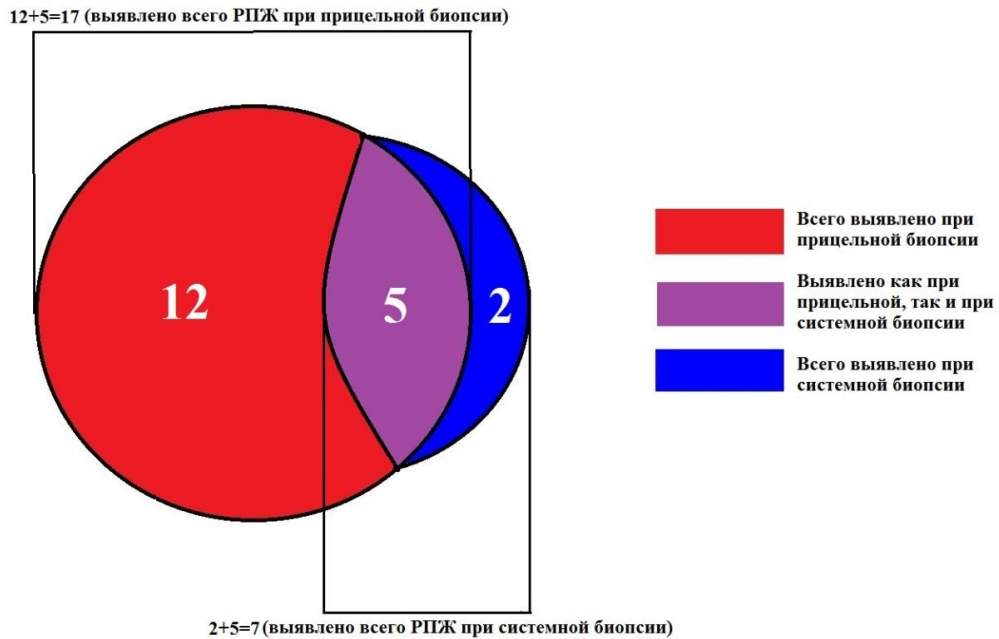


Рисунок 18. Выявление РПЖ в зависимости от способа биопсии в группе II.

В III группе (n=28) РПЖ был выявлен у 17 (61%) пациентов. При прицельной РПЖ выявлен у 16 пациентов (94,1%) при системной – у 14 (82,3%). При этом, в 13 (76,5%) случаях рак был выявлен как при прицельной, так и при системной биопсии. Только после прицельной биопсии рак диагностирован у 3 (17,6%) мужчины, а только при системной - у 1 (5,9%) (рис. 19).

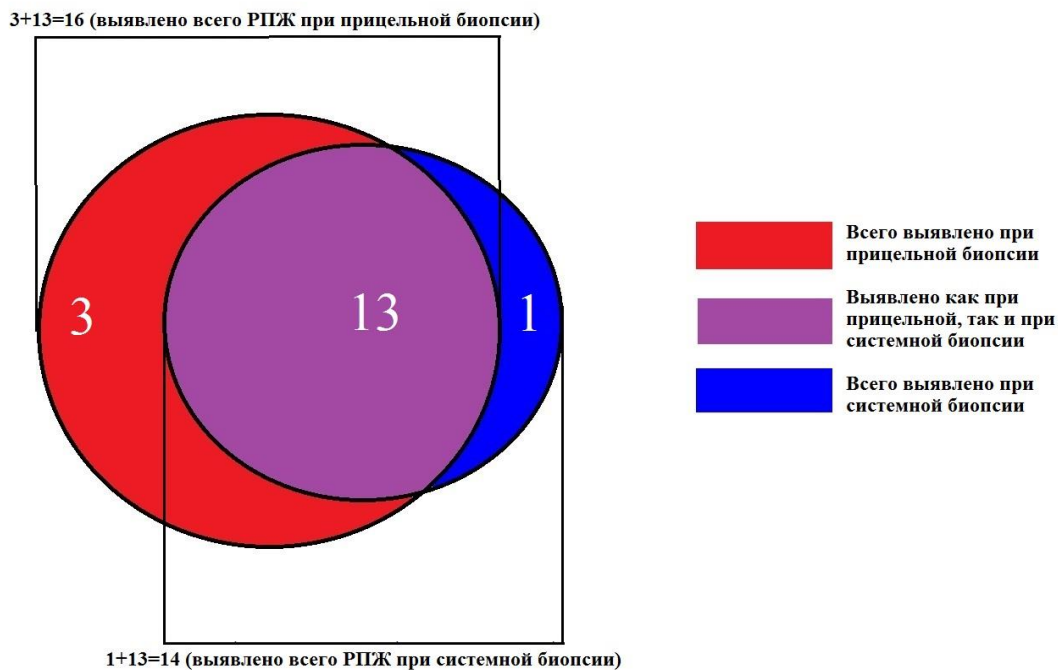


Рисунок 19. Выявление РПЖ в зависимости от способа биопсии в группе III.

Учитывая полученные данные возможно рассмотреть вопрос о выполнении у пациентов с отрицательной в прошлом первичной системной биопсией ТОЛЬКО прицельной с целью снижения количества вколов и, как следствие, уменьшение риска осложнений при сохранении высокого уровня диагностики.

В IV группе (n=12) РПЖ был выявлен у 8 (66,7%) пациентов. При системной биопсии рак был подтвержден у всех этих больных (100%). Прицельная биопсия выявила РПЖ только у 3 (37,5%) пациентов. При этом, в 3 (37,5%) случаях рак был выявлен как при прицельной, так и при системной биопсии, т.е. у всех пациентов, у которых при прицельной биопсии был выявлен РПЖ, системная биопсия так же выявила РПЖ. Только после прицельной биопсии рак не был диагностирован ни у одного мужчины (0 %), т.е. прицельная биопсия не смогла выявить ни одного дополнительного случая РПЖ в группе IV. Только при системной биопсии РПЖ был выявлен у 5 (62,5%) пациентов, т.е. у этих пациентов после выполнения прицельной биопсии РПЖ обнаружено не было (рис. 20).

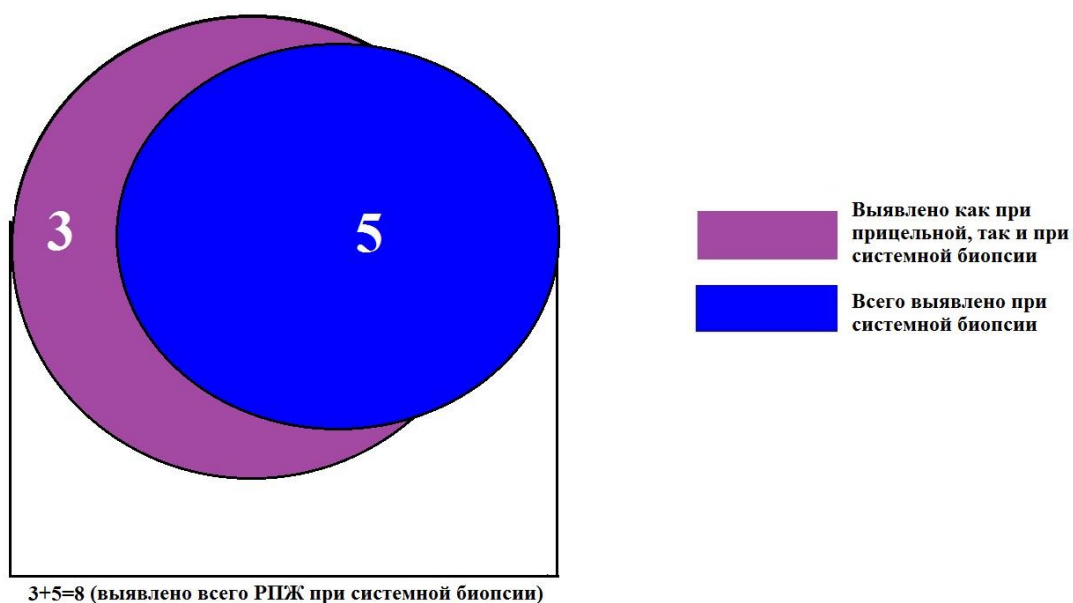


Рисунок 20. Выявление РПЖ в зависимости от способа биопсии в группе IV.

Исходя из полученных данных следует, что проведение прицельной параректальной биопсии ПЖ под контролем КТ должно проводиться только по медицинским показаниям, а не основываться на предпочтении пациента именно этому виду биопсии.

Однако достоверно оценивать результаты биопсии у больных этой группы не представляется возможным из-за малого размера выборки.

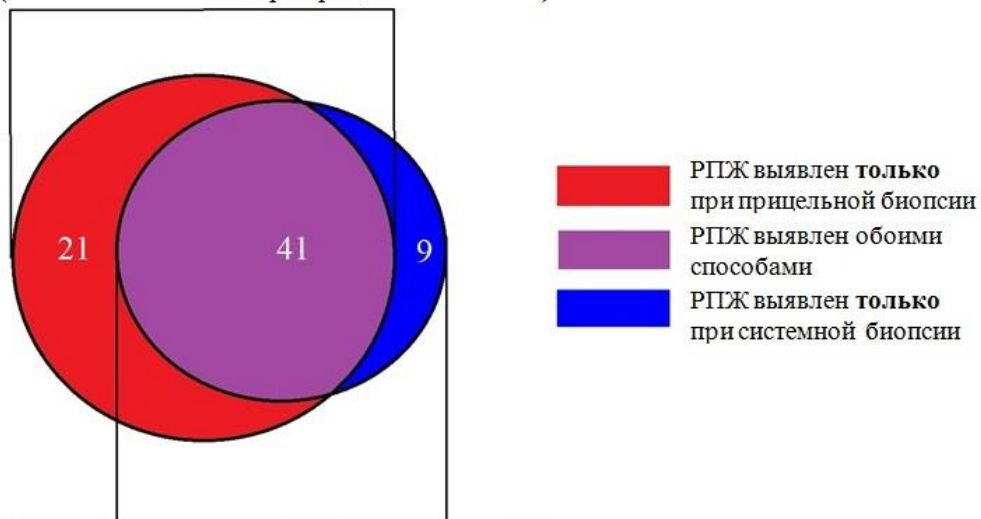
Всего при прицельной биопсии РПЖ диагностирован у 62 (65,2%) пациентов, системной – у 50 (52,6%) ($p=0,0005$). При этом в группах I, II и III больше пациентов с РПЖ было выявлено при прицельной биопсии, чем при системной (табл. 3).

Верификация РПЖ в зависимости от способа биопсии по всем группам.

Группа	Всего выявлено РПЖ	Прицельная биопсия	Системная биопсия
I (n=33)	27	26	21
II (n=22)	19	17	7
III (n=28)	17	16	14
IV (n=12)	8	3	8
Итого 95	71	62	50

Анализ результатов морфологического исследования у 95 (100%) пациентов показал, что только при прицельной биопсии, без подтверждения диагноза при системной, РПЖ диагностирован у 21 (22,1%) пациента. РПЖ верифицирован *только* при системной биопсии у 9 (9,5%) больных (у всех этих пациентов результаты прицельной биопсии оказались отрицательными). У 41 (43,2%) РПЖ выявлен как при прицельной, так и при системной биопсии (рис. 21).

21+41=62 (всего выявлено РПЖ при прицельной биопсии)



9+41=50 (всего выявлено РПЖ при системной биопсии)

Рисунок 21. Верификация РПЖ в зависимости от способа биопсии.

В случае выполнения только прицельной биопсии в группе I было выявлено 78,8% пациентов с РПЖ от общего числа пациентов в данной группе, в группе II – 77,2%, в группе III – 57,1%, в группе IV – 25,0%. В случае выполнения только системной биопсии в группе I было бы выявлено 63,6% пациентов с РПЖ от общего числа пациентов в данной группе, в группе II – 31,8%, в группе III – 50,0%, в группе IV – 66,7% (табл. 4).

Таблица 4.

Диагностика РПЖ только при прицельной, только при системной и при обоих способах биопсии.

Группа	только при прицельной биопсии, (n=21)	только при системной биопсии, (n=9)	рак подтвержден обоими способами, (n=41)
I (n=33)	6 (29%)	1 (11%)	20 (49%)
II (n=22)	12 (57%)	2 (22%)	5 (12%)
III (n=28)	3 (14%)	1 (11%)	13 (32%)
IV (n=12)	0 (0%)	5 (56%)	3 (7%)
Итого	21 (100%)	9 (100%)	41 (100%)

Особенно важно выявление именно клинически значимых форм РПЖ (сумма Глисона 7 и более), поскольку данные формы имеют агрессивное течение, и недооценка степени злокачественности в случае «промаха» и забора материала из участка с меньшей суммой Глисона может привести к выбору неправильной лечебной тактики и, как следствие, неблагоприятному исходу.

Клинически значимый рак при прицельной биопсии у пациентов вне зависимости от группы верифицирован в 84,5% случаев, при системной – в 70,4%.

Прицельная биопсия показала большую чувствительность и специфичность по отношению к системной биопсии при верификации именно клинически значимого РПЖ (табл. 5).

Таблица 5.

Верификации клинически значимого РПЖ в зависимости от способа биопсии.

Группа	способ биопсии	чувствительность %	специфичность %	p
I (n=33)	Прицельная	100% (22/22)	63,6% (7/11)	p=0,0008
	Системная	77,3% (17/22)	63,6% (7/11)	p=0,052
II (n=22)	Прицельная	100% (16/16)	83,3% (5/6)	p=0,0002
	Системная	31,3% (5/16)	66,7% (4/6)	p=1,0
III (n=28)	Прицельная	92,9% (13/14)	78,6% (11/14)	p=0,0003
	Системная	78,6% (11/14)	78,6% (11/14)	p=0,007
IV (n=12)	Прицельная	50,0% (3/6)	100% (6/6)	p=0,182
	Системная	100% (6/6)	66,7% (4/6)	p=0,061
все пациенты n=95	прицельная	93,1% (54/58)	78,4% (29/37)	p<0,0001
	системная	67,2% (39/58)	70,3% (26/37)	p=0,0007

Отсутствие достоверности в группе IV связано, вероятно, с малым объемом выборки, а в группе II это может быть обусловлено низкой чувствительностью системной биопсии.

Наиболее достоверная разница результатов прицельной и системной биопсией при выявлении клинически значимого РПЖ оказалась у пациентов II группы (рецидив РПЖ после брахитерапии), где клинически значимый РПЖ в ходе прицельной биопсии был выявлен у 16 (72,7 %) пациентов, а при системной – у 3 (13,6 %). При этом в ходе системной биопсии не выявлено клинически значимого РПЖ, который не был бы выявлен при прицельной. Дальнейшие исследования могут послужить в будущем основой для проведения у таких пациентов фокальной терапии РПЖ.

Сумма Глисона у пациентов с выявленным РПЖ при прицельной биопсии, но пропущенным в ходе системной биопсии (n=21) и у пациентов с выявленным РПЖ при системной биопсии, но пропущенным в ходе прицельной биопсии (n=9) так же значительно различалась (p=0,004, критерий Манна-Уитни) (рис. 22).

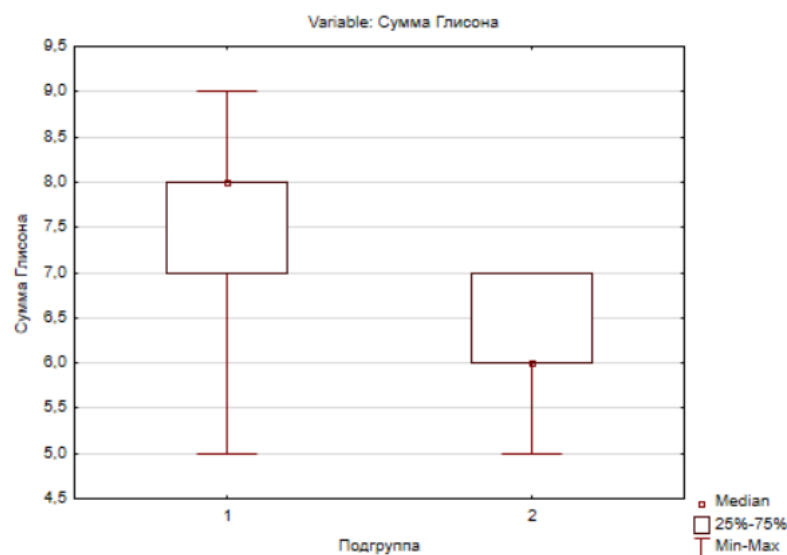


Рисунок 22. Сумма баллов Глисона у пациентов с РПЖ выявленным только при одном способе биопсии.

1 – РПЖ диагностирован только при прицельной биопсии

2 – РПЖ диагностирован только при системной биопсии

Из 21 пациента, у которого РПЖ был верифицирован только при прицельной биопсии, клинически значимый рак диагностирован у 19 (90%) (рис. 23).

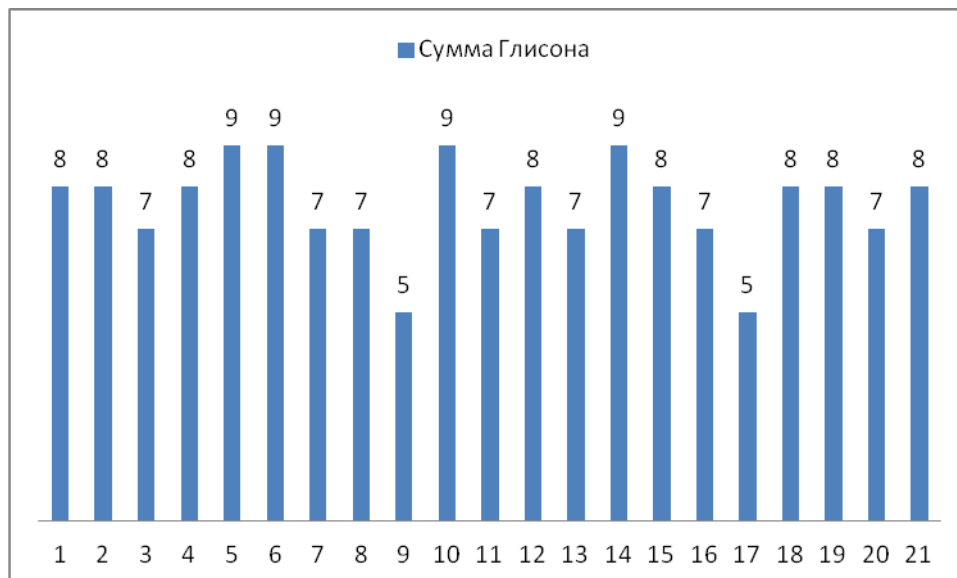


Рисунок 23. Сумма Глисона у пациентов с РПЖ, выявленным только при прицельной биопсии.

Из 9 пациентов, у которых РПЖ был верифицирован только при системной биопсии, клинически значимый рак диагностирован только у 4 (44%) (рис. 24).

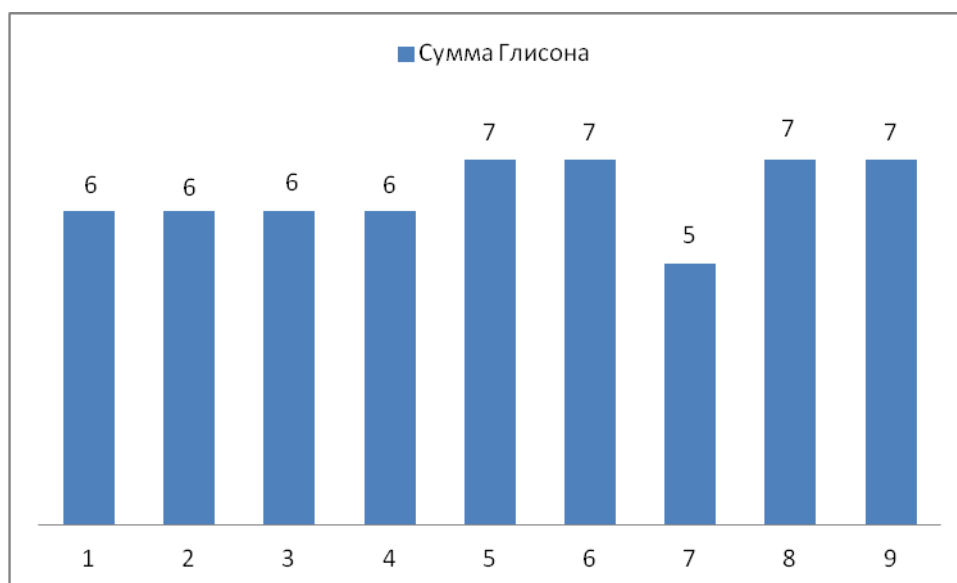


Рисунок 24. Диаграмма суммы Глисона у пациентов с РПЖ, выявленным только при системной биопсии.

В случае верификации РПЖ обнаружена положительная корреляция между оценкой по PI-RADS и суммой Глисона у пациентов всех групп, вне зависимости от способа биопсии (прицельная/системная). Из 95 пациентов клинически значимый РПЖ был выявлен у 58 (61,0%). При этом, с возрастанием «балла» повышается частота диагностики клинически значимого рака: в очагах с оценкой по PI-RADS 3 балла, РПЖ с суммой Глисона ≥ 7 был верифицирован у 13 (48,1%) из 27 пациентов, в очагах 4 балла – у 28 (59,6%) из 47 и при биопсии очагов 5 баллов клинически значимый РПЖ диагностирован у 17 (81,0%) из 21 пациента ($p=0,001$) (табл. 6).

Таблица 6.

Диагностика клинически значимого РПЖ в зависимости от балла PI-RADS по данным МРТ

Баллы PI-RADS	Пациенты	Всего выявлено РПЖ		Сумма Глисона ≥ 7	
		Абс.	%	Абс.	%
3	27	19	70,4	13	48,1
4	47	34	72,3	28	59,6
5	21	18	85,7	17	81,0
Итого:	95	71	74,8	58	61,1

Было выявлено, что нет значимых различий в количестве подозрительных очагов по данным МРТ среди пациентов с подтвержденным и не выявленным РПЖ ($p=0,38$, критерий Манна-Уитни) (рис. 25).

Таким образом, количество подозрительных очагов не является диагностически значимым признаком (табл. 7).

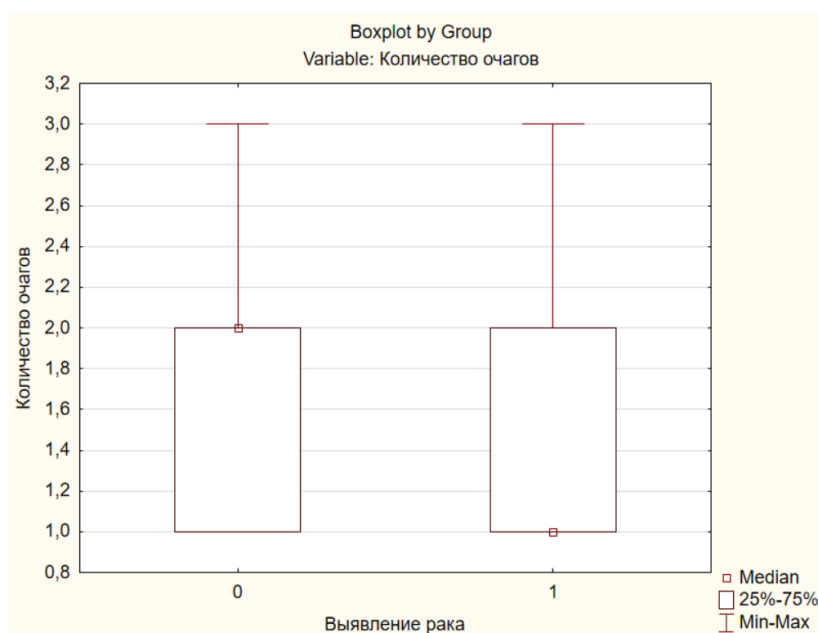


Рисунок 25. Количество очагов с подозрением на опухолевый процесс по данным МРТ у пациентов без РПЖ (0) и с подтвержденным РПЖ (1).

Таблица 7.

Количество МР - подозрительных очагов
и вероятность подтверждения РПЖ.

Выявление рака		Количество МР-подозрительных очагов			Всего:
		1	2	3	
РПЖ не выявлен	абс	11	9	4	24
	%	45,83	37,50	16,67	
РПЖ выявлен	абс	42	17	12	71
	%	59,15	23,94	16,90	
Всего, абс:		53	26	16	95

При анализе результатов прицельной, системной биопсии и сочетания обоих методов вероятность выявления РПЖ оказалась достоверно не связана с количеством подозрительных, по данным МРТ, очагов (табл. 8).

Вероятность подтверждения РПЖ в зависимости от количества
подозрительных очагов.

Кол-во очагов PI-RADS 3-5	Количество пациентов (абс.)	(Сочетание методов)		РПЖ при ПБ		РПЖ при СБ	
		абс.	%	абс.	%	Абс.	%
1	53	42	79,2	37	69,8	32	60,4
2	26	17	65,4	14	53,8	10	38,5
3	16	12	75,0	11	68,8	8	50,0
Итого	95	71	74,7	62	65,3	50	52,6
p		0,42		0,35		0,18	

Наиболее часто РПЖ был подтверждён при наличии очага 5 баллов по PI-RADS – в 18 (85,7%) случаях из 21, при 4 баллах – в 34 (72,3%) из 47, в очагах 3 балла рак выявлен в 19 (70,4%) из 27 (рис. 26).

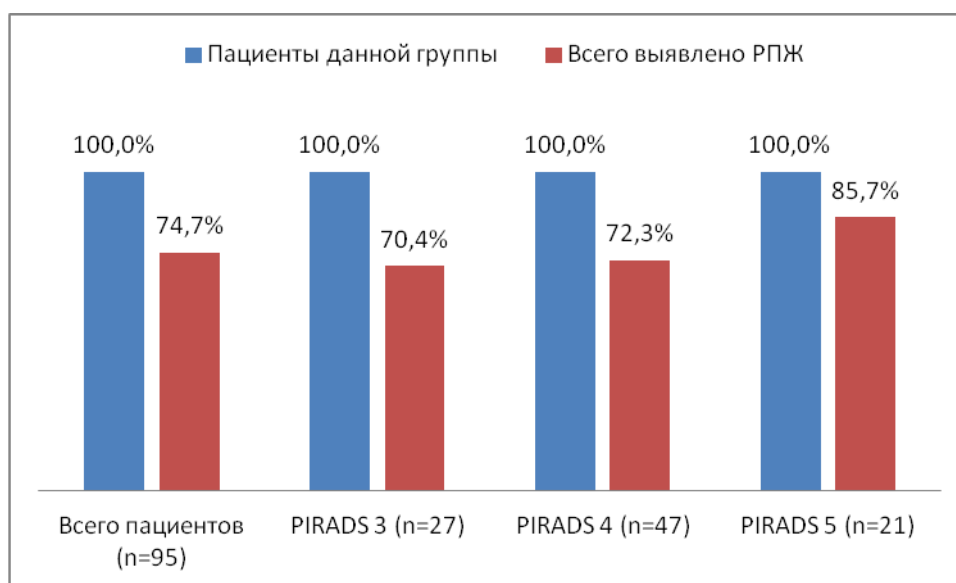


Рисунок 26. Частота выявления РПЖ в зависимости от балла PI-RADS.

Во всех группах пациенты с РПЖ и без него значимо не различались по уровню исходного значения ПСА ($p=0,87$, критерий Манна-Уитни).

В связи с тем, что исходный уровень ПСА у пациентов во всех группах имел распределение, отличное от нормального (критерий

Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова), для описания были использованы медианы и квантили (рис. 27).

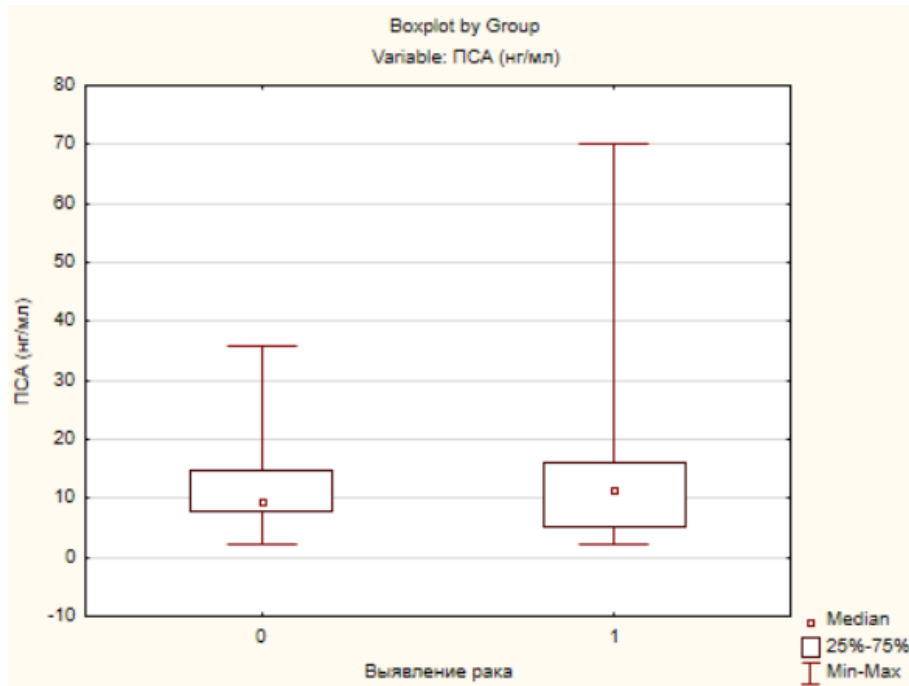


Рисунок 27. Уровень ПСА у пациентов без РПЖ (0) и с подтвержденным РПЖ (1).

В ходе исследования не обнаружено значимой корреляции между исходным уровнем ПСА и объемом ПЖ в группе I ($p=0,81$), в группе II ($p=0,13$), в группе III ($p=0,23$) и группе IV ($p=0,17$) (рис. 28).

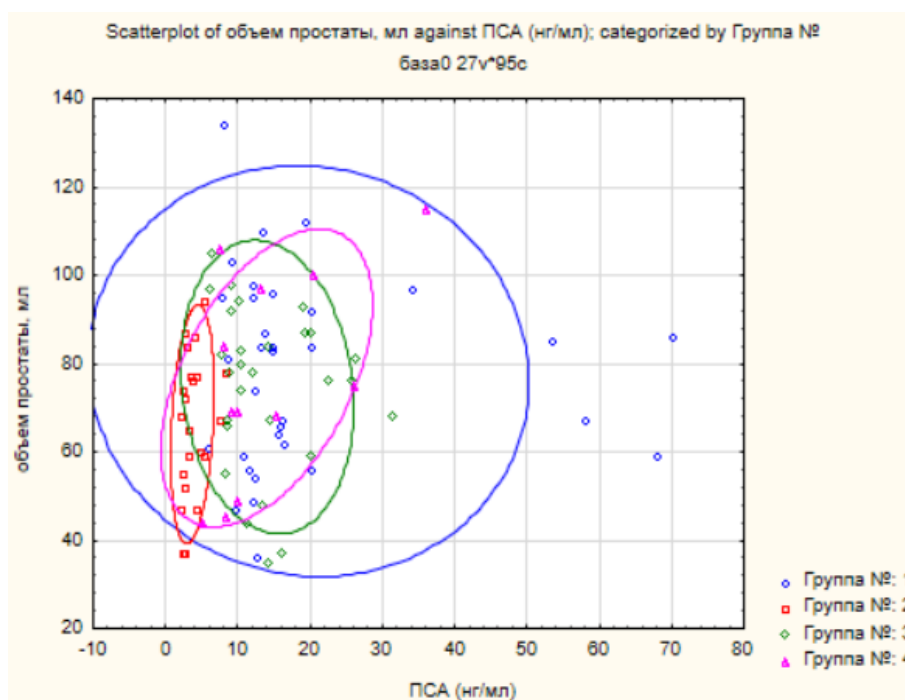


Рисунок 28. Корреляция между уровнем ПСА и объемом ПЖ.

Установлено, что объем ПЖ в группе пациентов с РПЖ и без РПЖ значительно различался ($p < 0,0001$). Показатель объема ПЖ имел нормальное распределение, для проверки гипотез использовались параметрические методы (рис. 29).

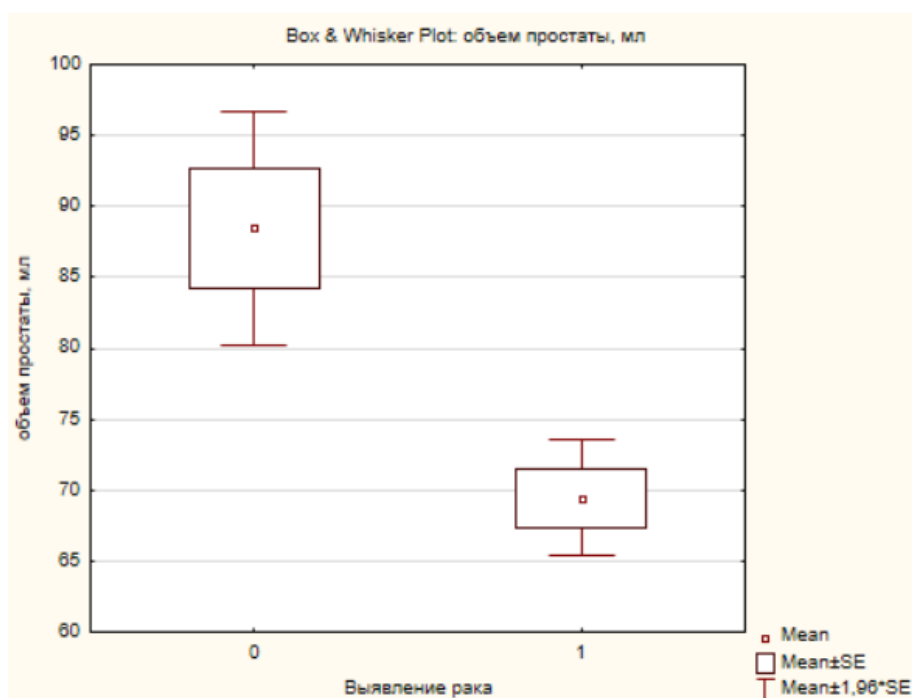


Рисунок 29. Объем ПЖ в группе пациентов без РПЖ (0) и с РПЖ (1).

Данная закономерность подтверждает тот факт, что повышение индекса плотности ПСА (соотношение уровня ПСА и объема ПЖ), повышает вероятность обнаружения РПЖ: среди 95 мужчин уровень ПСА у пациентов с выявленным РПЖ и неподтвержденным РПЖ значимо не различался, а объем ПЖ был значимо ниже у пациентов с РПЖ.

У пациентов не обнаружено значимой корреляции между возрастом и суммой Глисона (корреляция Спирмена, $r=0,08$) (рис. 30).

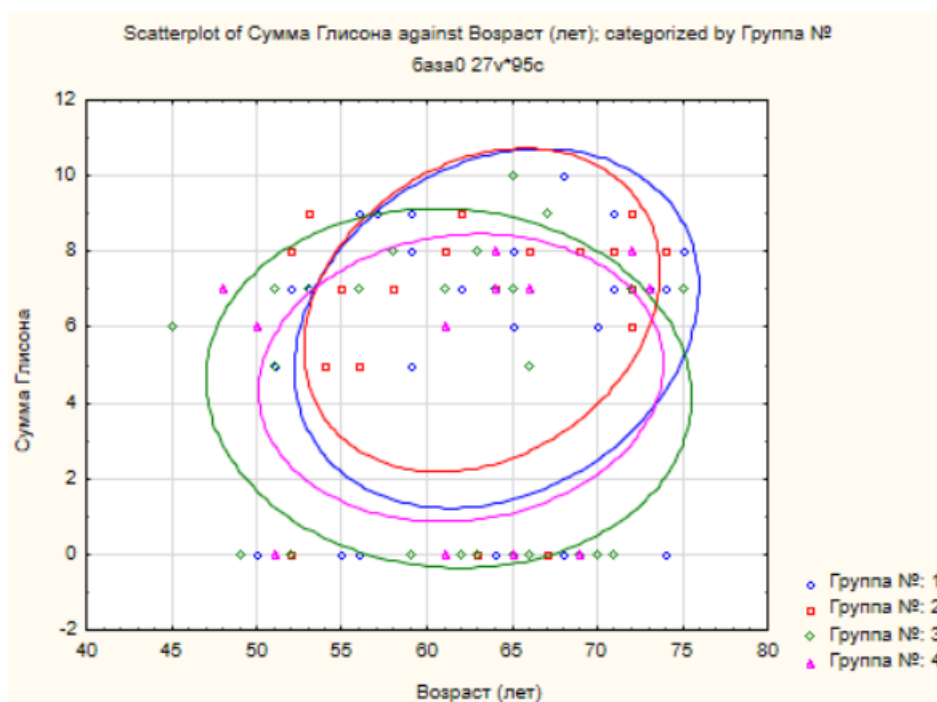


Рисунок 30. Сумма Глисона и возраст пациентов.

Так же по всем пациентам не обнаружено значимой корреляции между ПСА и суммой Глисона (корреляция Спирмена, $p=0,56$) (рис. 31).

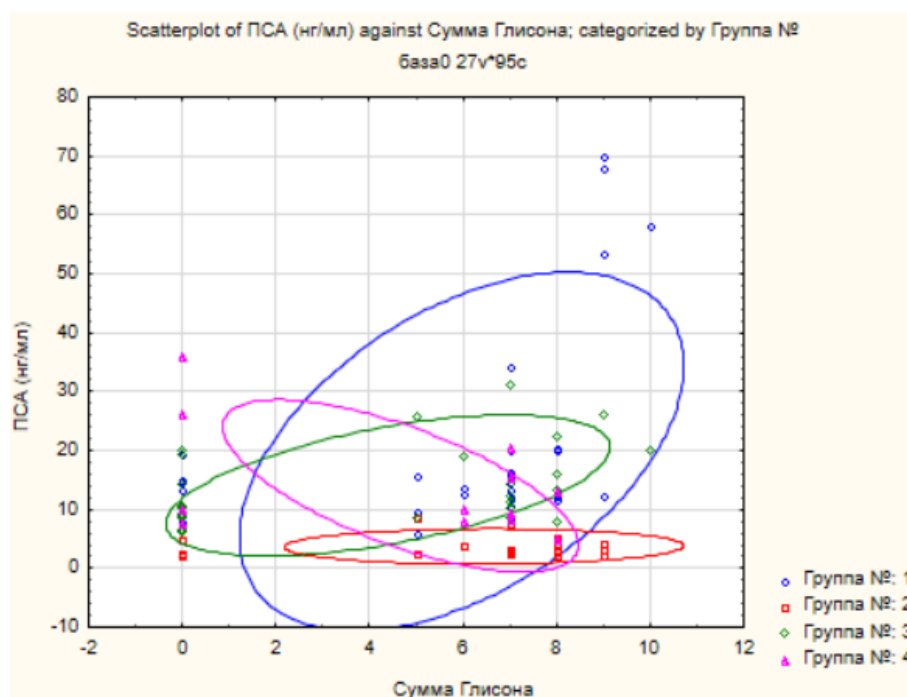


Рисунок 31. Сумма Глисона и уровень ПСА сыворотки крови.

У всех пациентов опухоль была представлена аденокарциномой. При этом у некоторых пациентов из различных групп ($n=15$) выявлялся РПЖ сразу в нескольких локусах, различной степени дифференцировки. За основной очаг принимался локус с максимальной суммой Глисона. В случае равной суммы Глисона – очаг с наибольшей протяженностью опухолевой ткани.

У 88 (92,6%) пациентов в ходе биопсии и в постбиопсийном периоде осложнений не отмечено. Возникшие осложнения и их частота не отличались от таковых при стандартной биопсии под УЗ-контролем. У 2 (2,1%) мужчин отмечалась макрогематурия, которая была купирована консервативно. У 1 (1,1%) больного отмечено выделение крови из прямой кишки сразу после выполнения биопсии. После 2-часового тампонирования признаков продолжающегося кровотечения не отмечалось. Уретральный катетер оставляли на сутки в связи с применением спинальной анестезии и риском развития острой задержки

мочеиспускания (ОЗМ) в раннем постбиопсийном периоде. У 2 (2,1%) пациентов ОЗМ была диагностирована в течение первых суток после удаления уретрального катетера. У 1 мужчины самостоятельное мочеиспускание восстановилось в полном объеме после однократной катетеризации мочевого пузыря. У 1 мужчины самостоятельное мочеиспускание не восстановилось, в результате чего была выполнена троакарная цистостомия. Инфекционные осложнения отмечены у 2 (2,1%) больных: у 1 в раннем периоде после биопсии развился острый простатит, во втором случае – острый эпидидимит. Проводилось консервативное лечение с положительным эффектом. Срок нахождения пациентов в стационаре составил в среднем $2,6 \pm 1,08$ (2-5) дней.

Установлено, что количество точек для биопсии не имело корреляции с риском развития осложнений ($p=0,832$). и длительностью пребывания в стационаре (корреляция Спирмена, $p=0,92$) (рис. 32 и рис. 33).

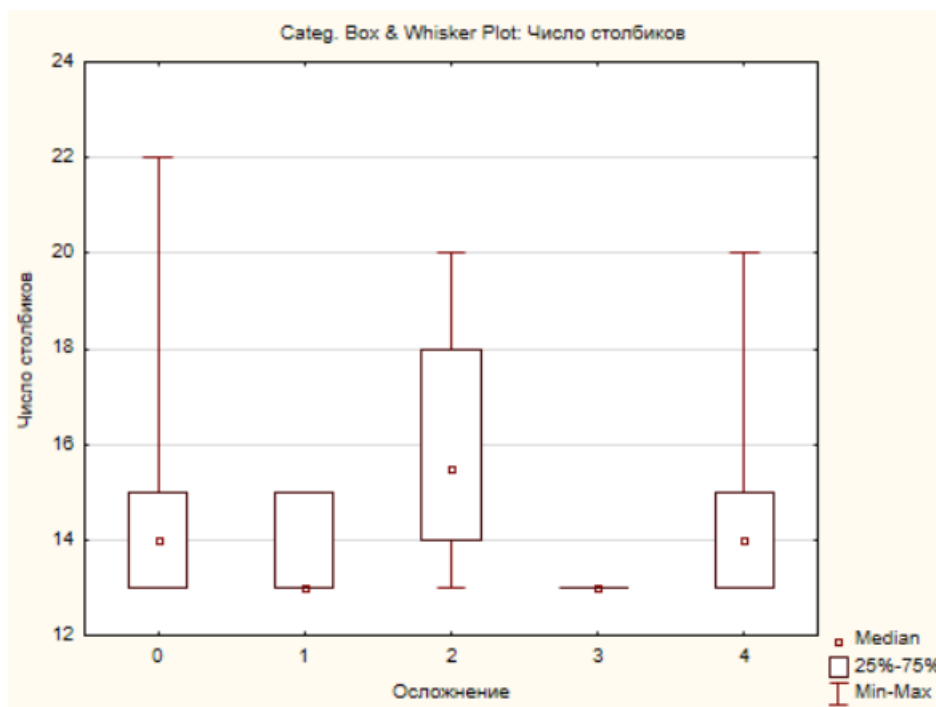


Рисунок 32. Частота и характер осложнений в зависимости от количества точек для биопсии:

1- острая задержка мочи 2 - острый простатит 3 -острый эпидидимит,
4 – макрогематурии.

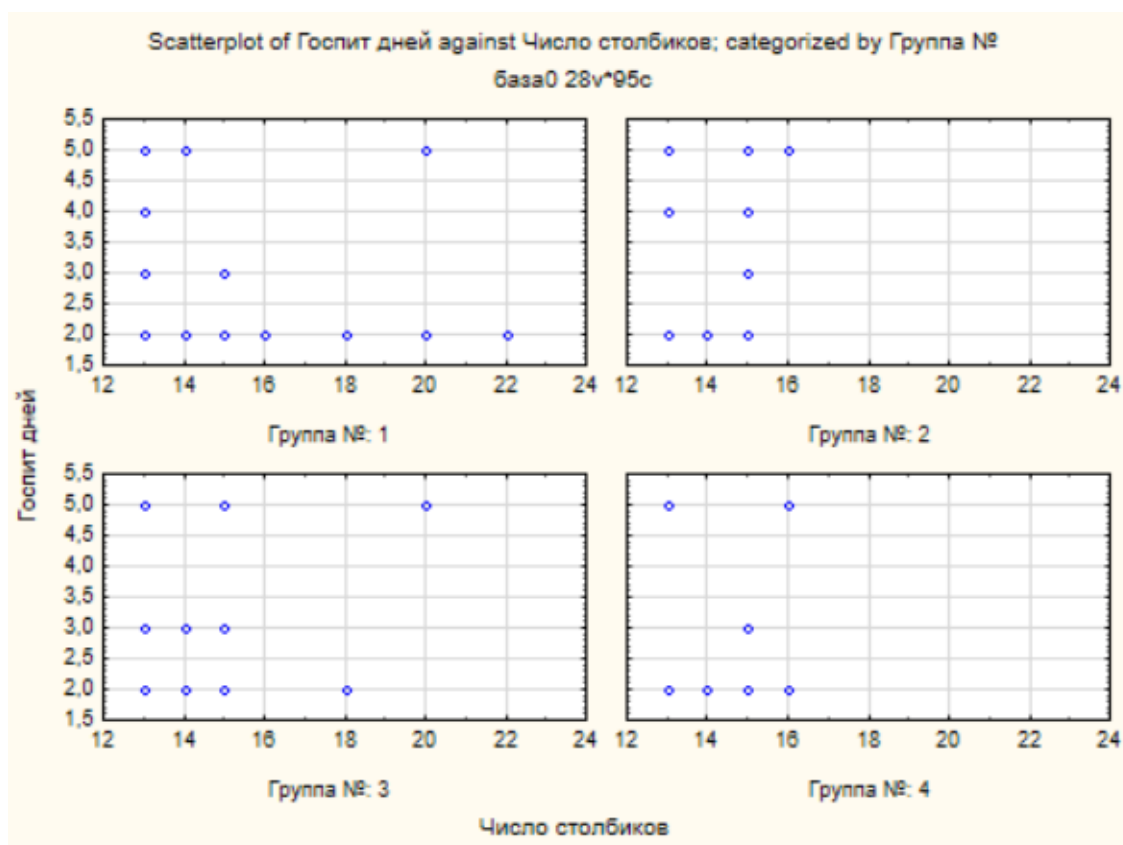


Рисунок 33. Отсутствие корреляции между количеством точек для биопсии и койко-днем в группах.

В случае развития макрогематурии, которая расценивалась и учитывалась нами как осложнение, пациентам проводилась гемостатическая терапия препаратами этамзилат и транексамовая кислота.

У N (%) пациентов после удаления уретрального катетера на следующие стуки после биопсии восстановление самостоятельного мочеиспускания не случилось. В таких случаях первым этапом пациентам с использованием Катеджеля выполнялась повторная однократная катетеризация мочевого пузыря катетером Нелатона 14 Ch. У мужчин восстановилось самостоятельное мочеиспускание. ООМ не превышал таковой перед выполнением биопсии. У N мужчин самостоятельное мочеиспускание не восстановилось в результате чего была выполнена троакарная цистостомия.

Срок нахождения пациентов в стационаре составил в среднем 2,6 дней от 2 до 5 дней. Уретральный катетер удаляли на следующий день после биопсии с учетом спинальной анестезии. Все пациенты получали тамсулозин 0,0004 г 1 раз в день начиная со следующего после биопсии дня. Отдаленных осложнений в течение 6 месяцев после биопсии выявлено не было.

Таким образом, частота развития осложнения (7,4%) в ходе прицельной параректальной биопсии не превысила значений при «стандартной» трансректальной системной биопсии (0,4-22,6%) под сонографическим контролем [121].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ)

Традиционно материал для морфологического исследования при подозрении на РПЖ получают при пункционной мультифокальной трансректальной биопсии ПЖ под УЗ-контролем с использованием трансректального датчика. Однако при невозможности осуществления трансректального доступа (экстирпация прямой кишки, стеноз анального канала и т.п.) выполнить такое исследование не представляется возможным. Кроме этого, ТР-доступ имеет ряд ограничений, особенно при локализации опухолевого очага в апикальной или транзиторной зоне, передних рогах периферической зоны.

Больные с отрицательной первичной трансректальной биопсией под УЗ-контролем имеют в дальнейшем 20-30% риск подтверждения диагноза, при этом вероятность выявления РПЖ при повторной биопсии под УЗ-контролем не превышает 10%.

Среди лучевых методов диагностики наибольшей (44-87%) чувствительностью для выявления клинически значимого РПЖ обладает мультипараметрическая МРТ. Однако выполнение биопсии под МР-контролем имеет ряд недостатков, которые ограничивают рутинное применение этого метода: длительное время процедуры (загрузка томографа, вынужденное положение пациента), необходимость специального оборудования, которое может безопасно использоваться в магнитном поле.

Разработанная и применяемая методика прицельной биопсии ПЖ с использованием совмещения изображений МРТ с данными УЗИ (fusion-биопсия) решает ряд этих проблем, однако трансректальный доступ, который требуется, как и при биопсии под УЗ-контролем (в том числе в варианте fusion), так и при исследовании, выполняемом под контролем МРТ, может быть затруднен или невозможен при отсутствии прямой кишки или ряде ее заболеваний.

Целью проведенного исследования было повышение эффективности диагностики РПЖ путем применения методики прицельной параректальной биопсии предстательной железы с использованием совмещенных изображений компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Используемый способ позволяет во многом преодолеть вышеописанные сложности и недостатки трансректального доступа и УЗ-контроля при биопсии ПЖ.

В ходе исследования пациенты с подозрением на РПЖ и наличием различных оснований для проведения прицельной параректальной биопсии были разделены на 4 группы. Наибольший исследовательский интерес представляли две группы: Группа I – пациенты с отсутствием возможности трансректального доступа и, как следствие, невозможностью выполнения биопсии под УЗ-контролем (n=33) и Группа III – больные с подозрением на локальный рецидив РПЖ после перенесенной ранее брахитерапии (n=22). В группы II и IV были включены мужчины с отрицательной первичной системной биопсией в анамнезе (n=28), а также не имевшие прямых показаний к прицельной биопсии под контролем КТ, но отдавших предпочтение этому виду исследования (n=12).

Биопсия проводилась в кабинете компьютерной томографии. Всем пациентам выполнялась спинальная анестезия по стандартному протоколу. После установки уретрального катетера пациент размещался на столе компьютерного томографа лицом вниз, нижними конечностями по направлению к аппарату, к межягодичной области подводилась установка, применяемая для имплантации радиоактивных источников в ходе выполнения брахитерапии ПЖ. При помощи стандартных игл 32G, проведенных через отверстия жесткой рентгенопрозрачной матрицы размерами 100 x 80 мм с отверстиями, расположенными через 2,5 мм, выставлялись 4 ориентировочные точки для определения границ ПЖ (основание, апикс, граница правой и левой доли). После однократного

сканирования производилась коррекция положения игл, получение координатных данных.

Совмещение изображений МРТ и КТ для введения биопсийной иглы в подозрительные очаги проводилось с использованием разработанной совместно с университетом ИТМО компьютерной программы.

Всем пациентам сначала выполнялась биопсия из подозрительного, по данным МРТ, очага, затем «слепая» системная 12-14 точечная биопсия. При этом расположение подозрительных очагов не учитывалось и, таким образом, они могли случайно повторно оказаться в проекции «вкола» биопсийной иглы.

Среднее время процедуры fusion МРТ-КТ биопсии составило 25 минут.

Анализ результатов показал, что при выполнении прицельной биопсии клинически значимый РПЖ выявлен у 54 (56,8%) из 95 пациентов ($p < 0,0001$), при системной - только у 39 (41,1%), ($p = 0,0007$).

При этом установлена корреляция вероятности наличия РПЖ с градацией подозрительного по результатам МРТ участка по PI-RADS и значением суммы Глисона: при 5 баллах по градации PI-RADS вероятность подтверждения РПЖ составила 85,7%, а вероятность обнаружения клинически значимого РПЖ (сумма баллов по Глисон ≥ 7) - 81%. Это полностью совпадает с данными литературы [49,50,51, 59, 60].

Различий в частоте верификации РПЖ в зависимости от количества подозрительных участков по данным МРТ не получено. Так при наличии 3 и более очагов в простате, имеющих градацию по PI-RADS 3 и более, вероятность положительного результата биопсии идентична отрицательному: 16,9% и 16,7% соответственно.

В I группе у 27 (81,8%) из 33 пациентов был выявлен РПЖ. При этом прицельная биопсия позволила выявить 26 пациентов, что на 5 (18,5%) случаев РПЖ больше, чем при системной биопсии.

При выявлении РПЖ особо большой разницей была у пациентов уже перенесших брахитерапию по поводу РПЖ. При прицельной биопсии у 22 пациентов выявлено 17 (77,2%) случаев рецидива РПЖ, при системной только 7 (31,8%) случаев.

В группе пациентов с отрицательной первичной биопсией в 16 (94,1%) из 17 случаев РПЖ был выявлен в ходе прицельной биопсии. Таким образом, у пациентов этой группы при наличии подозрительного очага PI-RADS 3-5 баллов, возможно, следует рассматривать вопрос о выполнении только прицельной биопсии.

В IV группе пациентов (пациенты, не имевшие прямых показаний к прицельной параректальной биопсии) РПЖ всего выявлен в 8 (66,7%) случаев, каждый из которых был выявлен при системной биопсии. Прицельная биопсия выявила РПЖ только у 3 (25,0%) пациентов, однако в связи с малым размером выборки ($n=12$) необходимы дальнейшие исследования для подтверждения или опровержения полученных данных.

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет заключить, что прицельная параректальная биопсия ПЖ с использованием совмещенных изображений компьютерной и магнитно-резонансной томографии обладает большей эффективностью при выявлении РПЖ, по сравнению с системной биопсией, и, что особенно важно именно клинически значимого РПЖ. Это указывает на целесообразность при проведении системной биопсии дополнительно выполнять прицельную в случае наличия подозрительных очагов по данным МРТ.

Выполнение прицельной параректальной биопсии ПЖ с использованием совмещенных изображений компьютерной и магнитно-резонансной томографии обладает приемлемым профилем безопасности. У 92,6% пациентов в ходе биопсии и в постбиопсийном периоде каких-либо осложнений не отмечено. Возникшие осложнения и их частота не отличались от таковых при стандартной биопсии под УЗ-контролем.

Самым серьезным осложнением явилось развитие ОЗМ у 1 пациента, что потребовало выполнение троакарной цистостомии.

Проведение данного вида биопсии должно осуществляться в стационаре, так как требует выполнения спинальной анестезии, что влечет за собой ограничения для выполнения процедуры в амбулаторных условиях.

ГЛАВА 5. ВЫВОДЫ

1. Разработанное программное обеспечение позволяет с высокой точностью в режиме реального времени совмещать изображения, полученные при предварительной МРТ с изображениями, полученными при КТ в ходе выполнения параректальной биопсии, и делает возможным четко локализовать конкретную, подозрительную на наличие опухолевых клеток, зону в предстательной железе.

2. Разработанная методика позволяет выполнять прицельную параректальную биопсию предстательной железы с использованием рентгенопрозрачной матрицы и устройства крепления матрицы к столу компьютерного томографа в условиях стандартного кабинета КТ.

3. Прицельная параректальная биопсия ПЖ с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ обладает высокой эффективностью для диагностики РПЖ: чувствительность - 93%, специфичность - 78%.

4. Показаниями к проведению прицельной *параректальной* биопсии ПЖ с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ в первую очередь являются невозможность трансректального доступа для выполнения биопсии под УЗ-контролем, а также планирование фокальных методов лечения рецидива РПЖ – в этом случае при параректальной биопсии возможно выполнить картирование ПЖ, которое может быть использовано при дальнейшем лечении (например, выполнении параректальной брахитерпии рецидива РПЖ).

ГЛАВА 6. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. У пациентов с невозможностью трансректального доступа предложенный вид биопсии является методом выбора, позволяет выполнять не только мультифокальную, но и прицельную биопсию ПЖ.

2. Наличие по данным МРТ как минимум одного очага 3-5 баллов по шкале PI-RADS у пациентов с риском наличия РПЖ, целесообразно выполнение прицельной биопсии из подозрительного очага в связи с высокой вероятностью подтверждения диагноза.

3. При необходимости повторной биопсии у пациентов с отрицательной первичной системной биопсией под УЗ-контролем, целесообразно выполнять прицельную fusion-биопсию. Одним из вариантов может быть прицельная параректальная биопсия с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ.

4. При планировании фокальной брахитерапии рецидива РПЖ после перенесенной ранее брахитерапии, показана прицельная параректальная биопсия ПЖ с целью выполнения картирования ПЖ и максимально точного размещения источников излучения.

5. Для проведения прицельной параректальной биопсии ПЖ с использованием совмещенных изображений МРТ и КТ, требуется «стандартный» кабинет КТ, компьютер типа РС-IBM, рентгенопрозрачная матрица, используемая при низкодозной внутритканевой брахитерапии, устройство крепления матрицы к столу компьютерного томографа, «стандартная» автоматическая система для биопсии и игла 17 G.

6. В ходе прицельной параректальной биопсии при совмещении изображений МРТ и КТ достаточно выполнять только однократный забор материала из подозрительного очага.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

БТ – брахитерапия

КТ – компьютерная томография

МП-МРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЖ – предстательная железа

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простатспецифический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

ТР – трансректальный

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗ-контроль – ультразвуковой контроль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова О.А., Абрамов В.А., Бондаренко Т.Г. Результаты лабораторного скрининга на простатспецифический антиген методом иммуноферментного анализа в г. Амурске. *Здравоохранение Дальнего Востока.* - 2014. - № 4. - С.73-75
2. Алексеев Б. Я. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы / Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн, В.Б. Матвеев, К.М. Нюшко. Москва: Утверждено на Заседании правления ассоциации онкологов России, 2014
3. Аль-Шукри С.Х. Оптимизация биопсии предстательной железы с учетом показателей доплерометрического исследования / С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, А.М. Курнаков // *Урологические ведомости* - 2016. - № специальный выпуск. - С. 26-27.
4. Аль-шукри С.Х., Корнеев И.А., Алоян К.А, Матвеев А.В. Диагностика и стадирование рака предстательной железы // *Урологические ведомости.* 2012. №4
5. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Рак предстательной железы // *Опухоли мочеполовых органов.* - СПб.: Питер. - 2000. - Гл. 15. - С. 266-287
6. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. // М.: ГЭОТАР- Медиа. - 2016. - С.496
7. Аполихин О.И., Катибов М.И., Сивков А.В.и соавт. Индуцированные всеобщей диспансеризацией проблемы скрининга рака предстательной железы в Российской Федерации // *Социальные аспекты здоровья населения.* - 2013. - №6
8. Боровец С.Ю. Прогностическая значимость динамики простатспецифического антигена в плазме крови перед выполнением радикальной простатэктомии / *Нефрология.* - 2007. -Т. 1, № 1. - С. 117-122.

9. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б., Петров С.Б. Сравнительный анализ гистологических и отдаленных онкологических результатов радикальной простатэктомии у пациентов, соответствующих критериям активного наблюдения JOHNSROYALMARSDENHOSPITAL // Урология. - 2014. - № 2. - С. 55-58.
10. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и соав. Гистосканнинг в ранней диагностике рака предстательной железы. / Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т.8 - №2. - С.261-267.
11. Горелов В.П., Копылов А.А., Горелов Ф.В., Залуцкий Н.А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021618234. М.Р.И.С.Т. Дата публикации 25.05.202, номер бюллетеня 6.
12. Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер. Дифференциальная диагностика рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы / РМЖ. - 2014. - №17. - С. 1298
13. Журавлев О.В. Возможности и проблемы ранней диагностики локализованного рака предстательной железы (обзор литературы) / Уральск. мед. журн. - 2013. - № 9. - С.56-60.
14. Зайцев В.Г., Скворцов В.В. Простатический специфический антиген (ПСА) в диагностике рака предстательной железы / Поликлиника. - 2012. - № 4-3. - С. 55-58
15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. - 236 с. ISBN 978-5-85502-237-7
16. Колонтарев К.Б. и др. Значение показателя -2проПСА и индекса здоровья простаты для больных раком предстательной железы: обзор литературы и данные российского проспективного исследования // Урология. - 2015. - № 1. - С.49-53

17. Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Осипова Т.А., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Значение показателя -2проПСА и индекса здоровья простаты для больных раком предстательной железы: обзор литературы и данные российского проспективного исследования. // Урология. - 2015. - №1. - С. 49-53.
18. Комяков Б.К.. Учебник по урологии. 2011 год, ГЭОТАР-Медиа 2012.- 464 с.: ил.
19. Коробкин А.С. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака предстательной железы / Андрология и генитальная хирургия. - 2015. - №1. - С.53-64
20. Лехнов Е.А. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Новосибирск, 2019
21. Лопаткин Н. А. Урология: национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2009.- 1024 с., И.Г. Русаков, Г.А. Франк, С.О. Степанов, Б.Я. Алексеев, Ю.Ю. Андреева. М. Биопсия предстательной железы: пособие для врачей /, 2004.-35 с
22. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. // Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1990. - С.130
23. Лукьянов И.В. / Трудности стадирования рака предстательной железы // Онкоурология. - 2013. - Т. 9. - №1. - С. 10-16
24. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Стогова Э.В. и др. Клиническое значение общего и свободного простатического специфического антигена при раке предстательной железы. // Клин. лаб. диагностика. - 1998. - №2. -С. 7-9
25. Митина Л.А., Казакевич В.И., Степанов С.О. Ультразвуковая онкоурология // М., Триумф, 2009. - с.106.
26. Мищенко А.В., Дубицкий Д.Л., Носов А.К., Петров С.Б. Основы использования магнитно-резонансной томографии при раке

- предстательной железы. Лучевая диагностика и терапия 2014. № 3 (5).
С. 12-26
27. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Арсенин С.Л. Допплерографическая семиотика заболеваний предстательной железы: дифференциальная диагностика и возможности прогнозирования биологической активности опухолей / Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2003. - №2. - С. 12-21
28. Официальный сайт Росстата <http://www.gks.ru> на 19.02.2020
29. Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В., Корчагина А.А., Сидоренков А.В., Григорьев М.Э., Пушкарь Д.Ю., Чехонин В.П. Разработка диагностической тест-системы для ранней неинвазивной диагностики рака простаты, основанной на количественной детекции мРНК гена РСА3 в осадке мочи методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. // М.: Вестник российской академии медицинских наук. - 2013. - №5. - С. 45-51
30. Пушкарь Д.Ю. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». 2015. 52 с.: ил.
31. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации. // М.: 2015. - №19. - С.51.
32. Раснер П.И. и др. Точность предоперационной оценки степени злокачественности и стадии рака предстательной железы / Consilium Medicum. -2017. - №7. - С. 15 - 19.
33. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Гормонотерапия генерализованного рака предстательной железы // Consilium Medicum. – 2000. – № 2. – С. 3.
34. Скрининг рака предстательной железы. Методические рекомендации N 543-ПД/623, 2006 год

35. Теврюкова, Н.С. Диагностика рака предстательной железы / Н.С. Теврюкова, В.Н. Богатырев, А.Б. Очиргоряев // Сиб. онкол. журн. - 2009. - № 2. - С. 49-54.
36. Трофимова Т. Н., Мищенко А. В., Минько Б. А. и др.; Современные стандарты анализа лучевых изображений : Руководство для врачей под ред. проф. Т. Н. Трофимовой. - СПб., 2017.- 300 с.: ил.
37. Фертикова Т.Е., Аносова Е.В. Значимость диагностического определения простатспецифического антигена в разных возрастных группах мужчин / // Науч.-мед. вестн. Центрального Черноземья. - 2011. - № 43. - С. 95-98.
38. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. 184 с. ил. ISBN 5-85502-095-9
39. Шельгина. Ю. А. Клинические рекомендации. Колопроктология — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 528 с.: ил.
40. <http://gco.iarc.fr/tomorrow> 04.2019
41. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/data-analysis/module/ICjZBQJc>
42. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
43. Ablin RJ. The Great Prostate Mistake // The New York Times, 2010. - 9 March. - p. A27. URL: <https://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html>
44. Akin, O. Magnetic resonance imaging of prostate cancer. Prostate Cancer. (2008)140-157. 10.1017/CBO9780511551994.011
45. Arsov, Christian & Quentin, Michael & Rabenalt, Robert & Antoch, Gerald & Albers, Peter & Blondin, Dirk. (2012). Repeat transrectal ultrasound biopsies with additional targeted cores according to results of functional prostate MRI detects high-risk prostate cancer in patients with previous negative biopsy and increased PSA - A pilot study. Anticancer research. 32. 1087-92.

46. Baco, E., Rud, E., Eri, L. M., Moen, G., Vlatkovic, L., Svindland, A., ... Ukimura, O. (2016). A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *European Urology*, 69(1), 149–156
47. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *EurRadiol* 2012;22:746–57.
48. Bartsch G; Horninger W; Klocker H; Pelzer A; Bektic J; Oberaigner W; Schennach H; Schäfer G; Frauscher F; Boniol M; Severi G; Robertson C; Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group (2008). Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. 101(7), 809–816. doi:10.1111/j.1464-410x.2008.07502.x
49. Bell K. J. L., Del Mar C., Wright G. et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International Journal of Cancer*. 2015; 137(7): 1749-57. DOI: 10.1002/ijc.29538
50. Beyersdorff, D., Winkel, A., Hamm, B., Lenk, S., Loening, S. A., & Taupitz, M. (2005). MR Imaging–guided Prostate Biopsy with a Closed MR Unit at 1.5 T: Initial Results. *Radiology*, 234(2), 576–581. doi:10.1148/radiol.2342031887
51. Boccon-Gibod LM, Dumonceau O, Toubanc M, Ravery V, Boccon-Gibod LA. Micro-focal prostate cancer: a comparison of biopsy and radical prostatectomy specimen features. *Eur Urol* 2005;48:895–9
52. Boesen, Lars. (2017). Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Danish Medical Journal*. 64
53. Borre M, Lundorf E, Marcussen N, Langkilde NC, Wolf H. Phased array magnetic resonance imaging for staging clinically localised prostate cancer. *Acta Oncol* 2005;44:589–92.
54. Braeckman, Johan & Autier, Philippe & Garbar, Ch & Marichal, Miriam & Soviany, Cristina & Nir, Rina & Nir, Dror & Michielsen, Dirk &

- Bleiberg, Harry & Egevad, Lars & Emberton, Mark. (2008). Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): A novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU international*. 101. 293-8. 10.1111/j.1464-410X.2007.07232.x.
55. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A., 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
56. Cerantola, Y., Dragomir, A., Tanguay, S., Bladou, F., Aprikian, A., & Kassouf, W. (2016). Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy in diagnosing prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 34(3), 119.e1–119.e9.
57. Chabanova E, Balslev I, Logager V, Hansen A, Jakobsen H, Kromann-Andersen B, et al. Prostate cancer: 1.5 T endo-coildynamic contrast-enhanced MRI and MR spectroscopy--correlation with prostate biopsy and prostatectomy histopathological data. *Eur J Radiol* 2011;80:292–6.
58. Chodak GW, Schoenberg HW. 1989 Progress and problems in screening for carcinoma of the prostate. *World J Surg* 13:60
59. Cochlin, Dennis & Ganatra, R & Griffiths, David. (2002). Elastography in the Detection of Prostatic Cancer. *Clinical radiology*. 57. 1014-20. 10.1053/crad.2002.0989.
60. Correas, J-M & Tissier, A-M & Khairoune, A & Khoury, G & Eiss, D. & Hélénon, O. (2013). Ultrasound elastography of the prostate: State of the art. *Diagnostic and interventional imaging*. 94. 10.1016/j.diii.2013.01.017
61. D'Amico AV, Tempany CM, Cormack R, Hata N, Jinzaki M, Tuncali K, Weinstein M, Richie JP. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):385-7. PMID: 10893591.

62. Daniyal M, Siddiqui Z.A., Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (22), 2014. 9575-9578
63. De Rooij, Maarten; Crienen, Simone; Witjes, J. Alfred; Barentsz, Jelle O.; Rovers, Maroeska M.; Grutters, Janneke P.C. (2014). Cost-effectiveness of Magnetic Resonance (MR) Imaging and MR-guided Targeted Biopsy Versus Systematic Transrectal Ultrasound–Guided Biopsy in Diagnosing Prostate Cancer: A Modelling Study from a Health Care Perspective. *European Urology*, 66(3), 430–436. doi:10.1016/j.eururo.2013.12.012
64. Delongchamps, N. B., Peyromaure, M., Schull, A., Beuvon, F., Bouazza, N., Flam, T., ... Cornud, F. (2013). Prebiopsy Magnetic Resonance Imaging and Prostate Cancer Detection: Comparison of Random and Targeted Biopsies. *The Journal of Urology*, 189(2), 493–499.
65. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *JUrol* 2001;166:1679–83.
66. EAU, 2021. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
67. Edelman, Robert. (2014). The History of MR Imaging as Seen through the Pages of Radiology. *Radiology*. 273. S181-200. 10.1148/radiol.14140706
68. Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L. M., & Kleijnen, J. (2006). Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *The Journal of Urology*, 175(5), 1605–1612
69. Engholm, Gerda & Ferlay, Jacques & Christensen, Niels & Bray, Freddie & Gjerstorff, Marianne & Klint, Åsa & Køtlum, Jóanis & Olafsdottir, Elinborg & Pukkala, Eero & Storm, Hans. (2010). NORDCAN - A Nordic tool for cancer information, planning, quality control and

- research. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 49. 725-36. 10.3109/02841861003782017.
70. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61:1019–24
71. Etzioni, Ruth, PhD; Gulati, Roman, MS; Cooperberg, Matt R., MD; Penson, David M., MD; Weiss, Noel S., PhD; Thompson, Ian M., MD Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and prostate cancer screening. *Med Care*. 2013 April ; 51(4): 295–300.
72. Faria, R., Soares, M. O., Spackman, E., Ahmed, H. U., Brown, L. C., Kaplan, R., Sculpher, M. J. (2018). Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *European Urology*, 73(1), 23–30.
73. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(18):1914–1931. doi:10.1001/jama.2018.3712
74. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (globocan.iarc.fr)
75. Garcia Bennett, J., Vilanova, J. C., Gumà Padró, J., Parada, D., & Conejero, A. (2017). Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy-naïve patients. A single centre study. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 98(10), 677–684.

76. Gawlitza, Josephin & Reiss-Zimmermann, Martin & Thörmer, Gregor & Schaudinn, Alexander & Linder, Nicolas & Garnov, Nikita & Horn, Lars-Christian & Minh, Do & Ganzer, Roman & Stolzenburg, Jens-Uwe & Kahn, Thomas & Moche, Michael & Busse, Harald. (2017). Impact of the use of an endorectal coil for 3 T prostate MRI on image quality and cancer detection rate. *Scientific Reports*. 7. 40640. 10.1038/srep40640
77. Goenka, A. H., Remer, E. M., Veniero, J. C., Thupili, C. R., & Klein, E. A. (2015). CT-Guided Transgluteal Biopsy for Systematic Random Sampling of the Prostate in Patients Without Rectal Access. *American Journal of Roentgenology*, 205(3), 578–583
78. Goossen T, Wijkstra H (2003) Transrectal ultrasound imaging and prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl* 75(1):68–74
79. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. 2008. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European Urology* 54(3): 581–8
80. Greenberg, M.D., 2 Harvey L. Neiman, M.D., Thomas D. Brandt, M.D., Walter Falkowski, M.D. *Ultrasound of the Prostate*. *Radiology* 141:757-762, December 1981
81. Guo YF et al (2012) Value of contrast-enhanced sonographic micro flow imaging for prostate cancer detection with t-PSA level of 4–10 ng/mL. *Eur J Radiol* 81(11):3067–3071
82. Halpern EJ et al (2005) Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 104(11):2373–2383
83. Hambrock T., Diederik H.S., Hoeks C. et al. Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Men With Repeat Negative Biopsies and Increased Prostate Specific Antigen. *The Journal of urology*. 2009; 183(2): 520-7. DOI:10.1016/j.juro.2009.10.022

84. Hambrock T., Fütterer J. J., Huisman H. J. et al. Thirty-Two-Channel Coil 3T Magnetic Resonance-Guided Biopsies of Prostate Tumor Suspicious Regions Identified on Multimodality 3T Magnetic Resonance Imaging: Technique and Feasibility. *Investigative Radiology*. 2008; 43(10): 686-94.
85. Hambrock T; Hoeks C; Hulsbergen-van de Kaa C; Scheenen T; Fütterer J; Bouwense S; Oort I; Schröder F; Huisman H; Barentsz J (2012). Prospective Assessment of Prostate Cancer Aggressiveness Using 3-T Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging-Guided Biopsies Versus a Systematic 10-Core Transrectal Ultrasound Prostate Biopsy Cohort. , 61(1), 177–184. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.042
86. Harvey, C & Pilcher, J & Richenberg, Jonathan & Patel, Uday & Frauscher, Ferdinand. (2012). Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *The British journal of radiology*. 85. 10.1259/bjr/56357549.
87. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TWJ, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244:184–95
88. Holm, H.H. & Gammelgaard, J. (1981). Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and seminal vesicles. *The Journal of urology*. 125. 385-7. 10.1016/S0022-5347(17)55044-2.
89. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, Kosary C, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, et al. 2016. SEER Cancer Statistics Review 1975–2013. National Cancer Institute, Bethesda, MD (seer.cancer.gov/csr/1975_2013).
90. Hricak, H; Williams, RD; Spring, DB; Moon, KL; Hedgcock, MW; Watson, RA; Crooks, LE (1983). Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *American Journal of Roentgenology*, 141(6), 1101–1110. doi:10.2214/ajr.141.6.1101

91. Ilic, Dragan & Neuberger, Molly & Djulbegovic, Mia & Dahm, Philipp. (2013). Screening for prostate cancer. Cochrane database of systematic reviews (Online). 1. CD004720. 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
92. Jelidi A., Ohana M., Labani A. et al. Prostate cancer diagnosis: Efficacy of a simple electromagnetic MRI-TRUS fusion method to target biopsies. *European Journal of Radiology*. 2017; 86: 127-34. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.11.016.
93. Junker D, Schafer G, Heidegger I et al. Multiparametric magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion targeted biopsy of the prostate: preliminary results of a prospective single-centre study. *Urol Int* 2015; 94: 313–8
94. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L. A., Vaarala, M. H., ... Moore, C. M. (2018). MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*, 378(19), 1767–1777
95. Kayano, Paulo & Carneiro, Arie & Castilho, Tiago & Sivaraman, Arjun & Claros, Oliver & Baroni, Ronaldo & Garcia, Rodrigo & Mariotti, Guilherme & Smaletz, Oren & Filippi, Renne & Lemos, Gustavo. (2018). Comparison of Gleason upgrading rates in transrectal ultrasound systematic random biopsies versus US-MRI fusion biopsies for prostate cancer. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 44. 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0552
96. Lai W.-J., Wang H.-K., Liu H.-T. et al. Cognitive MRI-TRUS fusion-targeted prostate biopsy according to PI-RADS classification in patients with prior negative systematic biopsy results. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2916; 79(11): 618-624. DOI:10.1016/j.jcma.2016.05.004.
97. Lemaitre L., Puech P., Poncelet E. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation

- with radical prostatectomy findings. *Eur. Radiol.* 2009; 19(2): 470-80. DOI: 10.1007/s00330-008-1153-0.
98. Linden RA et al (2007) Contrast enhanced ultrasound flash replenishment method for directed prostate biopsies. *J Urol* 178(6):2354–2358
99. Loeb, S., et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 2006. 175: 902
100. Lojanapiwat, Bannakij & Anutrakulchai, Wisan & Chongruksut, Wilaiwan & Udomphot, Chaichawan. (2014). Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate international*. 2. 133-9. 10.12954/PI.14054.
101. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, Salciccia S, Gentilucci A, Di Pierro G, Busetto GM, Barchetti G, Campa R, Sperduti I, Del Giudice F, Sciarra A. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2020 May 15;6(3):463-478. doi: 10.1016/j.euf.2019.06.014. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279677
102. Margel D., Yap S.A., Lawrentschuk N. et al. Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. *J. Urol.* 2012; 187(4): 1247-52. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.112.
103. Moore, Caroline M. et al. Image-Guided Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging–Derived Targets: A Systematic Review. *European Urology*, Volume 63, Issue 1, 125 – 140
104. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU. Guideline. Prostate cancer. 2020.
105. Mozer P., Rouprêt M., Le Cossec C. et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies

- for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU International*. 2014; 115(1): 50-7. DOI: 10.1111/bju.12690.
106. Murphy, Gillian & Haider, Masoom & Ghai, Sangeet & Sreeharsha, Boraiah. (2013). The Expanding Role of MRI in Prostate Cancer. *AJR. American journal of roentgenology*. 201. 1229-1238. 10.2214/AJR.12.10178
107. Naji, L., et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2018. 16: 149
108. Nazanin Hajarol Asvadi, Sohrab Afshari Mirak, Amirhossein Mohammadian Bajgiran, Pooria Khoshnoodi, Pornphan Wibulpolprasert, Daniel Margolis, Anthony Sisk, Robert E. Reiter, Steven S. Raman. 3T multiparametric MR imaging, PIRADSV2-based detection of index prostate cancer lesions in the transition zone and the peripheral zone using whole mount histopathology as reference standard. *Abdominal Radiology* 2018 , Volume 43, pp 3117-3124
109. Nelson, A. W., Harvey, R. C., Parker, R. A., Kastner, C., Doble, A., & Gnanapragasam, V. J. (2013). Repeat Prostate Biopsy Strategies after Initial Negative Biopsy: Meta-Regression Comparing Cancer Detection of Transperineal, Transrectal Saturation and MRI Guided Biopsy. *PLoS ONE*, 8(2),
110. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20
111. Panebianco, V., Barchetti, F., Sciarra, A., Ciardi, A., Indino, E. L., Papalia, R., Catalano, C. (2015). Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: A randomized study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 33(1), 17.e1–17.e7

112. Pashtan, Itai & Chen, Ming-Hui & D'Amico, Anthony. (2014). The impact of PSA and digital rectal examination on the risk of prostate cancer specific mortality in men with a PSA level <2.5 ng/ml. *Cancer Epidemiology*. 38. 10.1016/j.canep.2014.07.007
113. Pedersen K.V., Carlsson P., Varenhorst E., Lofman O., Berglund K. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990;300:1041—4.
114. Pernar C. H., Ebot E. M., Wilson K. M. et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb. Perspect Med*. 2018; 8(12). DOI: 10.1101/cshperspect.a030361.
115. Pezaro, Carmel & Woo, Henry & Davis, Ian. (2014). Prostate cancer: Measuring PSA. *Internal Medicine Journal*. 44. 10.1111/imj.12407.
116. Pinto, P. A., Chung, P. H., Rastinehad, A. R., Baccala, A. A., Kruecker, J., Benjamin, C. J., ... Wood, B. J. (2011). Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy Improves Cancer Detection Following Transrectal Ultrasound Biopsy and Correlates With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Urology*, 186(4), 1281–1285.
117. Pokorny, M. R., de Rooij, M., Duncan, E., Schröder, F. H., Parkinson, R., Barentsz, J. O., & Thompson, L. C. (2014). Prospective Study of Diagnostic Accuracy Comparing Prostate Cancer Detection by Transrectal Ultrasound–Guided Biopsy Versus Magnetic Resonance (MR) Imaging with Subsequent MR-guided Biopsy in Men Without Previous Prostate Biopsies. *European Urology*, 66(1), 22–29. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.002
118. Presti, Joseph. (2009). Repeat prostate biopsy-when, where, and how. *Urologic oncology*. 27. 312-4. 10.1016/j.urolonc.2008.10.029
119. Puech, Philippe & Rouvière, Olivier & renard penna, Raphaelae & Villers, Arnauld & Devos, Patrick & Colombel, Marc & Bitker, Marc & Leroy, Xavier & mege-lechevallier, Florence & Compérat, Eva &

- Ouzzane, Adil & Lemaitre, Laurent. (2013). Prostate Cancer Diagnosis: Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy-Prospective Multicenter Study. *Radiology*. 268. 10.1148/radiol.13121501.
120. Qi L J Wang M G Zhou Y N Liu J M Liu S W Liu X Y Zeng P Yin. Disease burden of prostate cancer among men in China, from 1990 to 2013. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2016 Jun;37(6):778-82
121. Raaijmakers Rene; Wim J Kirkels; Monique J Roobol; Mark F Wildhagen; Fritz H Schrder (2002). Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program, 60(5), 0–830. doi:10.1016/s0090-4295(02)01958-1
122. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huetten-brink C, et al. Comparative analysis of transperineal templatesaturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging-targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasoundfusion guidance. *J Urol* 2015;193:87—94
123. Rapiti, E., Schaffar, R., Iselin, C., Miralbell, R., Pelte, M.-F., Weber, D., Bouchardy, C. (2013). Importance and determinants of Gleason score undergrading on biopsy sample of prostate cancer in a population-based study. *BMC Urology*, 13(1).
124. Rastinehad, A. R., Turkbey, B., Salami, S. S., Yaskiv, O., George, A. K., Fakhoury, M., Ben-Levi, E. (2014). Improving Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy. *The Journal of Urology*, 191(6), 1749–1754.
125. Rebecca L. Siegel, MPH. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta: American Cancer Society;2007
126. Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH2; Ahmedin Jemal, DVM, PhD. *Cancer Statistics, 2018*. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30. VC 2018 American Cancer Society.

127. Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW. Human Kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1998 Aug;35(4):275-368. doi: 10.1080/10408369891234219. PMID: 9759557.
128. Roehrborn C.G., Pickens G.J., Sanders J.S. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology*. 1996; 47(3): 347-52. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)80451-8.
129. Rosoff, James & Prasad, Sandip & Savage, Stephen. (2013). Ultrasonography in prostate cancer: Current roles and potential applications in radiorecurrent disease. *World journal of urology*. 31. 10.1007/s00345-013-1080-9.
130. Rouviere, Olivier & Glas, Ludivine & Girouin, Nicolas & megelechevallier, Florence & Gelet, Albert & Dantony, Emmanuelle & Rabilloud, Muriel & Chapelon, Jean & Lyonnet, Denis. (2011). Prostate Cancer Ablation with Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound: Assessment of Tissue Destruction with Contrast-enhanced US. *Radiology*. 259. 583-91. 10.1148/radiol.11101489.
131. Rud E., Baco E., Eggesbø H. B. MRI and Ultrasound-guided Prostate Biopsy Using Soft Image Fusion. *Anticancer research*. 2012; 32(8): 3383-9.
132. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int* 2015;115:562—70
133. Sawazaki, Harutake & Sengiku, Atsushi & Imamura, Masaaki & Takahashi, Takeshi & Kobayashi, Hisato & Ogura, Keiji. (2014). Feedback on Baseline Use of Staging Images is Important to Improve Image Overuse with Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 15. 1707-1710. 10.7314/APJCP.2014.15.4.1707

134. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci.* 1978 Jan;23(1):106-15. PMID: 744956.
135. Serefoglu E.C., Altinova S., Ugras N.S. et al. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Can. Urol Assoc. J.* 2013; 7(5-6): 29308. DOI: 10.5489/cuaj.11224.
136. Shah, Zarine & Elias, Saba & Abaza, Ronney & Zynger, Debra & DeRenne, Lawrence & Knopp, Michael & Guo, Beibei & Schurr, Ryan & Heymsfield, Steven & Jia, Guang. (2015). Performance Comparison of 1.5-T Endorectal Coil MRI with 3.0-T Nonendorectal Coil MRI in Patients with Prostate Cancer. *Academic radiology.* 22. 10.1016/j.acra.2014.11.007
137. Shariat S.F., Roehrborn C.G. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev. Urol.* 2008; 10(4): 262-80.
138. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, RothwaxJ, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390—7.
139. Sidelsky S., Setia S., Vourganti S. Spatial Tracking of Targeted Prostate Biopsy Locations: Moving Towards Effective Focal Partial Prostate Gland Ablation with Improved Treatment Planning. *Current Urology Reports.* 2017; 18(12): 93. DOI: 10.1007/s11934-017-0741-4.
140. Smith DS, Catalona WJ (1994) The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 152: 1732–1736
141. Sonn, G. A., Margolis, D. J., & Marks, L. S. (2014). Target detection: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 32(6), 903–911.
142. Spajic, Borislav & Eupic, Hrvoje & Tomas, Davor & Stimac, Goran & Kruslin, Bozo & Kraus, Ognjen. (2007). The Incidence of Hyperechoic Prostate Cancer in Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy Specimens. *Urology.* 70. 734-7. 10.1016/j.urology.2007.06.1092.

143. Srivastava, Abhishek & Douglass, Laura & Chernyak, Victoria & Watts, Kara. (2017). Advances in Imaging in Prostate and Bladder Cancer. *Current Urology Reports*. 18. 10.1007/s11934-017-0718-3.
144. Tabayoyong, William & Abouassaly, Robert. (2015). Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. *Surgical Clinics of North America*. 95. 10.1016/j.suc.2015.05.001.
145. Thompson, Ian & Pauler, Donna & Goodman, Phyllis & Tangen, Catherine & Lucia, Marshall & Parnes, Howard & Minasian, Lori & Ford, Leslie & Lippman, Scott & Crawford, E. & Crowley, John & Coltman, Charles. (2004). Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *The New England journal of medicine*. 350. 2239-46. 10.1056/NEJMoa031918.
146. Torp, Signe & Juul, N & Rasmussen, F & Sehested, M. (1985). Prostatic Biopsy with the 21 Gauge Surecut® Needle. A Preliminary Report of a New Technique. *British journal of urology*. 57. 56-9. 10.1111/j.1464-410X.1985.tb08985.x.
147. Turkbey, Baris & Merino, Maria & Gallardo, Elma & Shah, Vijay & Aras, Omer & Bernardo, Marcelino & Mena, Esther & Daar, Dagane & Rastinehad, Ardeshir & Linehan, W & Wood, Bradford & Pinto, Peter & Choyke, Peter. (2014). Comparison of Endorectal Coil and Nonendorectal Coil T2W and Diffusion-Weighted MRI at 3 Tesla for Localizing Prostate Cancer: Correlation With Whole-Mount Histopathology. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 39. 10.1002/jmri.24317
148. Ukimura O., Coleman J.A., de la Taille A. et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur. Urol.* 2013; 63(2): 214-30. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.033.
149. Valerio M., Ahmed H. U., Emberton M. et al. The Role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review.

- European Urology. 2014; 66(4): 732-51. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.048.
150. Van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, van den Hout H, van der Lelij H, van Oort I, Klaver S, Debruyne F, Sedelaar M, Hannink G, Rovers M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):570-578. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30477981.
151. Varenhorst E, Berglun K, Logman O, and Pedersen K. 1993. Inter-observer variation in assessment of the prostate by digital rectal examination. *British Journal of Urology* 72: 173-176.
152. Vasarainen, Hanna et al. "Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC)." *Acta oncologica* 52 8 (2013): 1615-21.
153. Verma S., Choyke P. L., Eberhardt S. C. et al. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology.* 2017; 285(2):343-6. DOI: 10.1148/radiol.2017161684.
154. Vural M, Coskun B, Kilic M, Durmaz S, Gumus T, Cengiz D, Onay A, Saglican Y, Colakoglu B, Akpek S, Yildirim H, Esen T, Rozanes I. In-bore MRI-guided prostate biopsy in a patient group with PI-RADS 4 and 5 targets: A single center experience. *Eur J Radiol.* 2021 May 21;141:109785. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109785. Epub ahead of print. PMID: 34091134.

155. Watanabe, M. (1998). Color Doppler enhancement with contrast agents for the detection of prostatic cancer. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine.* 56. 1040-4.
156. Weinreb, Jeffrey & Barentsz, Jelle & Choyke, Peter & Cornud, Francois & Haider, Masoom & Macura, Katarzyna & Margolis, Daniel & Schnall, Mitchell & Shtern, Faina & Tempany, Clare & Thoeny, Harriet & Verma, Sadna. (2015). PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology.* 69. 10.1016/j.eururo.2015.08.052
157. Westhoff, N., Siegel, F. P., Hausmann, D., Polednik, M., von Hardenberg, J., Michel, M. S., & Ritter, M. (2016). Precision of MRI/ultrasound-fusion biopsy in prostate cancer diagnosis: an ex vivo comparison of alternative biopsy techniques on prostate phantoms. *World Journal of Urology*, 35(7), 1015–1022
158. Woo, Sungmin & Suh, Chong Hyun & Kim, Sang Youn & Cho, Jeong & Kim, Seung. (2017). Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *European Urology.* 72. 10.1016/j.eururo.2017.01.042
159. Woo, Sungmin; Suh, Chong Hyun; Eastham, James A.; Zelefsky, Michael J.; Morris, Michael J.; Abida, Wassim; Scher, Howard I.; Sidlow, Robert; Becker, Anton S.; Wibmer, Andreas G.; Hricak, Hedvig; Vargas, Hebert Alberto (2019). Comparison of Magnetic Resonance Imaging-stratified Clinical Pathways and Systematic Transrectal Ultrasound-guided Biopsy Pathway for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *European Urology Oncology*, 2(6), 605–616. doi:10.1016/j.euo.2019.05.004
160. Wysock, J. S., Rosenkrantz, A. B., Huang, W. C., Stifelman, M. D., Lepor, H., Deng, F.-M., ... Taneja, S. S. (2014). A Prospective, Blinded Comparison of Magnetic Resonance (MR) Imaging–Ultrasound Fusion

and Visual Estimation in the Performance of MR-targeted Prostate Biopsy: The PROFUS Trial. *European Urology*, 66(2), 343–351

161. Xue, Jianxin & Qin, Zhiqiang & Cai, Hongzhou & Zhang, Chuanjie & Li, Xiao & Weizhang, Xu & Jingyuan, Wang & Xu, Zicheng & Yu, Bin & Xu, Ting & Zou, Qin. (2017). Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 8. 10.18632/oncotarget.15056.
162. Yu J, Fulcher AS, Turner MA, Cockrell CH, Cote EP, Wallace TJ. Prostate cancer and its mimics at multiparametric prostate MRI. *Br J Radiol* 2014; 87:20130659
163. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *J Urol* 2011; 186:850–4.