

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РФ**

На правах рукописи

Емельянова Екатерина Юрьевна

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДИКИ ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ
С ТАРГЕТНОЙ БИОПСИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ
РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Диссертация на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Зубарев Александр Васильевич**

Москва, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы.....	22
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	30
2.1. Общая характеристика исследуемых пациентов.....	30
2.2. Ультразвуковые методы исследования предстательной железы с трансректальной биопсией.....	33
2.3. Особенности выполнения таргетной биопсии предстательной железы с помощью гистосканирования.....	43
2.4. Статистическая обработка материала.....	48
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СТАНДАРТНОЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ БИОПСИИ И ТАРГЕТНОЙ БИОПСИИ ПОД УЗ- НАВИГАЦИЕЙ ГИСТОСКАННИНГА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	51
3.1. Оценка результатов мультифокальной биопсии без учета данных гистосканирования.....	51
3.2. Оценка результатов таргетной биопсии по данным гистосканирования....	68
3.3. Оценка результатов стандартной мультифокальной биопсии в сочетании с таргетной биопсией по данным гистосканирования.....	72

3.4. Оценка результатов таргетной биопсии при локализации опухоли в труднодоступных для биопсии зонах.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БПЖ – биопсия предстательной железы
- ДВИ – диффузно-взвешенные изображения
- ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- КЗР – клинически значимый рак
- КТ – компьютерная томография
- КУБ.СМ. – кубический сантиметр
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОПТ – отрицательный прогностический тест
- ПЖ – предстательная железа
- ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
- ППТ – положительный прогностический тест
- ПРИ – пальцевое ректальное исследование
- ПСА – простат-специфический антиген
- РПЖ – рак предстательной железы
- РПЭ – радикальная простатэктомия
- СЭГ – соноэластография
- ТРУЗИ – трансректальная биопсия предстательной железы
- ТУР – трансуретральная резекция
- УЗ-ангиография – ультразвуковая ангиография
- УЗ-сигнал – ультразвуковой сигнал
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- ЭК – энергетическое картирование
- НIFU – высокоинтенсивный фокусированный ультразвук
- РСА-3 – специфический антиген рака простаты 3
- РНИ – индекс здоровья простаты

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. [31] По экспертной оценке ВОЗ в мире ежегодно регистрируют около 550 тыс. случаев данного заболевания. В структуре онкозаболеваемости мужского населения России рак простаты занимает 2-е место (14,3%). В структуре смертности у мужчин РПЖ находится на 3-м месте (7,4%) после рака трахеи, бронхов, легкого и желудка. [16] До 40% мужчин в возрасте 60-70 лет имеют микроскопический РПЖ, который переходит в клинически значимый рак (КЗР) лишь в 10% случаев и является причиной смерти у 3-5% пациентов. [63] Поэтому, почти у 70% больных, рак простаты впервые обнаруживают на 3-4 стадии. [31] Таким образом, наиболее важной задачей проведения диагностических мероприятий является раннее выявление рака предстательной железы, потому что от его стадии зависит прогноз и смертность.

Проблема ранней диагностики РПЖ связана не только с поздней обращаемостью пациентов, но и недостаточной точностью традиционных диагностических методов. Сложность визуализации опухолевых очагов в предстательной железе остается актуальной задачей, несмотря на современное развитие методов визуализации простаты. Дифференцировать подозрительные участки при стандартном ТРУЗИ не всегда представляется возможным.

Несмотря на большое количество скрининговых программ, биопсия предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем остается важнейшим диагностическим шагом, без которого невозможно поставить окончательный диагноз и уточнить степень распространенности процесса в простате. Лишь у 20-40% пациентов после проведения первичной биопсии возможно выявление рака простаты, у остальных же 60-80% диагноз РПЖ не подтверждается, что приводит к необходимости выполнения

повторных биопсий. Таким образом, продолжается поиск новых методов диагностики РПЖ, чтобы исключить необходимость выполнения повторных биопсийных вмешательств.

Совершенствование ультразвуковых методов визуализации предстательной железы стало возможным благодаря внедрению технологии гистосканирования, обладающей большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с ТРУЗИ. Гистосканирование основано на компьютерном анализе отраженных нативных ультразвуковых сигналов от ткани всей простаты и позволяет определить присутствие раковых клеток в железе. Поэтому участки, которые обнаруживаются с помощью данной технологии, визуально не различимы при стандартном ТРУЗИ. В последнее время активно изучается методика выполнения трансректальной биопсии предстательной железы под контролем гистосканинга. Выявляемость РПЖ при гистосканировании зависит от степени дифференцировки ткани опухоли: например, для опухоли со степенью дифференцировки по Глиссону 6 баллов – 50%, 7 баллов – 74% и 8-10 баллов – 100%. [30] Первые немногочисленные данные показывают значительные преимущества этой методики в отношении выявляемости РПЖ. [10] Одним из способов повысить информативность ультразвуковой трансректальной биопсии предстательной железы может служить методика гистосканирования с возможностью дополнительной таргетной биопсией, которая позволяет точно наводить биопсийную иглу на выявленный подозрительный участок.

Цель настоящего исследования

Оптимизировать методику трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы с использованием технологии гистосканирования с возможностью дополнительной таргетной биопсии.

Задачи исследования

1. Разработать методику выполнения трансректальной биопсии предстательной железы под УЗ-навигацией гистосканирования.
2. Оценить диагностическую информативность таргетной биопсии предстательной железы под навигацией гистосканирования.
3. Сравнить возможности сочетанного применения стандартной трансректальной мультифокальной биопсии и таргетной биопсии под навигацией гистосканнинга.
4. Оценить диагностические возможности таргетной биопсии под контролем гистосканирования при локализации злокачественной опухоли в труднодоступной для биопсии зоне.

Научная новизна

- Для улучшения диагностики рака простаты на большом клиническом материале определены диагностические возможности мультифокальной трансректальной биопсии предстательной железы в комплексе с дополнительной таргетной биопсией под навигацией гистосканнинга.
- Доказана необходимость дополнительной таргетной биопсии под контролем гистосканирования в определении локализации опухоли.
- Обоснована целесообразность применения гистосканирования для выполнения прицельной биопсии в труднодоступной для биопсии зонах.
- Предложена оригинальная методика сочетанной мультифокальной трансректальной биопсии предстательной железы и прицельной дополнительной биопсии под навигацией гистосканнинга.

Практическая значимость

Предложенная методика сочетанной трансректальной биопсии (прицельной под УЗ-навигацией гистосканнинга и стандартной

мультифокальной) значительно расширяет диагностические возможности отделений ультразвуковой диагностики и урологии. Активное внедрение данной методики позволит повысить выявление РПЖ на более ранних стадиях, что обеспечит своевременность соответствующего лечения. С помощью навигации при выполнении биопсии предстательной железы повышается информативность получаемых биоптатов, улучшается качество и современность диагностики. Данные исследования актуальны как для врачей ультразвуковой диагностики, так и для специалистов-урологов, онкологов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дополнительная прицельная биопсия под контролем гистосканирования помогает в определении локализации опухоли и должна выполняться в комплексе с мультифокальной трансректальной биопсией предстательной железы.
2. Применение технологии гистосканирования помогает при выполнении прицельной биопсии в труднодоступных для биопсии предстательной железы зонах.

Внедрение результатов работы

Результаты представленного научного исследования будут использованы в повседневной практической работе кабинетов кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ; в отделении урологии ФГБУ «КБ №1» УД Президента РФ; в обучающей деятельности ординаторов и аспирантов, а также на циклах усовершенствования врачей, проводимых на базе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ.

Апробация диссертации

Материалы диссертационной работы представлены на региональной научно-практической конференции «Современные ультразвуковые технологии» 14 мая 2012г., Казахстан, г. Астана; на научно-практической конференции «Практическое применение современных ультразвуковых технологий» 18 мая 2012г., Татарстан, г. Казань.

Апробация диссертации состоялась 30.05.2017г. на совместной научно-практической конференции кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ (список работ приведен в автореферате).

Структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Представленный материал иллюстрирован 22 рисунками, 7 таблицами, 9 диаграммами. Список литературы включает 105 источников, из них 37 отечественных и 68 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Для диагностики рака предстательной железы используется комбинация различных методов исследования, признанная наиболее эффективной во всем мире. Это пальцевое ректальное обследование простаты, определение в сыворотке крови простат-специфического антигена и трансректальное ультразвуковое обследование. Тем не менее, ни одно из исследований не является строго специфичным для РПЖ. Весь этот набор обследований рекомендуется и для диагностики доброкачественных заболеваний этого органа. В большинстве случаев, окончательный диагноз рака выставляется лишь по совокупности результатов различных исследований и после гистологического подтверждения. [1,6,11,20,24,69]

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы, несмотря на свою древность, не потеряло своего значения в настоящее время и, по-прежнему, остается обязательным методом диагностики при проведении профилактических осмотров мужчин старше 40 лет, а также, необходимым методом при обследовании больных с подозрениями на какие-либо заболевания простаты. Метод очень доступный, дешевый и простой в исполнении, при этом, в достаточной степени информативный (по крайней мере, для первичной диагностики), а также, не требующий предварительной подготовки больного. Техникou выполнения ПРИ владеет каждый врач-уролог. Несмотря на возможности современной медицины в диагностике заболеваний простаты и широкое распространение таких методик, как ТРУЗИ, МРТ, КТ, различных анализов, ректальное исследование предстательной железы, по-прежнему, незаменимо во многих случаях. Метод совершенно непригоден для обнаружения опухолей до 2а стадии, однако, на более поздних стадиях, по-прежнему, способен оказать неоценимую помощь в диагностике РПЖ. Следует отметить, что, иногда, несмотря на большие размеры опухоли, и достаточно

большое местное распространение, пальпаторная картина представляется не столь типичной. [20] Это возможно, если опухоль локализована в переходной зоне, либо развивается в не увеличенной простате, либо имеет мягкую консистенцию, соответствующую консистенции ткани при доброкачественно гиперплазии. Существенные проблемы возникают при так называемом ректально-циркуляторном распространении опухоли, [56] что затрудняет ее отличие от рака прямой кишки. Также возможна и противоположная ситуация, когда изменения, вызванные доброкачественными процессами (камни предстательной железы, гранулематозный простатит, плотные узлы доброкачественной гиперплазии) симулируют картину РПЖ.

Проведенные еще в 1984г. Исследования G.W. Chodak и соав. [50] показали, что из 811 отобранных пациентов в возрасте 50-80 лет, которым было выполнено ПРИ, только у 38 пациентов были выявлены изменения. Из них, после проведенной биопсии, РПЖ был диагностирован у 29% обследуемых. По данным других исследователей установлено, что у 25% мужчин с распространенным РПЖ не было изменений по данным ПРИ. [76] Поэтому результаты пальцевого исследования обязательно должны быть проверены, уточнены и дополнены данными ультразвуковой диагностики и анализа крови на ПСА.

Безусловно, важным компонентом в поиске рака простаты является количественно определение в сыворотке крови простатического специфического антигена (ПСА). Данный тест характеризуется хорошей воспроизводимостью, высокой чувствительностью, неинвазивностью и сравнительно недорогой стоимостью, что позволяет обследовать многочисленные группы мужского населения. [22,23,85]

Простатический специфический антиген впервые был выделен группой ученых во главе с M. Wang в 1979г. И представляют собой гликопротеид, который вырабатывается секреторными клетками эпителия простаты и обладает протеолитической активностью. Основное количество ПСА

концентрируются в ацинусах и протоках железы, является компонентом простатического секрета и способствуют разжижению семенной жидкости. [51,102] Повышение уровня ПСА в сыворотке крови отмечается при различных по этиологии состояниях, сопровождающихся нарушением барьера между системой протоков предстательной железы и кровеносным руслом. К повышению уровня ПСА приводят различные заболевания предстательной железы (доброкачественная гиперплазия, простатит, абсцесс). [64] Нельзя забывать, что различные диагностические манипуляции, травмирующие предстательную железу (ПРИ, цистоскопия, массаж простаты, ТРУЗИ и др.), тоже сопровождаются увеличением ПСА. [46,51] Таким образом, ПСА является органоспецифическим опухолевым маркером, чем объясняется значительное количество ложноположительных заключений при использовании ПСА в качестве теста для скрининга с целью выявления рака. [47] При этом, лишь у одного из четырех пациентов с повышенным уровнем ПСА, которым была выполнена биопсия предстательной железы, будет обнаружено заболевание. Более того, в некоторых случаях при наличии опухолевого процесса в железе уровень ПСА может не повышаться и, таким образом, рак остается невыявленным. Процент выявления опухолевых клеток у пациентов со значениями ПСА, находящимися в так называемой «серой зоне» (от 4 нг/мл до 10 нг/мл), составляет всего 20-25%. [86] С целью повышения диагностической ценности общего ПСА, особенно в случае диагностического поиска ранних форм РПЖ, используется целый ряд индексов: отношение свободного ПСА/общему ПСА (%свПСА), плотность ПСА (ПСAD), скорость прироста ПСА (ПСАV), уровень общего ПСА с учетом возраста и др. [30]

Еще одним из методов ранней неинвазивной диагностики РПЖ является генетический анализ мочи на PCA-3, который обеспечил новые возможности для специфического исследования рака простаты в развитии молекулярной диагностики. Первые исследования показали, что специфичность этого нового маркера оказалась более высокой для рака простаты, чем ПСА. [38,66,91]

Влияние таких факторов как ДГПЖ, возраст, воспалительный процесс, травма, использование ингибиторов 5-альфа-редуктазы, которые могут сильно изменить уровень ПСА, по предварительной информации не оказывают влияния на уровень ПСА-3. Анализ крови на ПСА рекомендуется проводить до пальцевого ректального исследования, так как оно влияет на результат и делает его недостоверным. В отличие от сывороточных маркеров ПСА-3 измеряется в осадке мочи, полученной после массажа ПЖ. ПСА-3 не зависит от простатита или объема железы [82], при этом, при положительном результате биопсии отражает небольшие, но значимые увеличения данного показателя. [53] На сегодняшний день индекс ПСА-3, имеющий значение равное 35, является фиксированным порогом современных тест-систем, при достижении которого рекомендовано выполнение биопсии простаты. ПСА-3 потенциально имеет прогностическую ценность для выявления РПЖ у мужчин со стойко повышенным уровнем ПСА, у которых первичная биопсия показала отрицательный результат. [27] Метод определения ПСА-3 остается экспериментальным. Возможно, в ближайшем будущем использование ПСА-3 будет определено в алгоритме обследования пациентов с подозрением на рак предстательной железы. [57,92]

К наиболее перспективным маркерам относят индекс здоровья простаты (РНІ) – комбинация трех лабораторных тестов для выявления рака простаты: общего ПСА, свободного ПСА и $\frac{\text{свПСА}}{\text{общПСА}}$. Этот комплекс имеет большую прогностическую значимость при обследовании мужчин с подозрением на РПЖ. [19] При одинаковом пороге чувствительности по сравнению с общим ПСА и $\frac{\text{свПСА}}{\text{общПСА}}$, РНІ имеет более высокую специфичность, а, следовательно, приводит к меньшему количеству ложноположительных результатов. Преимущество в чувствительности по сравнению с $\frac{\text{свПСА}}{\text{общПСА}}$ составляет порядка 90%, в специфичности 20%. Тем самым, РНІ позволяет избежать количество так называемых «ненужных» биопсий до 20%. [2] На сегодняшний день, пороговое значение индекса здоровья простаты принято

число 25, при превышении которого рекомендуется выполнение биопсии предстательной железы. РНГ рекомендовано определять, не только при решении вопроса о первичной биопсии, но и у мужчин, уже имевших в анамнезе отрицательную биопсию при уровне общего ПСА, находящимся в «серой зоне» (2,0 – 10,0 нг/мл) и с отрицательными данными пальцевого ректального исследования. [30]

Неотъемлемым компонентом диагностического процесса является ультразвуковое исследование предстательной железы, которое используется преимущественно на ранних этапах диагностики РПЖ. Использование трансректального датчика позволяет получать ценную информацию о возможном наличии опухолевого очага, его размера, количества и локализации. [7,15] Как правило, опухоль имеет гипозоногенный характер и в 68% случаев развивается из периферических отделов железы. Транзиторная зона является источником опухоли у 24% больных, из центральной зоны развивается не более 8% злокачественных новообразований. Эхографическая картина опухоли при трансректальным УЗ-исследовании часто неспецифична и разнообразна, поэтому не всегда гипозоногенность участков в простате является истинным признаком очагового поражения. Многие гипозоногенные участки, выявленные в периферической зоне при ТРУЗИ, оказываются доброкачественными при гистологическом исследовании. [40] Так, изоэхогенные опухоли, которые не обнаруживаются при обычном серошкальном ТРУЗИ, приводят к ложноотрицательным результатам при биопсии у пациентов с повышенным уровнем ПСА. Достаточно часто встречаются опухоли повышенной и смешанной эхогенности, которые необходимо дифференцировать с изменениями при хроническом простатите. [24] Поэтому для определения характера выявленного участка в простате данных серой шкалы недостаточно. Возможности ТРУЗИ значительно расширились, повысив его информативность, в связи с внедрением новых ультразвуковых технологий, таких как тканевая и эхоконтрастная гармоника и трехмерная эхография. [26]

Из полученных данных, очевидно, что изучение сосудов предстательной железы имеет большое значение в определении патологических процессов. Этому способствовало внедрение ультразвуковой ангиографии, что обеспечило возможность не инвазивно и быстро получить достоверную диагностическую информацию о сосудах человеческого организма, изучить перфузию и гемодинамику любого органа. При отсутствии эхо-структурных изменений в режиме серой шкалы, использование УЗ-ангиографии особенно информативно. Ориентируясь на сосудистый рисунок в предстательной железе, появилась возможность с помощью данной методики выявить зоны патологической васкуляризации, определить границы очагового поражения и глубину инвазии при инфильтрирующем росте опухоли и ее смешанной экзогенности. [18] Эти данные помогают для более точного стадирования РПЖ, учитывая, что по данным серой шкалы не всегда можно достоверно судить о наличии инвазии в капсулу железы. Наиболее перспективной методикой визуализации всей сосудистой системы ПЖ является 3D-ангиография. Трехмерная реконструкция в режиме ЭК позволяет оценить не только капсулярные, но и уретральные сосуды ПЖ в целом, выявить зоны асимметрии сосудистого рисунка и степень васкуляризации патологического очага. Для опухолевых сосудов характерно патологическое ветвление, изменение состояния стенки, неравномерный просвет, извитой ход и наличие слепых карманов вместо концевых артериол. Наличие изменений или патологической васкуляризации позволяет проводить дифференциальную диагностику РПЖ с другими заболеваниями. [5,8]

Благодаря внедрению в клиническую практику таких методов визуализации как КТ и МРТ, лучевая диагностика заболеваний предстательной железы значительно шагнула вперед. Однако, в отличие от эхографии компьютерная томография не отражает изменений во внутренней структуре железы, возникающих на ранней стадии развития рака. Этот метод не дает информации о степени распространения рака простаты в ткани самой железы. Нормальная предстательная железа на компьютерных томограммах имеет

плотность мягкой ткани, однородную во всех ее отделах, ровные, гладкие контуры. Вариабельность в плотности изображения железы на компьютерных томограммах при различных патологических процессах (аденома простаты, рак предстательной железы, хронический простатит) не может быть установлена достаточно надежно. Имеющиеся наблюдения об асимметричности контуров железы, при внутрикапсульной локализации рака, также не отличаются достоверностью. Данные КТ в значительной степени помогают в выявлении вторичных признаков злокачественности: инфильтрации стенки дна мочевого пузыря, облитерации угла между семенным пузырьком и задней стенкой мочевого пузыря, метастазов в лимфатических узлах и костях таза. Диагностировать небольшие очаги рака предстательной железы стадии T1 по данным КТ невозможно, так как этим методом не фиксируются изменения плотности железы, позволяющие дифференцировать опухоль от нормальной ткани. Таким образом, компьютерная томография не может быть методом ранней диагностики рака простаты. [37,68] Поэтому, основной из задач КТ является выявление внекапсульного распространения опухоли, что может внести коррективы в точность определения клинической стадии РПЖ. Это приобретает важное значение при планировании радикальной простэктомии или лучевой терапии. В связи с этим, КТ рекомендовано пациентам с уровнем ПСА более 25нг/мл, для определения отдаленных метастазов после морфологического подтверждения рака, уточнения характера изменений в костях при наличии положительных данных радиоизотопной сцинтиграфии, а также, оценки распространения опухоли на органы малого таза у больных с высоким риском локального распространения опухоли. [31,68]

Внедрение в клиническую практику МР-томографов с высокой напряженностью магнитного поля, применение сверхбыстрых последовательностей, эндоректальной катушки и поверхностных катушек для тела, а также, совершенствование программного обеспечения, позволили улучшить качество получаемых изображений и сократить время исследования.

[3,35,81] Опухолевые очаги достаточно хорошо определяются в предстательной железе на T1 и T2 взвешенных изображениях. Метод диффузно взвешенных МР-изображений обладает совершенной новыми возможностями. Благодаря тому, что опухолевые клетки содержат мало воды и обладают низким коэффициентом диффузии, они хорошо выделяются на фоне здоровых клеток, имеющих большое содержание воды. Поэтому на ДВИ достаточно хорошо видны злокачественные новообразования простаты. [49,73]

По данным гистохимических исследований, при раке предстательной железы происходят не только количественные, но и качественные изменения в микроангиоархитектонике железы. [32] В момент введения контрастного вещества первоначальное его накопление происходит в зоне повышенной васкуляризации. На основании анализа скорости накопления контрастного препарата различными участками железы и величины интенсивности сигнала, динамическая МРТ позволяет получить информацию о степени васкуляризации опухоли. Этот метод эффективен не только в выявлении очага, но и в распространении патологического процесса за пределы капсулы железы, определении прорастания семенных пузырьков и сосудисто-нервных пучков. [79] По данным проведенных исследований чувствительность этого метода в выявлении РПЖ составляет 90%, специфичность – 86%. [36]

Впрочем, изменения, которые выявляются на МР-томограммах предстательной железы, не всегда достоверно могут установить наличие рака. [81] Главная диагностическая проблема при использовании T2 взвешенных изображений заключается в отсутствии специфичности при визуализации различных, но морфологически сходных изменений ткани простаты. В то же время, отсутствие патологических очагов в железе при МРТ не исключает наличие опухолевого процесса. [70] В периферической зоне часто выявляются участки сниженного МР-сигнала, вызванного различными доброкачественными заболеваниями. Таким образом, очаговые изменения, которые визуализируются на T2 взвешенных изображениях и специфичны для опухолевого поражения,

трудноотличимы от диффузных воспалительных изменений, вызванных хроническим либо острым простатитом. [25,61] У локализованных форм рака, особенно тех, которые расположены в центральной части железы, дифференциальный диагноз с помощью МР-диагностики достаточно затруднен. Для решения этих задач, в МР-обследовании лучше использовать такие методы, как динамическое контрастное усиление и протонная МР-спектроскопия, которые могут определить возможную агрессивность рака предстательной железы. [41,54,105]

Значительно повышает информативность методика диффузно-взвешенных изображений (ДВИ). Использование ДВИ в дополнении к стандартным T2 изображениям в диагностике РПЖ, значительно повышает чувствительность МРТ с 54 до 81%, однако снижает специфичность с 91 до 84%. [116] Это объясняется тем, что коэффициент диффузии снижается не только при раке, но и при простатите, локальной атрофии. К преимуществам методики ДВИ относят короткое время получения изображений, а также, высокое контрастное различие между здоровой и опухолевой тканью. Однако, при отдельном использовании методики имеется ряд ограничений в диагностике заболеваний предстательной железы: плохое пространственное разрешение и потенциальный риск искажения изображения в результате кровотечения в постбиопсийном периоде, что нарушает гомогенность магнитного поля, высокая чувствительность к артефактам движения и невозможность определения стадии неопластического процесса. Резюмируя вышесказанное, магнитно-резонансная методика диффузно-взвешенных изображений является дополнительной методикой, которая позволяет с большой долей вероятности проводить дифференциальную диагностику рака предстательной железы.

Наряду с этим, возможности ультразвукового метода исследования постоянно совершенствуются. Внедрение соноэластографии в широкую клиническую практику существенно расширило диагностические возможности

ТРУЗИ предстательной железы. Соноэластография (СЭГ) – это ультразвуковая диагностическая технология, которая позволяет оценить и в реальном времени отобразить с помощью цветового картирования эластичность тканей здоровых и патологически измененных тканей. В работе Панфиловой Е.А. и соав. [28] была исследована диагностическая информативность соноэластографии и ее возможности в дифференциальной диагностике рака простаты. Всего было обследовано 113 мужчин с подозрением на РПЖ. На основании результатов патоморфологии рак простаты был установлен у 31% больных, направленных на биопсию предстательной железы. Таким образом, уровень диагностики РПЖ составил 82,8%. Также, одной из задач данного исследования являлась ранняя диагностика РПЖ, в том числе за счет обнаружения его изоэхогенных форм. Полученные результаты доказали, что соноэластография, являясь высокочувствительной методикой, может способствовать установлению диагноза РПЖ на ранних стадиях, когда еще нет эхо-структурных изменений в В-режиме и режиме УЗ-ангиографии. В этом исследовании у 31% больных с диагнозом РПЖ опухоль была изоэхогенной, и, тем самым, получены ложноотрицательные результаты в В-режиме. Таким образом, дополнив обычное ТРУЗИ методикой СЭГ, рак простаты был заподозрен у 4,4% мужчин, при отсутствии визуализации опухоли при стандартном ультразвуковом исследовании в режиме серой шкалы. Тем самым, количество ложноотрицательных результатов ТРУЗИ снизилось на 50%, а чувствительность повысилась на 10,6%.

Однако исследование Панфиловой Е.А. показало, что, соноэластография несмотря на высокие показатели информативности в дифференциальной диагностике локализованного рака простаты, имеет низкую дифференциально диагностическую ценность при изменениях на фоне аденоматозных изменений в центральной части железы. Точность СЭГ существенно не превзошла аналогичный показатель В-режима с применением УЗ-ангиографии в дифференциальной диагностике изменений в центральной части железы и

составила 46 и 32% соответственно. Ложноположительные заключения при аденоме простаты наблюдались в 20% случаев, ложноотрицательные результаты за РПЖ в 10% наблюдений. [28]

С целью улучшения ранней диагностики и выявляемости опухолевого процесса в предстательной железе была разработана и успешно применяется революционная установка гистосканинг. Это инновационная неинвазивная ультразвуковая технология, использующая специальные алгоритмы характеристики тканей, благодаря которым возможно пространственно локализовать опухоль и определить степень вовлечения дифференцированной ткани, подозреваемой на злокачественность. [4,14,44] Первая работа по изучению возможностей технологии гистосканирования появилась в 2008 году. [45] В этой публикации авторами детально изложены основные этапы разработки методики. Алгоритм HistoScanning разработан на основании анализа корреляции необработанного («сырого») эхосигнала с результатами патогистологических исследований после радикальной простатэктомии (РПЭ). Система HistoScanning использует отраженный «сырой» высокочастотный сигнал, содержащий в себе многочисленные параметры, различные для злокачественных и неизмененных тканей, которые могут быть обработаны инструментами статистики. [59] Алгоритмы, заложенные в систему гистосканинга, были разработаны для выявления изменений акустических свойств тканей, основанные на обратном рассеивании ультразвука путем оценки высококачественных радиочастотных данных, полученных от объема сканирования. Благодаря тому, что радиочастотный ультразвуковой сигнал подвергается обработке в «чистом» виде с разрешающей способностью 10-5Мц, гистосканинг позволяет визуализировать участки, которые не различимы при стандартном ультразвуковом исследовании в режиме серой шкалы и в доплеровском режиме, а также определить пространственно расположение и объем ткани, подозрительной на рак предстательной железы. Для оценки этого сигнала и выработки достоверных критериев, у 40000 пациентов статистически

были обработаны данные гистологического исследования и акустических характеристик ткани простаты. Зарубежными специалистами были проведены исследования, которые показали, что чувствительность гистосканирования достаточно высока. [59] Авторы различных исследований акцентирует наше внимание на возможности представления с помощью гистосканирования предстательной железы в виде 3-D модели, а также на пространственной локализации очагов подозрительных на рак предстательной железы. [13,45,104]

В 2009 году Kumaar S. и соав. [76] были проведены исследования, по результатам которых чувствительность и специфичность гистосканирования составляет 100% и 97% соответственно. Данные отечественной литературы свидетельствуют о достаточно высокой оценке диагностических возможностей HistoScanning. Так, в исследовании Глыбочко П.В. и соав. (2013) было проведено обследование пациентов с применением технологии гистосканирования с последующей гистологической верификацией. Согласно статистическим данным, чувствительность гистосканирования у пациентов 1-ой группы (ПСА не более 10нг/мл) составила 89%, специфичность – 96%. Ложноположительные заключения наблюдались у 11% пациентов, ложноотрицательные – у 0,6%. Чувствительность и специфичность гистосканирования во второй (ПСА от 10 до 20 нг/мл) и третьей группах (ПСА более 20нг/мл) составили 96% и 94%, 99% и 97% соответственно. [10]

В диссертационном исследовании Федоровой А.А. [33] был проведен анализ диагностической информативности В-режима и УЗ-ангиографии с применением технологии гистосканирования у 116-ти пациентов с подозрением на РПЖ. Результаты сравнительного анализа показали, что включение гистосканирования в комплексное УЗИ, позволило повысить чувствительность метода с 69,09% до 87,72%, точность с 67,24% до 75,86%. Таким образом, можно сделать вывод, что гистосканирование – относительно недорогой, неинвазивный метод улучшающий диагностику рака предстательной железы.

1.1. Трансректальная биопсия предстательной железы

Биопсия предстательной железы является обязательным и заключительным методом для дифференциальной диагностики различных патологических состояний в железе и выявления рака. По данным морфологического заключения возможно оценить объем опухолевой ткани, степень ее дифференцировки и распространенности.

Еще в 1930 году Ferguson, при подозрении на РПЖ, начал применять тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем пальцевого ректального исследования трансперинеальным доступом. [60] Недостатком аспирационной методики биопсии является возможность получения лишь цитологического материала для исследования. Поэтому, при достаточно малотравматичной технике, цитологическое исследование может подтвердить лишь факт наличия опухоли в предстательной железе. Проанализировать ее гистологическую структуру, оценить степень дифференцировки и распространенность опухоли за пределы капсулы железы было невозможно. [62] Появление в 80-х годах XX века высокочастотных качественное ультразвуковое изображение предстательной железы, способствовало разработке современной методики трансректальной биопсии предстательной железы. [52]

Впервые методика биопсии простаты была стандартизирована К.К. Hodge и соав. в 1989 году. При проведении биопсии взятие биоптатов осуществлялось по парасагиттальной линии, между срединной бороздой и латеральной границей простаты из основания, средней части и верхушки правой и левой долей. Авторы продемонстрировали превосходство биопсии под контролем ТРУЗИ, по сравнению с пальцевым контролем, а также возможность наличия опухоли большого объема при нормальной ультразвуковой картине. Предложенная секстантная биопсия долгое время была «золотым стандартом» при проведении диагностической пункции предстательной железы, [67,103] однако, вследствие того, что периферическая зона была недостаточно охвачена,

данная методика имела ряд недостатков. В последующем оригинальная методика Hodge была модифицирована. Чтобы захватить как можно больше ткани периферической зоны ПЖ, где преимущественно локализуется рак, при проведении биопсии было предложено направлять иглу более латерально. [97] Несмотря на улучшение выявляемости рака простаты при секстантной биопсии, число ложноотрицательных биопсий составляло, по разным данным, от 35 до 40%. Многими авторами было установлено, что чем больше объем железы, тем реже выявляется рак при 6-ти точечной биопсии, которая не может адекватно исследовать периферическую зону предстательной железы, где выявляется около 80% всех аденокарцином. [78,101] В данных случаях было целесообразно выполнение биопсии от 6-ти до 18-ти точек. Поэтому, разработанная в 1997 году Eskew с соав. методика систематической расширенной биопсии, которая включала получение дополнительных столбиков ткани вместе со стандартными шестью, значительно повысили чувствительность биопсии как метода. [49] По данным разных исследований, биопсия из 6-ти точек в 10-34% случаев оказывается ложноотрицательной. Также установлено, что расширенная методика взятия пункция из 10-12 точек при боковом направлении вколов в периферическую зону простаты улучшает показатель обнаружения рака предстательной железы на 24-38%, по сравнению с исследованием из 6-ти точек. [65,74] Ориентируясь на данные разных авторов, понятно, что для улучшения выявления РПЖ недостаточно стандартной секстантной биопсии и целесообразно получение биоптатов ткани простаты из большего количества точек, делая акцент на пункцию периферической зоны предстательной железы. Так, пациентам с ПСА менее 20 нг/мл и объемом простаты менее 50 куб.см можно рекомендовать выполнение биопсии ПЖ из 12 точек; больным с объемом простаты более 50 куб.см, но с аналогичным уровнем ПСА – из 18 точек. Пациентам с уровнем ПСА более 20 нг/мл и объемом простаты менее 50 куб.см показана биопсия из 8-10 точек; при уровне ПСА более 20 нг/мл и объеме простаты более 50 куб.см – из 12 точек. Выявляемость РПЖ, главным

образом, за счет локализованных форм, повышается при выполнении трансректальной биопсии предстательной железы по расширенной методике. [29]

Poussard и соав. в 2012 году провели исследование, которое заключалось в сравнительной оценке различных схем биопсии предстательной железы у 20698 пациентов. Авторы пришли к выводу, что при увеличении количества точек для забора столбиков ткани из периферической зоны повышается процент выявления РПЖ. Полученные результаты показали, что наиболее оптимальной схемой биопсии простаты является биопсия из 12-точек, включающая стандартную секстантную технику и взятие материала из периферической зоны. Данная схема уравнивает процент между обнаружением злокачественного поражения предстательной железы и числом осложнений. Однако было выявлено, что схемы с взятием биопсийного материала из 18-24 точек имеют большее количество осложнений и негативных проявлений по сравнению с биопсией из 12-точек и стандартной из 6-ти точек, тем самым, не улучшая выявляемость РПЖ. [84]

Многие исследователи отмечают, что опухолевые клетки не удается обнаружить в большинстве первичных биопсий предстательной железы. [42,43,48] После первой биопсии простаты рак выявляется только у 20-40% пациентов, в остальных 60-80% случаев диагноз рака не подтверждается, что говорит о высокой частоте неинформативных биопсий, требующих повторного выполнения для исключения РПЖ. Диагностическая ценность стандартной секстантной биопсии простаты колеблется от 52% до 71% [32,71]

По данным Scardino с соав. [93] чувствительность стандартной биопсии из 12-ти точек при оценке распространенности РПЖ составляет 84%. Таким образом, чем больше материала взято для исследования, тем точнее прогнозируемый результат. Однако увеличение количества точек при выполнении биопсии повышает вероятность возникновения осложнений.

Кроме того, существуют очевидные технические сложности при выполнении биопсии передних отделов предстательной железы. Этот так называемый передний, или вершечный рак, часто оказывается вне точек забора материала при стандартной мультифокальной биопсии. К тому же расположение опухолевого узла в области вершины ПЖ, вне отличия наружных и внутренних отделов при ТРУЗИ не так заметны, значительно затрудняет дифференциальную диагностику РПЖ и ДГПЖ. [17] В связи с этим даже вероятность выявления РПЖ апикальной области при стандартной биопсии крайне мала.

Isebaert S. et al., провели исследование, посвященное сопоставлению результатов биопсий, выполнены под контролем МРТ (с использованием T2 взвешенных изображений, ДВИ и динамического контрастного усиления) с последующим патоморфологическим подтверждением, где чувствительность этой методики в выявлении рака простаты составила 59%, а специфичность 84%. [72,95] Выявляемость РПЖ при выполнении ТРУЗИ-биопсий (вне зависимости от числа забираемых столбиков) по данным литературы варьирует в пределах от 17,2 до 51%. [75,94] По результатам исследования Morgan R. et al., выявляемость рака предстательной железы при выполнении ТРУЗИ-биопсий составляет 56,5%, а при выполнении биопсий под контролем МРТ 69,7%. [80]

Большой проблемой на сегодняшний день остается выявление опухолевых клеток при выполнении биопсий у пациентов со значениями ПСА, находящимися в так называемой «серой зоне» (от 4 нг/мл до 10 нг/мл). Так, по данным R. Postma с соав. чувствительность ТРУЗИ-биопсии у таких пациентов достигает всего 20-25%; наибольшая выявляемость раковых клеток отмечается у пациентов с ПСА более 10 нг/мл. [86,98] Неудивительно, что при таких показателях большинство первичных биопсий у пациентов с раком простаты оказываются отрицательными. [77,89]

В последнее время все более широко внедряется диагностический метод, получивший название «Fusion», помогающий решить сразу несколько проблем – заподозрить наличие рака и верифицировать его с помощью биопсии предстательной железы под контролем совмещенного МРТ изображения и трансректального УЗИ. [87] В 2015 году в Клинике Кливленда (США) одна из первых начала использовать систему UroNav Fusion Biopsy для проведения биопсии ПЖ под навигацией. При стандартной биопсии существует опасность, что более агрессивная опухоль не будет выявлена, а будет обнаружена опухолевая ткань менее агрессивного характера, что, несомненно, повлияет на тактику ведения пациента. Хотя и МРТ лучше определяется опухолевые очаги в мягких тканях, в том числе и в предстательной железе, РПЖ невозможно гарантировано диагностировать с помощью МРТ. Тем не менее, этот метод можно применять для выявления подозрительных участков, требующих более детального обследования с применением биопсии. В связи с недостаточным пространством рабочей станции аппарата МРТ и невозможностью выполнения биопсии простаты по техническим причинам, исследователи клиники разработали новый метод, объединяющий в себе данные МРТ сканирования с данными трансректального ультразвукового исследования ПЖ в режиме реального времени. Путем наложения МРТ-изображений на ТРУЗИ-изображения получается совмещенная карта предстательной железы. Объединенные данные возможно использовать при проведении прицельной биопсии подозрительных на рак очагов. Такой подход позволяет повысить эффективность биопсии. Было показано, что при совмещенной биопсии было пропущено почти столько же опухолей, сколько и при стандартной биопсии. Тем не менее, опухоли, которые не были обнаружены с помощью метода Fusion были менее клинически значимыми, которые возможно не требуют активного лечения. Прицельная биопсия обнаружила на 67% больше опухолей с индексом Глисона $\geq 4+3$, чем стандартная биопсия, и пропустила 36% опухолей с индексом Глисона $\leq 3+4$, тем самым снижая обнаружение клинически

незначимого РПЖ. [96] Ученые пришли к выводу, что все же данный метод является более эффективным для обнаружения значимых опухолей предстательной железы, требующих немедленного лечения.

В период с 2012-2013гг. в Национальном институте здоровья были проведены исследования, в которых при проведении биопсии предстательной железы, одновременно использовали ТРУЗИ и МРТ. В данное исследование было включено 105 мужчин, средний возраст которых составлял 65,8лет, средний уровень ПСА – 9,5нг/мл. Всем пациентам была выполнена мультипараметрическая МРТ (3 Тсл) с эндоректальной катушкой, в связи с наличием клинических признаков рака простаты. Обнаруженные подозрительные участки были разделены на очаги высокого и низкого риска. Пациентам была проведена биопсия ПЖ под контролем МРТ/ТРУЗИ, а также стандартная трансректальная биопсия простаты из 12 точек. У62,9% пациентам был установлен диагноз рака. Показатель выявления РПЖ у мужчин с умеренным или высоким риском при визуализационном исследовании составил 72,3% по сравнению с 47,5% в группе низкого риска РПЖ ($P < 0,05$). Биопсия под МРТ/ТРУЗИ контролем позволила выявить рак предстательной железы в 14,3% случаев, пропущенный при стандартной биопсии из 12 точек, из них 86,7% были клинически значимыми. Данные полученные в результате биопсии из 12 точек показали, что рак, расцененный как клинически не значимый, в 23,5% случаев рака, является клинически значимым и имеет более высокую стадию, что требует лечения. [88]

Для улучшения диагностики в выявлении рака предстательной железы на ранних стадиях успешно применяется технология Гистосканнинг. Гистосканирование простаты позволяет получить карту предстательной железы, где обозначены участки подозрительные на РПЖ, что дает возможность выполнить их прицельную биопсию. [100] В 2010 году Zatura и соав. было проведено исследование, в котором были проанализированы результаты обследования 50 пациентов, у 12 из которых в анамнезе была одна

отрицательная биопсия, у 38 – от 2-х до 3-х отрицательных результатов биопсий. У пациентов с отрицательным результатом повторной биопсии средний объем патологических участков по данным гистосканирования составлял 0,1куб.см. У пациентов с положительным повторной биопсии средний объем патологических участков был 0,71куб.см. Авторы пришли к выводу, что гистосканирование необходимо пациентам с неоднократными отрицательными биопсиями в анамнезе, что позволит выявить злокачественные опухоли, локализующиеся в участках предстательной железы, труднодоступных для биопсии. [105]

Отечественные публикации по использованию таргетной биопсии под навигацией гистосканинга немногочисленны. Так, Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. и соав. (2016) провели сравнительный анализ результатов биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ, системы гистосканинга с приложением True Targeting и МРТ. В исследование вошел 281 пациент, поступивших в клинику для проведения первичной биопсии. Биопсия под контролем гистосканинга позволила выявить РПЖ в 85,7% всех выявленных случаев, в то время как стандартная трансректальная биопсия – в 73,8% ($p < 0,01$). В свою очередь, биопсия под контролем МРТ способствовала обнаружению РПЖ в 92,9% случаев ($p = 0,04$). Выявляемость РПЖ в группах пациентов с суммой баллов по Глиссону 3+3, 3+4, 4+3 и 4+4 составила 79,2; 70; 66,7 и 50% при стандартной трансректальной биопсии; 87,5; 80; 83,3 и 100% при биопсии под контролем гистосканинга и 91,7; 90; 100 и 100% при биопсии под контролем МРТ. Таким образом, авторы пришли к выводу, что биопсия предстательной железы под контролем гистосканинга продемонстрировала более низкий уровень частоты выявления РПЖ у пациентов с уровнем общего ПСА 2,5-10 нг/мл и отсутствием изменений ПЖ при ПРИ. Однако, в группах с суммой баллов по шкале Глиссона 3+4, 4+3 и 4+4 была одинаковая частота обнаружения опухоли по сравнению с когнитивной биопсией под контролем МРТ. Поэтому, более низкая стоимость, доступность, простота и быстрота

проведения исследования – преимущества использования технологии гистосканирования при проведении биопсии предстательной железы. [9]

При анализе имеющихся в настоящее время данных источников литературы, нами сделан вывод о том, что в настоящее время выявление рака простаты на ранних стадиях остается не на самом высоком уровне, продолжают поиски оптимального метода наведения для взятия биопсийного материала из предстательной железы с целью ранней диагностики опухолевого процесса. Отсутствие стандартизированного подхода к технике выполнения прицельной биопсии под УЗ-навигацией гистосканинга может влиять на качество получаемых результатов. Так, перспективным направлением является применение гистосканинга для контроля и наведение при таргетной биопсии простаты. Данный метод не требует «слепого» биопсийного забора ткани предстательной железы, позволяя взять дополнительные столбики ткани непосредственно из подозрительного очага под УЗ-навигацией гистосканинга. [83] Каждый год большое количество мужчин с аномальным уровнем ПСА подвергаются повторной биопсии простаты – серьезной инвазивной процедуре со своими возможными осложнениями. Новые возможности в выявлении патологических участков в предстательной железе и проведении таргетной биопсии открываются с появлением такой ультразвуковой методики, как гистосканирование с биопсией под компьютерной навигацией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследуемых пациентов

В основу настоящего исследования положены материалы обследования больных на базе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, находящихся на лечении в отделении урологии ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ за период с сентября 2013г. по октябрь 2016г.

В настоящее исследование было включено 135 пациентов, которые поступили с подозрением на РПЖ в урологического отделение для проведения биопсии простаты. Возраст мужчин варьировал от 49 до 90 лет (средний возраст пациентов составил $65,3 \pm 6,6$ (65) лет). Значение общего простатического специфического антигена у всех пациентов превышало 4,0 нг/мл, в среднем составляя 12.2 нг/мл, и колебалось в пределах от 4,0 до 78,0 нг/мл. Всем 135 (100%) пациентам было выполнено пальцевое ректальное исследование и комплексное ультразвуковое обследование предстательной железы, включающее проведение трансректального исследования в В-режиме с использованием УЗ-ангиографии и гистосканирования.

Для оценки диагностической информативности технологии гистосканирования с проведением прицельной биопсии у пациентов с различным уровнем ПСА для выявления РПЖ нами было сформировано 2 группы пациентов (Диаграмма 1).

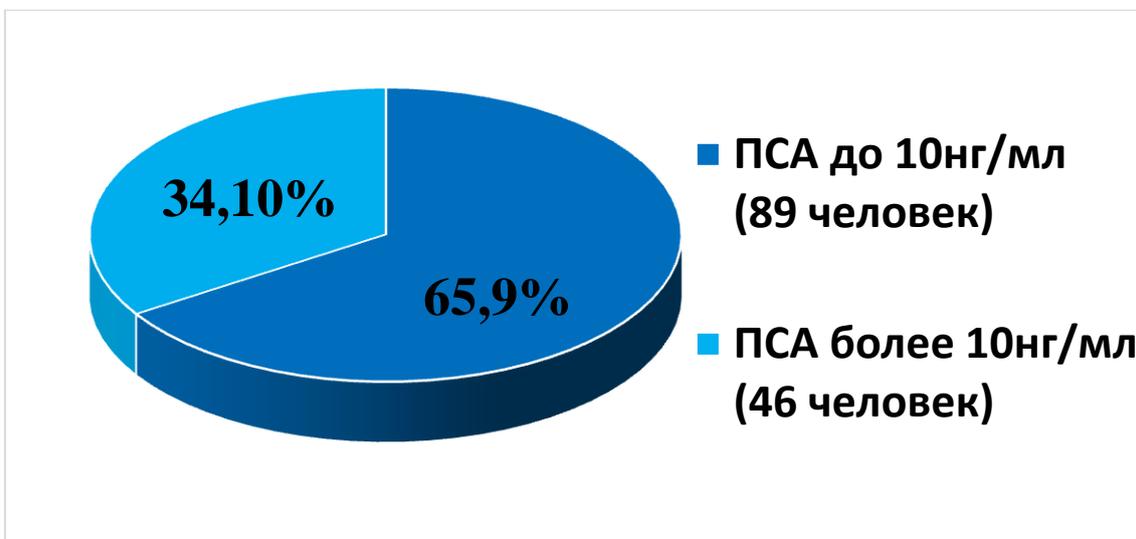


Диаграмма 1. Количественное распределение общего числа всех пациентов по уровню ПСА (n=135)

В первую группу вошло 89 (65,9%) пациентов с повышенным уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл. Средний уровень ПСА составил $6,46 \pm 1,45$ (6,3) нг/мл (минимальное значение составило 4,1 нг/мл, максимальное 9,72 нг/мл). Возраст пациентов первой группы варьировал от 49 до 84 лет (средний возраст пациентов $63,6 \pm 6,28$ (64) лет). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ в среднем составлял $60,8 \pm 18,45$ (58) куб.см. (от 25,0 до 123,0 куб.см.)

Во вторую группу вошло 46 (34,1%) пациентов с уровнем ПСА более 10 нг/мл, средний уровень ПСА составил $23,45 \pm 11,9$ (16,7) нг/мл (минимальное значение составило 10,1 нг/мл, максимальное 78,0 нг/мл). Средний возраст пациентов данной подгруппы составил $68,7 \pm 7,15$ (66,5) лет и варьировал в пределах от 54 до 90 лет. Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ в среднем составлял $68,4 \pm 25,7$ (66,5) куб.см. (от 25,1 до 124,3 куб.см.). При формировании данной группы пациенты были подобраны таким образом, чтобы сравнительные данные (среднее значение объема железы и возраста) были сопоставимы с характеристиками больных первой группы (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения основных характеристик в исследуемых группах.

Группы пациентов	I группа	II группа
Количество пациентов, %	89 (65,9%)	46 (34,1%)
Средний возраст, лет	От 49 до 84 $63,6 \pm 6,28$ (64)	От 54 до 90 $68,7 \pm 7,15$ (66,5)
Средний уровень ПСА, нг/мл	От 4,1 до 9,72 $6,46 \pm 1,45$ (6,3)	От 10,1 до 78 $23,45 \pm 11,9$ (16,7)
Средний объем ПЖ, куб.см.	От 25,0 до 123,0 $60,8 \pm 18,45$ (58)	От 25,1 до 124,3 $68,4 \pm 25,7$ (66,5)

После проведения комплексного ультразвукового исследования, включавшего в себя гистосканирование простаты, всем пациентам выполнялась стандартная мультифокальная биопсия предстательной железы. При обнаружении патологических очагов по данным гистосканирования, также проводилась прицельная биопсия подозрительных зон. Подробнее на методиках исследования, которые были нами применены остановимся ниже.

Для верификации РПЖ использовались данные патоморфологического исследования биоптатов, полученные в ходе трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы. Основанием к проведению биопсии было: повышение содержания ПСА в сыворотке крови (>4 нг/мл) и очаговые изменения при УЗ-исследованиях. При сборе анамнеза было выявлено, что

биопсийные вмешательства уже выполнялись 24 (17,8%) пациентам: 14 (10,4%) из них проводилась однократная биопсия простаты, 7 (5,2%) пациентам – двукратная, 3 (2,2%) – трехкратная.

2.2. Ультразвуковые методы исследования предстательной железы с трансректальной биопсией

Всем 135 пациентам проводилось трансректальное исследование предстательной железы в В-режиме и гистосканирование на аппарате ВК-Medical, Profocus 220, оснащенный трехплановым датчиком 8818, магнитным вращателем датчика и компьютерной системы Histoscanning, обрабатывающей сигнал. (Рис.1)

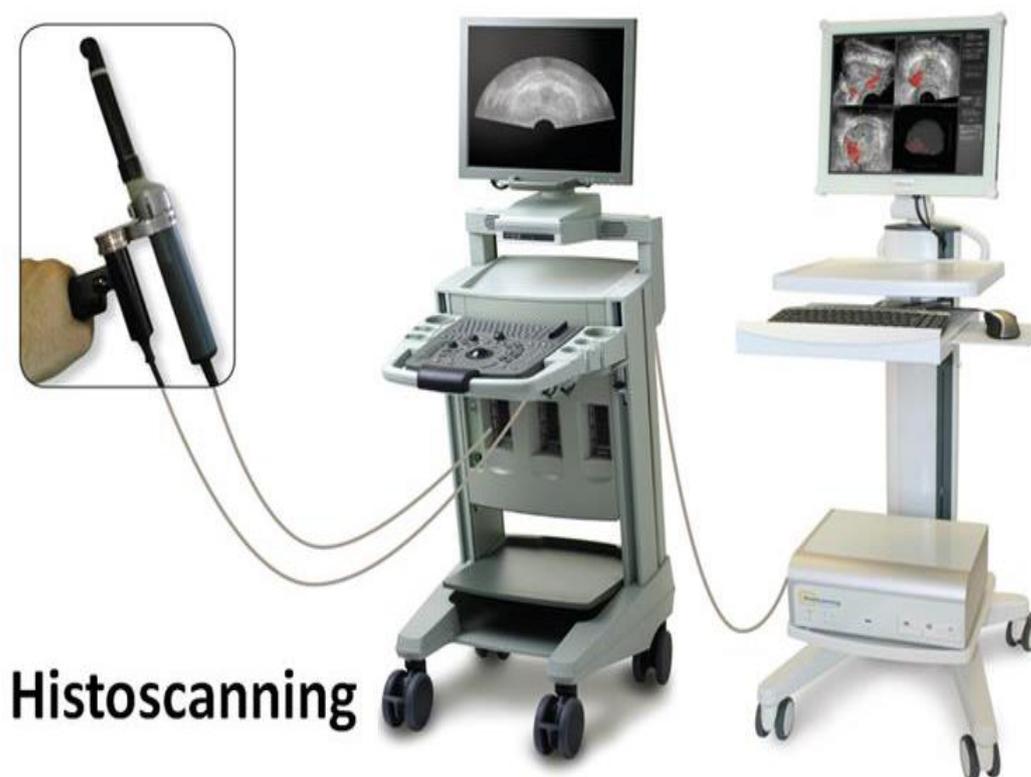


Рис. 1. Компьютерная система Гистосканнинг.

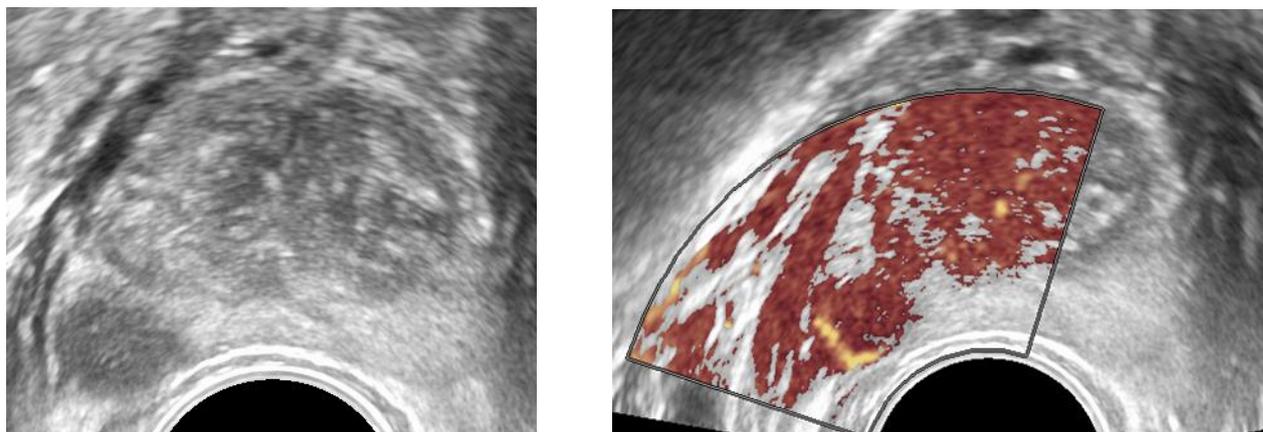
1. Трансректальный трехплановый ультразвуковой датчик, ротационная система перемещения датчика.
2. Стандартный ультразвуковой сканер ВК-Medical, Profocus 220
3. Рабочая станция «Гистосканнинг»

Отметим, что исследование, как в В-режиме, так и в режиме гистосканирования выполнялось на одной ультразвуковой системе, совмещающей в себе стандартный УЗ-сканер и рабочую станцию гистосканирования, что не требовало перемещений пациента и использования дополнительного оборудования. Перед началом исследования больному назначалась процедура очистительной клизмы. Пациент в процессе исследования располагался на кушетке лежа на левом боку с согнутыми и приведенными к животу коленями. На сканирующую поверхность датчика наносили гель. На датчик одевался защитный латексный колпачок, затем он смазывался гелем. Во избежание появления пузырьков воздуха необходимо было равномерно распределить гель в полости защитного колпачка. Следует отметить, что для плотного прилегания к сканирующей поверхности датчика предпочтительно использовать минимальный диаметр презерватива, с целью ликвидации пузырьков воздуха. Затем датчик вводился в прямую кишку на глубину около 6-7 см. Ориентиром оптимальной глубины введения датчика являлась визуализация основания железы, мочевого пузыря и семенных пузырьков. Необходимо было учитывать и соразмерять компрессию, оказываемую датчиком на предстательную железу, во избежание ее деформации и появления артефактов.

Последовательное сканирование предстательной железы производилось в двух плоскостях: поперечной и сагиттальной. В процессе исследования, в режиме серой шкалы оценивалось: собственная капсула железы, форма железы, ее симметричность, а также объем простаты и ее эхо-структура (локализация участков измененной эхо-структуры в случае их обнаружения); симметричность и эхо-структура семенных пузырьков.

Для оценки сосудистого рисунка ткани предстательной железы и семенных пузырьков проводили исследование в режимах УЗ-ангиографии: цветового доплеровского картирования и энергетического картирования. В случае выявления очаговых изменений в В-режиме, более пристальное

внимание уделялось степени васкуляризации и характеру распределения сосудов в эхографически измененной зоне. (Рис.2)



А

Б

Рис. 2. Гипоэхогенный участок в правой доле предстательной железы в В-режиме (А) и в режиме УЗ-ангиографии (Б)

Ультразвуковые данные, полученные в серошкальном режиме, интерпретировались в нашем исследовании комплексно. Далее мы переводили режим сканирования в трехмерный, и активировали программу гистосканирования.

Гистосканирование проводилось по стандартизированному алгоритму, разработанному на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. При выполнении гистосканирования было необходимо соблюдать определенные критерии выполнения исследования для получения корректных результатов:

- перед началом исследования пациенту было рекомендовано максимально опорожнить мочевой пузырь во избежание появления артефактных сигналов и его давления на ткань предстательной железы;
- во время гистосканирования пациента просили не делать глубоких вдохов, не разговаривать и не шевелиться, чтобы исключить воздействие мускулатуры, в то числе и сокращения мускулатуры прямой кишки;

- во время исследования старались избегать движения тела как исследуемого, так и пациента, а также не оказывать избыточной компрессии датчиком на предстательную железу.

В ультразвуковой аппарат ВК-Medical вносились данные пациента, далее включалась кнопка синхронизации с рабочей станцией гистосканнинга, таким образом, происходил обмен данными в реальном времени между элементами системы. Исследование проводилось в той же позе пациента, которая использовалась при проведении ТРУЗИ, не извлекая датчик из прямой кишки после проведения оценки состояния железы в серошкальном режиме. К трансректальному датчику присоединялся магнитный ротатор. Изображение предстательной железы выводилось на экран и фиксировалось в поперечном сечении, а затем с помощью специального переключателя формата изображения, расположенного на трансректальном датчике, изображение выводили в сагиттальной плоскости сканирования. При этом датчик медленно перемещали в сторону ампулы прямой кишки до появления отображения простаты в сагиттальном срезе строго по центру экрана. Затем активировался режим трехмерного сканирования и путем автоматического вращения эндоректального бипланового датчика по оси ротационной системы перемещения датчика выполнялось медленное вращение датчика с равномерной скоростью в направлении справа налево, делая оборот в 360 градусов, получая послойные изображения предстательной железы. Радиочастотный выходной сигнал из сканера затем подавался в отдельный центральный процессор с заложенной в нем программой гистосканирования, где и происходил дальнейший анализ полученных «сырых» ультразвуковых данных на рабочей станции Гистосканнинг. При дальнейшем обсчете полученных данных присутствие пациента не требовалось. В ходе обработки изображений компьютерной системой Гистосканнинг автоматически создавались три проекции предстательной железы: поперечная, сагиттальная, фронтальная и получали отображение на мониторе рабочей станции.

Поперечная и сагиттальная проекции инициировались при ультразвуковом сканировании на аппарате BK-Medical, и на основании этих данных программное обеспечение достраивало фронтальную проекцию и 3D модель простаты. (Рис. 3.)

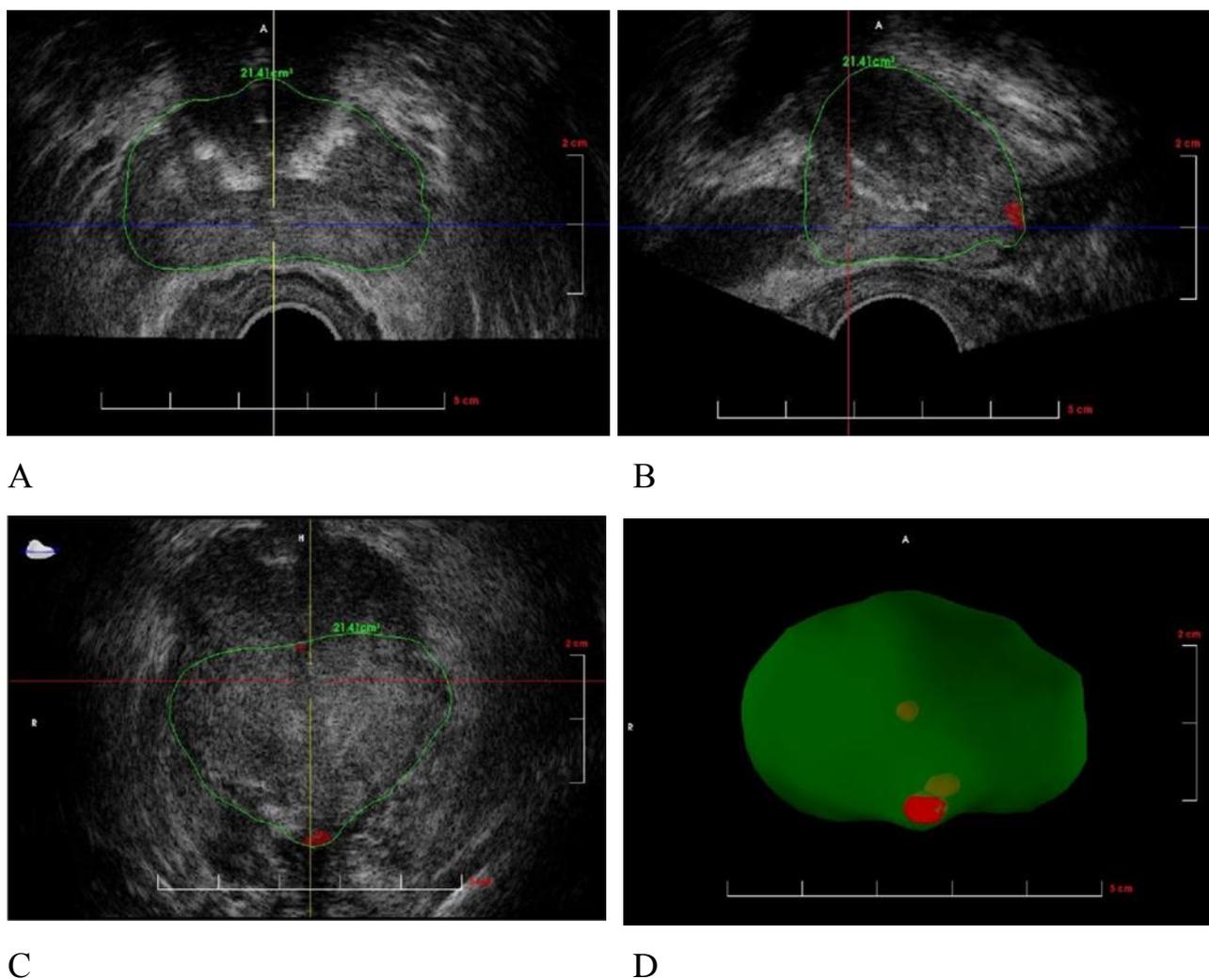


Рис. 3. Поперечная проекция (А), сагиттальная проекция (В), фронтальная проекция (С), 3D модель простаты (D).

Затем исследователем вручную (при помощи компьютерного курсора) производилась маркировка и обозначение контуров предстательной железы, что являлось важной частью работы с изображением при дальнейшем обсчете и правильной интерпретации данных, полученных при гистосканировании. Сначала маркировались область верхушки и основания железы таким образом,

чтобы линия, соединяющая данные метки располагалась параллельно стенке прямой кишки. Далее, на поперечном срезе фиксировались проекции правой и левой доли предстательной железы, после чего, программа автоматически обозначала контуры железы во всех трех проекциях. Также, необходимо отметить, что при обозначении границ предстательной железы важно обращать внимание на зоны, в проекции которых возможно получение артефактных сигналов. Так, некорректные данные можно было получить от верхушки железы, основания (в том числе и ткани семенных пузырьков), а также от стенки прямой кишки.

После окончания предварительной работы с полученными ультразвуковыми изображениями в выше описываемых стандартных проекциях, строилась 3D модель предстательной железы, на которой патологически измененные участки отображались автоматически в виде сигналов красного цвета. Затем выполнялось построение карты простаты, на которой отображались точное расположение и локализация патологических участков путем наложения на ультразвуковое изображение координатной сетки, ориентируясь по всем трем проекциям. (Рис. 4.)

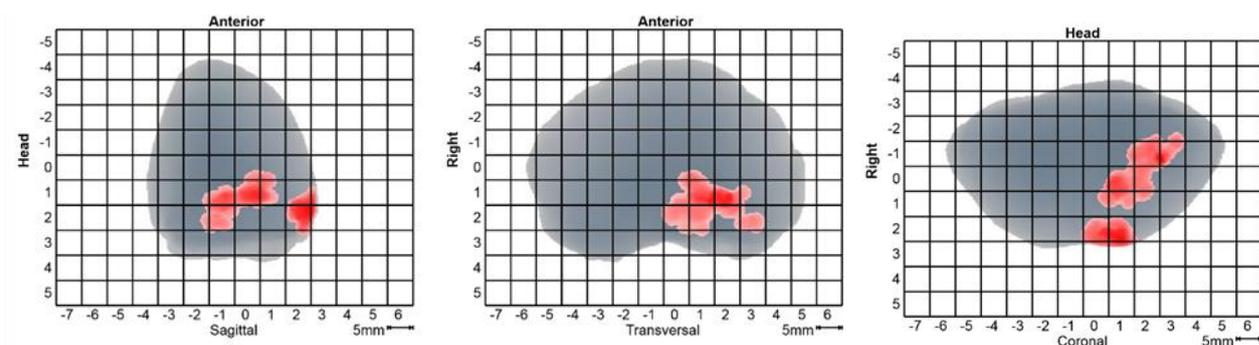


Рис. 4. Карта простаты в виде координатной сетки, нанесенной на ультразвуковое изображение.

Шаг координатной сетки при построении карты должен составлять 5 мм, что позволяет дать более точную информацию по локализации подозрительных участков. В протоколе гистосканирования обязательно указывается объем

патологических очагов – как общий, так и отдельно расположенных участков, отмеченных исследователем.

Для более точной ориентации относительно расположения простатического отдела уретры гистосканнинг выстраивал дополнительную проекцию, разделяя область предстательной железы на 9 сегментов. Диаметр области уретры составлял 1 см, и соответствовал сегментам A2, B2, C2. (Рис. 5)

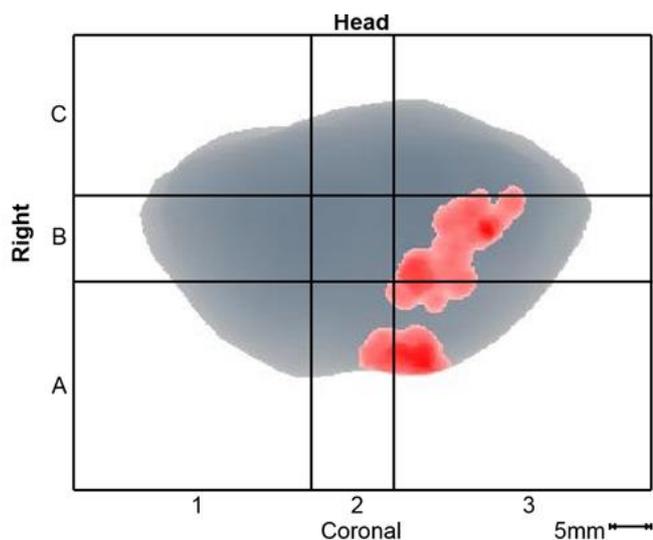


Рис. 5. Координатная сетка, нанесенная на УЗ-изображение предстательной железы в поперечной проекции.

При выполнении биопсийных вмешательств, на наш взгляд, целесообразным было уточнение пространственного расположения простатического отдела уретры при построении 3 D модели предстательной железы. Благодаря данной модели мы могли более точно определить расположение патологических очагов относительно хода уретры. (Рис. 6)

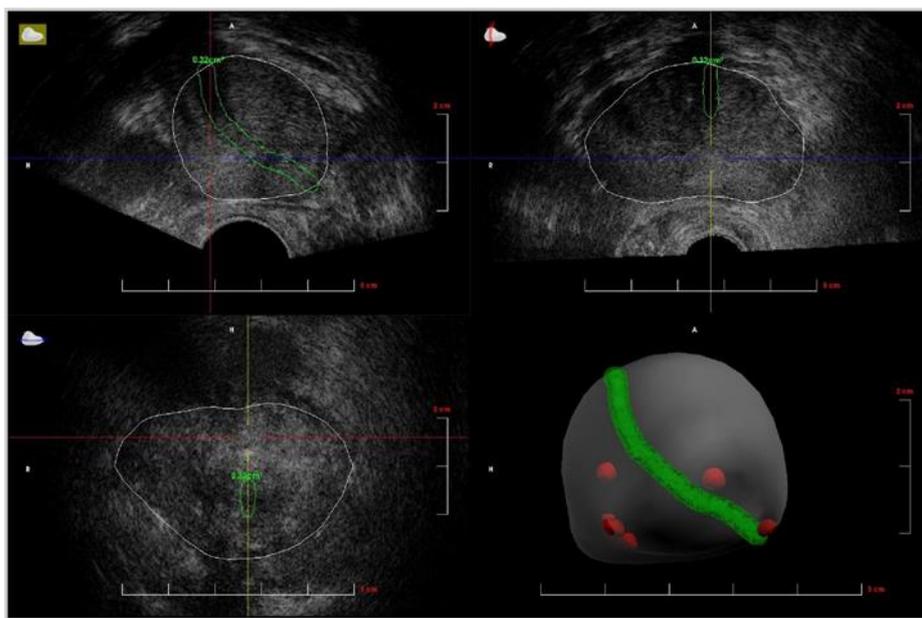


Рис. 6. Пространственное расположение простатического отдела уретры.

При оценке полученных в ходе гистосканирования данных наличие или отсутствие опухолевого процесса устанавливалось нами при появлении измененного сигнала в пределах небольшого дискретного объема, составляющего 0,5 куб.см. Данное значение являлось референсным для нормальной ткани предстательной железы. Объем патологических участков в нашем исследовании варьировал в пределах от 0,23 до 5,2 куб.см, но нами маркировался только тот объем патологических участков, который был равен или превышал значение 0,5 куб.см. В случае выявления участков объемом менее 0,5 куб.см. биопсия проводилась по стандартной мультифокальной методике из 12 точек.

Всем пациентам после проведения ультразвукового исследования, ориентируясь на стандартную схему взятия пункций, была выполнена стандартная мультифокальная биопсия под УЗ-контролем. Показаниями для биопсии предстательной железы были следующие:

- повышение уровня ПСА более 4 нг/мл;
- наличие изменений, подозрительных на рак простаты, выявляемых при пальцевом ректальном исследовании;

- наличие изменений, подозрительных на рак, выявляемых при трансректальном ультразвуковом исследовании.

Биопсия предстательной железы была противопоказана при наличии следующих факторов: выраженных геморроидальных узлов, трещинах заднего прохода, затрудняющих введение ультразвукового датчика в прямую кишку, наличия тяжелых общих сопутствующих заболеваний, обострении инфекционных заболеваний, лихорадке, приеме пациентом антиагрегантов и антикоагулянтов.

Предварительно с пациентом проводили беседу, во время которой объясняли цель процедуры, ее характер, возможные неприятные ощущения, которые пациент может испытывать. После беседы пациент подписывал информированное согласие на проведение манипуляции.

Подготовка к биопсии включала обязательный пероральный прием пациентом накануне вечером антибактериального препарата, либо за 2 часа до процедуры, в дальнейшем 2 раза в день (5 дней), а также две очистительные клизмы: накануне вечером и в день операции. Далее выполнялась биопсия в положении пациента лежа на левом боку, как при обычном ТРУЗИ. Рабочая часть датчика вводилась в анальный канал на глубину до 15 см, что минимизировало риск перфорации прямой кишки. Перед началом биопсии пациенту делали анестезию, которая осуществлялась путем двусторонней парапростатической блокады, либо ректального введения лидокаин-содержащего геля. Забор биопсийного материала проводился врачом-урологом в положении пациента лежа на левом боку с помощью автоматической системы для пункционной биопсии, состоящей из биопсийного пистолета BARD MAGNUM и одноразовых биопсийных игл типа Topcut 18G, оснащенного трансректальным датчиком частотой 7,5МГц (Рис. 7).



Рис. 7. Биопсийный пистолет BARD MAGNUM

Ультразвуковое исследование начинали с получения изображения в поперечной плоскости, что позволяло сразу оценить общее состояние паренхимы предстательной железы. Далее датчик вводился в прямую кишку до уровня семенных пузырьков и дна мочевого пузыря. Перемещая датчик от основания к верхушке железы, получали наиболее полное поперечное сечение простаты. Затем, изменив плоскость сканирования на продольную и вращая датчик вокруг продольной оси получали серию продольных изображений, позволяющих детально визуализировать область верхушки железы.

Ранее было отмечено, что предстательная железа была разделена на 12 условных отделов по 6 в каждой доле. Отделы 1 и 2 – в области основания железы, 3 и 4 отделы в средней части простаты, 5 и 6 отделы – в области верхушки.

Основным принципом мультифокальной биопсии является ее систематичность – вколы производятся в периферическую зону от основания к верхушке железы через равные расстояния. Все образцы биопсии были осмотрены визуально для адекватности забора ткани. Затем они фиксировались в отдельных контейнерах с 10% раствором формалина и отправлялись на исследование. Столбики маркировали в соответствии с долей железы, с локализацией скола в пределах доли.

2.3. Особенности выполнения таргетной биопсии предстательной железы с помощью гистосканирования

После проведения гистосканирования предстательной железы, согласно стандартизированной методологии (описано в главе 2.2), выявленные патологические участки при помощи специальной компьютерной программы маркировались «таргетными» метками. [12] Количество таргетных меток зависело от формы и объема участков. При небольшом размере участка ставили одну метку в центральной части подозрительного участка. (Рис. 8,9)

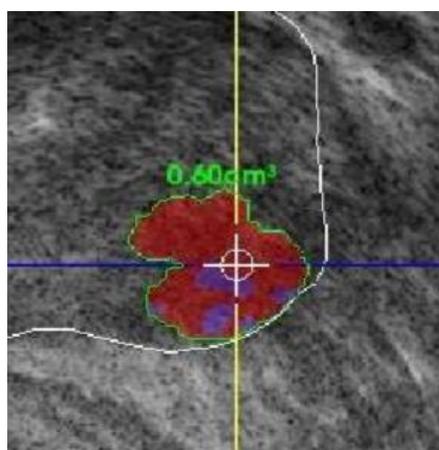


Рис. 8. Таргетная метка подозрительного участка по данным гистосканирования.

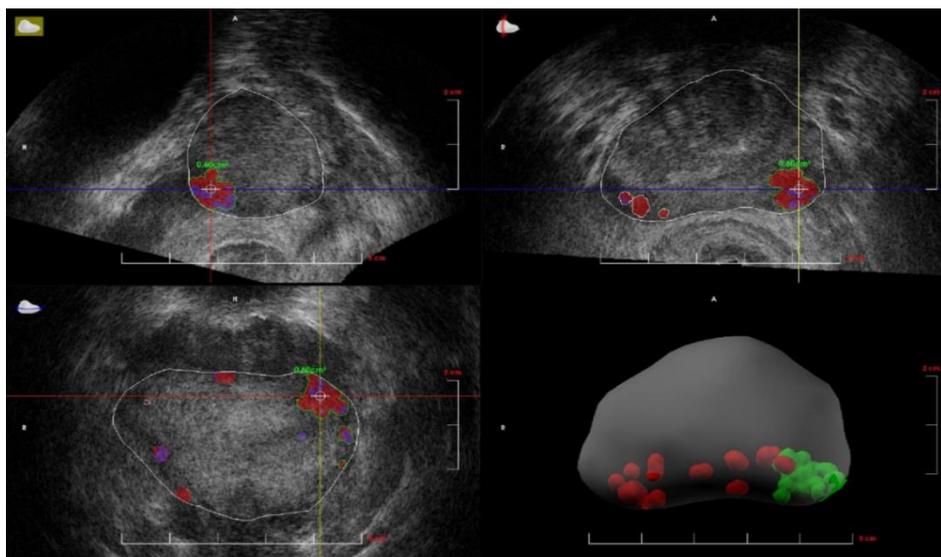


Рис. 9. Установленная таргетная метка в левой доле предстательной железы. Участок патологической интенсивности объемом 0,60 куб.см.

В случае большого объема патологического участка (более 1,0куб.см.) отмечали 2 метки, также наиболее приближенных к центральным отделам очага. (Рис. 10)

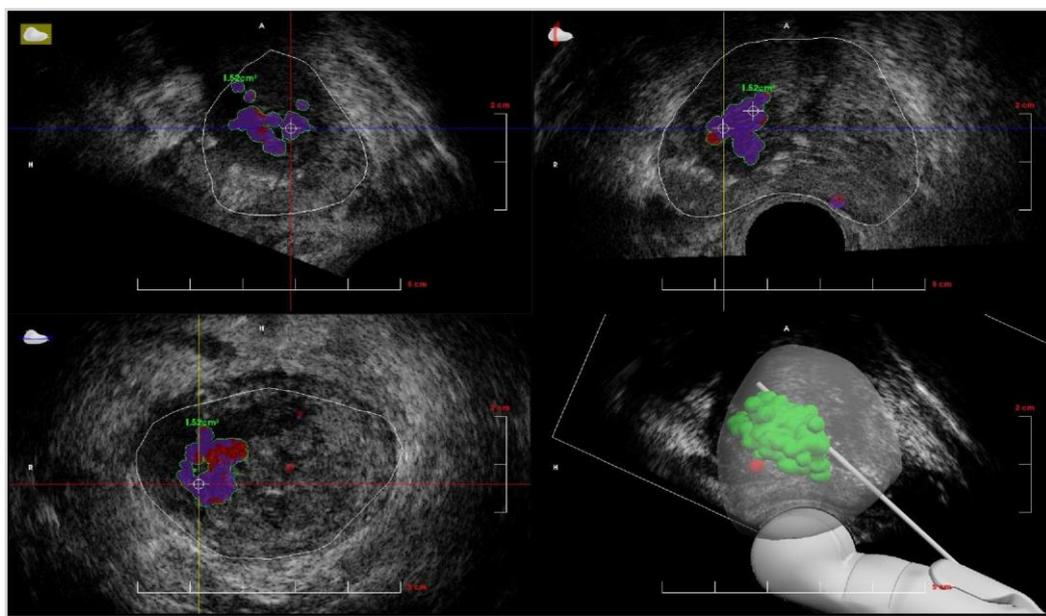


Рис. 10. Таргетные метки, установленные в правой доле предстательной железы. Участок патологической интенсивности объемом 1,52 куб.см.

После установления таргетных меток, на аппарате гистосканнинга мы получали 2 проекции предстательной железы: сагиттальную и фронтальную, на которых ранее отображались патологические участки, и изображение в серой шкале в аналогичных проекциях простаты на мониторе ультразвукового аппарата ВК в режиме реального времени.

Далее, на обоих мониторах сопоставляли контуры предстательной железы как в сагиттальной, так и во фронтальной проекциях. С помощью специальных индикаторов положения сканирующей поверхности датчика относительно зоны интереса выбирали оптимальную плоскость сечения. На экране УЗ-аппарата ВК появлялась направляющая линия, которая показывала ход биопсийной иглы. (Рис. 11) Соблюдая все необходимые параметры и точно сопоставляя изображения, получали пунктирную линию на обоих мониторах, которая

проходила через установленную таргетную метку по 2 плоскостям сканирования.

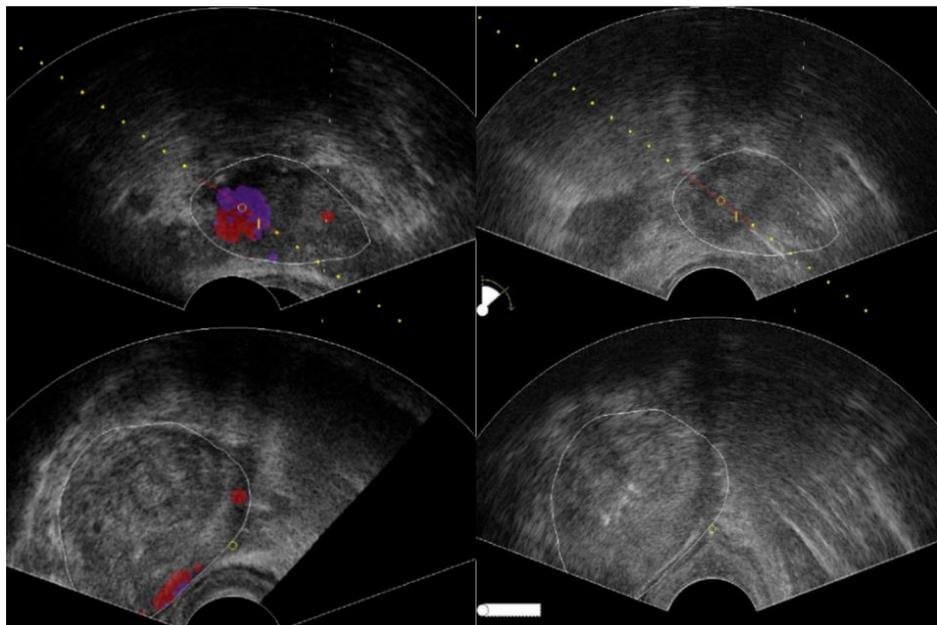


Рис. 11. Направляющая линия на сагиттальной и фронтальной проекции на аппарате гистосканнинга

Таким образом, проекция таргетной метки четко проходила в середине режущей поверхности иглы. Убедившись в совпадении двух изображений, с помощью специального программного обеспечения «True Targeting» проводилась прицельная биопсия в режиме реального времени. Наряду с этим было возможно проведение отложенной биопсии под навигацией гистосканнинга. Во время проведения биопсии в пост процессинге самым главным являлось корректное сопоставление изображений на аппарате гистосканнинга и на УЗ-аппарате ВК.

Биопсию начинали с прицельных вколов в зоне участков сигнала патологической интенсивности, полученных при гистосканировании, чтобы избежать получение некорректного биопсийного материала. Это было необходимо потому, что в ходе мультифокальной биопсии из-за возможной деформации близлежащих зон в месте вколов возможно появление артефактов, в следствии чего биопсия под УЗ-навигацией гистосканнинга могла быть

затруднена. Ориентировались мы на локализацию подозрительных участков на трехмерной модели предстательной железы. (Рис. 12)

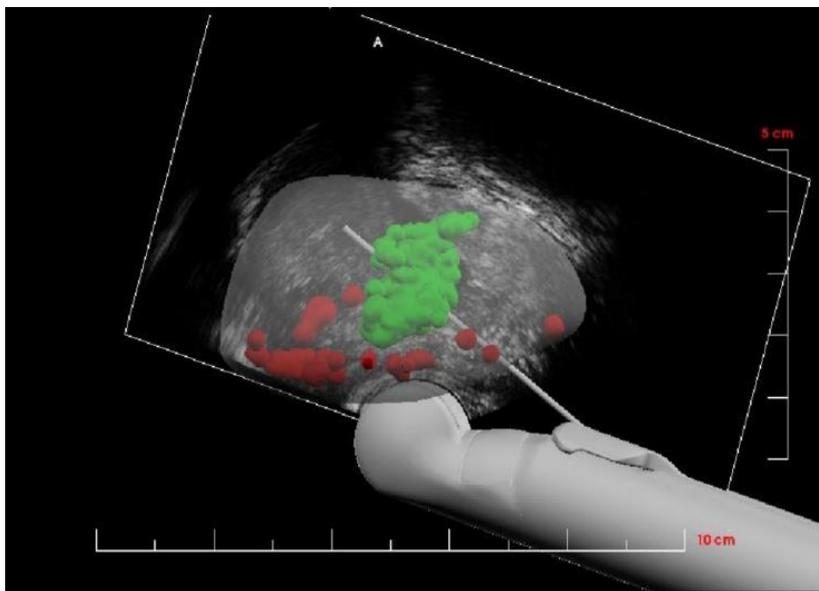


Рис. 12. Трехмерная индикация положения хода биопсийной иглы.

В зависимости от количества и объема выявленных очагов число дополнительных столбиков было от 1 до 3. Далее биопсию выполняли по стандартной мультифокальной методике из 12 точек: из правой доли и левой по 6 столбиков. В итоге, мы получали максимальный забор опухолевых клеток, а риск ложноотрицательного результата сводили к минимуму. Таким образом, число столбиков ткани варьировало от 12 до 15 в зависимости от количества и объема дополнительных маркированных точек. После биопсии, полученные столбики ткани помещали во флаконы с раствором формалина. Флаконы с полученным биопсийным материалом пронумеровывали в соответствии с локализацией произведенных пункций. Выполнение биопсии в соответствии со схемой расположения мест пункций предстательной железы давало возможность сопоставления подозрительных участков, полученных при гистосканировании и локализации опухоли по результатам гистологического исследования. (Рис. 13)

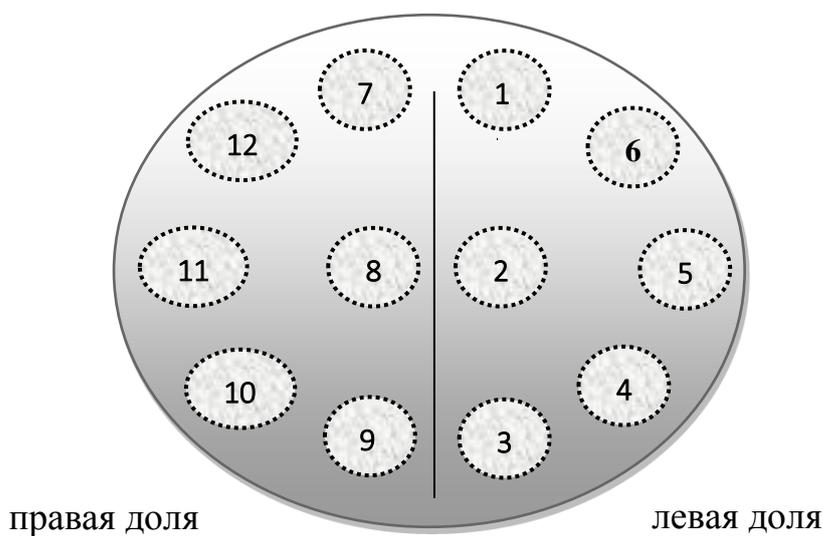


Рис. 13. Схематическое расположение мест пункций ПЖ при биопсии, где: 1 - верхушка, 2 – средняя часть, 3 – средняя латеральная часть, 4 - переходная зона, 5 – основание простаты, 6 – основание простаты латеральнее, 7 – семенной пузырьек. 3,6,9,12- верхушка, 1,4,7,10 – основание

Подозрительные участки маркировались на всех трех проекциях в карте гистосканирования, согласно схематическому изображению. (Рис. 14)

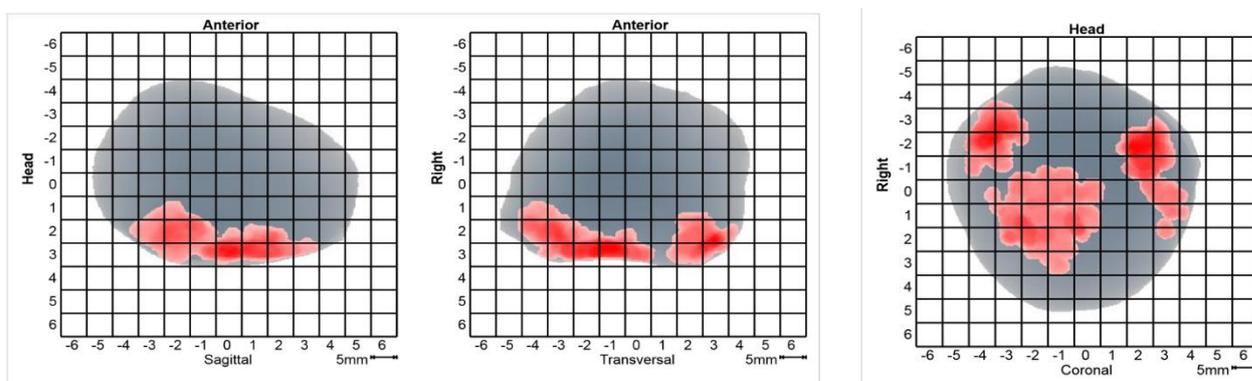


Рис. 14. Координатная сетка с участками патологической интенсивности

В результате биопсии были получены столбики ткани простаты длиной 15-20мм и толщиной 1-2 мм.

2.4 Статистическая обработка материала

При статистической обработке результатов исследования использовались следующие показатели: среднее значение показателя (М) и среднеквадратическое отклонение (сигма).

Для сравнительного анализа диагностической эффективности стандартной мультифокальной трансректальной биопсии предстательной железы и дополнительной таргетной биопсии под УЗ-навигацией гистосканнинга отдельно для каждого из методов рассчитывались показатели информативности.

Определялись:

1. чувствительность метода – отражает способность выявлять определенную нозологию, подтвержденную заключительным диагнозом (морфологически, несколькими диагностическими методами, клиническими наблюдениями) – по формуле:

$$Ч = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%,$$

где: Ч – чувствительность,

ИП – истинно положительный результат,

ЛО – ложноотрицательный результат;

2. специфичность метода – способность выявлять пациентов, не имеющих признаков изучаемой нозологической формы заболевания среди тех, у кого он применялся – по формуле:

$$С = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%,$$

где: С – специфичность,

ИО – истинно отрицательный результат,

ЛП – ложноположительный результат;

3. точность метода - это доля правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов – по формуле:

$$T = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}} \times 100\%,$$

Где: T – точность.

4. Положительный предсказательный тест – это пропорция истинно положительных результатов среди всех положительных значений теста – по формуле:

$$\text{ППТ} = \frac{\text{ИП}}{\text{ЛО} + \text{ИО}} \times 100\%$$

Где: ППТ – положительный предсказательный тест.

5. Отрицательный предсказательный тест – это пропорция истинно отрицательных результатов теста среди всех отрицательных значений – по формуле:

$$\text{ОПТ} = \frac{\text{ИО}}{\text{ЛО} + \text{ИО}} \times 100\%$$

Где: ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

Истинно положительным результат считался в тех случаях, когда диагноз РПЖ, установленный по данным комплексного УЗИ в В-режиме и УЗ-ангиографии с применением гистосканирования (раздельно каждым из двух сравниваемых методов), подтверждался гистологически.

Истинно отрицательным результат считался в тех случаях, когда один из сравниваемых методов позволял опровергнуть у пациента предположительный диагноз РПЖ, что подтверждалось морфологически.

Ложноположительным результатом исследования считался такой результат, когда поставленный по данным одного из сравниваемых методов

диагноз РПЖ в дальнейшем отвергался на основании гистологической верификации.

Ложноотрицательным результатом исследования считался такой результат, когда с помощью каждого сравниваемого метода в отдельности диагноз РПЖ установить не удавалось, однако при дальней морфологической верификации рак был установлен.

Статистическую обработку данных проводили по стандартным методам вариационной статистики при помощи программы Excel 2010. Достоверность количественных различий между изучаемыми методами определялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Достоверным считалось общепринятое в медицинских исследованиях значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СТАНДАРТНОЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ БИОПСИИ И ТАРГЕТНОЙ БИОПСИИ ПОД УЗ-НАВИГАЦИЕЙ ГИСТОСКАНИНГА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. Оценка результатов стандартной мультифокальной биопсии без учета данных гистосканирования

Глава посвящена проспективной оценке информативности стандартной мультифокальной биопсии под ультразвуковым контролем из 12 точек. Напомним, что биопсии подверглись 135 (100%) пациентов. В нашем исследовании все подозрительные на РПЖ гипоэхогенные участки располагались в периферической части предстательной железы и полностью попадали в стандартные точки взятия пункции. Гипер- и изоэхогенные участки не были выявлены ни у одного из пациентов. Каждая доля предстательной железы условно была нами разделена на шесть отделов: 2 отдела в основании железы (латеральный и медиальный), 2 отдела в средней части и 2 в области верхушки железы. В соответствии с этим делением, при мультифокальной биопсии проводили по одной пункции из каждого отдела.

В результате проведения трансректального ультразвукового исследования у 67 (49,4%) из 135 пациентов с подозрением на РПЖ было выявлено 88 гипоэхогенных участков в периферической зоне. При исследовании в режиме УЗ-ангиографии в 21 из 88 участков сниженной эхогенности определялась гипертаскуляризация, в 67 случаях в проекции выявленных участков лоцировались единичные сосуды, либо они вообще отсутствовали. В 76,1% случаях (51 из 67 пациентов) гипоэхогенные участки локализовались в одной из долей, в 28,3% случаях (19 из 67 пациентов) участки локализовались в обеих долях. В центральной части гипоэхогенные участки не определялись. Далее рассмотрим распределение по группам.

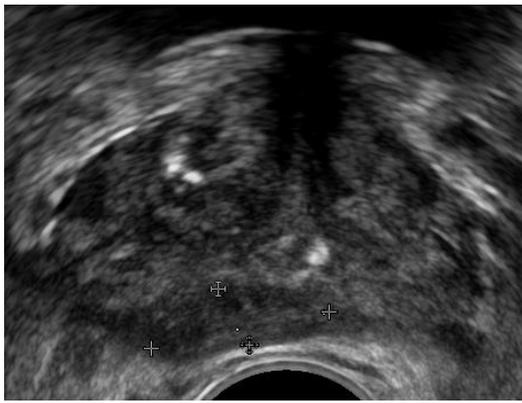
По результатам исследования в В-режиме у пациентов первой группы очаговые изменения определялись в 44,9% (у 40 пациентов из 89). Всего был

выявлен 51 участок сниженной эхогенности. Расположение участков в проекции медиальной бороздки определялось в 37,3% (19 участков из 51) случаев, локализация участка в проекции основания железы в 45,1% (23 участка из 51) и в проекции верхушки железы в 17,6% (9 участков из 51) случаев. У пациентов второй группы очаговые изменения определялись в 58,7% (у 27 пациентов из 46). Всего было выявлено 37 участков сниженной эхогенности. В 35,1% (13 участков из 37) случаев расположение участков было в проекции медиальной бороздки, в 48,7% (18 участков из 37) участки локализовались в проекции основания железы и в 16,2% (6 участков из 37) в проекции верхушки железы (табл. 2).

Таблица 2. Локализация гипоэхогенных участков в предстательной железе по данным исследования в В-режиме.

Локализация гипоэхогенных участков	1 группа		2 группа		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Верхушка ПЖ	9	17,6	6	16,2	15	17,0
Медиальная бороздка ПЖ	23	45,1	18	48,7	41	46,6
Основание ПЖ	19	37,3	13	35,1	32	36,4
Всего	51	100	37	100	88	100

Как видно из таблицы 2, в 41 (46,6%) случае локализация патологического очага располагалась в основном в средней части предстательной железы, в 32 (36,4%) случаях в проекции основания железы и в 15 (17,0%) наблюдениях гипоэхогенные участки локализовались в проекции в верхушки предстательной железы.

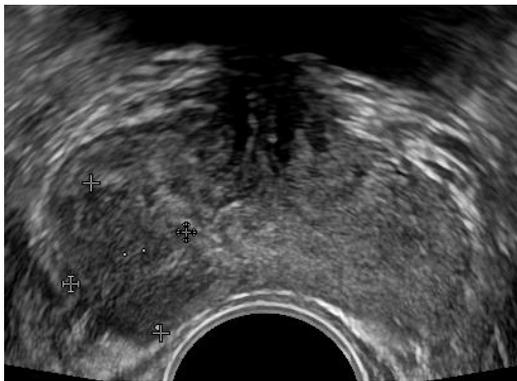


А

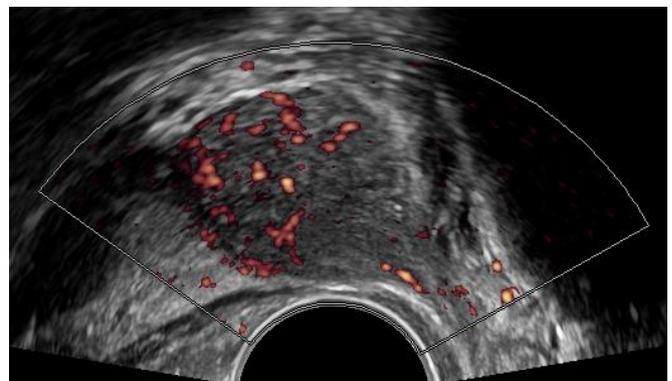


Б

Рис. 15. Расположение гипоэхогенного участка в проекции медиальной бороздки с переходом на правую долю железы в В-режиме (А) и в режиме УЗ-ангиографии (Б)

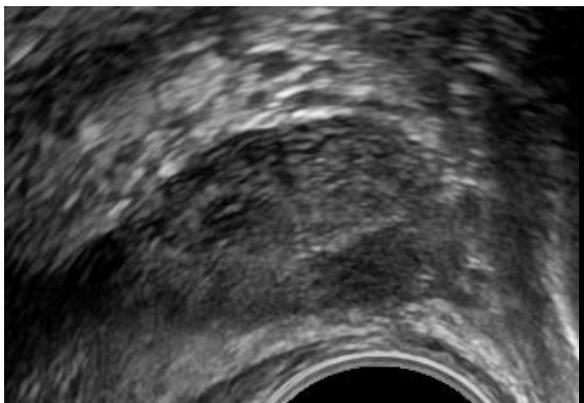


А

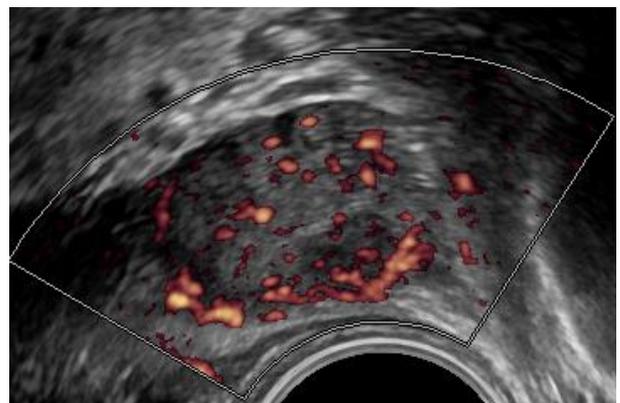


Б

Рис. 16. Расположение гипоэхогенного участка в правой доле в проекции основания железы в В-режиме (А) и в режиме УЗ-ангиографии (Б)



А



Б

Рис. 17. Расположение гипоэхогенного участка в проекции вершины железы в В-режиме (А) и в режиме УЗ-ангиографии (Б).

На основании патоморфологического заключения, полученного после выполнения стандартной мультифокальной биопсии 135 пациентам, были получены следующие результаты. Аденокарцинома предстательной железы выявлена у 60 пациентов, что составило 67,4%. Всего при биопсии было получено 1620 столбиков ткани простаты. В 383 (23,6%) из них были обнаружены злокачественные клетки. В большинстве столбиков ткани (56,3%) определена доброкачественная аденоматозная ткань (в 912 столбиках из 1620). ПИН высокой степени была выявлена в 34 (2,1%) столбиках, а ПИН 1-2 степени в 58 (3,6%) столбиках. Явления простатита определялись в 132 (8,1%) столбиках, а клетки нормальной ткани предстательной железы были получены в 101 (6,2%) столбике.

Распределение пациентов по группам выглядело следующим образом: в первой группе было взято 1068 столбиков ткани простаты, из них аденокарцинома была обнаружена в 224 (21,0%) столбиках, аденоматозная ткань определялась в 637 (59,6%) столбиках. ПИН высокой степени была выявлена в 13 (1,2%) столбиках, а ПИН 1-2 степени в 42 (3,9%) столбиках. Явления простатита определялись в 83 (7,8%) столбиках, а клетки неизменной ткани простаты были получены в 69 (6,5%) столбиках. Во второй группе было взято 552 столбика ткани простаты, наличие клеток аденокарциномы было гистологически подтверждено в 159 (28,8%) столбиках, аденоматозная ткань определялась в 275 (49,8%) столбиках. ПИН высокой степени была выявлена в 21 (3,8%) столбиках, ПИН 1-2 степени в 16 (2,9%) столбиках. Явления простатита определялись в 49 (8,9%) столбиках, клетки нормальной ткани предстательной железы были получены в 32 (5,8%) столбиках. Полученные данные отражены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты стандартной мультифокальной биопсии предстательной железы по данным анализа отдельных столбиков.

Заключение	1 группа		2 группа		Всего	
	Кол-во столбиков, абс	%	Кол-во столбиков, абс	%	Кол-во столбиков, абс	%
РПЖ	224	21,0	159	28,8	383	23,6
ПИН высокой степени	13	1,2	21	3,8	34	2,1
ПИН 1-2 степени	42	3,9	16	2,9	58	3,6
ДГПЖ	637	59,6	275	49,8	912	56,3
Простатит	83	7,8	49	8,9	132	8,1
Нормальная ткань	69	6,5	32	5,8	101	6,2
Всего	1068	100	552	100	1620	100

Сопоставив результаты патоморфологических заключений и данные, полученные при исследовании в В-режиме и УЗ-ангиографии, у пациентов первой группы (с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл) были получены следующие результаты: у 22 (24,7%) пациентов были получены истинно положительные заключения, ложноположительные – у 18 (20,2%), истинно отрицательные – у 36 (40,4%), ложноотрицательные – у 13 (14,6%). В результате исследования в В-режиме и УЗ-ангиографии у пациентов второй группы истинно положительные заключения были получены у 19 (41,3%) обследуемых, ложноположительные у 8 (17,4%), истинно отрицательные у 13 (28,3%) и ложноотрицательные у 6 (13,0%).

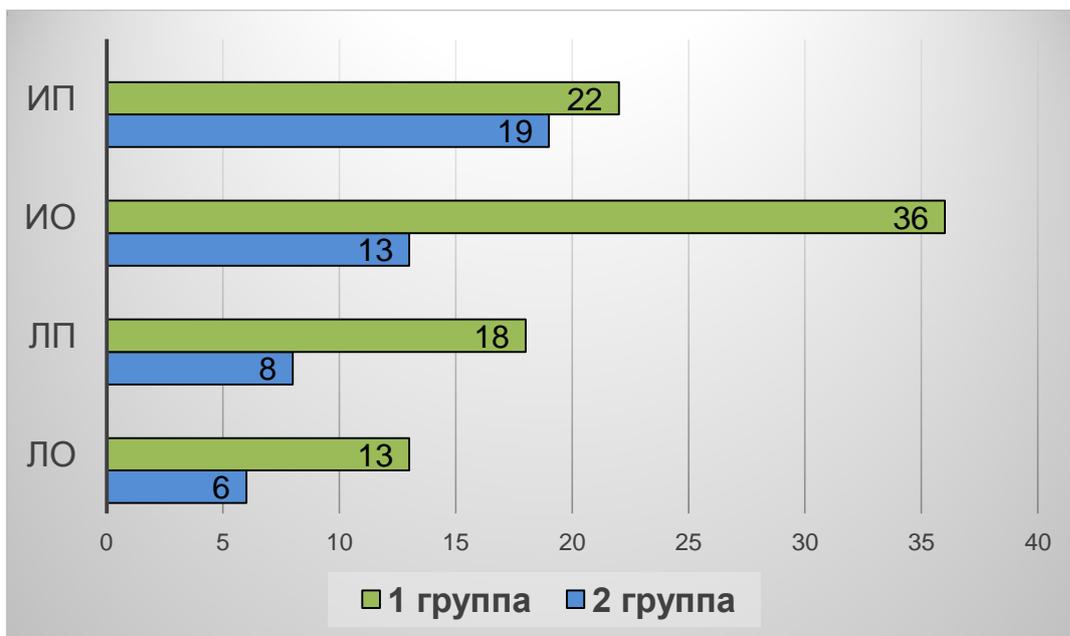


Диаграмма 2. Соотношение диагностических результатов, полученных по 1 данным исследования в В-режиме у 2-х групп.

Примечание: ИП – истинно положительный результат; ИО – истинно отрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

По результатам постбиопсийного гистологического исследования, у пациентов первой группы наличие клеток аденокарциномы подтвердилось в 22 из 51 участка сниженной эхогенности, визуализируемых при исследовании в В-режиме; у пациентов второй группы – в 19 из 37 гипоэхогенных участков была выявлена их злокачественная природа. Таким образом, характер данных, полученных при исследовании в В-режиме в первой группе был правильно интерпретирован в 43,1% случаев, во второй группе в 51,3%.

У пациентов первой группы нами были получены следующие статистические показатели: чувствительность методики составила 62,8%, специфичность 66,7%, точность 65,2%, положительный прогностический тест 55,0%, отрицательный прогностический тест 73,4%. Результаты информативности во второй группе распределились следующим образом: чувствительность составила 76,0%, специфичность 61,9%, точность 69,5%, положительный прогностический тест 70,4%, отрицательный прогностический

тест 68,4%. Сравнительная информативность В-режима и УЗ-ангиографии у 2-х групп отражена в таблице 4.

Таблица 4. Показатели информативности В-режима и УЗ-ангиографии 2-х групп с различным уровнем ПСА.

Группы Показатели	1 группа (ПСА 4-10 нгмл)	2 группа (ПСА более 10нг/мл)
Чувствительность	62,8%	76,0%
Специфичность	66,7%	61,9%
Точность	65,2%	69,5%
ППТ	55,0%	70,4%
ОПТ	73,4%	68,4%

Примечание: ППТ – положительный прогностический тест;
ОПТ - отрицательный прогностический тест.

Основываясь на данных В-режима и УЗ-ангиографии, анализ диагностической информативности стандартной мультифокальной биопсии, показал достаточно низкую информативность. Аденокарцинома предстательной железы при стандартной биопсии была выявлена у 60 пациентов, что составило 44,4% от их общего числа. Истинно положительные заключения среди всех обследуемых были получены в 41 случае, у 22 (24,7%) из них - у пациентов первой группы с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл, и 19 (41,3%) у больных второй группы с уровнем ПСА более 10 нг/мл. Ложноотрицательные заключения были получены в 19 случаях, из них 13 (14,6%) было выявлено у пациентов первой группы, и 6 (13,0%) у второй. Согласно проведенному статистическому анализу по группам, чувствительность стандартной мультифокальной биопсии, основываясь на

данных В-режима и УЗ-ангиографии во второй группе больных (с уровнем ПСА более 10нг/) была выше при сравнении с аналогичными показателями первой группы ($p=0,12$). Различия по точности ($p=0,62$), специфичности ($p=0,58$) и значению отрицательного прогностического теста ($p=0,54$) существенно не различались, значение положительного предсказательного теста у обследуемых второй группы было выше данного показателя у пациентов первой группы ($p=0,08$). Для улучшения выявляемости рака предстательной железы при стандартной мультифокальной биопсии было решено провести анализ диагностической информативности таргетной биопсии под УЗ-навигацией гистосканинга, который более подробно будет изложен в следующем разделе главы.

3.2. Оценка результатов таргетной биопсии по данным гистосканирования

Исходя из поставленных задач исследования, был проведен анализ диагностической информативности таргетной биопсии простаты под навигацией гистосканинга. При выявлении патологических участков по данным гистосканирования, превышающих референсное значение 0,5куб.см., всем пациентам выполнялась дополнительная их прицельная биопсия под УЗ-навигацией гистосканинга. Остановимся на результатах прицельной биопсии выявленных при гистосканировании очагов.

В настоящем исследовании у 87 (64,4%) из 135 пациентов при гистосканировании были выявлены патологические участки, объем которых превышал референсное значение 0,5куб.см. Всего был выявлен 121 участок сигнала патологической интенсивности.

В первой группе (с уровнем ПСА от 4 до 10нг/мл) у 55 (61,8%) из 89 пациентов определялось 74 участка сигнала патологической интенсивности, которые локализовались преимущественно в периферической части предстательной железы. У 21 (28,4%) обследуемого сигналы определялись в

проекции основания железы, у 30 (40,5%) в проекции медиальной бороздки, расположение участков в проекции верхушки железы наблюдалось у 14 (18,9%) пациентов. У 9 (12,2%) обследуемых участки были расположены в центральной части железы (Диаграмма 3). Минимальный объем выявленного участка сигнала патологической интенсивности составил 0,5куб.см., максимальный 2,20куб.см., средний объем участков составил $0,95 \pm 0,36(0,81)$ куб.см.

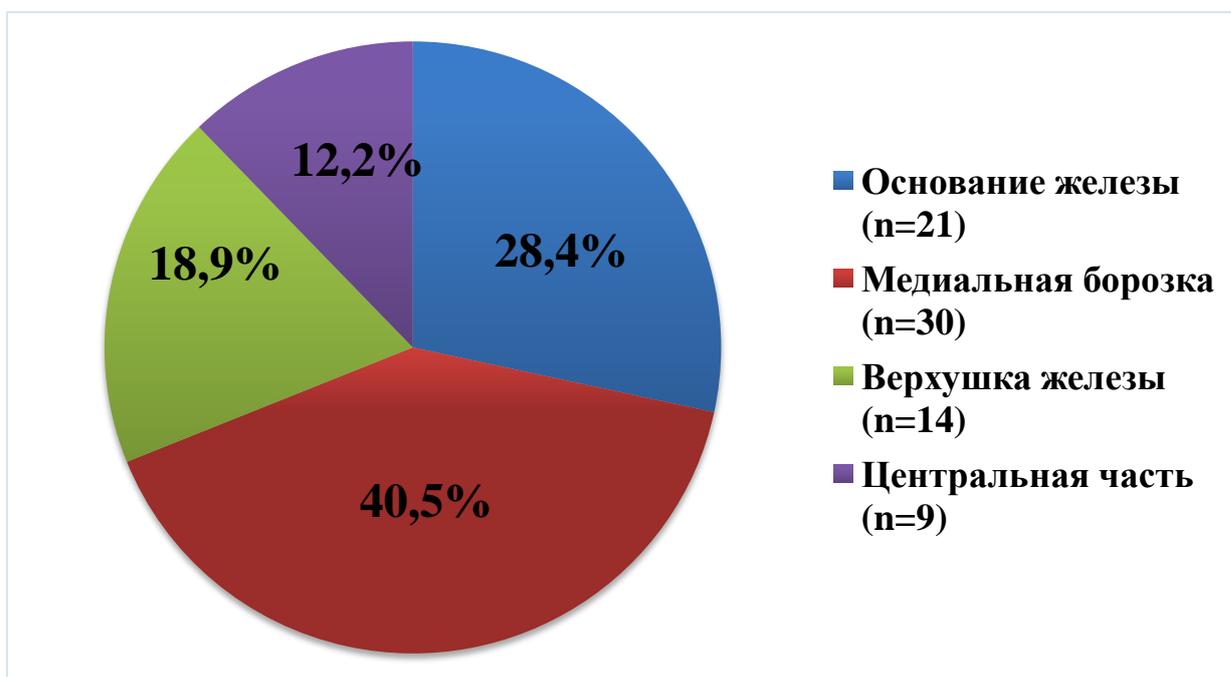


Диаграмма 3. Расположение патологических участков по данным гистосканирования в первой группе пациентов (n=74)

Во второй группе (с уровнем ПСА более 10 нг/мл) у 32 (69,6%) из 46 пациентов определялось 47 участков сигнала патологической интенсивности, которые также локализовались преимущественно в периферической части предстательной железы. У 14 (29,8%) обследуемых сигналы определялись в проекции основания железы, у 17 (36,2%) в проекции медиальной бороздки, расположение участков в проекции верхушки железы наблюдалось у 10 (21,3%) пациентов. У 6 (12,8%) обследуемых участки были расположены в центральной части железы (Диаграмма 4). Минимальный объем выявленного

участка сигнала патологической интенсивности составил 0,57куб.см., максимальный - 3,75куб.см., средний объем участков составил $1,49 \pm 0,75(1,16)$ куб.см.

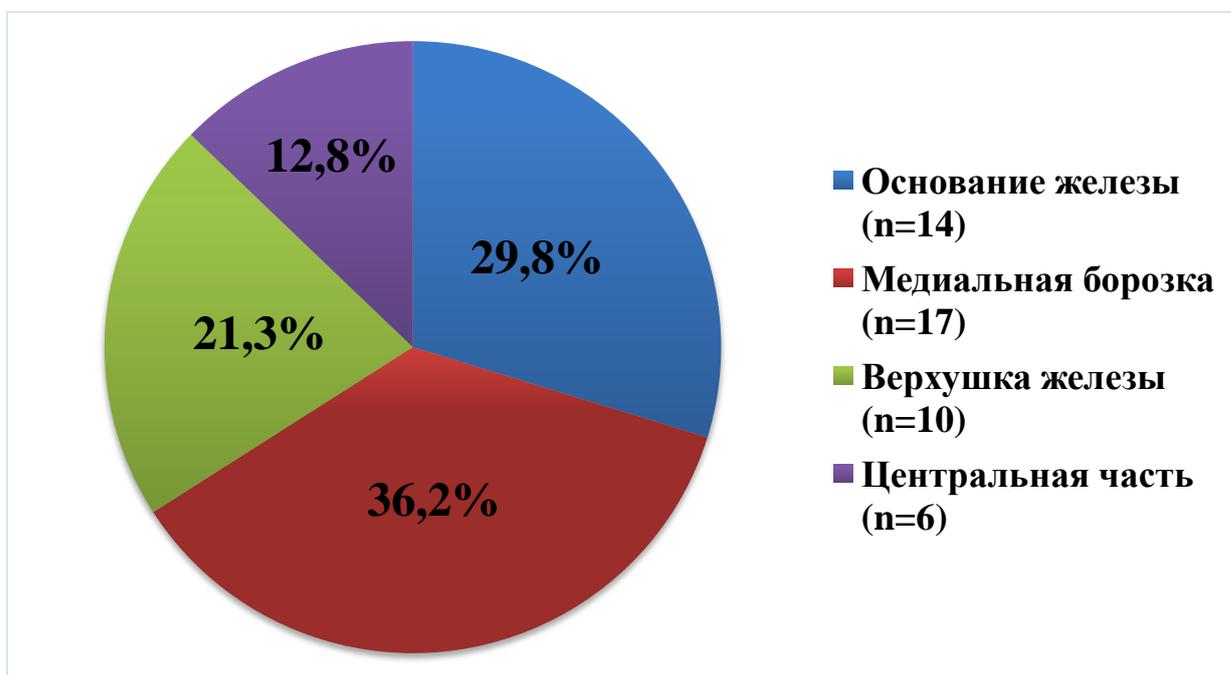


Диаграмма 4. Расположение патологических участков по данным гистосканирования во второй группе пациентов (n=47).

Всем пациентам, у которых по данным гистосканирования были получены участки сигнала патологической интенсивности, превышающие референсное значение для нормальной ткани предстательной железы 0,5куб.см., была выполнена дополнительная таргетная биопсия под УЗ-навигацией гистосканинга. Биопсия выполнялась согласно данным, полученным при гистосканировании. Число дополнительных столбиков для каждого пациента было индивидуально и варьировало от 1 до 2 в зависимости от объема и количества подозрительных участков по данным гистосканирования.

В результате проведения мультифокальной биопсии в сочетании с таргетной у пациентов обеих групп было получено 1805 столбиков ткани предстательной железы, из которых 1620 были столбиками ткани из

стандартных точек (результаты представлены в подглаве 3.1.), а 185 - это дополнительные столбики ткани простаты, взятые прицельно из подозрительных участков по данным гистосканирования. Следует отметить, что были участки сигнала патологической интенсивности, которые полностью попадали в места стандартной пункции ткани предстательной железы. Для получения более однородных данных и определения информативности именно таргетной биопсии под контролем гистосканирования, сопоставление с результатами заключительной патоморфологии проводилось только по 185 дополнительным столбикам.

Ранее мы упоминали, что у 55 (61,8%) из 89 пациентов первой группы с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл при гистосканировании было выявлено 74 участка сигнала патологической интенсивности. У 34 (61,8%) обследуемых участки располагались в одной из долей ПЖ, у 21 (38,2%) - в обеих долях железы. У 9 (12,2%) пациентов участки определялись в центральной части предстательной железы. Участки, которые входили в стандартные места пункции в обсчет не были включены, так как нас интересовали только данные, полученные при таргетной биопсии. Всего прицельными вколами было получено 108 дополнительных столбиков ткани простаты. На основании морфологического заключения у 40 (72,7%) пациентов была выявлена аденокарцинома предстательной железы, что составило 67 столбиков из 108. В 6 (5,5%) столбиках была выявлена ПИН высокой степени, в 23 (21,3%) столбиках ПИН 1-2 степени и в 12 (11,1%) столбиках была выявлена железисто-стромальная гиперплазия. Отметим, что у 5 (9,1%) пациентов опухолевые клетки были получены из центральной части предстательной железы.

Во второй группе у 32 (69,6%) из 46 пациентов с уровнем ПСА более 10 нг/мл при гистосканировании было выявлено 47 участков сигнала патологической интенсивности. У 11 (34,4%) обследуемых патологические участки определялись в одной из долей ПЖ, у 21 (65,6%) - участки

определялись в обеих долях ПЖ. В центральной части участки сигнала патологической интенсивности были обнаружены у 6 (18,7%) пациентов. Всего прицельными вколами было получено 77 дополнительных столбиков ткани предстательной железы. На основании морфологического заключения у 26 (81,2%) пациентов была выявлена аденокарцинома простаты, что составило 48 столбиков из 77. В 15 (19,5%) столбиках была выявлена ПИН высокой степени, в 8 (10,4%) - ПИН 1-2 степени и в 6 (7,8%) - железисто-стромальная гиперплазия. Следует отметить, что у 4 (12,5%) пациентов опухолевые клетки были получены из центральной части предстательной железы.

Таблица 5. Результаты таргетной биопсии ПЖ по данным анализа отдельных столбиков.

Заключение	1 группа (ПСА от 4 до 10 нг/мл)		2 группа (ПСА более 10нг/мл)	
	Абс. число Столбиков	%	Абс. число Столбиков	%
РПЖ	67	62,0	48	62,3
ПИН высокой степени	6	5,6	15	19,5
ПИН 1-2 степени	23	21,3	8	10,4
Железисто-стромальная гиперплазия	12	11,1	6	7,8
Всего	108	100	77	100

Патоморфологическое исследование полученных фрагментов биоматериала выявило наличие клеток рака предстательной железы в 115 (62,2%) из 185 столбиков, то есть 66 (48,9%) пациентов из 135. Клетки ПИН высокой степени были обнаружены в 21 (11,3%) столбике, ПИН 1-2 степени в 31 (16,7%) столбике. В 18 (9,7%) столбиках была выявлена железисто-стромальная гиперплазия (табл. 5).

По результатам морфологического исследования во всех случаях опухоль имела строение аденокарциномы разной степени дифференцировки. Оказалось, что чаще всего встречались высоко- и умеренно-дифференцированные аденокарциномы, что составило 31,8% (в 21 случаях) и 53,0% (в 35 случаях) соответственно, низкодифференцированная аденокарцинома – в 15,1% (в 10 случаях).

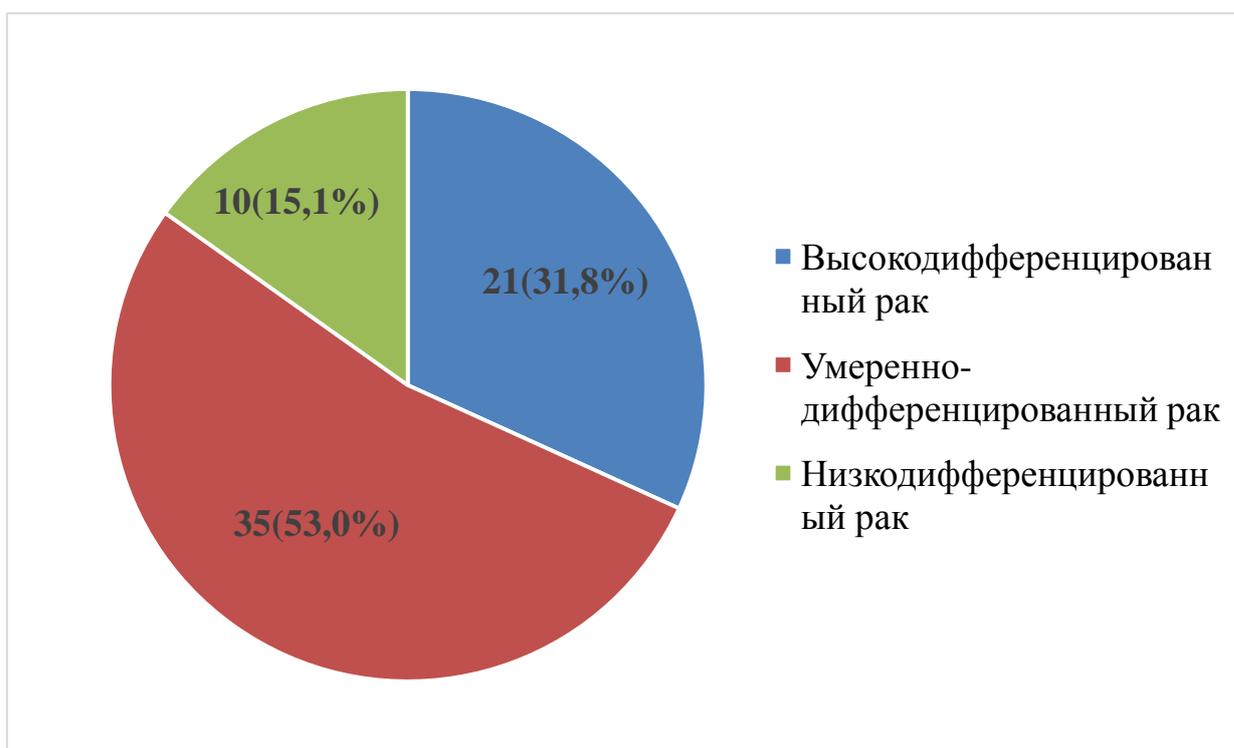
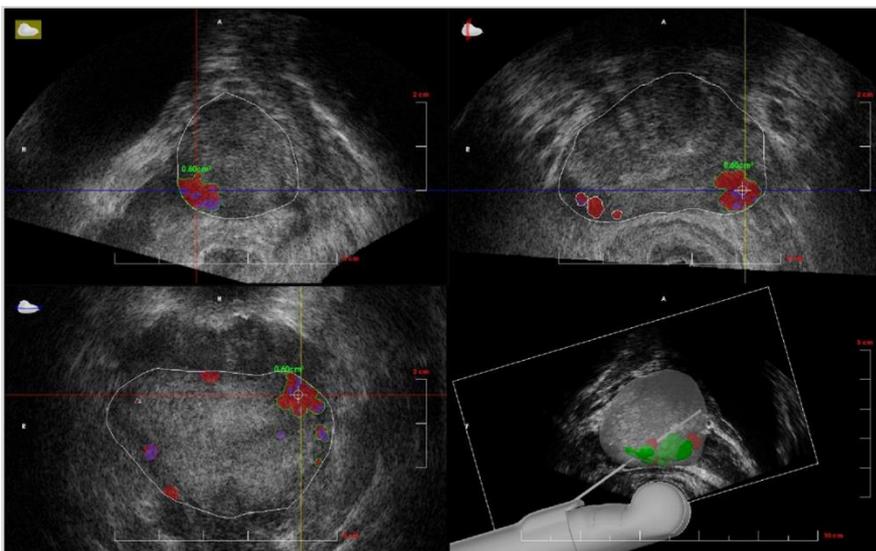


Диаграмма 6. Распределение РПЖ в зависимости от гистологического строения опухоли.

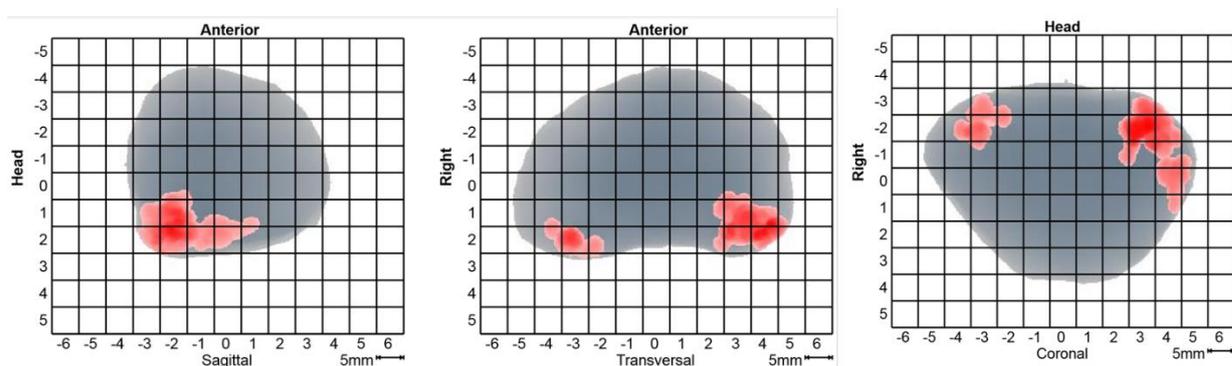
Приведем клинический пример истинно положительного заключения в случае однофокусного поражения предстательной железы.

Пациент А., 63 г. Уровень общего ПСА у данного пациента составлял 5,9 нг/мл. При гистосканировании, в левой доле в проекции основания железы, определялся участок патологической интенсивности объемом 0,60см³. Биопсия была выполнена из 13 точек: 6 из правой доли, 6 из левой доли по стандартной схеме; один столбик ткани был взят дополнительно из патологического очага, выявленного при гистосканировании (рис. 19).

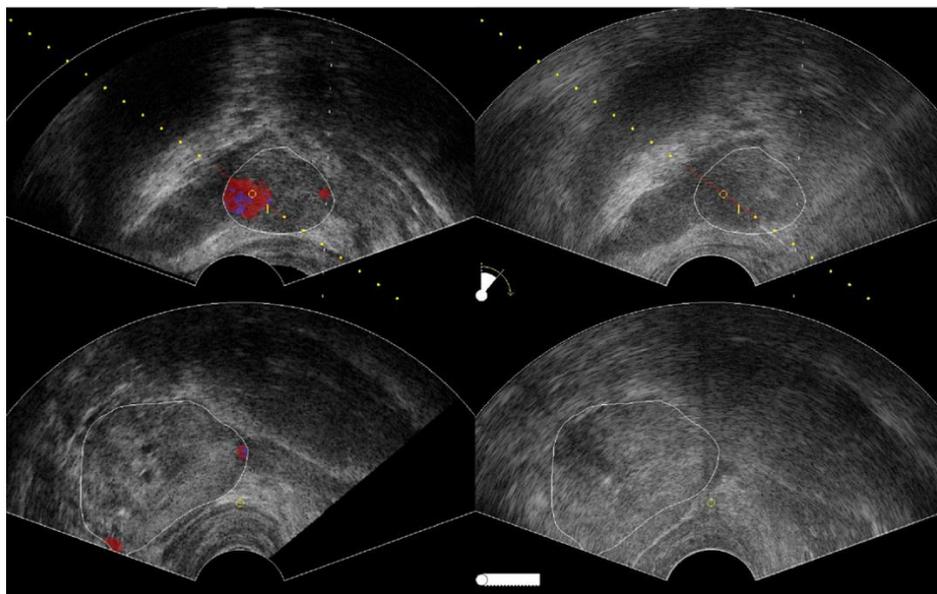
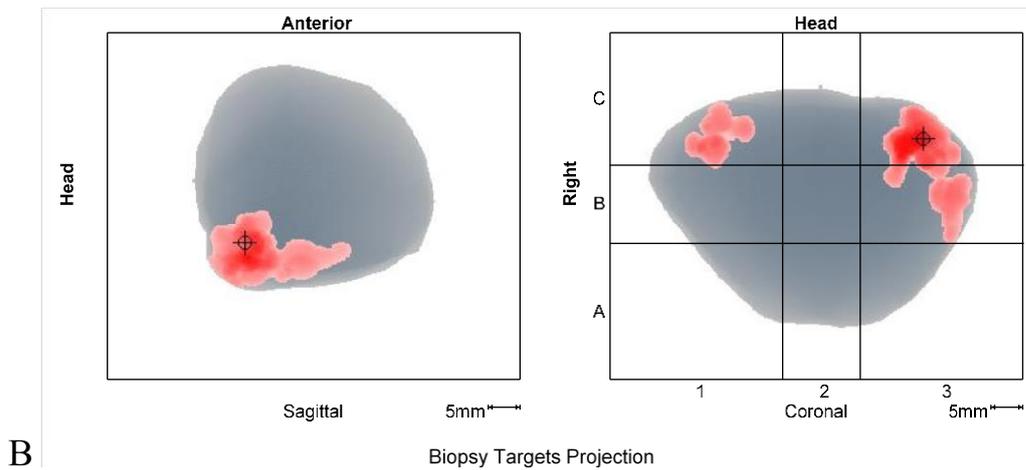
Гистологическое заключение подтвердило наличие клеток аденокарциномы в патологическом участке, определяемом при гистосканировании: до 80% столбика ткани, взятого дополнительно, занимало разрастание аденокарциномы ацинарного и мелкоацинарного строения с суммой баллов по Глиссону 3+3.



А



Б



Г

Рис. 19. Пример выполнения таргетной биопсии из патологического участка под навигацией гистосканнинга.

А - отображение патологического участка в 3-проекциях и на 3D модели с компьютерным моделированием положения патологического участка по отношению к направляющей игле и сканирующей поверхности трансректального датчика

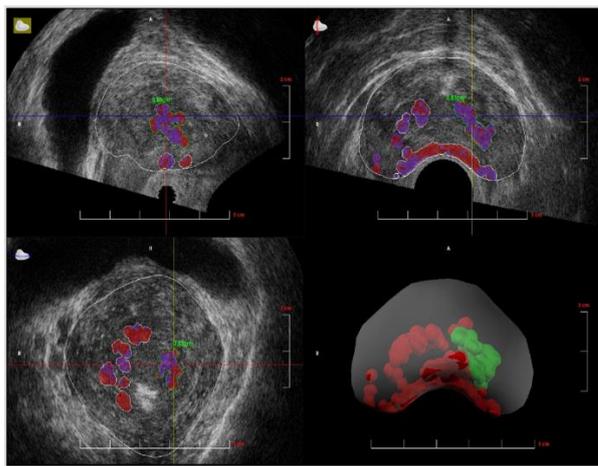
Б - отображение патологического участка на координатной сетке

В - таргетная метка в проекции патологического участка

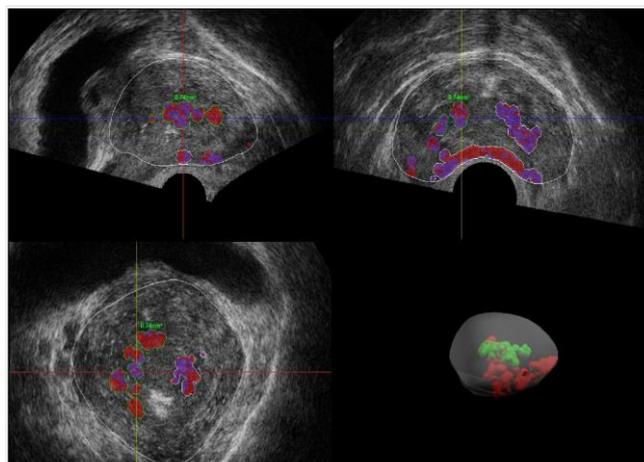
Г - таргетная биопсия патологического участка в правой доле под навигацией гистосканнинга

Приведем клинический пример истинно положительного заключения в случае мультифокального поражения предстательной железы.

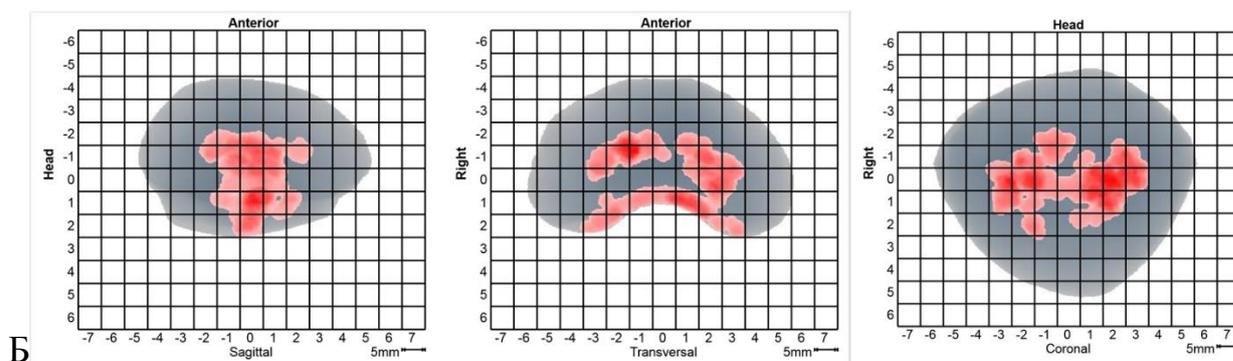
Пациент 3., 70 лет. Уровень общего ПСА составил 16,4нг/мл, соотношение 11,03%. При гистосканировании выявлено 2 патологических участка, расположенных в обеих долях, объемом 0,83 и 0.74 куб.см. Биопсия была выполнена из 12 стандартных точек и из 2 дополнительных таргетных точек (один столбик ткани был взят из очага патологической интенсивности правой доли, второй – из очага левой доли) (рис. 20).



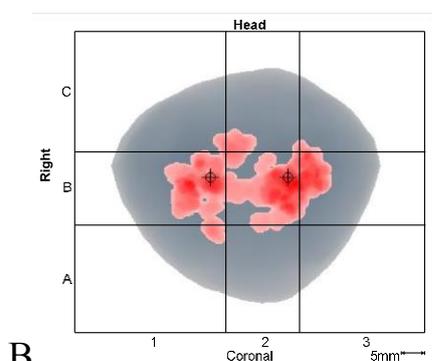
A (1)



A (2)



Б



Б

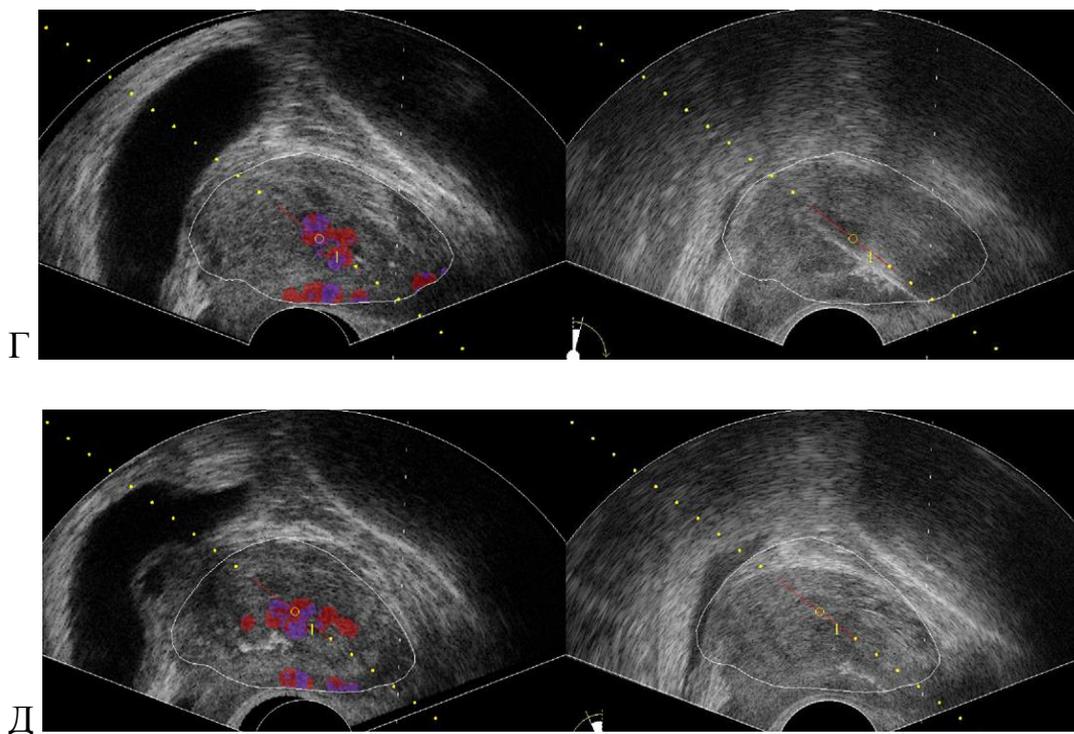


Рис. 20. Пример выполнения таргетной биопсии под компьютерным наведением при наличии патологических участков в обеих долях предстательной железы.
 А - УЗ-изображение патологического участка в 3-проекциях и на 3D модели в правой (1) и в левой (2) долях предстательной железы
 Б - отображение патологического участка на координатной сетке
 В - позиционирование таргетных меток на коронарном срезе
 Г - таргетная биопсия патологического участка в правой и левой долях под навигацией гистосканнинга

Последующее патоморфологическое исследование полностью подтвердило полученные при гистосканировании данные: в дополнительном столбике, взятом прицельно под наведением гистосканирования из левой доли, было выявлено наличие мелкоацинарной светлоклеточной аденокарциномы с суммой баллов по Глиссону 3+4; в дополнительном столбике ткани из правой доли – фокус аденокарциномы с суммой баллов по Глиссону 3+4.

Статистический анализ в сопоставлении с гистологическими заключениями у пациентов первой группы показал следующие результаты: истинно положительные заключения получены у 40 (44,9%) пациентов, истинно отрицательные - у 29 (32,6%), ложноположительные - у 15 (16,8%) и

ложноотрицательные - у 5 (5,6%). У пациентов второй группы были получены следующие результаты: истинно положительные заключения - у 26 (56,5%) пациентов, истинно отрицательные - у 12 (26,1%), ложноположительные – у 6 (13,0%) и ложноотрицательные - у 2 (4,3%).

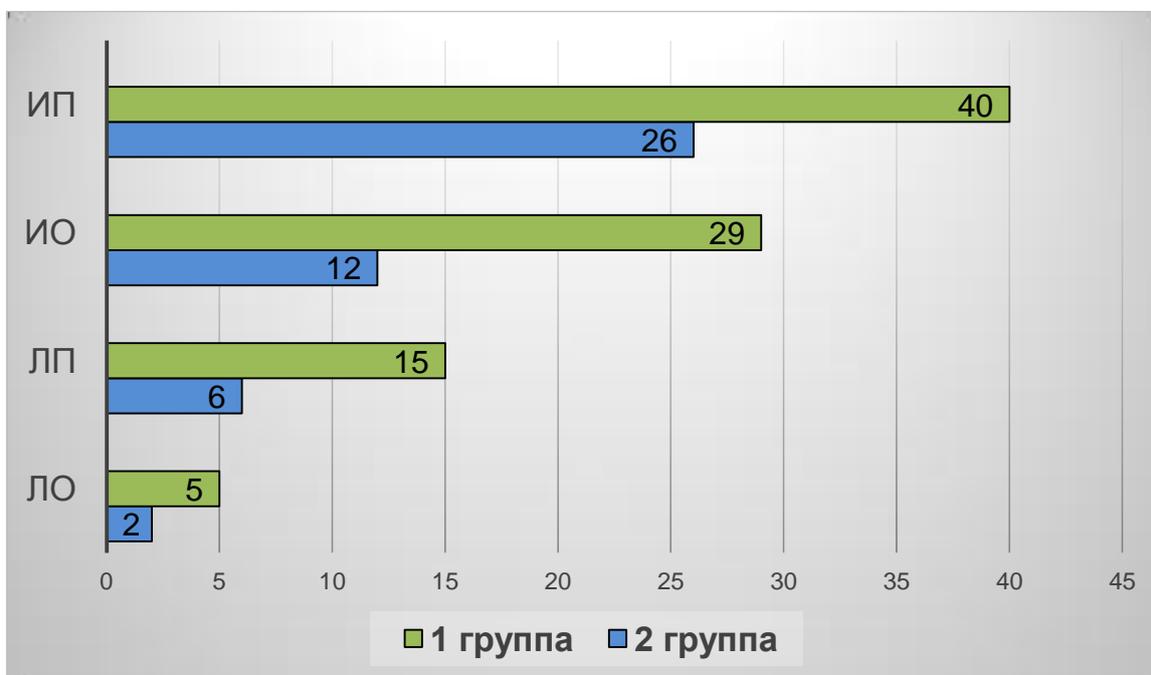


Диаграмма 7. Соотношение диагностических результатов, полученных при таргетной биопсии на основании данных гистосканирования у пациентов 2-х групп.

Примечание: ИП – истинно положительный результат; ИО – истинно отрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат

Таким образом, нами были получены следующие статистические показатели: чувствительность таргетной биопсии в первой группе составила 88,9%, специфичность 65,9%, точность 77,5%, положительный прогностический тест 72,7%, отрицательный прогностический тест 85,2%. Результаты информативности таргетной биопсии во второй группе распределились следующим образом: чувствительность составила 92,8%, специфичность 66,6%, точность 82,6%, положительный прогностический тест 81,2%, отрицательный прогностический тест 85,7%.

Таблица 6. Показатели информативности таргетной биопсии у 2-х групп пациентов.

Группы \ Показатели	1 группа (ПСА 4-10 нгмл)	2 группа (ПСА более 10нг/мл)
Чувствительность	88,9%	92,8%
Специфичность	65,9%	66,6%
Точность	77,5%	82,6%
ППТ	72,7%	81,2%
ОПТ	85,2%	85,7%

Примечание: ППТ – положительный прогностический тест;
ОПТ - отрицательный прогностический тест.

Анализ диагностической информативности дополнительной таргетной биопсии под навигацией гистосканнинга показал более высокую диагностическую ценность в выявлении РПЖ по сравнению со стандартной мультифокальной биопсией. Чувствительность таргетной биопсии первой группы составила 88,9%, и существенно превышала аналогичный показатель стандартной биопсии (62,8%) при достоверности различий – $p < 0,00001$. Специфичность стандартной и таргетной биопсии существенно не различались и составили 66,7% и 65,9% соответственно. Точность таргетной биопсии составила 77,5%, что превышало данный показатель стандартной биопсии (65,2%). Значение положительной прогностичности таргетной биопсии было достоверно выше аналогичного показателя стандартной биопсии ($p = 0,014$) и составило 72,7% и 55,0% соответственно. Значения отрицательной прогностичности первой группы составили 73,4% у стандартной биопсии и 85,2% у таргетной. Анализ диагностической информативности таргетной биопсии у пациентов второй группы, также показал более высокую

диагностическую ценность по сравнению со стандартной мультифокальной биопсией. Показатели чувствительности таргетной биопсии превышали аналогичные показатели стандартной биопсии и составили 92,8% – 82,6%, при достоверности различий $p=0,026$, показатель точности повышался от 69,5% до 76,0%. Различия по специфичности и положительной прогностичности существенно не различались ($p=0,64$ и $p=0,23$), значение отрицательного прогностического теста таргетной биопсии было достоверно выше аналогичного показателя у стандартной биопсии и составило 85,7% и 68,4% соответственно, при достоверности различий $p=0,049$. Сравнительная информативность стандартной биопсии и дополнительной таргетной биопсии представлена в таблице 7.

Таблица 7. Сравнительная зависимость показателей информативности стандартной мультифокальной биопсии и дополнительной таргетной биопсии от уровня ПСА.

Показатели информативности	1 группа (ПСА 4-10нг/мл)		2 группа (ПСА более 10нг/мл)	
	Стандартная биопсия	Таргетная биопсия	Стандартная биопсия	Таргетная биопсия
Чувствительность	62,8%	88,9%	76,0%	92,8%
Специфичность	66,7%	65,9%	61,9%	66,6%
Точность	65,2%	77,5%	69,5%	82,6%
ППТ	55,0%	72,7%	70,4%	81,2%
ОПТ	73,4%	85,2%	68,4%	85,7%

Примечание: ППТ – положительный прогностический тест; ОПТ - отрицательный прогностический тест.

В 15 из 41 полученных истинно отрицательных результатов при гистологическом исследовании были выявлены очаги ПИН 1-2 степени, в 9 случаях были получены множественные фрагменты ткани с явлениями активного хронического воспаления.

Ложноположительных заключений было 21. Объем патологических участков, выявленных при гистосканировании, варьировал в пределах от 0,53 куб.см. до 0,94куб.см. В В-режиме у данных пациентов очаговых образований выявлено не было; применение УЗ-ангиографии также не выявило наличия зон патологической васкуляризации. Патоморфологическое заключение выявило наличие участков ПИН 1-2 степени в 9 случаях, в 5 случаях были получены клетки ПИН высокой степени.

Пациенты, у которых были получены истинно отрицательные и ложноположительные заключения, имеющие по результатам гистологического заключения участки ПИН различной степени, составляли особую группу наблюдения. Данной группе пациентов планируется выполнение повторных биопсий через 2-3 месяца.

Ложноотрицательные заключения были получены у 7 обследуемых. У 2 из них были выявлены участки патологической интенсивности объемом 0,22куб.см. и 0,27куб.см., что не было расценено нами как проявление неопроцесса.

В первом случае у пациента 57 лет уровень общего ПСА составлял 4,2 нг/мл. Патологических изменений при исследовании в В-режиме выявлено не было. При гистосканировании определяли участок повышенной интенсивности объемом 0,22куб.см. в базальных отделах левой доли, что не было расценено нами как проявление злокачественного заболевания. Однако после выполнения биопсии из 12 фрагментов в одном из них было обнаружено разрастание мелкоацинарной светлоклеточной аденокарциномы в правой доле размером 5 мм.

Во втором случае у пациента с уровнем ПСА 4,7 нг/мл при выполнении стандартной биопсии из 12 точек в одном столбике ткани был получен микрофокус мелкоацинарной аденокарциномы. Патологических изменений в В-режиме выявлено не было. Объем патологического участка при

гистосканировании составлял 0,27куб.см. и соответствовал по локализации столбику ткани с микрофокусом аденокарциномы.

Достаточно высокие показатели чувствительности и точности таргетной биопсии под навигацией гистосканнинга по сравнению со стандартной мультифокальной биопсией, несомненно, свидетельствуют о возможности более точно судить о локализации опухолевых очагов в предстательной железе при отсутствии четких эхоструктурных изменений при исследовании в В-режиме. В то же время, применение методики может повысить выявляемость рака предстательной железы на более ранних стадиях, когда значения ПСА не позволяют однозначно судить о наличии патологических изменений. Наиболее важным, на наш взгляд, является выполнение прицельных биопсий предстательной железы с использованием технологии гистосканирования у пациентов, которым выполняются первичные биопсии предстательной железы и уровень ПСА лежит в пределах так называемой «серой зоны», а также у пациентов, которым выполняют повторные биопсийные вмешательства.

3.3 Оценка результатов стандартной мультифокальной биопсии в сочетании с дополнительной таргетной биопсией под навигацией гистосканнинга

Для повышения выявляемости РПЖ решено провести статистический анализ и проанализировать диагностическую информативность стандартной мультифокальной биопсии в сочетании с дополнительной таргетной биопсией под навигацией гистосканнинга при обследовании 135 пациентов с подозрением на рак.

При выполнении обычного ТРУЗИ, включающего в себя исследование в В-режиме и режиме УЗ-ангиографии, нами были получены следующие данные. При исследовании в режиме серой шкалы гипозоногенные участки визуализировались у 67 (49,6%) пациентов из 135, общее количество участков

составило 88. У 40 (44,9%) из 89 пациентов первой группы визуализировался 51 гипоехогенный участок, у 27 (58,7) пациентов из 46 второй группы визуализировалось 37 участков. Гиперваскуляризация определялась в 21 из 88 участков. По данным гистосканирования участки сигнала патологической интенсивности определялись у 87 (64,4%) больных; в общей сложности количество патологических зон составило 121. Из них у 55 (61,8%) из 89 пациентов первой группы определялось 74 участка патологической интенсивности по данным гистосканирования, у 32 (69,6%) из 46 пациентов второй группы определялось 47 патологических участков.

При оценке использования стандартной мультифокальной биопсии в сочетании с дополнительной таргетной, аденокарцинома предстательной железы была выявлена у 85 (63,0%) из 135 пациентов. Таким образом, уровень диагностики РПЖ составил в первой группе составил 57,3%, то есть из 89 обследуемых рак был выявлен - у 51, а во второй группе - у 73,9%, (то есть у 34 пациентов из 46).

При оценке информативности сочетанного использования стандартной мультифокальной биопсии с дополнительной таргетной у первой группы, нами были получены следующие результаты: верные диагностические заключения были зафиксированы у 73 пациентов, из них число истинно положительных заключений составило 47 (52,8%) из 89 пациентов. Истинно отрицательные заключения были получены у 26 (29,2%) из 89 обследуемых. Ошибочные заключения были получены у 16 обследованных, из них ложноположительные заключения наблюдались у 12 (13,5%) пациентов, а ложноотрицательные - у 4 (4,5%). Таким образом, включение в стандартную биопсию дополнительной таргетной биопсии позволило избежать получение ошибочных заключений в 15 случаях, позволив сократить количество ложноположительных результатов в 6 случаях, и ложноотрицательных в 9.

На основании данных, полученных при статистическом анализе, было установлено, что чувствительность стандартной биопсии с включением в нее

дополнительной таргетной биопсии достоверно повышается с 62,8% до 92,1% ($p < 0,00001$), точность с 65,2% до 82,0% ($p = 0,01$). Специфичность диагностики при этом существенно не менялась: при стандартной биопсии она составила 66,7%, а при сочетанной биопсии - 68,4%. Показатели ППТ и ОПТ также превышали аналогичные показатели стандартной мультифокальной биопсии. Положительная прогностичность повышалась с 55,0% до 79,7% ($p = 0,0004$), отрицательная прогностичность с 73,4% до 86,7% (Диаграмма 8).

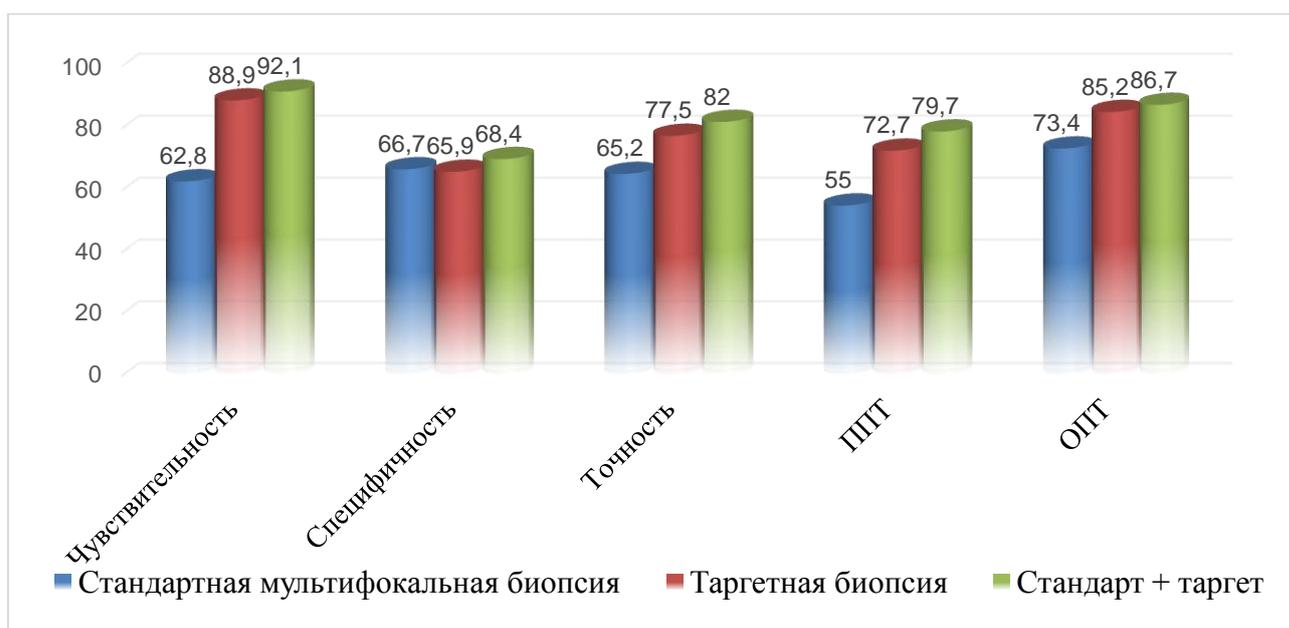


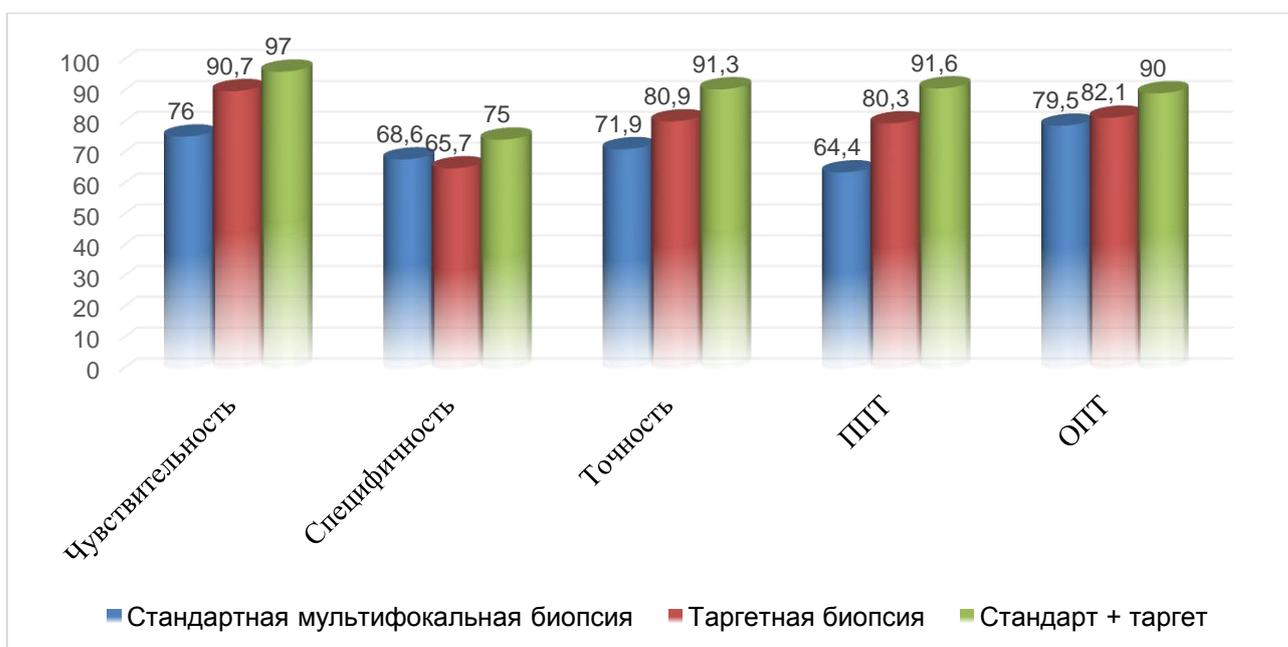
Диаграмма 8. Сравнительная информативность различной методики биопсии у пациентов первой группы.

При оценке информативности сочетанной методики биопсии во второй группе, истинно положительные заключения составили 33 (52,8%) из 46 пациентов. Истинно отрицательные заключения были получены у 9 (29,2%) из 46 больных. Ошибочные заключения были зафиксированы у 4 обследованных, из них ложноположительные заключения наблюдались у 3 (13,5%) пациентов, а ложноотрицательные у - 1 (4,5%).

Таким образом, сочетанное использование методик биопсии позволило избежать получение ошибочных заключений в 10 случаях, позволив сократить

количество ложноположительных результатов до 5, и ложноотрицательных также до 5.

У пациентов второй группы статистические показатели значительно повышались при включении в стандартную биопсию дополнительной прицельной биопсии. Статистический анализ диагностической информативности сочетанного использования методик показал следующие результаты: чувствительность и точность достоверно превышали аналогичные диагностические показатели стандартной биопсии: 76,0% - 97,0% ($p= 0,003$), 69,5% - 91,3% ($p= 0,007$) соответственно. Показатели ППТ и ОПТ также увеличились: 70,4% - 91,6% и 68,4% - 90,0 соответственно, при достоверности различий ($p<0,00001$) и ($p=0,011$) (Диаграмма 9).



Примечание: ППТ – положительный предсказательный тест, ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

Диаграмма 9. Сравнительная информативность различной методики биопсии у пациентов второй группы.

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, показали, что включение дополнительной прицельной биопсии под навигацией гистосканнинга в стандартную, позволило значительно повысить

диагностическую информативность. Сравнительный анализ показал, что именно сочетанный метод биопсии показал высокую выявляемость аденокарциномы предстательной железы и способствовал выявлению злокачественной опухоли у 92,1% больных первой группы и у 97% во второй. Эти показатели превысили данные, полученные при стандартной мультифокальной биопсии, которые составили 62,8% и 76,0% соответственно.

3.4 Оценка результатов таргетной биопсии в труднодоступных для биопсии зонах

В настоящем исследовании было решено уделить внимание так называемым труднодоступным для биопсии зонам: это верхушка предстательной железы и центральная часть. При выполнении стандартной мультифокальной биопсии эти зоны наиболее затруднительны для биопсийной иглы. В следствие этого опухолевые клетки зачастую не попадают в биоптат и возрастает число повторных ненужных биопсий. Для оценки диагностической эффективности таргетной биопсии в труднодоступных для биопсии зонах, мы решили проанализировать результаты исследований из патологических очагов, локализующихся в проекции верхушки и в центральной части железы.

При исследовании в режиме серой шкалы гипоэхогенные участки в проекции верхушки железы визуализировались у 9 (10,1%) пациентов первой группы. При гистосканировании у 14 (15,7%) обследуемых определялись участки сигнала патологической интенсивности в верхушечных отделах предстательной железы. При стандартной мультифокальной биопсии злокачественные клетки были получены у 4 больных, что составило 4,5% от общего числа обследуемых первой группы. Под навигацией гистосканинга, пациентам была выполнена прицельная биопсия выявленных очагов. Сопоставив полученные данные с результатами патоморфологии, было установлено, что аденокарцинома предстательной железы подтверждена в 12

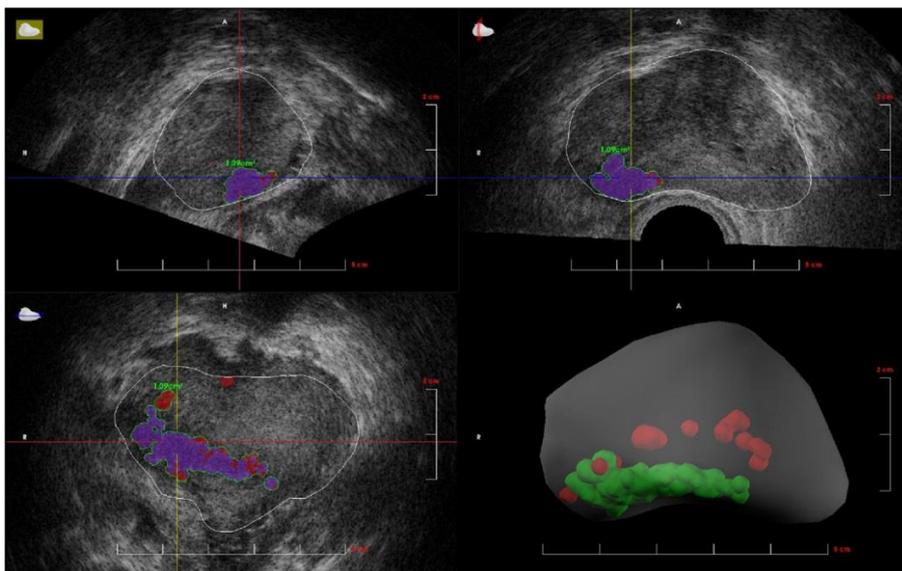
случаях, что составило 13,5% от общего числа пациентов первой группы. Таким образом, характер очагов, полученных из верхушечных отделов при стандартной мультифокальной биопсии был правильно интерпретирован у 44,4% больных. При таргетной биопсии, характер выявленных при гистосканировании патологических участков в проекции верхушки железы был правильно интерпретирован у 85,7% пациентов.

При исследовании в В-режиме у пациентов второй группы гипоэхогенные участки в проекции верхушки железы визуализировались у 6 (13,0%) пациентов. При гистосканировании, участки сигнала патологической интенсивности определялись у 10 (21,7%) пациентов в верхушечных отделах железы. При стандартной мультифокальной биопсии злокачественные клетки были получены в 2 случаях, что составило 4,3% от общего числа пациентов второй группы. Под навигацией гистосканирования, пациентам была выполнена прицельная биопсия выявленных очагов. Сопоставив полученные данные с результатами патоморфологии, установлено, что аденокарцинома предстательной железы была подтверждена в 7 случаях, то есть 15,2% от общего числа пациентов второй группы. Таким образом, характер очагов, полученных из верхушечных отделов при стандартной мультифокальной биопсии был правильно интерпретирован у 33,3% пациентов. Наличие клеток аденокарциномы, полученных при таргетной биопсии, было подтверждено у 70,0% больных.

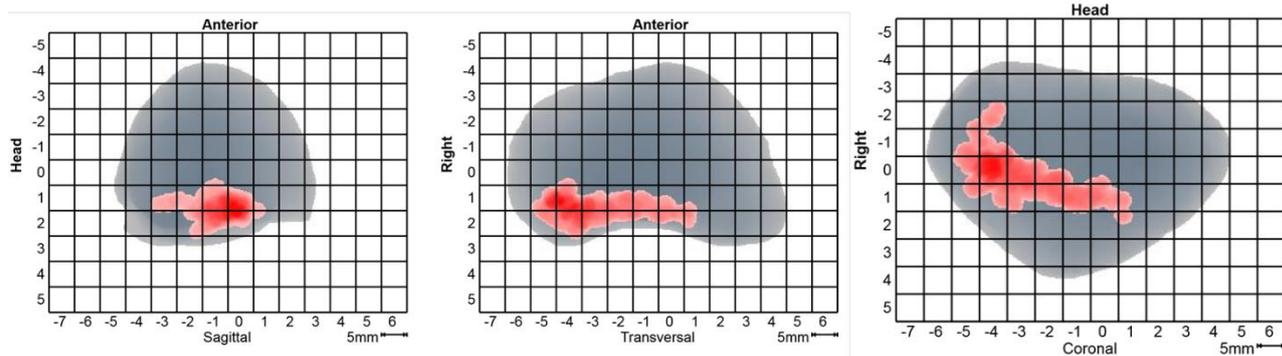
Приводим клинический пример таргетной биопсии из патологического участка в проекции верхушки предстательной железы.

Пациент 64 лет, с уровнем ПСА 7,9 нг/мл. Поступил в урологическое отделение с подозрением на рак предстательной железы для проведения мультифокальной трансректальной биопсии. В анамнезе имелась 1 отрицательная биопсия, в результате которой при гистологическом исследовании получена ПИН 1-2 степени. При исследовании в В-режиме с применением УЗ-ангиографии также не определяются очаги подозрительные на неопроцесс. При выполнении гистосканирования в проекции верхушки железы выявлен участок патологической интенсивности объемом 1,09 куб.см. Выполнена стандартная мультифокальная биопсия предстательной железы из 12 точек.

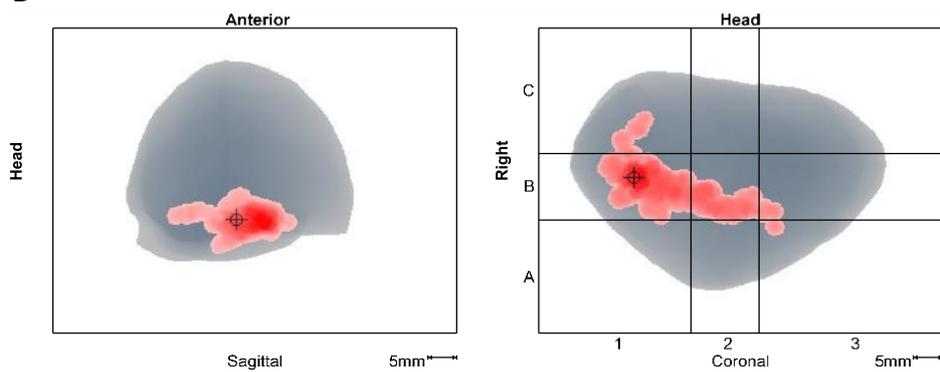
Прицельно было взято дополнительных 2 столбика ткани простаты из участка патологической интенсивности, полученного при гистосканировании.



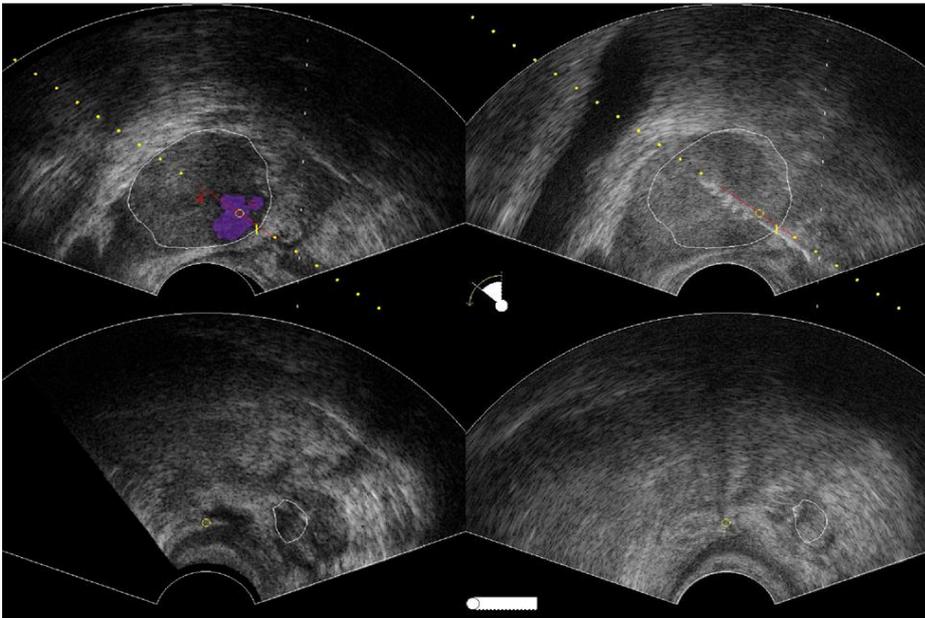
A



Б



B



Г

Рис. 21. Таргетная биопсия патологического участка в проекции верхушки предстательной железы.

А - УЗ-изображение патологического участка в 3-проекциях и на 3D модели в правой доле долей предстательной железы

Б - отображение патологического участка на координатной сетке

В - позиционирование таргетной метки на коронарном срезе

Г - таргетная биопсия патологического участка в правой доле в проекции верхушки железы под навигацией гистосканнинга

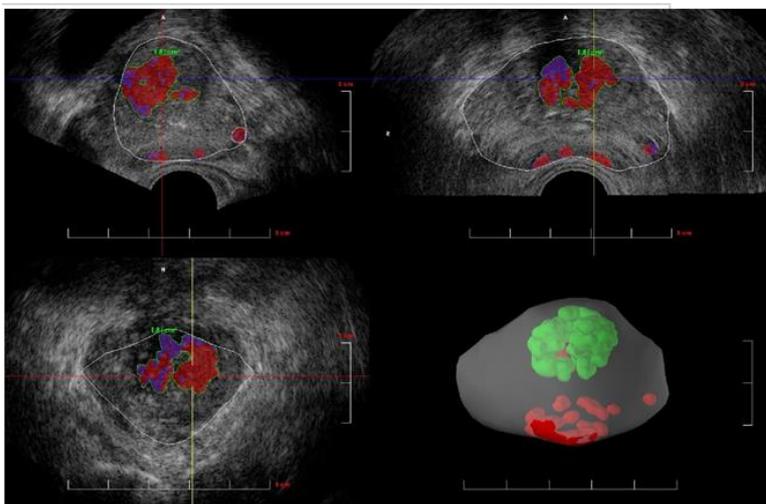
Результаты гистологического исследования подтвердили наличие аденокарциномы с суммой баллов по Глиссону 8 (4+4). Злокачественные клетки были получены в столбиках ткани простаты взятых дополнительно по данным гистосканирования из верхушки железы.

В связи с трудностью визуализации патологических изменений в центральной и переходной зоне предстательной железы в В-режиме, мы решили проанализировать результаты получения опухолевых клеток из аденоматозной ткани в центральной части предстательной железы под УЗ-навигацией гистосканнинга. По данным серошкального режима участков измененной

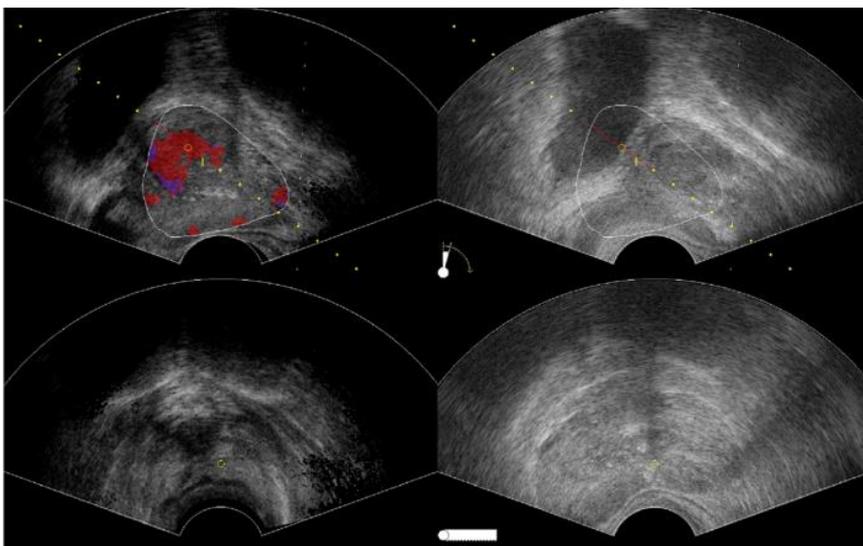
эхоструктуры в центральной части железы выявлено не было. При гистосканировании участки патологической интенсивности определялись у 15 (11,1% от общего числа обследуемых) пациентов: у 9 (10,1%) первой группы и у 6 (13%) второй. При сопоставлении с результатами гистологического заключения, наличие аденокарциномы в центральной части железы было подтверждено в 11 из 15 случаев. У 6 (6,7%) из 89 пациентов первой группы и у 5 (10,9%) из 46 обследуемых второй группы. Таким образом, по данным гистосканирования, характер патологических участков в центральной части железы на фоне аденоматозных изменений, был правильно интерпретирован в 73,3% случаев.

Следующий клинический пример таргетной биопсии из патологического участка в центральной части предстательной железы.

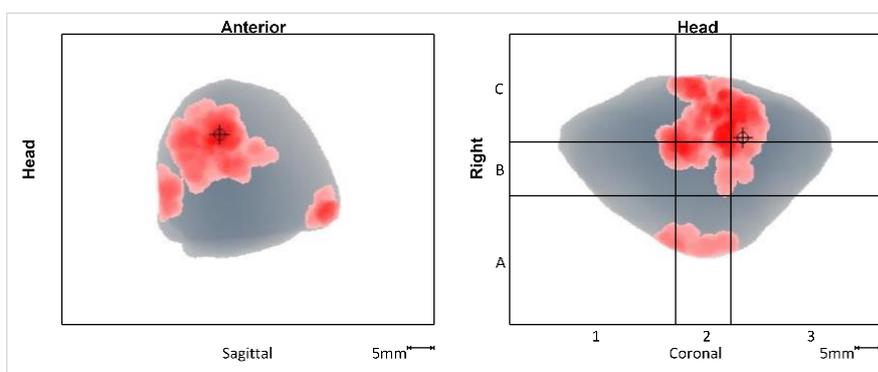
Пациент 70 лет, с уровнем ПСА 4,32нг/мл. По данным УЗ-исследования в В-режиме и УЗ-ангиографии, участков подозрительных на неопроцесс не выявлено. При гистосканировании в центральной части железы, в непосредственной близости от простатического отдела уретры определялся участок сигнала патологической интенсивности объемом 1,81куб.см, превышающий референсное значение для нормальной ткани предстательной железы (N 0,5). В периферической части участков патологической интенсивности выявлено не было. Выполнена стандартная мультифокальная биопсия из 12 стандартных точек и таргетная биопсия из 2 дополнительных точек из центральной части ПЖ.



A



Б



В

Рис. 22. Таргетная биопсия патологического участка, расположенного в центральной части предстательной железы.

А - УЗ-изображение патологического участка в 3-проекциях и на 3D модели в правой доле долей предстательной железы

Б - позиционирование таргетной метки на сагиттальном и коронарном срезах

В - таргетная биопсия патологического участка в центральной части железы под навигацией гистосканинга

Результаты гистологического исследования полностью подтвердили полученные при гистосканировании данные: до 90% столбика ткани, взятого дополнительно под наведением гистосканирования из центральной части было выявлено наличие мелкоацинарной светлоклеточной аденокарциномы с суммой баллов по Глиссону 7 (3+4). При стандартной биопсии клетки аденокарциномы

получены не были.

Расположение опухоли в центральной части предстательной железы представляет собой весомое ограничение при исследовании в режиме серой шкалы, в связи с тем, что экзогенность опухолевого участка может быть повышена или сопоставима с аденоматозно измененной тканью ПЖ. Учитывая близкое анатомическое расположение легко травмируемых структур и отсутствие зон при пунктировании из стандартных точек, получение клеток из данных зон является весьма затруднительным при выполнении биопсии простаты. Важно отметить, что 4 из обнаруженных нами участков патологической интенсивности по данным гистосканирования, локализовались в центральной части простаты при отсутствии патологических сигналов в периферической зоне. Таким образом, использование дополнительной таргетной биопсии под навигацией гистосканинга эффективно при выявлении опухолевых участков в центральной части и по ходу простатического отдела уретры.

После проведения гистосканирования предстательной железы, согласно стандартизированной методологии, выявленные патологические участки при помощи специальной компьютерной программы маркировались «таргетными» метками. Количество таргетных меток зависело от формы и объема участков. При небольшом размере участка ставили одну метку в центральной части подозрительного участка, а в случае большого объема патологического участка (более 1,0 куб. см.) отмечали 2 метки, также наиболее приближенных к центральным отделам очага. Далее, соблюдая все необходимые параметры на экране УЗ-аппарата ВК появлялась направляющая линия, которая показывала ход биопсийной иглы. Убедившись в совпадении двух изображений, с помощью специального программного обеспечения «True Targeting» проводилась прицельная биопсия в режиме реального времени. Также было возможно проведение отложенной биопсии под навигацией гистосканинга. При проведении биопсии в пост процессинге самым главным являлось

корректное сопоставление изображений на аппарате гистосканинга и на УЗ-аппарате ВК.

Биопсию начинали с прицельных вколов в зоне участков сигнала патологической интенсивности, полученных при гистосканировании, чтобы избежать получение некорректного биопсийного материала. Это было необходимо потому, что в ходе мультифокальной биопсии из-за возможной деформации близлежащих зон в месте вколов возможно появление артефактов, в следствие чего биопсия под УЗ-навигацией гистосканинга могла быть затруднена. В нашем исследовании мы ориентировались мы на локализацию подозрительных участков на трехмерной модели предстательной железы. В зависимости от количества и объема выявленных очагов число дополнительных столбиков было от 1 до 3. Далее биопсию выполняли по стандартной мультифокальной методике из 12 точек: из правой доли и левой по 6 столбиков. В итоге, риск ложноотрицательного результата сводили к минимуму, и был получен максимальный забор опухолевых клеток. Таким образом, число столбиков ткани варьировало от 12 до 15 в зависимости от количества и объема дополнительных маркированных точек. После биопсии, полученные столбики ткани помещали во флаконы с раствором формалина. Флаконы с полученным биопсийным материалом пронумеровывали в соответствии с локализацией произведенных пункций. Выполнение биопсии в соответствии со схемой расположения мест пункций предстательной железы давало возможность сопоставления подозрительных участков, полученных при гистосканировании и локализации опухоли по результатам гистологического исследования. (Рис. 13)

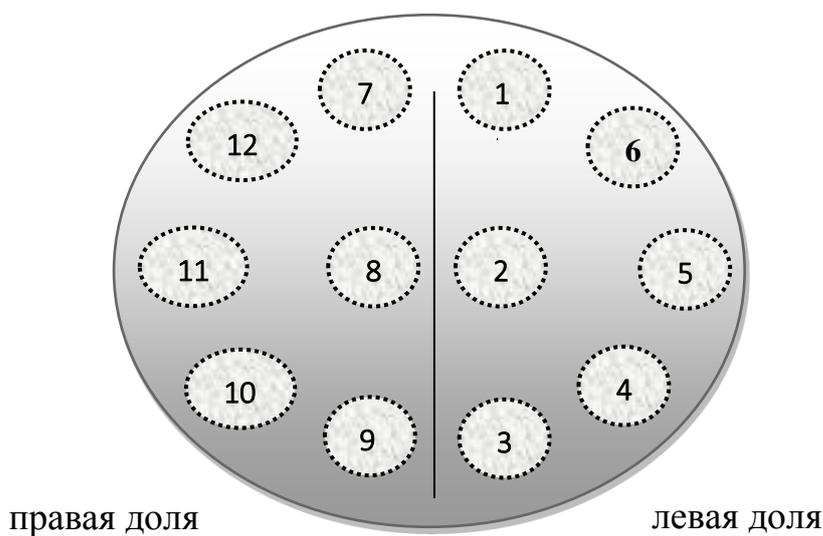


Рис. 13. Схематическое расположение мест пункций ПЖ при биопсии, где: 1 - верхушка, 2 – средняя часть, 3 – средняя латеральная часть, 4 - переходная зона, 5 – основание простаты, 6 – основание простаты латеральнее, 7 – семенной пузырьек. 3,6,9,12- верхушка, 1,4,7,10 – основание

Подозрительные участки маркировались на всех трех проекциях в карте гистосканирования, согласно схематическому изображению. (Рис. 14)

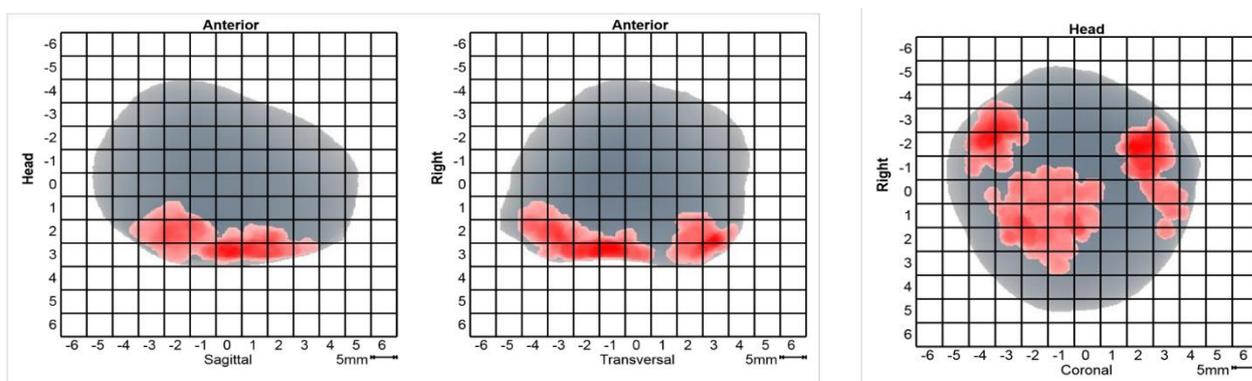


Рис. 14. Координатная сетка с участками патологической интенсивности

В результате биопсии были получены столбики ткани простаты длиной 15-20мм и толщиной 1-2 мм.

Заключение

Ранняя диагностика рака предстательной железы является необходимым условием для снижения смертности. Несмотря на большое количество скрининговых программ, биопсия предстательной железы под ТРУЗИ контролем остается важнейшим диагностическим шагом, без которого невозможно поставить окончательный диагноз и определить степень распространенности процесса. Верификация РПЖ, проводимая при мультифокальной трансректальной биопсии простаты – это важнейший элемент диагностического процесса. Точность выполнения этой манипуляции дает возможность выбрать наиболее правильную дальнейшую тактику лечения в отношении пациента. В связи с этим, выявление рака предстательной железы на ранних стадиях остается очень важной задачей, продолжается поиск оптимальных методов биопсии предстательной железы. В настоящее время необходим не только поиск новых неинвазивных диагностических возможностей для ранней визуализации очагов, подозрительных на РПЖ, но и навигация для выполнения их прицельной биопсии. Методика гистосканирования дает возможность более точно определить объем и локализацию участка, подозрительного на рак, а также оценить его пространственную ориентацию на трехмерной модели железы. Так, перспективным направлением является применение гистосканинга для контроля и наведения при таргетной биопсии простаты, с помощью программы TrueTargeting. Данный метод не требует «слепого» биопсийного забора ткани предстательной железы, а позволяет точно наводить биопсийную иглу на подозрительный участок, тем самым, появляется возможность сократить число отрицательных биопсий. Вышеизложенное определяет интерес к совершенствованию стандартной мультифокальной биопсии, а, следовательно, повышению выявляемости рака предстательной железы при первичной биопсии.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация метода трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы с использованием технологии гистосканирования с возможностью дополнительной таргетной биопсии. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: разработать методику выполнения трансректальной биопсии предстательной железы под УЗ-навигацией гистосканирования, оценить диагностическую информативность таргетной биопсии предстательной железы под навигацией гистосканирования, сравнить возможности сочетанного применения стандартной трансректальной мультифокальной биопсии и таргетной биопсии под навигацией гистосканирования, оценить диагностические возможности таргетной биопсии под контролем гистосканирования при локализации злокачественной опухоли в труднодоступной для биопсии зоне.

Настоящее исследование основано на анализе результатов биопсии предстательной железы, проведенной 135 пациентам с подозрением на РПЖ, на базе отделения урологии ФГБУ «КБ №1» УД Президента РФ за период с сентября 2013г. по октябрь 2016г. Возраст мужчин варьировал от 49 до 90 лет (средний возраст пациентов составил $65,3 \pm 6,6$ (65) лет). Значение общего простатического специфического антигена у всех пациентов превышало 4,0 нг/мл, в среднем составляя 12,2 нг/мл, и колебалось в пределах от 4,0 до 78,0 нг/мл. Всем 135 (100%) пациентам было выполнено пальцевое ректальное исследование и комплексное ультразвуковое обследование предстательной железы, включающее проведение трансректального исследования в В-режиме с использованием УЗ-ангиографии и гистосканирования. Для оценки диагностической информативности технологии гистосканирования с проведением дополнительной таргетной биопсии, для повышения выявления РПЖ у пациентов с различным уровнем ПСА, нами было сформировано 2 группы пациентов.

В первую группу вошло 89 (65,9%) пациентов с повышенным уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл. Средний уровень ПСА составил $6,46 \pm 1,45$ (6,3) нг/мл

(минимальное значение составило 4,1 нг/мл, максимальное 9,72 нг/мл). Возраст пациентов первой группы варьировал от 49 до 84 лет (средний возраст пациентов $63,6 \pm 6,28$ (64) лет). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ в среднем составлял $60,8 \pm 18,45$ (58) куб.см. (от 25,0 до 123,0 куб.см.)

Во вторую группу вошло 46 (34,1%) пациентов с уровнем ПСА более 10 нг/мл, средний уровень ПСА составил $23,45 \pm 11,9$ (16,7) нг/мл (минимальное значение составило 10,1 нг/мл, максимальное 78 нг/мл). Средний возраст пациентов данной подгруппы составил $68,7 \pm 7,15$ (66,5) лет и варьировал в пределах от 54 до 90 лет. Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ в среднем составлял $68,4 \pm 25,7$ (66,5) куб.см. (от 25,1 до 124,3 куб.см.). При формировании данной группы пациенты были подобраны таким образом, чтобы сравнительные данные (среднее значение объема железы и возраста) были сопоставимы с характеристиками больных первой группы.

Сначала всем пациентам проводилось трансректальное исследование предстательной железы в В-режиме с применением УЗ-ангиографии, а затем выполнялось гистосканирование. Необходимо отметить, что исследование, как в В-режиме, так и в режиме гистосканирования выполнялось на одной ультразвуковой системе, совмещающей в себе стандартный УЗ-сканер ВК-Medical, Profocus 220, оснащенный трехплановым датчиком 8818, магнитным вращателем датчика и компьютерной системы Histoscanning, обрабатывающей сигнал. В связи с этим, перемещения пациента и использования дополнительного оборудования не требовалось. После проведения комплексного ультразвукового исследования всем пациентам была проведена стандартная мультифокальная биопсия предстательной железы. При обнаружении патологических очагов (по данным гистосканирования) проводилась дополнительная таргетная биопсия этих участков.

Гистосканирование проводилось по стандартизированному алгоритму, разработанному на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. Необходимо было соблюдать определенные

критерии выполнения исследования для получения корректных результатов: перед началом исследования максимально опорожнить мочевой пузырь; во время исследования пациенту необходимо было не делать глубоких вдохов, не разговаривать и не шевелиться, во избежание появления артефактных сигналов. Наряду с этим, старались избежать избыточной компрессии на ткань простаты.

Исследование проводилось, не извлекая датчик из прямой кишки, после проведения оценки состояния предстательной железы в серошкальном режиме в той же позе пациента, которая использовалась при проведении ТРУЗИ: лежа на левом боку с согнутыми и приведенными к животу коленями. К трансректальному датчику присоединялся магнитный ротатор. Затем активировался режим трехмерного сканирования и путем автоматического вращения эндоректального бипланового датчика, получали послойные изображения предстательной железы. В ходе обработки изображений компьютерной системой Гистосканинг автоматически создавались три проекции предстательной железы: поперечная, сагиттальная, фронтальная и 3D модель простаты. Затем исследователем вручную (при помощи компьютерного курсора) производилась маркировка и обозначение контуров предстательной железы, что являлось важной частью работы с изображениями при дальнейшем обсчете и правильной интерпретации данных, полученных при гистосканировании. Строилась 3D модель простаты, на которой патологически измененные участки отображались автоматически в виде сигналов красного цвета. Затем выполнялось построение карты простаты, на которой отображалось точное положение и локализация патологических участков путем наложения на ультразвуковое изображение координатной сетки, ориентируясь по всем трем проекциям. Шаг координатной сетки при построении карты должен составлять 5 мм, что позволяет дать более точную информацию по локализации подозрительных участков. В протоколе гистосканирования указывается объем патологических очагов – как общий, так и отдельно расположенных участков, отмеченных исследователем. При выполнении

биопсийных вмешательств, на наш взгляд, целесообразным было уточнение пространственного расположения простатического отдела уретры при построении 3 D модели предстательной железы. Благодаря данной модели мы могли более точно определить расположение патологических очагов относительно хода уретры.

При оценке полученных в ходе гистосканирования данных наличие или отсутствие опухолевого процесса устанавливалось нами при появлении измененного сигнала в пределах небольшого дискретного объема, составляющего 0,5 куб.см. Данное значение являлось референсным для нормальной ткани предстательной железы. Объем патологических участков в нашем исследовании варьировал в пределах от 0,23 до 5,2 куб.см, но нами маркировался только тот объем патологических участков, который был равен или превышал значение 0,5 куб.см. В случае выявления участков объемом менее 0,5 куб.см. биопсия проводилась по стандартной мультифокальной методике из 12 точек.

После проведения гистосканирования предстательной железы, согласно стандартизированной методологии, выявленные патологические участки при помощи специальной компьютерной программы маркировались «таргетными» метками. Количество таргетных меток зависело формы и объема участков. При небольшом размере участка ставили одну метку в центральной части подозрительного участка. В случае большого объема патологического участка (более 1,0куб.см.) отмечали 2 метки, также наиболее приближенных к центральным отделам очага. Далее, соблюдая все необходимые параметры на экране УЗ-аппарата ВК появлялась направляющая линия, которая проходила через установленную таргетную метку и показывала ход биопсийной иглы. Убедившись в совпадении двух изображений, с помощью специального программного обеспечения «True Targeting» проводилась прицельная биопсия в режиме реального времени. Также было возможно проведение отложенной биопсии под навигацией гистосканинга. Во время проведения биопсии в пост

процессинге самым главным являлось корректное сопоставление изображений на аппарате гистосканнинга и на УЗ-аппарате ВК.

Биопсию начинали с прицельных вколов в зоне участков сигнала патологической интенсивности, полученных при гистосканировании, чтобы избежать получение некорректного биопсийного материала. Это было необходимо потому, что в ходе мультифокальной биопсии из-за возможной деформации близлежащих зон в месте вколов возможно появление артефактов, в следствие чего биопсия под УЗ-навигацией гистосканнинга могла быть затруднена. В нашем исследовании мы ориентировались мы на локализацию подозрительных участков на трехмерной модели предстательной железы. В зависимости от количества и объема выявленных очагов число дополнительных столбиков было от 1 до 3. Далее биопсию выполняли по стандартной мультифокальной методике из 12 точек: из правой доли и левой по 6 столбиков. В итоге, риск ложноотрицательного результата сводили к минимуму, и получали максимальный забор опухолевых клеток. Таким образом, число столбиков ткани варьировало от 12 до 15 в зависимости от количества и объема дополнительных маркированных точек. Выполнение биопсии в соответствии со схемой расположения мест пункций предстательной железы давало возможность сопоставления подозрительных участков, полученных при гистосканировании и локализации опухоли по результатам гистологического исследования.

Для определения диагностической эффективности стандартной мультифокальной биопсии в комплексе с дополнительной таргетной биопсией нами было обследовано 135 пациентов с подозрением на РПЖ, которые были направлены в урологическое отделение для выполнения мультифокальной биопсии предстательной железы. Сначала нами была оценена диагностическая информативность стандартной мультифокальной биопсии без учета данных гистосканирования. При исследовании 86 пациентов первой группы с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл, учитывая данные патоморфологических исследований,

мы имели следующие результаты: истинно положительные заключения были получены у 22 (24,7%) пациентов, ложноположительные – у 18 (20,2%), истинно отрицательные – у 36 (40,4%), ложноотрицательные – у 13 (14,6%) пациентов. Таким образом, в первой группе были получены следующие статистические показатели стандартной мультифокальной биопсии: чувствительность 62,8%, специфичность 66,7%, точность 65,2%, положительный прогностический тест 55,0%, отрицательный прогностический тест 73,4%.

При исследовании 46 пациентов второй группы с уровнем ПСА более 10 нг/мл истинно положительные заключения были получены у 19 (41,3%) пациентов, ложноположительные у 8 (17,4%), истинно отрицательные у 13 (28,3%) и ложноотрицательные у 6 (13,0%) пациентов. Результаты информативности во второй группе распределились следующим образом: чувствительность составила 76,0%, специфичность 61,9%, точность 69,5%, положительный прогностический тест 70,4%, отрицательный прогностический тест 68,4%.

Анализ диагностической информативности стандартной мультифокальной биопсии, основываясь на данных В-режима и УЗ-ангиографии, показал достаточно низкую информативность. Аденокарцинома предстательной железы при стандартной биопсии была выявлена у 60 пациентов, что составило 44,4% от их общего числа. Согласно проведенному статистическому анализу по группам пациентов чувствительность стандартной мультифокальной биопсии, основываясь на данных В-режима и УЗ-ангиографии у второй группы (с уровнем ПСА более 10 нг/мл) была достоверно выше при сравнении с аналогичными показателями первой группы пациентов (с уровнем ПСА от 4-10 нг/мл) ($p < 0,02$). Отметим, что различия по точности, специфичности и значению отрицательного прогностического теста существенно не различались ($p > 0,05$), значение положительного предсказательного теста у пациентов второй группы было достоверно выше

данного показателя у пациентов первой группы ($p < 0,05$). С целью улучшения выявляемости рака предстательной железы при стандартной мультифокальной биопсии нами проведен анализ диагностической информативности таргетной биопсии под УЗ-навигацией гистосканнинга.

В результате проведенного статистического анализа дополнительной таргетной биопсии, сопоставив с гистологическими заключениями, у пациентов первой группы мы получили следующие результаты: истинно положительные заключения были получены в 40 (44,9%) случаях, истинно отрицательные в 29 (32,6%), ложноположительные в 15 (16,8%) и ложноотрицательные в 5 (5,6%) заключениях. Таким образом, чувствительность таргетной биопсии составила 88,9%, специфичность 65,9%, точность 77,5%, положительный прогностический тест 72,7%, отрицательный прогностический тест 85,2%.

У пациентов второй группы истинно положительные заключения были получены в 26 (56,5%) случаях, истинно отрицательные в 12 (26,1%), ложноположительные в 6 (13,0%) и ложноотрицательные в 2 (4,3%) заключениях. Результаты информативности распределились следующим образом: чувствительность составила 92,8%, специфичность 66,6%, точность 82,6%, положительный прогностический тест 81,2%, отрицательный прогностический тест 85,7%.

Анализ диагностической информативности дополнительной таргетной биопсии под навигацией гистосканнинга показал более высокую диагностическую ценность в выявлении РПЖ по сравнению со стандартной мультифокальной биопсией. Чувствительность таргетной биопсии первой группы достигала 88,9%, и существенно превышала аналогичный показатель стандартной биопсии (62,8%) при достоверности различий $p < 0,00001$. Специфичность стандартной и таргетной биопсии существенно не различались (66,7% и 65,9% соответственно). Точность таргетной биопсии составила 77,5%, что превышало данный показатель стандартной биопсии (65,2%). Значение положительной прогностичности таргетной биопсии было достоверно выше

аналогичного показателя стандартной биопсии ($p=0,014$) и составило 72,7% и 55,0% соответственно. Значения отрицательной прогностичности первой группы составили 73,4% у стандартной биопсии и 85,2% у таргетной. Анализ диагностической информативности таргетной биопсии у пациентов второй группы, также показал более высокую диагностическую ценность по сравнению со стандартной мультифокальной биопсией. Показатели чувствительности и точности таргетной биопсии превышали аналогичные показатели стандартной биопсии и составили 92,8% – 82,6% и 76,0% – 69,5% соответственно. Различия по специфичности и положительной прогностичности существенно не различались ($p=0,64$ и $p=0,23$), значение отрицательного прогностического теста таргетной биопсии было значительно выше аналогичного показателя у стандартной биопсии и составило 85,7% и 68,4% соответственно, при достоверности различий $p= 0,049$.

Наряду с этим, мы пришли к выводу, что сочетанное использование обеих методик, в диагностике рака предстательной железы, показало более высокие диагностические результаты, нежели изолированное использование каждой из них. Верные диагностические заключения в первой группе были зафиксированы у 73 пациентов, из них число истинно положительных заключений составило 47 (52,8%) из 89 обследуемых. Истинно отрицательные заключения были получены у 26 (29,2%) из 89 пациентов. Ошибочные заключения были получены у 16 обследованных пациентов, из них ложноположительные заключения наблюдались у 12 (13,5%), а ложноотрицательные у 4 (4,5%).

Таким образом, включение в стандартную биопсию дополнительной таргетной биопсии позволило избежать получение ошибочных заключений в 15 случаях, сократив количество ложноположительных результатов в 6 случаях, и ложноотрицательных в 9.

С учетом данных, полученных при статистическом анализе, было установлено, что чувствительность стандартной биопсии с включением в нее

дополнительной таргетной биопсии повышается с 62,8% до 92,1% ($p < 0,00001$), точность с 65,2% до 82,0% ($p=0,01$). Специфичность диагностики при этом существенно не менялась: при стандартной биопсии составила 66,7%, а для сочетанной биопсии 68,4%. Показатели ППТ и ОПТ также превышали аналогичные показатели при стандартной мультифокальной биопсии. Положительная прогностичность повышалась с 55,0% до 79,7% ($p= 0,0004$), отрицательная прогностичность с 73,4% до 86,7%.

При оценке информативности сочетанной методики биопсии во второй группе, число истинно положительных заключений составило 33 (52,8%) из 46 пациентов. Истинно отрицательные заключения были получены у 9 (29,2%) из 46 обследуемых. Ошибочные заключения были зафиксированы у 4 обследованных пациентов, из них ложноположительные заключения наблюдались у 3 (13,5%), а ложноотрицательные у 1 (4,5%).

Проанализировав полученные данные установлено, что сочетанное использование методик биопсии позволило избежать получение ошибочных заключений в 10 случаях, сократив количество ложноположительных результатов в 5 заключениях, и ложноотрицательных в 5.

У пациентов второй группы, статистические показатели значительно повышались при включении в стандартную биопсию дополнительной прицельной биопсии. Чувствительность и точность достоверно превышали аналогичные диагностические показатели стандартной биопсии: 76,0% - 97,0%, 69,5% - 91,3% соответственно, при достоверности различий $p= 0,003$ и $p= 0,007$. Показатели ППТ и ОПТ также увеличились: 70,4% - 91,6% и 68,4% - 90,0 соответственно, при достоверности различий $p < 0,00001$ и $p=0,011$.

В нашем исследовании было решено уделить внимание так называемым труднодоступным для биопсии зонам: это верхушка предстательной железы и центральная часть. При выполнении стандартной мультифокальной биопсии эти зоны являются наиболее недосыгаемы для биопсийной иглы, в следствие чего опухолевые клетки не выявляются и возрастает число повторных биопсий.

Для оценки диагностической эффективности таргетной биопсии в труднодоступных для биопсии зонах, мы решили проанализировать патологические очаги, локализующиеся в проекции верхушки и в центральной части железы.

Характер очагов, полученных из верхушечных отделов при стандартной мультифокальной биопсии был правильно интерпретирован в 44,4% случаев у пациентов первой группы, и в 33,3% случаях у второй. При таргетной биопсии, характер выявленных при гистосканировании патологических участков в проекции верхушки железы был правильно интерпретирован у 85,7% пациентов первой группы, и у 70,0% второй группы.

Проведенное нами исследование показало, что мультифокальная биопсия предстательной железы является обязательным методом для дифференциальной диагностики различных патологических состояний в предстательной железе, в том числе и в поиске рака. Проводится активный поиск оптимального метода наведения для взятия биопсийного материала из простаты: ТРУЗИ-гистосканинг, МРТ-биопсия, «фьюжн-технологии». В этом случае на помощь приходит компьютерное моделирование, хорошо разработанное в различных областях науки.

На сегодняшний день появилась возможность изменить уже много лет существующую технологию забора биопсийного материала из простаты и применить таргетное наведение пункционной иглы на подозрительный участок под УЗ-навигацией гистосканинга. Такой подход не требует проведения «слепых» биопсийных проколов предстательной железы, а позволяет взять столбики ткани прицельно, непосредственно из подозрительных очагов под достоверным компьютерным контролем.

Выявление патологических участков в предстательной железе с возможностью проведения их таргетной биопсии под компьютерной навигацией гистосканинга должно уменьшить этот показатель, предоставляя корректную информацию при первой же биопсии, а также, сократить число

биопсий у пациентов с медленно растущими опухолями простаты, находящимися под наблюдением. Таким образом, результаты нашего исследования приближают нас к новому стандарту биопсии предстательной железы.

Выводы

1. Информативность дополнительной таргетной биопсии под УЗ-навигацией гистосканнинга достоверно ($p < 0,00001$) выше стандартной мультифокальной биопсии.
2. Включение дополнительной таргетной пункции в стандартную мультифокальную биопсию достоверно повышает статистические показатели информативности последней: чувствительность у пациентов первой группы с уровнем ПСА от 4-10нг/мл повышается с 62,8% до 92,1%, точность с 65,2% до 82,0%, ППТ с 55,0% до 79,7%, ОПТ с 73,4% до 86,7%. У пациентов второй группы с уровнем ПСА более 10нг/мл чувствительность повышается с 76,0% до 97,0%, точность с 69,5% до 91,3%, ППТ с 70,4% до 91,6%, ОПТ с 68,4% до 90,0%.
3. Точность таргетной биопсии в выявлении опухолевых клеток в проекции верхушки предстательной железы составила 85,7% у пациентов первой группы (с уровнем ПСА от 4-10нг/мл), и 70,0% у пациентов второй группы (с уровнем ПСА более 10нг/мл). При локализации изменений в центральной части точность метода составила 66,7% у больных первой группы и 83,3% у второй группы.
4. Разработанная методика выполнения биопсии предстательной железы с возможностью дополнительной таргетной пункции под наведением гистосканнинга позволяет увеличить частоту выявляемости рака простаты при первичной биопсии с 44,4% до 63,0% и может быть рекомендована для включения в современный алгоритм проведения биопсии предстательной железы.

Практические рекомендации

1. Целесообразно использовать дополнительную таргетную биопсию под УЗ-навигацией гистосканнинга в комплексе со стандартной мультифокальной биопсией для поиска опухолевого участка предстательной железы у пациентов с подозрением на рак (по данным ПСА и/ или ПРИ) при отсутствии характерных изменений в В-режиме и УЗ-ангиографии.
2. Рекомендуется выполнение прицельных биопсий предстательной железы с использованием технологии гистосканирования у пациентов, которым выполняются первичные биопсии предстательной железы и уровень ПСА лежит в пределах так называемой «серой зоны» от 4 до 10 нг/мл, а также у пациентов с отрицательными биопсийными вмешательствами в анамнезе.
3. Следует проводить таргетную биопсию под УЗ-навигацией гистосканнинга для выполнения РПЖ в центральной части простаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аляев Ю.Г. Болезни предстательной железы. // М.: ГЭОТАР- Меди. - 2009. - С.240.
2. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. // М.: ГЭОТАР- Медиа. - 2016. - С.496.
3. Аляев Ю.Г., Сеницын В.Е., Григорьев Н.А. Магнитно-резонансная томография в урологии. // М.: Практическая медицина. - 2005. - С.270.
4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. Компьютер-ассистированная ультразвуковая диагностика Histoscanning в диагностике рака предстательной железы: первый опыт в России. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2013. - №1. - С.62-65.
5. Гажонова В.Е., Зубарев А.В. Возможности трехмерной УЗ-ангиографии в мониторинге изменений при раке предстательной железы. // Современные инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Ультразвук, электрофизиология. М. Аир-Арт. - 2000. - С.229-232.
6. Гажонова В.Е., Зубарев А.В. Комплексная ультразвуковая диагностика рака предстательной железы. // Эхография. - 2000. - Том 1.- №2.- С.223-232
7. Гажонова В.Е., Кислякова М.В., Зубарев А.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 400-летию Кремлевской медицины. - М. - 2000. - С.318-319.
8. Гажонова В.Е., Кислякова М.В. Оценка гемодинамических изменений при раке предстательной железы с помощью трехмерной ультразвуковой ангиографии. // Материалы 3 съезда российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. - М.: 25-28 окт. 1999. - С. 114-115.
9. Говоров А.В., Васильев А.О., Ширяев А.А., Бродецкий Б.М., Садченко А.В., Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный

- анализ результатов биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ, системы HistoscanningTM и МРТ: выбор оптимальной тактики для выявления рака предстательной железы. // Материалы 12 международного конгресса Российского общества онкоурологов. – М.: 5-6 окт. 2017. С. 20-21.
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. Евтушенко Е.В. Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы. // Автореф. дис. канд. наук. - Спб., 2004. - С.17.
 12. Зубарев А.В., Бояринцев В.В., Федорова А.А., Сальникова С.В., Павловичев А.А., Лопырев А.И., Емельянова Е.Ю. Навигационная биопсия предстательной железы с использованием технологии гистосканирования. // Медицинская визуализация. - 2014 (5). - С.53.
 13. Зубарев А.В., Федорова А.А. Гистосканирование – новый взгляд на диагностику рака предстательной железы. // Поликлиника. – 2014. - №3. - С.40-41.
 14. Зубарев А.В., Федорова А.А., Емельянова Е.Ю. и соав. Первый опыт применения технологии гистосканирования в комплексе с соноэластографией в диагностике рака предстательной железы. // Вестн. Рос. Ассоц. Радиологов. – 2011. - №4. - С. 46.
 15. Зубков А.Ю., Ситдыков Э.Н., Гилязова Ф.М. Алгоритм УЗ-мониторинга диагностики и лечения заболеваний простаты. // 10 Российский съезд урологов. М., 2002. - С. 114-115.
 16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014году (заболеваемость и смертность). // М.,2016. - С. 4,131.

17. Капустин В.В., Громов А.И., Широкоград В.И. и др. Трудности диагностики рака предстательной железы при его нетипичном «переднем» расположении (клиническое наблюдение). // Радиология-практика. – 2011(5). - С. 71-4.
18. Кислякова М.В. Ультразвуковая ангиография в диагностике рака предстательной железы: дис. канд. мед. наук: 14.01.13 // Кислякова Марина Владимировна. - М. - 2001. - С.76-92.
19. 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.
20. Кушлинский Н.Е., Соловьева Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы. // М.: РАМН, 2002. - С.432.
21. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Даренков С.П., Чернышев И.В. Онкология и урология: связь между специальностями. // Урология. – 2006. - №6. - С.3-5.
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. 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.
24. Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. // Методическое пособие. – М., 2014. - С. 153.
25. Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П., Карякин О.Б. Лучевая терапия рака предстательной железы. // М.: ООО «МК». - 2010. - С. 10-11.

26. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н. Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике. //М.: Видар - 2012. - С. 70.
27. 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 PCA3 в осадке мочи методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. // М.: Вестник российской академии медицинских наук. - 2013. - №5. - С. 45-51.
28. Панфилова Е.А. Эластография в дифференциальной диагностике рака предстательной железы: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.13 / Панфилова Екатерина Александровна. - М.: 2011. - С. 26.
29. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Биопсия предстательной железы. // Урология. - 2010. - С.208.
30. 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.
31. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. // М.: МЕДпресс-информ, 2008.
32. Русаков И.Г., Франк Г.А., Степанов С.О. Биопсия предстательной железы. // М.: МНИОН, 2002. - С. 20.
33. Федорова А.А. Возможности методики гистосканирования в диагностике рака предстательной железы: дис.канд. мед. наук: 14.01.13 / Федорова Анна Александровна. - М.:2016. - С.151
34. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). //М.: ФГУ МНИОН им. П.А. Герцена Росмедтехнологий. - 2010. - С.4-15.

35. Чураянц В.В., Божко О.В., Олькина О.В. и соав. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы. // Медицинская визуализация. - 2000. - №4. - С.34-42.
36. Шария М.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике новообразований почек, мочевых путей и предстательной железы: автореф. дис. канд. мед. наук: 13.00.19 // Шария Мераб Арчилевич. М., 2009. - С.27.
37. Шолохов В.Н., Бухаркин Б.В., Лепэдату П.И. Ультразвуковая томография в диагностике рака предстательной железы. // М.: СТРОМ. – 2006. - С.51.
38. Auprich M., Bjartell A., Chun F. et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. // Eur. Urol. – 2011/ - Т.60(5).- P. 1045-1054.
39. Barentsz J.O., Engelbrecht M., Jager G.J., Witjes J.A., de La Rosette J., van Der Sander B.P., Huisman H.J., Heerschap A. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. // J Magn Reson Imaging.- 1999.- Vol.10 (3).-P.295-304.
40. Beyersdorff D., Winkel A., Hamm B. Et al MR Imaging-guided Prostate Biopsy with a Closed MR Unit at 1.5T: Initial Results. // Radiology.-2005; 234:576-581.
41. Beyersdorff D., Ludemann L.,Dietz E. et al. Dynamic contrastenhanced MRI of the prostate: comparison of two different post-processing algorithms. // Fortschr Röntgenstr.-2011.- №183.- P. 456-461.
42. Beurton D., Izadifar V., Barthelemy Y., Desgrippes a., Fontaine E. 12 systemic Prostate biopsies are superior to sextant biopsies for diagnosing carcinoma: a prospective randomized study. // Eur. Urol. -2000.- Vol.37. – suppl.2 –P.74-77.
43. Bono A.V. Strategy in negative prostate biopsy. // Third International Galucian Urological Meeting, Krakow, Media Co-worker,2000.- P.2-5.

44. Braeckman J., Autier P., Garbar C. et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. // *BJU International*. - 2008. -101(3). – P.294-298.
45. Braeckman J., Autier P., Soviany C. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. // *BJU International*. -2008. –Vol. 102. – Issue 11 (May). –P. 1560-1565.
46. Braver M.K. The Diagnosis of Prostatic Carcinoma. // *Cancer (Philad.)*. – 1993.- Vol. 71. - №3. – P. 899-905.
47. Braver M.K. Prostate-specific antigen: current status. // *CA Cancer J*. 1999; 49(5) 264-281.
48. Braver M.K. Chetner M.P. Ultrasonography of the prostate and biopsy. // *Campbells Urology*, Philadelphia, WB Saunders Company, 1998. –P.2506-2515.
49. Chen M. Prostate cancer detection: comparison of T2 weighed imaging, diffusion- weighed imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. / M. Chen, H.D. Dang, J.Y. Wang et al. // *Acta Radiol*. – 2008. – Vol.49, N 5. – P. 602-610.
50. Chodak G. W. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. / G.W. Chodak, P. Keller, H.W. Schoenberg // *J Urol*.- 1989. -№ 141 (5). – P. 1136-1138.
51. Crook J.M., Bahadur Y.A., Bociek R.G. et al. Radiotherapy for localized prostate carcinoma: the correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. // *Cancer*. -1997. – 79. – P. 328-336.
52. Cuvertino E.R. Transrectal ultrasound in local staging of prostate cancer. // *Ultrasound in Medicine and Biology*. -2000. –Vol. 26, suppl. 2.

53. Deras I. L. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome / I. L Deras, S. M. Aubin, A. Blasé (et al.) // J. Urol. -2008 - Vol. 79. –P. 1587-1592.
54. Dickinson L., Ahmed H.U., Allen C. et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localization, and characterization of prostate cancer: recommendations from a european consensus meeting. // European urology. – 2011. -59. – P. 477-494.
55. Durmus T., Reichelt U., Huppertz A. et al. MRI-guided biopsy of the prostate: correlation between the cancer detection rate and the number of previous negative TRUS biopsies. //Diagn. Interv. Radiol. 2013;19(5). – P.411.
56. Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen. Digital rectal examination and transrectal ultrasonography. // J Urol 1994; 152 (5 Pt 1): 1520-5.
57. Elshafei A., Chevli K., Moussa A. et al. PCA3-based nomogram for predicting prostate cancer and high grade cancer on initial transrectal guided biopsy Prostate. // Dec 2015; 75(16). – P. 1951-1957.
58. Eskew L.A., Bare R.L., McCullough D.L. Systemat 5 region prostate biopsy is Superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. // J. Urol.- 1997.-Vol. 157.-P. 199-203.
59. Ergun D. L. The technology behind Prostate Histoscanning TT: a complete ultrasound solution for patients at risk of prostate cancer. // Advanced Medical Diagnostics (AMD). -2014. – P. 1-5.
60. Ferguson R.S. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and Aspiration. // Am. J. Surg. – 1930. –Vol. 9. – P. 507-551.
61. Franiel T., Ludemann L., Rudolph B. et al. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversionprepared dual-contrast gradient echo sequence. // Invest Radiol, -2008. -43. –P. 481-487.

62. Galfano A., Novara G., Lafrate M. et al. Prostate biopsy: the transperineal approach. // EAU-EBU. Update Ser. 2007.-43.- P.241-249.
63. Hambrock T., Hoeks C., Hulsbergen-van de Kaa C. et al. 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. // Eur Urol 2012;61(1):177-84.
64. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease. // Urowb. – 2012.
65. Hendrikx A., Safarik L., Hammerer P. TRUS and biopsy: practical aspects. // European Urology. -2002. –Vol. 41(6). – P. 1-X.
66. Hessels D., Schalken J.A The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. // Nat. Rev. Urol. – 2009. -6. –P. 255.
67. Hodge K. K., McNeal J.E., Terris M.K et al Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. // J. Urol. – 1989. –Vol. 142. – P. 71-75.
68. Hricak H. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy / H. Hricak, G.C. Dooks, J.E. McNeal et al. // AJR Am. J. Roengenol. -1987. – Vol. 148. – P. 51-58.
69. Hricak H., Choyke P.L., Eberhardt S.C. et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. // Radiology. – 2007. – 243. –P. 28-53.
70. Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R., Roskams T., Van Poppel H. Transrectal ultrasound in the staging of clinical T3a prostate cancer. // EJSO. -2007. –Vol. 33 –P. 79-82.
71. Iczkowski K.A., Chen H.M., Yang X.J. et al. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small proliferation suspicious for malignancy in similar to cancer found on initial biopsy. // Urology 2002; 60:851-4.

72. Isebaert, S., Van den Bergh, L., Haustermans, K. et al. Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* // 2012; 37(6), 1392-1401.
73. Jager J., Severens J., Thornbury J. et al. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. // *Rad.- 2000.- Vol.215.- P. 445-451.*
74. Jeffrey C. Applewhite, Brain R., McCullough D.L., Hall M.C. Transrectal ultra-sound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer. // *Cancer Control. -2000. – Vol.8-№2.-P. 141-150.*
75. Kimura G., Nishimura T., Kimata R., Saito Y., Yoshida K. Random systematic sextant biopsy versus power doppler ultrasound-guided target biopsy in the diagnosis of prostate cancer: positive rate and clinicopathological features. // *Journal Medical School. – 2005. – 72(5). –P. 262-269.*
76. Kumaar S., Ahmed H.U., Treurnicht K. Potential role of Prostate HistoScanning in focal therapy. // Published and presented at the international symposium on focal therapy and Imaging in prostate and kidney cancer (FTI-PKc), Amsterdam-Noordwijk (NL). -2009. –P. 47.
77. Linder B.J., Frank I., Umbreit E.C., Shimko M.S., Fernandez N., Rangel L.J., Karnes R.J. Standard and saturation transrectal prostate biopsy techniques are equally accurate among prostate cancer active surveillance candidates. // *Int. J. Urol. -2013.-V.20. -P. 860-864.*
78. Loch T., Chen M.E. Computer simulation of prostate biopsies. // *European Urology. -2002. –Vol. 1- №6 (suppl.1). -P. 47-52.*
79. Luna A., Ribes R., Luna L. et al. Dynamic enhanced MRI of the prostate: Its role in the differentaition between recurrence and posttreatment changes. // *Eur Radiol. -2004. -Vol. 14 (Supplement 2). – P. 176.*
80. Morgan R. Pokorny, Maarten de Rooij, Earl Duncan et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-quided biopsy versus Magnetic Resonance (MR) Imaging with

- subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. // European Urology. 2014; 66: P. 22-29.
81. Mullerad M., Hricak H., Wang L. et al. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. // Radiology. -2004. -Vol. 232, №1. P. 140-146.
82. Nakanishi H., Groskopf J., Fritsche H.A. et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. // J. Urol. -2008. – Vol. 179. – P. 1804-1800.
83. Osamu U., Inderbir S., Gilla C. Targeted prostate biopsies for a histogram of the index lesion. // Opin. Urol. -2013. – Vol. 23. – P. 1-5.
84. Ploussard G., Nicolaiew N., Marchand C. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. // Eur. Urol., 2012.
85. Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have and where we are going. // J. Urol., 1999 Aug; 162 (2): P. 293-306.
86. Postma R., Schoder F.H., van Leenders G.J.L.H. et al. Cancer Detection and Cancer Characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). // Section Rotterdam Eur J. Cancer. –2005; 41: P. 825-833.
87. Puech P., Rouviere O., Renard-Penna R. et al. Prostate cancer diagnosis, multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US- MR fusion guidance versus systematic biopsy – prospective multicenter study. // Radiology. -2013. -268. -P. 461-469.
88. Rastinehad A.R., Simpa B.T., S. Salami Oksana, Yaskiv Arvin, George K. Mathew Fakhoury, Karin Beecher, Manish A. Vira, Louis R.Kavoussi, David N.Siegel, Robert Villani, Eran Ben-Levi. Improving Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Magnetic Resonance Imaging/Transrectal

- Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy. // Journal of urology 191 (6), 2014, P. 1749-1754.
89. Rigatti P., Schulman C. Transrectal ultrasound prostatic biopsy in the PSA era: introduction. // European Urology. – 2002. – Vol. 1 - № 6(suppl.1.). –P.1-3.
90. Roobol M.J. Prostate cancer biomarkers to improve risk stratification: is our knowledge of prostate cancer sufficient to spare prostate biopsies safely? // Eur. Urol. -2011. - 60. - P. 223.
91. Roobol M.J., Schroder F.H., van Leeuwen P. et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. // Eur. Urol. - 2010. - 58. -P. 475.
92. Rubio-Briones J., Borque A., Esteban L. et al. Optimizing the clinical utility of PCA3 to diagnose prostate cancer in initial prostate biopsy. // BMC Cancer. - Sep 2015 r. -11 (15). - P. 633.
93. Scardino T. Transrectal ultrasound in management of prostate cancer. // Urology. - 1989. -suppl.33. -P.7-12.
94. Scattoni V., Roscigno M., Bua L., et al. Correlations between TRUS features and findings after multiple vesicourethral biopsies following radical prostatectomy and PSA relapse. // European Urology Supplement. -2003. – Vol. 2/1. –P. 22.
95. Sciarra A., Panebianco V., Ciccariello M. et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. // Clin. Cancer Res. - 2010. -16. – P. 1875-1883.
96. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Truong H. et al. Magnetic resonance imaging/ultrasoundfusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. // Eur. Urol/ 2013; 64: 713-9.

97. Stamey T.A. Making the most out of six systematic sextant biopsies. // Urology. – 1995. –Vol. 45. –P. 2-12.
98. Toi A., Neill M.G., Lockwood G.A., Sweet J.M., Tammsalu L.A. Fleshner N.E. The continuing importance of transrectal ultrasound identification of prostatic lesions. // The Journal of Urology. -2007. –Vol. 177. –P. 516-520.
99. Trabulsi E.J., Sackett D., Gomella L.G. et al. Enhanced transrectal ultrasound modalities in the diagnosis of prostate cancer. // Urology. -2010. -76. –P. 1025.
100. Van den Heuvel S. Prostate HistoScanning and monitoring patients on active surveillance. //Presented at the personal-invitation-only Prostate HistoScanning seminar «Tissue Characterisation in prostate cancer», Wien (A). -2011. –P. 1-14.
101. Vanderkerken J., de la Rosette J., Lagune P., Debruyne F., How and when to take prostate biopsies. // European Urology. -2002. –suppl. 1. –P. 15-20.
102. Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P. et al. Purification of a human prostate specific antigen. // Invest. Urol. – 1979. –Vol. 17. –P. 159-163.
103. Wefer A.E., Hricak H., Vigneron D.B., et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. // J. Urol. -200. –Vol. 164 (2). –P. 400-404.
104. Wilkinson L.S., Coleman C., Skippage P. et al. Breast HistoScanning – The development of a novel technique to improve tissue characterization during breast ultrasound. // Published and presented at the annual meeting of the Royal College of Radiologists Breast Group (RCRBG), Brighton (GB). - 2010. – Session 1 «Controversies in breast screening». –A. 91. – P.46.
105. Zatura F., Klezl P., Barta J. et al. Prostate HistoScanning examination in patients with past negative biopsy sessions: a pilot study. // Published and presented at the annual meeting of the BAUS, Manchester (GB). -2010. -P. 1007.