

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Ким Юрий Александрович**

**БИОПСИЯ ПРОСТАТЫ ПОД КОНТРОЛЕМ  
ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА  
КРАТКОВРЕМЕННОГО ПРЕБЫВАНИЯ**

3.1.13. Урология и андрология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководители:  
**Говоров Александр Викторович**  
доктор медицинских наук, профессор РАН;  
**Хатьков Игорь Евгеньевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ....</b>	<b>9</b>
1.1. Введение.....	9
1.2. Эпидемиология и этиология рака простаты.....	10
1.3. Факторы риска.....	12
1.4. Клинические методы диагностики.....	13
1.5. Лабораторные методы диагностики рака простаты.....	15
1.6. Инструментальные методы диагностики рака простаты.....	19
1.7. Биопсия предстательной железы.....	28
1.8. Трансперинеальная биопсия «свободной рукой».....	29
1.9. Таргетная биопсия простаты под контролем высокочастотного УЗ-наведения.....	30
1.10. Биопсия простаты с использованием соноэластографии.....	31
1.11. Биопсия простаты под контролем гистосканирования.....	31
1.12. Биопсия простаты под контролем мп-МРТ и УЗИ.....	32
1.13. Биопсия простаты под контролем мп-МРТ.....	33
1.14. Комбинированная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) фьюжн биопсия.....	34
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>37</b>
2.1. Характеристика пациентов. Дизайн исследования.....	37
2.2. Критерии включения пациентов в исследование.....	39
2.3. Критерии невключения пациентов в исследование.....	40
2.4. Критерии исключения пациентов из исследования.....	40
2.5. Методы обследования.....	40
2.5.1. Сбор анамнеза заболевания.....	40
2.5.2. Анкеты для оценки состояния пациента.....	41
2.5.3. Пальцевое ректальное исследование.....	42
2.5.4. Трансректальное ультразвуковое исследование.....	42
2.5.5. Выполнение гистосканирования.....	43
2.5.6. Анестезия при выполнении биопсии.....	47
2.5.7. Клинико-лабораторные методы обследования.....	47
2.6. Распределение пациентов и техника оперативных вмешательств в группах.....	47
2.7. Подготовка пациента.....	49
2.8. Методы обследования пациентов после операции.....	49
2.9. Статистический анализ результатов исследования.....	50

<b>Глава 3. ОСОБЕННОСТИ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ ПОД КОНТРОЛЕМ ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ УРОЛОГА: ОПРОС ПРАКТИКУЮЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ.....</b>	<b>53</b>
<b>Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>60</b>
<b>Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ И АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>79</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>84</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>84</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>86</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>87</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>88</b>
<b>Приложение А (справочное). Международная система суммарной оценки заболеваний простаты (IPSS).....</b>	<b>105</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

В 2020 году во всем мире было выявлено более 1 400 000 новых случаев заболевания рака предстательной железы (РПЖ). В экономически развитых странах РПЖ является одним из наиболее часто встречаемых злокачественных заболеваний среди мужчин. При оценке показателей заболеваемости среди мужского населения России РПЖ, темп прироста составляет около 90% [6]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужчин России РПЖ занимает 2-е место, что составляет около 15% от общего числа онкологических больных. В настоящее время, данному показателю способствует активное внедрение программы ранней диагностики рака простаты, которая включает в себя анализ крови с определением уровня простатспецифического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). По-прежнему, единственным методом верификации рака простаты является биопсия предстательной железы (БПЖ) под контролем ТРУЗИ. Тем не менее, стандартная биопсия простаты в большей степени зависит от процесса рандомизированного забора ткани, определяя данный метод как «оператор-зависимый». В связи с чем, рак простаты не обнаруживается у 70% пациентов с подозрением на РПЖ при первичной биопсии [47]. Поэтому актуальной проблемой является поиск дополнительных методов визуализации. Применение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) органов малого таза с контрастированием, даже у первичных пациентов до выполнения биопсии простаты показало высокую информативность, но при оценке мелкоочагового опухолевого поражения – мпМРТ обладает низкой информативностью [8]. Несмотря на прогрессивное развитие медицинских технологий и системы здравоохранения мпМРТ часто остается недоступной для большинства пациентов с подозрением на РПЖ. Альтернативным и более доступным методом дополнительной визуализации при биопсии простаты является гистосканирование (ГС). Данный метод, который мы используем, основан на способности выявления различий между областями ткани с доброкачественной и

подозрительными на злокачественные клетки. Это достигается с использованием компьютерного анализа ультразвуковых характеристик. С помощью передового программного обеспечения под названием "True Targeting" мы можем проводить прицельную биопсию предстательной железы в режиме реального времени.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов диагностики рака предстательной железы путем: изучения безопасности стандартной биопсии простаты и биопсии простаты под контролем гистосканирования в условиях стационара кратковременного пребывания, изучения выявляемости рака простаты при выполнении стандартной биопсии простаты и биопсии простаты под контролем гистосканирования в условиях стационара кратковременного пребывания, создания предпосылки для включения биопсии простаты под контролем гистосканирования в медико-экономические стандарты.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить выявляемость рака простаты по данным стандартной биопсии простаты и биопсии простаты под контролем гистосканирования в условиях СКП.
2. Сравнить безопасность выполнения стандартной биопсии простаты и биопсии простаты под контролем гистосканирования в условиях СКП.
3. Сравнить экономическую эффективность выполнения биопсии простаты в условиях СКП и стационара длительного пребывания.
4. Изучить выполнение биопсии предстательной железы в крупных московских стационарах и разработать пути стандартизации.

### **Научная новизна**

Впервые оценена и проанализирована экономическая и клиническая эффективность, а также безопасность выполнения биопсии простаты под контролем гистосканирования в условиях СКП. Внедрение в широкую клиническую практику биопсии простаты под контролем гистосканирования позволило комплексно подойти к диагностике рака простаты. Впервые выполнена сравнительная оценка эффективности и безопасности стандартной биопсии простаты с биопсией простаты под контролем гистосканирования в условиях СКП.

Впервые в России изучены особенности выполнения биопсии предстательной железы под контролем гистосканирования в отделениях СКП крупных московских стационаров и проанализированы пути ее стандартизации.

### **Практическая значимость**

Сформированные в ходе исследования практические рекомендации позволили улучшить современные подходы к диагностике рака простаты в условиях стационара кратковременного пребывания, снизить процент осложнений и повысить безопасность проведения биопсии простаты, тем самым улучшив качество жизни пациентов, страдающих этим заболеванием.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Стандартные общепринятые хирургические методики диагностики рака простаты требуют усовершенствования и использования дополнительных методов визуализации.

2. Комплекс программного обеспечения и аппаратных технических особенностей гистосканирования предстательной железы обуславливает высокую клиническую эффективность диагностики рака простаты и низкий риск развития осложнений в послеоперационном периоде.

3. Гистосканирование простаты может быть рассмотрено в качестве метода дополнительной визуализации первой линии при диагностике предстательной железы, учитывая отсутствие противопоказаний к его выполнению.

4. Биопсия простаты под контролем гистосканирования не уступает стандартной биопсии простаты по клинической эффективности и безопасности при диагностике рака простаты.

5. Выполнение трансректальной биопсии простаты в условиях стационара кратковременного пребывания экономически эффективнее, чем в стационаре длительного пребывания.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные в ходе данной работы результаты позволили обеспечить рутинное использование техники биопсии простаты под контролем гистосканирования в клинике урологии МГМСУ на базе ГКБ имени С.И.

Спасокукоцкого (заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Д.Ю. Пушкарь) и ГКБ имени С.П. Боткина, в работе СКП ГКБ имени С.И. Спасокукоцкого (заведующий отделением – к.м.н., Садченко А.В., главный врач к.м.н., А.В. Погонин).

Материалы диссертации используются в научных докладах, в различных монографиях и при преподавании студентам, а также слушателям ФДПО по урологии на кафедре урологии МГМСУ. Данные, которые были получены при выполнении работы, применяются в курсах повышения квалификации и научно-практических конференциях.

### **Личное участие в разработке проблемы**

Личный вклад автора состоит в выполнении стандартной биопсии простаты и биопсии простаты под контролем гистосканирования пациентов основной и контрольной групп, анкетировании, проведении опросов пациентов с гиперплазией предстательной железы, разработка дизайна исследования. Также автором была проведена систематизация и статистическая обработка полученных данных. Автором проводилась подготовка основных публикаций и докладов на конференциях по выполненной работе.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, 4 из которых в печатных изданиях, рекомендуемых ВАК (Высшей аттестационной комиссией), и 1 патент.

Материалы научной работы доложены и обсуждены на VII Российском конгрессе по эндоурологии и новым технологиям с международным участием в 2020 году; на конгрессе Российского общества урологов в 2020, 2021, 2022, 2023 годах; на 43-м международном конгрессе общества урологов 2023 (SIU); 40 международном конгрессе эндоурологов и уро-технологий.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 104 страницах печатного текста, в 5 главах, дополненных водной частью, заключением, выводами и списком использованной литературы. Работа содержит список сокращений и терминов,

введение, обзор литературы, главы материалы и методы, результаты собственных исследований, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель, который состоит из 138 источников (9 источников на русском и 129 источников на иностранном языке). Работа включает 14 таблиц и 26 рисунков.



## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

### **1.1. Введение**

В экономически развитых странах рак предстательной железы (РПЖ) занимает одно из лидирующих мест среди всех злокачественных новообразований среди мужчин. В США у каждого 6-го мужчины диагностируется РПЖ. В 2018 году в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 624 709 случаев всех злокачественных новообразований. Из них было зарегистрировано «42 518 новых случаев заболевания РПЖ что практически в 2 раза больше, чем в 2008 г.» [6]. В динамике показателей заболеваемости населения России раком простаты, темп прироста составляет 87,70% [6]. Таким образом, РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения России, что составляет около 14,9%. В большей мере этому способствовали внедрение программ скрининга РПЖ: «определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)» [6]. В результате ранняя диагностика локализованного РПЖ в клинической стадии T1–2 составила более 50%. Единственным методом верификации РПЖ в настоящее время является биопсия предстательной железы (БПЖ) под контролем ТРУЗИ, выполняемая трансректально или трансперинеально. Тем не менее, РПЖ не обнаруживается у 70% пациентов при первичной биопсии [3]. В связи с этим появилась стойкая рекомендация к выполнению до биопсии мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) даже у первичных пациентов. МпМРТ в диагностике локализованного РПЖ имеет достаточно высокую информативность, однако в диагностике мелкоочагового опухолевого поражения мпМРТ обладает низкой информативностью [8]. К сожалению, мпМРТ остается недоступной для большинства пациентов с подозрением на рак простаты по ряду разных причин здравоохранения. Более доступным методом дополнительной визуализации при биопсии простаты является гистосканирование (ГС). Гистосканирование основано на компьютеризированном анализе ультразвуковых характеристик исследованной ткани, полученных на

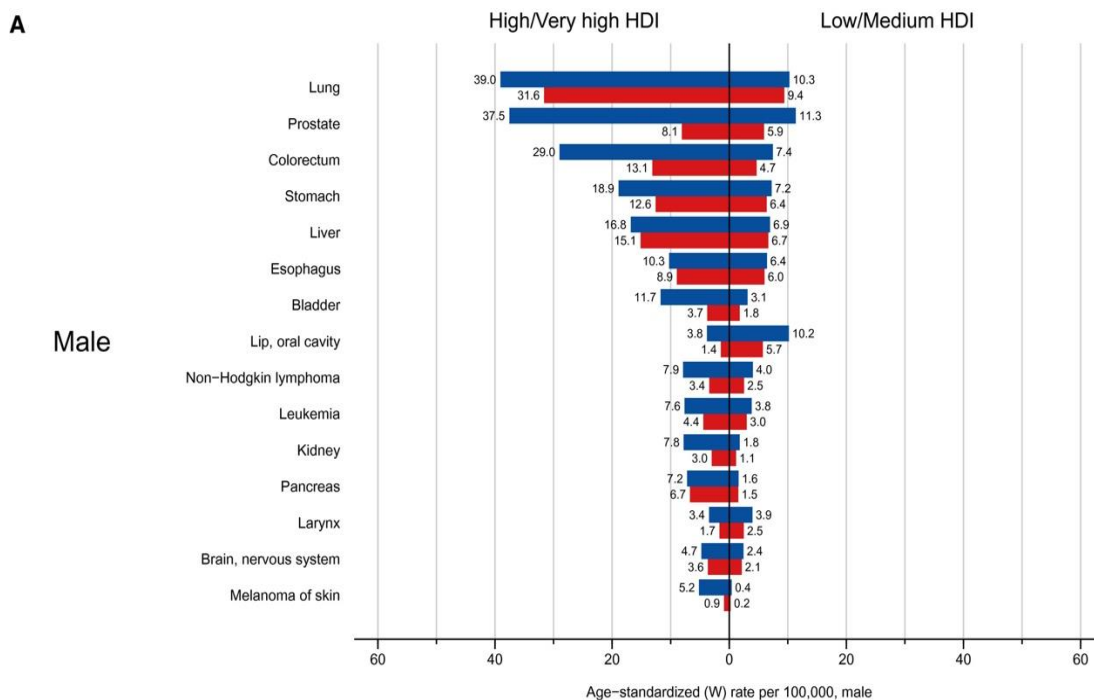
основе изменения акустических свойств ткани опухолевыми клетками. Данная методика позволяет оценивать наличие и/или отсутствие злокачественного новообразования, объем и локализацию в предстательной железе (ПЖ). В настоящее время, оборудование HistoScanning позволяет выполнять прицельную БПЖ под контролем гистосканирования в режиме реального времени и более точной диагностической ценностью. Согласно зарубежной литературе чувствительность таргетной биопсии под контролем гистосканирования или гистофьюжн биопсии составляет 84%, а специфичность – всего 28% [101].

Fusion-биопсия или фьюжн биопсия — это термин, использующийся для описания современной диагностической методики, которая основана на сочетании в себе ультразвукового исследования и дополнительного метода визуализации (МРТ, КТ, гистосканирование и другие), что обеспечивает точность манипуляций врача. В отечественном исследовании, применение гистосканирования позволило обнаружить РПЖ при прицельной биопсии в 68% случаев, в то время как при стандартной биопсии в 25% ( $p < 0,001$ ) [47].

В условиях стационара кратковременного пребывания (СКП) на базе ГКБ им С. И. Спасокукоцкого, основанного в 2016 г., в соответствии с постановлением Правительства Москвы от 15.12.2015 N 860-ПП, было выполнено более 5000 мультифокальных трансректальных биопсий простаты. Особенностью данного отделения является выписка пациента в день госпитализации, что предполагает высокую экономическую эффективность и безопасность проведения оперативных вмешательств.

## **1.2. Эпидемиология и этиология рака простаты**

По данным GLOBOCAN в 2020 г. во всем мире было диагностировано 1 414 259 новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), что составляет 7,3% от общего числа выявленных случаев рака, тем самым занимает 3-е место в списке всех злокачественных заболеваний. Рак простаты также является одним из наиболее частых причин смерти среди мужчин, занимая 2-е место после рака легких (Рисунок 1.1) [116].



**Рисунок 1.1** – Глобальная статистика рака 2020 GLOBOCAN - оценки заболеваемости и смертности в 185 странах. Стандартизованные по возрасту среди (А) мужчин. Источник: GLOBOCAN 2020

Распространенность заболеваемости в мире значительно зависит от географического расположения. Самые высокие показатели встречаемости РПЖ отмечаются в Новой Зеландии, Австралии и Северной Америке (составляя по 111 и 97 на 100 000), в Западной и Восточной Европе около (94 и 85 соответственно), в результате активного применения программ скрининга. Наиболее низкие показатели встречаются в Восточной и Южной Европе, но при этом показатели стабильно постепенно увеличиваются [40,49].

По данным специалистов МНИОИ им. П.А. Герцена в России среднегодовой прирост заболеваемости РПЖ в динамике составляет около 6%. Ежегодно увеличивается и смертность от РПЖ в России, средний прирост составляет 2,6%.

### Этиология

Важное значение в распространенности заболеваемости РПЖ оказывают факторы риска. Наличие РПЖ у трех и более ближайших родственников или у двух в возрасте не старше 55 лет может говорить об истинно наследственном РПЖ, что встречается в 9% случаев [54]. На сегодняшний день доказано, что расовая принадлежность и семейный анамнез связаны с более частым диагностированием

РПЖ, что подтверждает генетическую предрасположенность [54, 61]. Более того, у пациентов с генетической предрасположенностью чаще всего диагноз РПЖ устанавливается на 5 лет раньше, при этом клиническое течение заболевания не меняется [54, 93]. Известно, что у ближайших родственников пациента с верифицированным РПЖ, отношение риска (ОР) достигает 1,8%, а при диагностировании РПЖ у отца и брата ОР возрастает до 5,5%, а если у отца и двух братьев – до 7,7%. [114]. Риск РПЖ обуславливают более 100 видоспецифичных основных локусов чувствительности, изученных при полногеномном поиске ассоциаций [103]. Однако, по сей день остаются не до конца изученными механизмы влияния на заболеваемость факторы окружающей среды, механизмы геномных вариаций и генетических факторов. Известно, что среди мужчин Африки выявляемость РПЖ более высокая и отличается более агрессивным течением [118]. Чаще всего, у мужчин с генетической предрасположенностью выявляются герминогенные мутации. Самыми распространенными мутациями является BRCA2/BRCA1 (5,35% / 0,9%), CHEK2(1,9%), ATM (1,6%), PALB2 (0,4%) [85].

### 1.3. Факторы риска

На развитие клинически значимого РПЖ оказывают влияние как факторы окружающей среды, так и экзогенные факторы [69]. Риск развития РПЖ у жителей Японии ниже, чем в США, однако при переезде в США риск развития РПЖ у японца возрастает до риска развития РПЖ среднестатистического американца [22]. К сожалению, в настоящее время не существует ни фармакологической профилактики РПЖ, ни диетической. Известно, что артериальная гипертензия ( $p=0,035$ ) и окружность талии более 102 см ( $p=0,007$ ) сопряжены с статистическими данными риска развития РПЖ [17, 39]. У пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) и принимающих Метформин, риск выявления РПЖ ниже, чем у лиц, которые никогда не принимали Метформин [92]. Однако согласно исследованию Reducation by Dutasteride of prostate Cancer Events (REDUCE) прием Метформина среди 540 пациентов не связан с риском развития РПЖ (ОШ 1,19;  $p=0,50$ ) [42]. Метаанализ, включающий в себя 14 проспективных исследований не выявил связи

холестерина и липопротеинов высокой и низкой плотности с риском развития РПЖ [135].

По данным метаанализа высокое употребление алкоголя и полное воздержание от него повышают риск развития РПЖ и смерти [137]. Никакой корреляции также не выявлено при употреблении омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и риском развития РПЖ, при этом нельзя исключить связь с употреблением жареных продуктов питания [13, 71].

Наиболее широко известным фактором положительного воздействия является употребление ликопенов, содержащихся в томатах, однако в рандомизированных исследованиях статистической значимости между плацебо и употреблением ликопенов не выявлено [30, 58, 97]. По данным REDUCE избыточная масса тела (ИМТ) связана с низким риском развития менее агрессивного РПЖ (ОШ 0,79;  $p=0,01$ ), при этом высоким риском высокой агрессивности РПЖ (ОШ 1,28;  $p=0,0042$ ) [125]. Вероятнее всего, данное соотношение объясняется факторами окружающей среды [36]. Следует отметить, что смертность среди больных раком простаты на прямую связана со стадией заболевания. Поэтому в настоящее время в клиническую практику активно внедряются программы по ранней диагностике РПЖ – это «использование лабораторных методов исследования, пальцевого ректального исследования, трансректального ультразвукового исследования» [6].

#### **1.4. Клинические методы диагностики**

##### **Пальцевое ректальное исследование**

Пальцевое ректальное исследование простаты как один из основных методов обследования урологических пациентов также входит в стандарты обследования больных с подозрением на рак простаты [6]. Современная программа ранней диагностики простаты включает в себя в первую очередь использование пальцевого ректального, наряду с определением уровня ПСА и ультразвуковым исследованием [4]. Самыми важными преимуществами данного метода являются: доступность, безопасность, простота использования и высокая экономическая

эффективность. Наиболее часто по данным ПРИ можно определить участки опухоли простаты размерами не менее 0,2 см<sup>3</sup>. По данным исследования еще в 1984 году G. W. Chodak и H. W. Schoenberg у 811 отобранных пациентов в возрасте 50–80 лет, которым выполнялось ПРИ, 38 пациентов из 43 с подозрительными изменениями по данным ПРИ подверглись биопсии простаты. У 29 % обследуемых (11 из 38) был выявлен рак простаты. В большинстве аналогичных исследований средний уровень выявляемости РПЖ не превышает 25% по результатам биопсии. Таким образом, чувствительность ПРИ составляет 55–69 %, специфичность – 89–97 %. В 1993 году Richie J. P. и соавторы отмечают, что не более чем у 18% от общего числа всех больных раком простаты определяются подозрительные участки по данным ПРИ вне зависимости от уровня ПСА [94]. В 1999 году по данным Hoogendam A. и соавторов у пациентов с уровнем ПСА до 4 нг/мл выявляемость рака простаты не более 4%, а выявление подозрительных изменений в простате свидетельствует о РПЖ в 15–40% случаев.

По данным крупного современного исследования «European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), принято решение, что ПРИ не может использоваться в качестве метода диагностики РПЖ у пациентов с низким уровнем ПСА» [57]. Соответственно, ПРИ не является достаточным методом исследования в диагностике рака простаты на ранних стадиях.

К сожалению, данный метод является субъективным и в основном зависит от опыта врача, в связи с чем чувствительность и специфичность данного метода ограничена. Еще один крупный метаанализ получил соответствующие данные об использовании ПРИ. Чувствительность и специфичность ПРИ составила менее 60%, при выполнении данного исследования врачами первичного звена [84].

Таким образом, главными недостатками данного метода являются его низкая чувствительность и специфичность метода, зависящая от опыта и квалификации врача. Более того, часто опухоли в передних отделах простаты остаются труднодоступными. Данный метод необходимо использовать в комплексе с определением уровня ПСА и ультразвуковым исследованием.

## 1.5. Лабораторные методы диагностики рака простаты

### Простатический специфический антиген

«Самым распространенным маркером в диагностике рака предстательной железы на протяжении многих лет остается простатический специфический антиген сыворотки крови. Более того, ПСА является часто используемым маркером в послеоперационном периоде для оценки состояния пациентов, перенесших лечение по поводу рака простаты» [6]. ПСА произвел революцию в диагностике рака простаты. Впервые в клиническую практику ПСА был внедрен в 1987 году [112].

ПСА – это гликопептид, «состоящий из 237 аминокислот и нескольких дисульфидных мостиков» [112]. Этот белок гликолизирован и вырабатывается не только опухолевыми клетками, но и нормальными. ПСА является протеазой химотрипсинового типа, точкой приложения которого являются 2 белка-семенных пузырька (семиногелин 1 и 2) и фибронектин семенной жидкости. Это проявляется ферментативной функцией для разжижения эякулята. В норме лишь малая часть ПСА поступает в кровь, большая часть поступает в эякулят и секрет простаты. KLK3 – ген, кодирующий ПСА, располагается на длинном плече 19-й хромосомы и имеет 5 экзонов, 4 интрона и 2 запускающих участка. «Различают несколько форм ПСА, каждая из которых играет определенную роль в диагностике РПЖ: общий ПСА (оПСА), свободный ПСА (свПСА), связанный ПСА (сПСА)» [112]. Более того, в клинической практике используются различные индексы: «уровень общего ПСА с учетом возраста пациента, отношения свПСА/оПСА (%свПСА), плотность ПСА (ПСAD), скорость прироста ПСА (ПСА V)» [6] и другие.

Данные исследования, посвященные изучению свПСА, привели к обнаружению трёх его форм, которые являются энзиматически неактивными: проПСА, ДПСА (BPSA) и инПСА (intact-PSA). Известно, что чем выше уровень ПСА, тем более высока вероятность выявления рака простаты. Несмотря на это у многих мужчин может присутствовать РПЖ при низком уровне ПСА [119].

По данным Thompson I. M. и соавторов, при уровне ПСА 0 – 0,5 нг/мл риск РПЖ достигает 6,6%, от 0,6 до 1 нг/мл риск РПЖ не более 10,1%, от 1,1 до 2 нг/мл риск РПЖ – 17%, от 2,1 до 3 нг/мл риск РПЖ не более 23,9%, при уровне ПСА от 3,1 до 4,0 нг/мл риск РПЖ – 26,9% [119].

Несмотря на то, что единые стандарты по показателям уровня ПСА не приняты в связи с «непрерывным параметром», широко распространенным считается пороговое значение 4 нг/мл. Уровень ПСА от 2 до 10 нг/мл принято считать «серой зоной». В связи с трудным принятием решения о выполнении биопсии простаты выявляемость РПЖ в этих пределах составляет не более 30%.

### **Плотность ПСА**

Плотность ПСА (ПСА-D) – один из индексов, который рассчитывается по формуле:  $\text{ПСА-D} = \text{ПСА (нг/мл)} / \text{Объем простаты по данным ТРУЗИ (см}^3\text{)}$ .

По данным Sonmez и соавторов пороговое значение ПСА-Д – не более 0,11 нг/мл/см<sup>3</sup>. При ПСА-Д < 0,1 нг/мл/см<sup>3</sup> и нормальных результатах МРТ риск обнаружения клинически значимого рака простаты достаточно низок для наблюдения пациента [110]. При повышении данного показателя вероятность наличия клинически значимого РПЖ увеличивается. Данный показатель необходим и актуален в связи с повышением уровня ПСА с возрастом за счет гиперплазии простаты.

### **Соотношение свободного и общего ПСА**

«При использовании данного критерия необходимо помнить о нестабильности свободного ПСА при комнатной температуре, а также влияние гиперплазии простаты больших размеров» [113]. «По данным метаанализа Huang Y. и соавторов, включающего в себя 14 исследований, общая чувствительность данного индекса составляет 70% при уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл» [56]. «Важно помнить, что при ПСА более 10 нг/мл значение соотношения свободного и общего ПСА не имеет клинического значения» [25].

### **Скорость нарастания ПСА, время удвоения уровня ПСА**



«Скорость нарастания ПСА – является ежегодным приростом значения ПСА нг/мл/год. Время удвоения ПСА соответствует экспоненциальному увеличению ПСА в сыворотке крови.

Данные критерии необходимы для прогнозирования течения заболевания у пациентов, которым проводилось лечение по поводу РПЖ» [25]. Ограниченность данного критерия связана с гиперплазией простаты и различных временных интервалов между измерениями ПСА, скоростью и временем удвоения ПСА.

### **Индекс здоровья простаты (PHI – Prostate Health Index) и 4KScore тест**

Одним из наиболее широко применяемых, современных показателей в клинической практике является определение индекса здоровья простаты. Этот критерий определяется уровнем свободного ПСА, общего ПСА и про2ПСА (изоформа свПСА). Для расчета данного критерия необходимо значение про2ПСА (нг/мл) разделить на свободный ПСА (нг/мл) и умножить на корень из общего ПСА (нг/мл). При значении индекса ниже 23 – риск наличия РПЖ низкий, при значении индекса в пределах 24–45, считается промежуточный риск, при индексе более 45 – высокий риск наличия РПЖ. Данный метод можно использовать только при уровне общего ПСА от 2 до 10 нг/мл и подозрительными данными ПРИ [104].

Тест на 4 калликреина (**4KScore тест**) определяет свободный, интактный, общий ПСА и калликреинподобную пептидаза 2 (hK2). Данный тест является перспективным методом в диагностике агрессивных форм рака согласно исследованию Vurcu F. Darst и соавторов [35]. Оба теста снижают количество ненужных биопсий простаты среди мужчин, у которых повышен уровень ПСА. По данным проспективных исследований определение Индекса здоровья простаты и 4К-теста превосходит определение соотношения свободного и общего ПСА и более информативны в выявлении клинически значимого рака простаты «при уровне общего ПСА 2–10 нг/мл» [23, 72].

### **Анализ мочи в диагностике РПЖ**

В настоящее время, благодаря прогрессу молекулярной биологии, нанотехнологиям и генетики, существуют новые маркеры РПЖ. Из них

наибольший интерес вызывают – PCA-3, SelectMDx, Michigan Prostate Score (MiPS), ExoDX, 4KScore

**Антиген рака простаты-3 (PCA-3)** – один из современных перспективных не кодирующих м-РНК биомаркеров, впервые о котором стало известно в 1999 г. [45]. Данный анализ основывается на исследовании осадка мочи, после массажа простаты. PCA3 сверхэкспрессируется при РПЖ по сравнению с нормальной тканью простаты и присутствует в 95% случаев, был одобрен FDA в 2012 году для клинического использования [24, 55, 63, 134]. Он показан мужчинам в возрасте  $\geq 50$  лет с отрицательными результатами биопсии, для которых стандарт лечения включает повторную биопсию. PCA3 располагается в 9 хромосоме в районе 9q21-22, состоит из 4 экзонов и 7 сайтов полиаденилирования. Процесс диагностики основывается на методе обратной транскрипции полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, определении уровня экспрессии PCA3 и ПСА в клеточном осадке. Индекс рассчитывается по формуле:

$$\text{Индекс PCA3} = \text{среднее NPCA3} \div \text{среднее NKLK3} \times 10,$$

где N – относительное число копий мРНК PCA3 или KLK3.

Согласно метаанализу 11 клинических исследований пороговое значение ровно 20 баллам, при чувствительности 72% и специфичности 53% [75].

**SelectMDX** – один из онкомаркеров РПЖ, основанный на определении мРНК в моче. По данным Van Neste, L. и соавторов определение мРНК HOXC6 и DLX1 позволяют диагностировать рак простаты высокой степени агрессивности [123].

**Mi-Prostate Score, или MiPS** – это определение химерного гена TMPRSS2-ERG, антигена рака простаты (PCA3) и уровня ПСА. Данный метод оценки разработан группой ученых из медицинской школы Мичиганского университета, США. Исследуемым материалом является моча после проведения ПРИ или массажа простаты [41, 123]. По данным Lamu P.-J. и соавторов чувствительность данного метода в комбинации с определением уровня ПСА, PCA3, TMPRSS2-ERG составляет 80%, а специфичность 90% [68].

**Тест ExoDx Prostate (Intelli Score) (EPI)** направлен на определение белкового состава экзосом – внеклеточные везикулы или пузырьки и микроРНК.

Последние данные исследования показали, что экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, отличаются от здоровых. При использовании данного метода в комбинации со стандартными биомаркерами, возможно снизить количество ненужных биопсий до 27% [78, 83]. В настоящее время данные методы являются экспериментальными.

### **Калькуляторы риска**

В настоящее время для снижения количества ненужных биопсий возможно использовать калькуляторы риска рака простаты. По данным метанализа выраженного превосходства какого-либо из существующих калькуляторов не выявлено, однако более высокой точностью обладают калькуляторы риска с данными МРТ [74].

## **1.6. Инструментальные методы диагностики рака простаты**

### **Ультразвуковое исследование**

Ультразвуковое исследование широко используется в рутинной практике диагностики заболеваний простаты, в том числе и рака простаты. Первые данные впервые были получены авторами Takahashi и Ouchi в Японии в 1963 году в рамках диагностики предстательной железы. На сегодняшний день выполнение трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) является наиболее предпочтительным для определения размера простаты, формы, структуры и подозрительных очагов. К сожалению, данный метод имеет низкую диагностическую точность при использовании в стандартном (серошкальном) режиме, не все выявленные гипоэхогенные очаги указывают на злокачественные поражения [10, 29, 64, 76, 96, 128]. По данным авторов Martin Smeege и соавторов частота выявления рака при гипоэхогенных и изоэхогенных участков сопоставима, и, соответственно, метод не подходит для выявления РПЖ без выполнения биопсии [107]. Минимальный диаметр злокачественного очага, который возможно идентифицировать по данным ТРУЗИ, составляет около 5 мм. Из них большинство злокачественных участков обладают изоэхогенностью и не могут быть визуализированы при ТРУЗИ. В связи с чем чувствительность данного метода не

превышает 70% [7, 59]. Также при выполнении ТРУЗИ крайне сложно распознать более мелкие очаги опухоли в связи с измененной аденоматозной тканью, особенно в центральной и переходной зонах. В настоящее время активно применяется использование мультипараметрического УЗИ. Одним из таких методов является при использовании УЗИ является соноэластография. Данная технология основана на определении эластических характеристик исследуемой ткани, первые данные были получены в 2002 году. При данном методе различают динамический и компрессионный виды. Динамический вид, или эластография сдвиговой волны, основан на оценке степени эластичности, благодаря измерению поперечных сдвиговых волн в объекте. Пороговыми значениями для доброкачественной ткани принято считать показатель в 42 кПа, при референсном значении от 29 до 71,3 кПа, при подозрении на злокачественные ткани принято считать показатель в 88 кПа, при референсном значении от 54 до 123 кПа. Компрессионная соноэластография основана на сравнении полученных изображений ткани до и после сжатия. По мнению исследователей Salomon G., Schiffmann J., Ahmad S. и соавторов выявление РПЖ при использовании данных методов улучшает диагностику РПЖ [11, 99].

Применение УЗ-ангиографии также помогает улучшить диагностику РПЖ. Используются различные методики: трехмерная ультразвуковая ангиография, цветовое доплеровское картирование, энергетическое картирование.

Опухолевые клетки простаты при УЗ-ангиографии характеризуются чаще всего гиперваскуляризацией до 75% случаев. Изоваскулярными остаются до 20% случаев [67, 70].

Уровень васкуляризации зависит от размеров участков опухоли и степени дифференцировки. Участки размерами до 1,0 куб. см в чаще всего гиповаскулярны, а участки с опухолевым ростом большего размера становятся более гиперваскулярными, при этом встречаются аваскулярные формы [2]. При распространенном опухолевом поражении простаты сосудистый рисунок предстательной железы будет значительно снижен, а в режиме УЗ-ангиографии участки подозрительной васкуляризации не визуализируются.

УЗИ с эхоконтрастированием по сей день остается малоизученным. Использование специальных эхоконтрастных препаратов с последующей оценкой перфузии органа позволяет оценивать подозрительные участки в органе. Первые данные были опубликованы в 2000 году Halpern и соавторами. В современных исследованиях получены различные данные по специфичности и чувствительности метода от 55% до 80% и от 40% до 86% соответственно [32, 80, 108, 136]. Главным преимуществом данного метода в отличие от КТ и МРТ является отсутствие лучевой нагрузки.

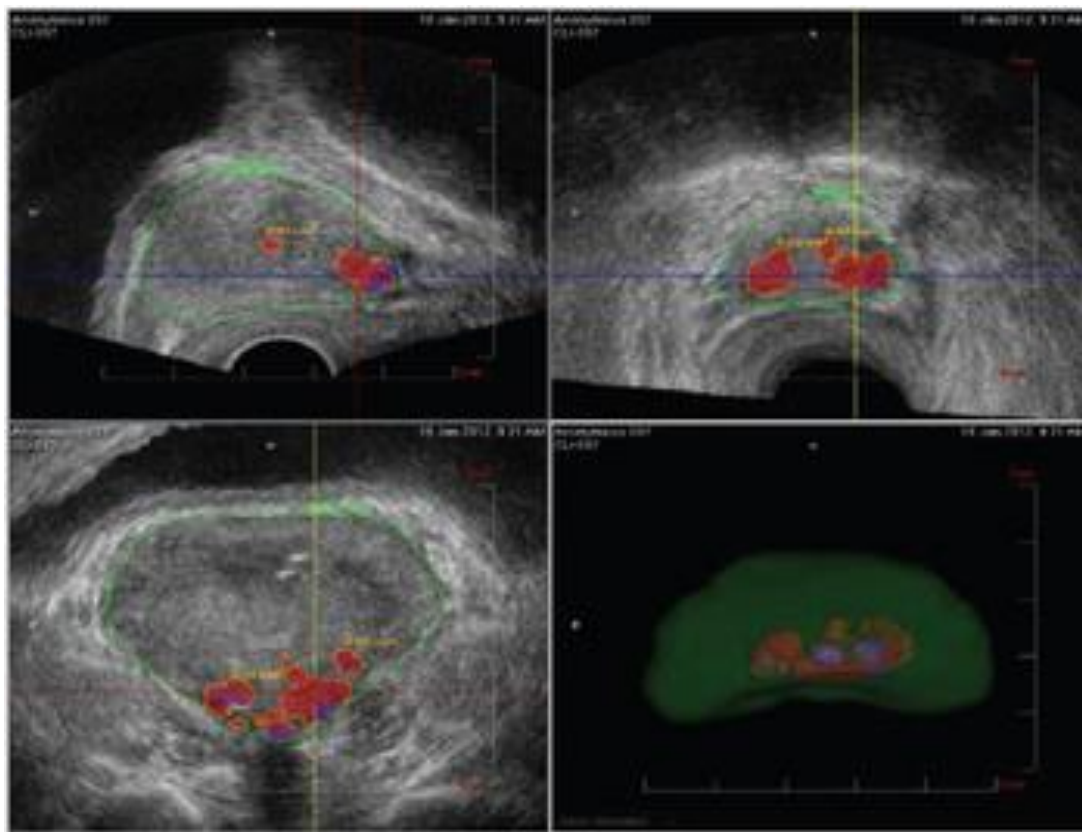
Все вышеперечисленные методы могут использоваться по отдельности или в комбинации. Несмотря на это в настоящее время недостаточно данных для четкой дифференцировки злокачественных и доброкачественных клеток в предстательной железе, особенно на ранних стадиях [33]. Важно отметить, что ТРУЗИ является оператор-зависимым методом, основным фактором остается опыт врача и его квалификация.

### **Гистосканирование предстательной железы**

Гистосканирование предстательной железы – это один из наиболее перспективных современных неинвазивных методов визуализации, который основан на компьютерном анализе данных, полученных при выполнении ТРУЗИ, с помощью специального компьютерного оборудования [19]. Специализированное программное приложение с помощью математического анализа способно дифференцировать доброкачественные и злокачественные области в пределах исследуемой ткани простаты [20]. Благодаря тому, что акустические свойства обратно рассеянного ультразвукового сигнала опухолевых клеток отличаются от доброкачественных клеток, в связи с микроскопическими особенностями, возможно оценить пространственную локализацию, объем, и выполнить дифференцировку тканей (Рисунок 1.2). При помощи специализированных алгоритмов дифференциации анализируются звуковые волны. Полученные радиочастотные данные несут в себе значительно больше информации, чем при использовании ультразвуковых данных в серошкальном режиме, согласно данным разработчиков системы.

Первичные полученные результаты по гистосканированию (ГС) простаты были впечатляющими, по данным Simons и соавторов чувствительность метода достигала 90–100% [106].

В отечественном исследовании чувствительность и специфичность метода гистосканирования ПЖ составили 92% и 63%, в сравнении с комплексным использованием В-режима и УЗ-ангиографии 74,3% и 62% соответственно, при объеме железы не более 60 см<sup>3</sup>. Существенных различий чувствительности и специфичности метода в зависимости от объема железы не выявлено. Референсные значения подозрительных участков составляли 0,5 см<sup>3</sup> [9].



**Рисунок 1.2** – Пространственная локализация опухолевых участков по данным системы гистосканирования

В настоящее время несмотря на многочисленные исследования, нет стандартов по объему выявленного участка – 0,5 см<sup>3</sup>, 0,2 см<sup>3</sup> и даже 0,1 см<sup>3</sup>, однако большее количество исследователей ориентируется на объем подозрительного участка 0,5 см<sup>3</sup> [4, 5, 100].

Важными критериями при выполнении гистосканирования является корректная подготовка пациента, исключение оказания избыточного давления на исследуемую ткань, наполненность мочевого пузыря, расстояние до прямой кишки [31].

Однако в последующем другой ряд обзоров ультразвуковой диагностики, указал на противоречивые результаты. Важно отметить, что в большинстве случаев исследуемые участки объемом  $0,2 \text{ см}^3$  снижают чувствительность и повышают специфичность. Ранее полученные данные при помощи гистосканирования, указывающие на подозрительные очаги, использовались для выполнения таргетной биопсии простаты, опираясь на пространственную память и соответственно на опыт хирурга [61, 87, 101].

Еще одним важным критерием гистосканирования является высокопроизводительность методики. По данным отечественного исследования этот метод не зависит от опыта исследователя, а, значит, является оператор-независимым [9].

### **Компьютерная томография**

Использование компьютерной томографии в диагностике рака простаты крайне ограничено. Данный метод можно использовать для оценки окружающих органов и тканей простаты. Это связано с однородной мягкотканной плотностью ткани простаты. Наиболее эффективно использовать КТ для оценки лимфатических узлов брюшной полости и малого таза.

### **Магнитно-резонансная томография**

МРТ-диагностика является достаточно распространенным и одним из наиболее специфических методов в ряду инструментальной диагностики рака простаты [37].

Огромный вклад в МРТ-диагностику РПЖ внес Jelle O. Barentsz, который структурировал и внедрил мультипараметрическую МРТ (мп-МРТ). Данная методика объединяет анатомические: T2 взвешенных изображений (ВИ) и T1 ВИ и функциональные изображения: диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с

измеряемым коэффициентом диффузии ИКД и динамическая МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ), иногда спектроскопию.

По данным (Hricak H., 2005) пределы чувствительности и специфичности МРТ T2 – ВИ 77% и 61%. РПЖ характеризуется низкой интенсивностью T2-взвешенных изображений сигнала, при высоком сигнале интенсивности нормальных периферических зон. По данным (Heng C., 2012, 2015) МРТ ДВИ пределы чувствительности – 69%, специфичности – 89%. При использовании данного метода оцениваются участки со снижением диффузии. Похожие показатели (Tan C. et al., 2015) у метода МРТ с внутривенным контрастированием: чувствительность – 65%, специфичность – 89%. Критерием выявления опухолевых зон являются очаги с быстрым накоплением контрастного вещества. Международной рабочей группой в 2007 году были сформулированы основные критерии оценки МР-исследований – PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) v.1, которые вошли в клинические рекомендации 2012 года – ESUR Европейского общества урогенитальной радиологии [16].

Для оценки по системе PIRADS1 было рекомендовано деление простаты по определенной схеме на ряд сегментов, однако следующая версия PIRADS 2, опубликованная в 2015 году, предполагает описание опухоли относительно зон простаты McNeal: верхушку, среднюю треть и основание, а местоположение подозрительных участков описывается исходя из схемы 36 секторов простаты, 2 участков семенных пузырьков и мембранозного отдела уретры (Рисунок 1.3) [79, 129]. Благодаря данному методу согласно данным Lin W. и соавторов от 2016 г. чувствительность и специфичность составляет около 82%. Градация согласно PIRADS2 определяется от 1 до 5 (Таблица 1.1).

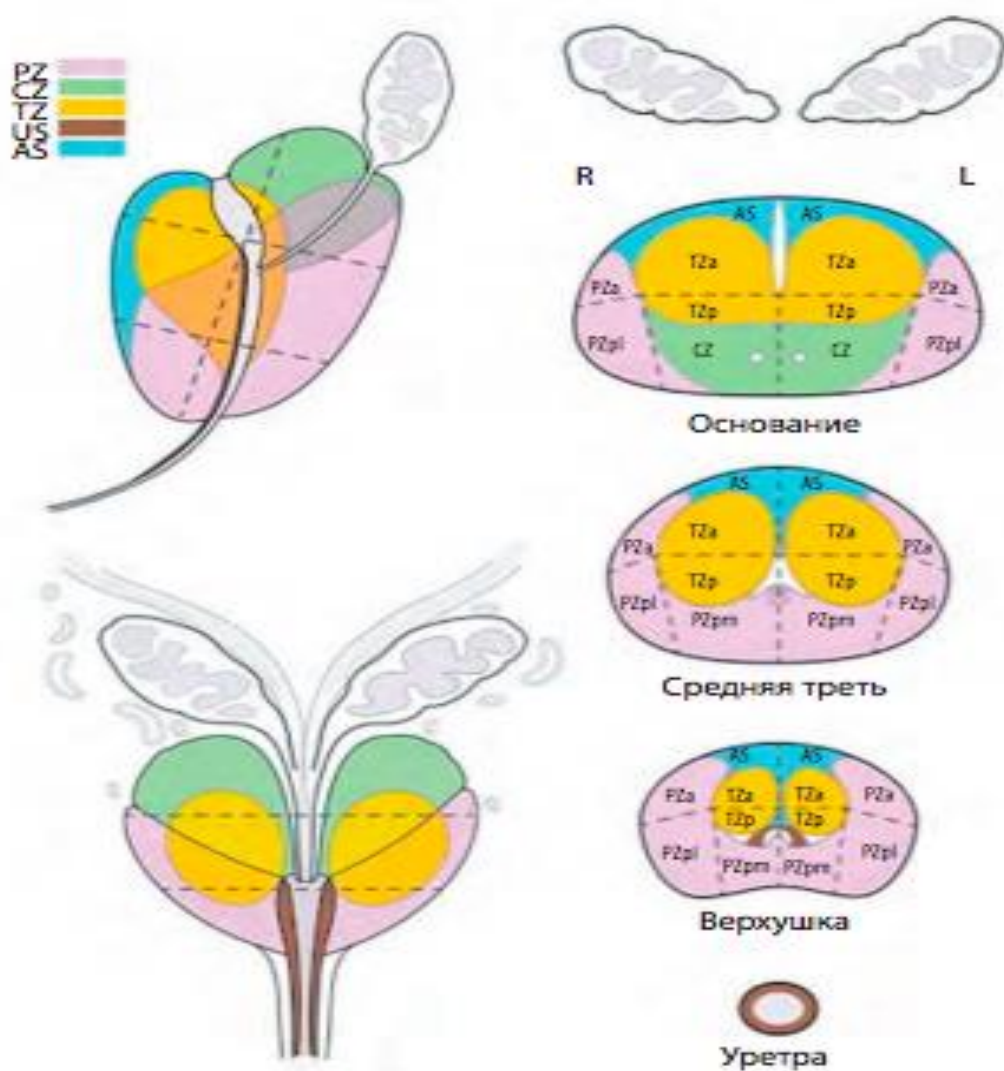
**Таблица 1.1** – Определение вероятности наличия клинически значимого рака предстательной железы согласно категориям PIRADS v.2.

PIRADS	Вероятность наличия клинически значимого рака
1	Очень низкая вероятность наличия
2	Низкая вероятность наличия
3	Сомнительная вероятность



4	Вероятное наличие
5	Высокая вероятность

Систематический обзор литературы показал, что частота выявления клинически значимого РПЖ с помощью мпМРТ находится в пределах от 44% до 87% по данным различных авторов [44]. Похожие данные были опубликованы Thompson и соавторами, в указанной публикации рассматривалась эффективность мпМРТ в нескольких исследованиях и была обнаружена чувствительность – 96%, специфичность – 36% [120]. Последовательность ДВИ оказалась наиболее полезной для выявления клинически значимого РПЖ [50, 131]. Также изучался вопрос о биопсии под контролем МРТ. По результатам исследования выяснилось, что избежать ненужных биопсий можно у 51 % пациентов, улучшая выявление РПЖ промежуточного и высокого риска у 17,7 % [89].



**Рисунок 1.3** – Распределение ПЖ и семенных пузырьков на секторах по PIRADSv2, где PZ – периферическая зона, CZ – центральная зона, TZ – транзитная, AS – передняя фибромускулярная строма (а – передние, р – задние, л – латеральные, м – медиальные отделы), US – уретра

Мп-МРТ также используется как метод для прогнозирования агрессивности РПЖ. ДВИ в настоящее время является методом с наилучшей корреляцией с агрессивностью опухоли. ДВИ измеряет диффузию протонов воды. Данные значения коррелируют с баллами Глисона [52, 121].

Типичным признаком экстракапсулярной инвазии является прямое распространение опухоли на парапростатический жир. Однако косвенными признаками являются асимметрия сосудисто-нервного пучка, контурная ангуляция и выпячивание, неправильная капсула и другое. Данные, указывающие на инвазию семенных пузырьков, включают прямое распространение опухоли в один или оба

семенных пузырька и/или наличие фокальных дефектов заполнения с низкой интенсивностью сигнала внутри обычно гиперинтенсивного характера. Для оценки вовлечения семенных пузырьков чувствительность и специфичность варьируют от 57% до 65% и от 89% до 91%, соответственно, только в режиме Т2ВИ. При комбинации динамического контрастного усиления (ДКУ) и ДВИ чувствительность и специфичность увеличились до 78% и 98% соответственно [111].

После радикальной простатэктомии рецидив опухоли изображается на Т2ВИ в виде гиперинтенсивного образования мягких тканей в ложе предстательной железы по сравнению с интенсивностью сигнала от мышц таза. Однако послеоперационная фиброзная ткань может иметь сходный вид и имитировать опухоль, поэтому одного Т2ВИ недостаточно для диагностики местного рецидива. Casciani E и соавторы обнаружили, что Т2ВИ имеет чувствительность и специфичность только 48% и 52% соответственно, когда речь идет о пациентах с биохимическим рецидивом [26]. Местный рецидив после лучевой терапии проявляется в виде узелкового поражения с более низкой интенсивностью сигнала. Динамическое контрастное усиление (ДКУ) является наиболее важной последовательностью в выявлении рецидива после радикальной простатэктомии. Отсроченные послеоперационные изменения показывают либо отсутствие усиления, либо слабое усиление на ДКУ, в то время как рецидивирующие опухоли демонстрируют интенсивное очаговое усиление на ранних стадиях и быстрое вымывание в венозной фазе. В предыдущем исследовании динамическая контрастная эхография (ДКЭ) отдельно или в сочетании с Т2ВИ повышала чувствительность с 48–52% до 88–100% [26]. У пациентов с рецидивом после лучевой терапии ДКЭ имеет значительно лучшую чувствительность (72% против 38%) по сравнению с одним Т2ВИ [50].

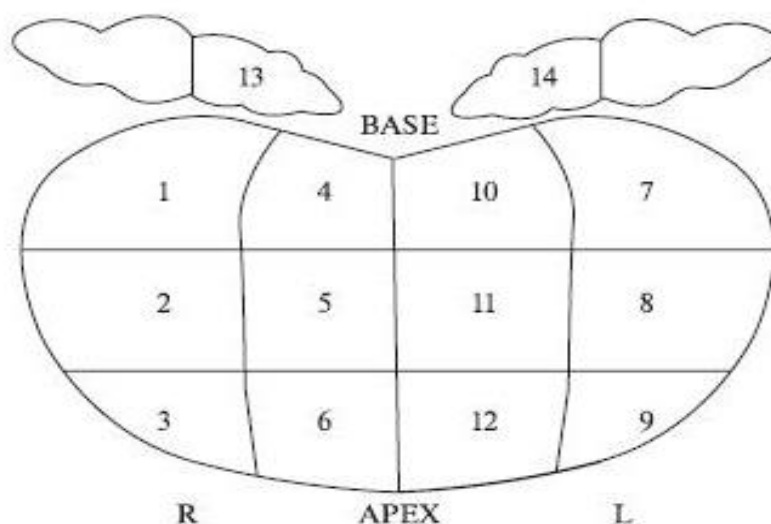
### **Компьютерная томография. Позитронно-эмиссионная томография ПЭТ/КТ**

Использование компьютерной томографии в диагностике рака простаты крайне ограничено. Данный метод можно использовать для оценки окружающих

органов и тканей простаты. Это связано с однородной мягкотканной плотностью ткани простаты. Наиболее эффективно использовать КТ для оценки лимфатических узлов брюшной полости и малого таза. Позитронно-эмиссионная томография – один из современных развивающихся методов радионуклидного томографического исследования. В настоящее время данный метод используется с применением простатспецифического мембранного антигена с меткой радиоактивного изотопа галлия ( $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА) в диагностике биохимического рецидива после радикального лечения [82].

### **1.7. Биопсия предстательной железы**

Биопсия предстательной железы (БПЖ) на сегодняшний день является единственным методом верификации рака простаты. В 1937 году группой авторов R. Ferguson и A. Astraldi описывается выполнение биопсии простаты под контролем пальца. Стандартная секстантная биопсия под контролем ТРУЗИ была предложена позже, в 1989 году К. Hodge. Однако существенным ограничением оставалась недоступность передней части и верхушки простаты. Исследование о выполнении мультифокальной биопсии простаты из 10 или 12 точек, показали низкое количество осложнений и более эффективное выявление клинически значимого РПЖ (Рисунок 1.4) [28]. В работах Джозефа Прести и соавторов секстантная биопсия требовала изменений, включая в себя латеральную периферическую зону, увеличивая выявление рака на 35% [81, 91]. Однако существенным ограничением оставалась недоступность передней части и верхушки простаты. В настоящее время методика выполнения биопсии простаты различается двумя доступами: трансректальным или трансперинеальным при использовании ультразвукового трансректального датчика. По данным Хие J. и соавторов существенных различий в выявлении клинически значимого РПЖ и осложнений после выполнения биопсий не наблюдалось [133]. Выбор трансректального или трансперинеального доступа остается на усмотрении врача.



**Рисунок 1.4** – 12 точек – вколов при выполнении мультифокальной биопсии (простаты 1–12; семенные пузырьки 13–14)

Другие исследования сообщают, что вне зависимости от объема предстательной железы увеличение количества биоптатов, в особенности более 35, увеличивает риск задержки мочи [65]. В связи с чем на собрании Гинзбургского консилиума был рассмотрен вопрос по трансперинеальной или промежностной биопсии, которое было проведено в Гейдельберге группой урологов для стандартизации биопсии и более эффективной систематической биопсии. Исследовательская группа Гинзбурга приняла методику систематической биопсии из 24–38 точек, который стал известен как протокол биопсии Гинзбурга [66].

Протокол Гинзбурга нацелен преимущественно на периферическую зону и делит его на передний, средний и задний секторы, избегая при этом переходную и парауретральную зоны. Так как известно, что большинство злокачественных участков предстательной железы находится в периферической зоне, и что вероятность отека вокруг уретры можно уменьшить, при меньшем заборе биоптатов из переходной зоны, в которой частота изолированного рака предстательной железы составляет менее 4%. Важно отметить, что снижение количество ядер не повлияло негативно на выявление обнаружения рака [27, 66, 126].

### 1.8. Трансперинеальная биопсия «свободной рукой»

Трансперинеальная биопсия «свободной рукой» выполняется с использованием картирования, биопсии по протоколу Гинзбурга и с использованием ступенчатого устройства для брахитерапии. Данный метод требует наличия сложного оборудования и общей анестезии, что делает их непрактичными для широкого использования. Однако все чаще урологи прибегают к другим методам трансперинеального метода. Одной из наиболее интересных работ является применение местной анестезии при выполнении данной техники. В общей сложности Stefanova V. и соавторов было выполнено 1287 трансперинеальных биопсий методом «свободной рукой» под местной анестезией (использование лидокаина 1%). При этом рак простаты диагностирован в 49,8% случаев. Отмечается 1,6% случаев острой задержки мочи и только 0,3% послеоперационных воспалительных заболеваний. Случаев уросепсиса ни у одного больного не зарегистрировано. Также авторами отмечается, что ни один пациент не обратился к врачу для отказа от дальнейшего проведения манипуляции [113].

Основными недостатками мультифокальной биопсии являются полученные данные ложноотрицательных результатов и выявление клинически незначимого РП, в связи с чем стали активно внедряться методы прицельной или таргетной биопсии. Данные методики подразумевают использование дополнительных методов визуализации, таких, как МРТ, гистосканирование и других при выполнении биопсии простаты.

### **1.9. Таргетная биопсия простаты под контролем высокочастотного УЗ-наведения**

Таргетная биопсия простаты под контролем высокочастотного УЗ-наведения основана на использовании датчика с частотой 29 МГц, что повышает эффективность оценки гиперэхогенных областей, разграничение зон простаты, и оценку капсулы железы, среди других возможностей [95]. Оценка наличия РПЖ происходит по принятой системе PRI-MUS по шкале от 1 до 5 баллов: 1-2 балла означают низкую вероятность обнаружения РПЖ, 3 балла – сомнительную, а 4–5

баллов – высокую вероятность [46]. Чувствительность метода составляет 80%, а специфичность – 37% [45].

### **1.10. Биопсия простаты с использованием соноэластографии**

Соноэластография в режиме реального времени основана на оценке степени плотности ткани. Использование соноэластографии для проведения биопсии простаты показало эффективность на уровне 74% при специфичности в 60% [12]. При дополнительном заборе 4 биоптатов к стандартной биопсии обнаружение клинически значимого РПЖ увеличивается на 7,1% согласно исследованию G. Salomon и коллег [98].

Согласно исследованию К. Voehn и соавторов, мультифокальная биопсия простаты, под контролем эластографией со сдвиговой волной, позволяет обнаружить на 4% больше случаев клинически значимого рака [18].

### **1.11. Биопсия простаты под контролем гистосканирования**

Биопсия простаты под контролем гистосканирования или гисто-фьюжн биопсия простаты остается по-прежнему наиболее перспективным методом в диагностике клинически значимого РПЖ. По данным различных авторов чувствительность и специфичность данного метода варьирует. В ранних зарубежных исследованиях чувствительность и специфичность метода составила 84% и 28% соответственно [101]. В масштабном российском исследовании данный метод таргетной биопсии помог выявить РПЖ в 87% случаев, при стандартной методике выявлено лишь 59%, при объеме подозрительного участка от 0,5 см<sup>3</sup> [47]. В настоящее время благодаря новому программному обеспечению «True Targeting» возможно выполнять таргетную биопсию простаты под контролем гистосканирования в режиме реального времени.

Программное обеспечение «True Targeting» сочетает технологии гистосканирования с ультразвуковым сканированием в реальном времени [106]. На основании вариативности имеющихся данных необходимо получение результатов крупномасштабных клинических испытаний, которые могли бы дать более четкое

представление об их эффективности при биопсии предстательной железы, по сравнению с уже известными данными МРТ в литературе [48].

«True Targeting» предлагает сочетание технологии гистосканирования с ультразвуковым сканированием в реальном времени [106]. На основании вариативности имеющихся данных необходимо получение результатов крупномасштабных клинических испытаний, которые могли бы дать более четкое представление об их эффективности при биопсии предстательной железы, по сравнению с уже известными данными по МРТ в литературе [48]. Основной трудностью является оператор-зависимый характер ультразвуковых методов, а также некоторые неконтролируемые факторы, включая размер простаты и расстояние от датчика до передней капсулы простаты. В настоящее время для определения роли этих методов необходимы новые крупномасштабные исследования.

### **1.12. Биопсия простаты под контролем мп-МРТ и УЗИ**

МРТ-УЗИ — это метод визуализации, который сочетает в себе преимущества двух методов в режиме реального времени. Для выполнения данного метода перед биопсией проводится мпМРТ предстательной железы. Затем МРТ-изображения совместно регистрируются с помощью ТРУЗИ в реальном времени либо когнитивно (процесс, который сильно зависит от опыта оператора), либо с использованием специальных коммерческих платформ слияния МРТ-УЗИ. Получаются как систематические, так и прицельные подозрительные участки. Существуют данные, что данный метод выявляет клинически значимый рак чаще, чем клинически незначимый РПЖ по сравнению с систематической биопсией [105]. В метаанализе Valerio M и соавторов данные показатели составляют в среднем 33% против 24% [122]. Важно отметить, что сравнение двух способов нацеливания показывает, что таргетная биопсия на основе программного обеспечения реализует лучшее общее обнаружение РПЖ по сравнению с когнитивной таргетной биопсией [127], при этом современные данные свидетельствуют о том, что дополнительные биоптаты когнитивной биопсии по-



прежнему могут быть информативны при обработке определенных показателей [86]. Важной особенностью данного метода является высокая экономическая стоимость, в связи с чем данный метод малодоступен.

### **1.13 Биопсия простаты под контролем мп-MPT**

«Таргетная биопсия с использованием данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии является одним из наиболее эффективных методов в диагностике клинически значимого рака простаты» [21]. В настоящее время принято выделять три основных метода биопсии простаты с МРТ:

1. In-bore МРТ-таргетная БПЖ – выполняется исключительно под контролем МРТ.

2. Аппаратная магнитно-резонансная – УЗ фьюжн БПЖ предусматривает наличие специального аппарата и/или программного комплекса. Данные мп-MPT обрабатываются в программе, которая накладывает МР-картинку на УЗ-картинку, получаемую в режиме реального времени с использованием трансректального датчика.

3. Когнитивная МР-УЗ фьюжн БПЖ – в данном случае специалист, имея пространственное представление о расположении подозрительных участков по данным МРТ, мысленно «переносит» их на УЗ данные в режиме реального времени и выполняет стандартную БПЖ.

По данным О. Wegelin и соавторов выявление клинически значимого РПЖ при использовании всех 3 методов сопоставимы и имеют высокие значения при сравнении со стандартной биопсией [127].

МРТ-таргетная in-bore биопсия простаты по данным Friedl A. и соавторов помогает диагностировать общую выявляемость РПЖ и составляет 58%, выявляемость клинически значимого РПЖ – 29%, при результатах PIRADS – от 3 до 5 [43].

Выполнение прицельной магнитно-резонансной и УЗ фьюжн-биопсии перед выполнением радикальной простатэктомии диагностирует более 95% клинически значимых очагов РПЖ, корреляция с патоморфологическим исследованием

составляет около 69% [15]. Значимыми недостатками МР и УЗ фьюжн-биопсии следует считать трудность наложения изображений и высокую экономическую стоимость [38].

По данным рандомизированного мультицентрового исследования PRECISION при выполнении МР-УЗ фьюжн-биопсии количество ненужных биопсий снижается на 25%, при этом выявляется на 12% больше клинически значимых участков РПЖ и на 13% меньше клинически незначимых, при сопоставимом количестве осложнений [62].

BiorSee является первой зарегистрированной трансперинеальной системой слияния МРТ-УЗИ в 2011 году. Данная методика имеет возможность сохранения контуров для каждого пациента, что можно использовать в рамках активного наблюдения. Обеспечение позволяет использовать безопасное положение иглы даже при корректирующих движениях пациента, однако ограничивает количество вколов, берущихся из переднего отдела простаты больших размеров. В многоцентровом исследовании Hansen и соавторов частота обнаружения составила 68%, а выявление клинически значимого рака простаты – 49% [53]. Другой метод Esaote, позволяющий брать биопсию с использованием одной промежуточной точки доступа, показал сопоставимую чувствительность [77].

#### **1.14. Комбинированная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) фьюжн биопсия**

Комбинированная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) не входит в перечень рекомендованных стандартных методов диагностики РПЖ. По данным авторов из Милана использование  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-ПЭТ/КТ при первичной диагностике РПЖ частота выявления составила около 44%, при общем количестве исследованных пациентов – 45. Чувствительность метода составила 100%, а специфичность метода – от 76% до 88%. Данный метод использовался среди пациентов с выявленным противопоказанием к применению МРТ [73].

#### **Биопсия простаты в период COVID-19**

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией [130].

Впоследствии урологи провели соответствующие исследования во многих областях. Например, была проведена оценка влияния пандемии COVID-19 на урологическую практику, урологические органы, трансплантацию почек, бесплодие, стационарное обучение и телемедицину [90, 109].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 большое количество крупных медицинских клинических центров были перепрофилированы для оказания помощи данной категории пациентов или ограничили количество госпитализаций в профильное отделение. В начале пандемии Covid-19 Британская ассоциация урологов (BAUS) рекомендовала свести к минимуму как биопсию ТРУЗИ, так и биопсию под общей анестезией [34]. Это оказало значительное влияние на диагностику рака простаты. Опрос 105 центров в разгар пандемии показал, что клиницисты предпочитали при выполнении трансперинеальной биопсии использование местной анестезии. Большое количество центров, выполняющих биопсию, было вынуждено прекратить выполнение биопсии предстательной железы в связи с эпидемиологической ситуацией: 64% центров, где выполнялась трансперинеальная биопсия под местной анестезией и 60%, где выполнялась трансректальная биопсия [115].

Из-за пандемии увеличилось число промежуточных биопсий под местной анестезией в качестве экономически эффективной альтернативы промежуточной биопсии под общим наркозом, снижая нагрузку на систему здравоохранения в целом. Несмотря на это, трудно ожидать, что всем пациентам возможно выполнить биопсию под местной анестезией при использовании трансперинеального доступа, в связи с чем требуется применение легкой седации. Тем не менее, за последние 10 лет трансректальная биопсия выполняется чаще трансперинеальной биопсии с соотношением 4:1 [117].

Различные методы биопсии простаты по-прежнему остаются спорными и недостаточно изученными с точки зрения крупномасштабных исследований, но являются полезными и эффективными диагностическими инструментами в

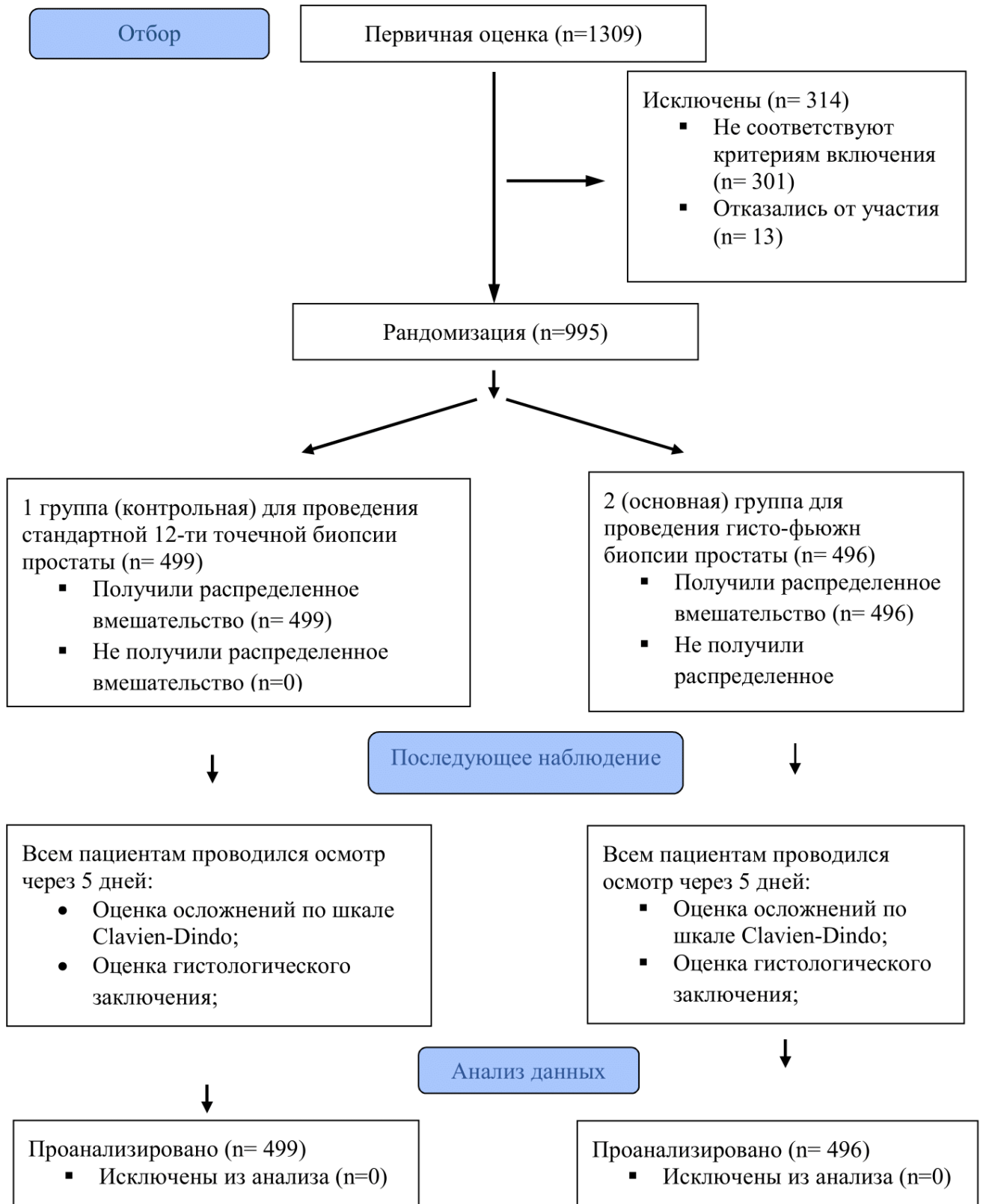
клинической практике уролога. Показатели выявления рака достаточно приемлемы, тем не менее, все еще требуется много исследований, чтобы определить оптимальное количество целевых участков при выполнении таргетной биопсии и установить воспроизводимую методику для систематических биопсий у пациентов с подозрением на рак простаты. Рост интереса к прицельной биопсии простаты под контролем МРТ и гистосканирования обоснован лучшим результатом в обнаружении клинически значимого РПЖ и низкой частотой выявления клинически незначимого РПЖ, при этом требуются дополнительные исследования. Предполагается, что использование местной анестезии при выполнении трансперинеальной биопсии с использованием дополнительных методов визуализации или без нее обеспечивает лучшее обнаружение клинически значимого рака.

Необходим поиск оптимальной маршрутизации пациента для минимизации рисков для пациента в период пандемии. Также из соображений безопасности, рассмотренных выше, целесообразно выполнение биопсии амбулаторных условиях, методом и доступом наиболее оптимальным для пациента с определенным количеством биоптатов для улучшения диагностики рака простаты, подходящего для будущего и в период пандемии Covid-19.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Характеристика пациентов. Дизайн исследования

Данная работа основана на выполнении проспективного рандомизированного сравнительного исследования для оценки безопасности, клинической эффективности и экономической эффективности выполнения биопсии предстательной железы под контролем гистосканирования в условиях стационара короткого пребывания и стандартной 12-точечной биопсии простаты. Данное исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике г. Москва, выписка из протокола № 12-20 от 19.11.2020. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Размер выборки был рассчитан таким образом, чтобы позволить нам объективно оценить метод биопсии предстательной железы под контролем гистосканирования в условиях стационара кратковременного пребывания. Использование компьютерных кодов является в настоящее время единственным признанным и одобренным методом рандомизации. Алгоритм рандомизации генерирует последовательность распределения пациентов по группам на основании таблицы случайных чисел. Рандомизация проведена по группам случайным образом, используя метод случайных чисел (<https://www.randomizer.org/>). Таким образом произведено случайное и неподконтрольное врачу-исследователю распределение пациентов по группам. Затем распределение пациентов представлено по блоковой схеме (flow-chart, по критериям CONSORT) (Рисунок 2.1 блок-схема). В Университетской Клинике Урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе Городской клинической больницы (ГКБ) им. С.И. Спасокукоцкого был выполнен набор 1309 пациентов. На этапе первичной оценки приема в консультативно-диагностическом центре (КДЦ) ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого из этого числа пациентов 301 человек не включены в исследование по критериям невключения, 13 человек отказались от участия в исследовании на данном этапе в связи с запланированным оперативным вмешательством по другому профилю.



**Рисунок 2.1** – Блок-схема распределения пациентов по критериям CONSORT

В связи с этим в исследование было включено 995 пациентов.

В первую контрольную группу было включено 499 пациентов с подозрением на РПЖ, которые обратились в клинику, во вторую основную группу – 496 человек.

В первой группе пациентам выполнялась стандартная 12-точечная биопсия простаты в условиях стационара кратковременного пребывания, во второй группе проводилась гисто-фьюжн биопсия простаты в условиях стационара кратковременного пребывания.

Группы достаточно однородны в двух выборочных совокупностях, что позволяет объективно провести сравнительный анализ двух методик выполнения биопсии простаты. Всем пациентам диагностическая биопсия простаты проводилась сотрудниками отделения стационара кратковременного пребывания ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого. При этом количество проведенных операций в руках каждого специалиста позволило сделать группы статистически достоверными.

Пациентам, включенным в исследование, проведено стандартное клиничко-диагностическое обследование, которое включает в себя:

- подробный сбор анамнеза заболевания, подробная разъяснительная беседа относительно существующих методов обследования и лечения, заполнение валидизированных опросников для оценки состояния пациентов (IPSS, IIEF, QoL) до выполнения биопсии, подписание информированного согласия на проведение операции;
- проведение пальцевого ректального исследования;
- инструментальные методы исследования – ТРУЗИ предстательной железы (определение объема простаты, подозрительных участков и др.); УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи; урофлоуметрия;
- клинические методы исследования (определение уровня общего ПСА, свободного ПСА, соотношение; клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма крови).

## **2.2. Критерии включения пациентов в исследование**

Были соблюдены следующие условия включения пациентов:

- 1) возраст от 45 до 75 лет;
- 2) уровень общего ПСА крови  $\geq 2,5$  нг/мл и  $\leq 20$  нг/мл.

### **2.3. Критерии невключения пациентов в исследование**

Критериями невключения пациентов в исследования являлись:

- 1) пациенты в возрасте до 45 лет и старше 75 лет;
- 2) пациенты с уровнем ПСА менее 2,5 нг/мл;
- 3) пациенты с уровнем ПСА более 20 нг/мл;
- 4) пациенты с обострением хронических заболеваний;
- 5) пациенты с выявленным острым простатитом;
- 6) пациенты с верифицированным РПЖ, которые находятся под активным наблюдением.

### **2.4. Критерии исключения пациентов из исследования**

Критериями исключения в данном исследовании являлись:

- 1) пациенты, у которых в процессе исследования выявлены аллергические реакции или нежелательные эффекты, требующие прекращения исследования;
- 2) пациенты, которые в ходе исследования по собственному желанию отказались от дальнейшего участия в исследовании.

## **2.5. Методы обследования**

### ***2.5.1. Сбор анамнеза заболевания***

Проведение подробной беседы с пациентом является важным этапом в процессе медицинского обследования. Сбор анамнеза начинался с подробного обсуждения жалоб, времени начала симптомов, характера и степени тяжести заболевания. У всех пациентов уточняли их род деятельности и возможное воздействие профессиональных факторов на здоровье. Особое внимание при сборе анамнеза уделяли вопросам половой активности, насколько важна для него эректильная функция, как оценивает пациент свое качество жизни с имеющимися у него заболеваниями. Дополнительно выясняются сопутствующие заболевания, прием лекарств, прошлые оперативные вмешательства и наличие наследственных факторов. Особое значение приобретают ожидания пациента от предстоящей



операции, поскольку они существенно влияют на субъективную оценку эффективности проведенного лечения в послеоперационном периоде.

### ***2.5.2. Анкеты для оценки состояния пациента***

В настоящее время в клинической практике активно используется разнообразное количество анкет и специализированных опросников для оценки проявления симптомов нижних мочевых путей (СНМП), а также для оценки качества жизни пациентов. В нашей работе было принято решение об использовании двух наиболее распространенных в клинической практике уролога опросников:

1) Международная система суммарной оценки заболеваний простаты (International Prostate Symptom Score (IPSS));

2) качество жизни пациента (QoL) (Приложение А).

Выбор вышеуказанных опросников связан с доступной информацией, достаточно быстрым заполнением, более того данные опросники дополняют друг друга, помогая эффективно оценить степень тяжести нижних мочевыводящих путей (НМВП).

Шкала International Prostate Symptom Score позволяет субъективно оценить степень симптомов у пациентов с нарушением различных показателей мочеиспускания. Данный опросник включает в себя 7 вопросов. Из них 3 вопроса оценивают симптомы накопления, 4 вопроса оценивают обструктивную симптоматику. Для каждого вопроса пациенту необходимо отметить 1 из 6 вариантов ответов, каждому из которых соответствует балл от 0 до 5. Соответственно, чем выше балл, тем более выражен симптом. В итоге суммарная оценка симптомов может варьировать от 0 до 35 баллов. Общий балл отображает степень выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания. Суммарный балл от 0 до 7 говорит о незначительных нарушениях, от 8 до 19 – об умеренных нарушениях, от 20 до 35 – о тяжелых симптомах болезни. По количеству общего балла врач определяет выраженность степени тяжести симптоматики у больного и подбирает тот или иной вид лечения. Важно отметить, что результаты заполнения

анкеты шкалы IPSS должны быть интерпретированы только на приеме врача, основываясь также на жалобах пациента, анамнезе заболевания и дополнительных данных обследования. В качестве дополнительного метода используется определение индекса качества жизни, то есть заключительный 8-й вопрос анкеты. Данный показатель определяет качество жизни пациента от «очень хорошо» до «очень плохо» на основе его субъективной оценки на фоне нарушений мочеиспускания.

### ***2.5.3. Пальцевое ректальное исследование***

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы проводится всем пациентам в рамках диагностики и остается наиболее распространенным первичным методом обследования в урологии. Более того, данный метод входит в перечень современных методов ранней диагностики рака простаты.

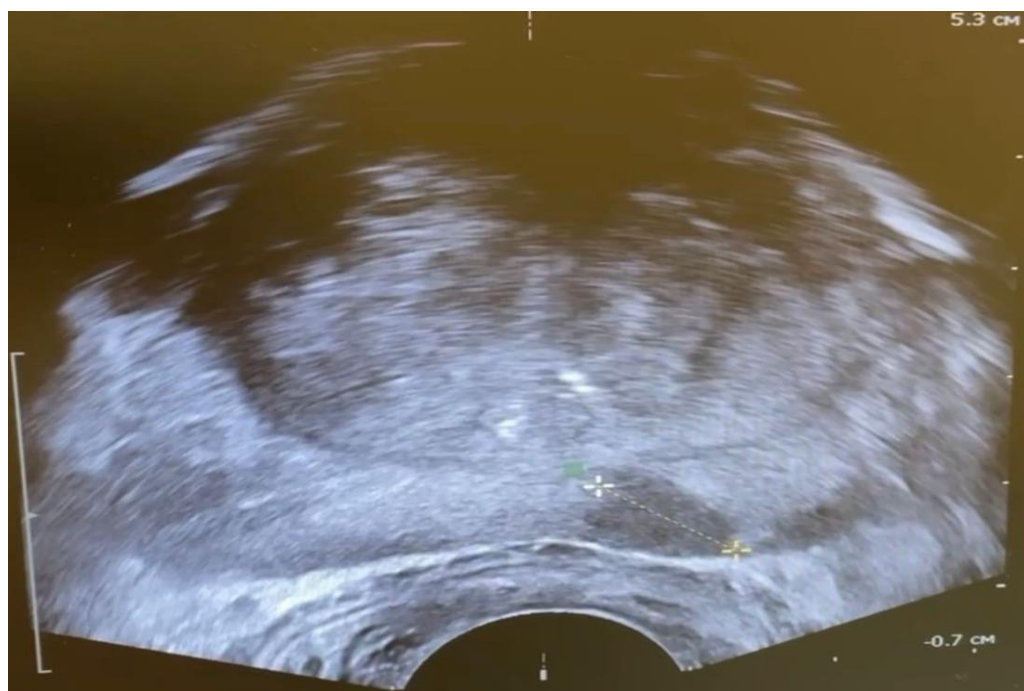
При выполнении ПРИ проведена оценка объема, формы и плотности простаты, наличие болезненности при пальпации и наличие подозрительных участков в железе.

### ***2.5.4. Трансректальное ультразвуковое исследование***

Ультразвуковое исследование органов малого таза широко используется в диагностике заболеваний простаты. Выполнение трансректального ультразвукового исследования является наиболее предпочтительным в урологии. Всем пациентам проведено ТРУЗИ после выполнения ПРИ в положении лежа на левом боку, с использованием аппарата BK Medical Pro Focus 2202.

Сканирование простаты проводится в двух проекциях: при поперечном направлении производится измерение наибольшего переднезаднего и поперечного размеров, при сагиттальном направлении производится измерение наибольшего продольного размера простаты, тем самым определяется объем простаты.

Также были получены данные о форме и наличии участков с подозрительной эхогенностью (Рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2** – Гипоэхогенный участок в предстательной железе по данным ТРУЗИ на аппарате BK Medical Pro Focus 2202

### ***2.5.5. Выполнение гистосканирования***

Гистосканирование простаты проводилось всем пациентам на основании данных ТРУЗИ, включенным в основную группу исследования.

Для корректного выполнения гистосканирования были соблюдены следующие условия:

1. Для исключения воздействия сокращения мускулатуры прямой кишки на период исследования пациенту запрещено выполнять какие-либо движения, глубоко дышать и разговаривать.

2. Пациенту необходимо опорожнить мочевой пузырь перед исследованием.

3. Специалист исключает компрессию на предстательную железу.

Исследование проводилось в положении пациента на левом боку с приведенными ногами к животу, согнутыми в коленных суставах.

Затем на трансректальный датчик УЗИ надевается специальный латексный колпачок, полость которого наполняется УЗ-гелем объемом около 5–10 мл. Данный гель распределяется равномерно, удаляются пузырьки газа для наиболее эффективного контакта с предстательной железой и, соответственно, для лучшего

изображения. Затем производится оценка предстательной железы в серошкальном режиме, что позволяет избежать нежелательных диагностических ошибок. «При возникновении теневого артефакта и выпадения зон сканирования выполнялось извлечение датчика» [9], избавление от пузырьков воздуха и повторное введение датчика в прямую кишку. Затем трансректальный датчик с помощью магнита прикрепляется к катушке с двигателем вращения (Рисунок 2.3). Важно отметить, что трансректальный датчик находится строго параллельно кушетке (горизонтальному положению). «После получения изображения в поперечной плоскости, путем нажатия на кнопку-переключатель, датчик вводится в прямую кишку на глубину 5–6 см до получения максимально полного поперечного среза» [9]. При появлении гипоэхогенных участков стенки кишки необходимо ввести трансректальный датчик глубже в прямую кишку.



**Рисунок 2.3** – Двигатель вращения

«При сканировании поперечных изображений датчик необходимо располагать строго по средней линии железы вдоль проекции простатического отдела уретры» [9]. Наиболее корректное расстояние между капсулой предстательной железы и стенкой прямой кишки составляет от 30 мм. до 40 мм. Изображения обеих долей должно быть симметрично относительно уретры. Наиболее важно соблюдение центральной позиции, что позволит избежать несимметричных срезов в дальнейшем исследовании, что особенно важно при выполнении сканирования железы больших объемов. В таком случае, можно

изменять угол наклона датчика до  $15^\circ$  путем перемещения датчика по магнитной катушке вправо или влево. Важно соблюдать вышеуказанную последовательность и расстояния для получения более информативной и корректной информации на изображениях.

«Следующим этапом исследования является сканирование предстательной железы» [9]. Вращение датчика выполняется слева направо с диапазоном  $179^\circ$ , каждые  $0,2^\circ$  автоматически выполнялся кадр. Тем самым при каждом сканировании получается 895 сагиттальных кадров. Один этап сканирования занимает не более 45 секунд.

У пациентов с объемом железы до  $50 \text{ см}^3$  достаточно выполнения одного этапа сканирования для получения изображения всей предстательной железы. При объеме железы более  $50 \text{ см}^3$  необходимо использование 3 этапов сканирования – планирования. При 1-м этапе необходимо выделить область основания предстательной железы, при 2-м этапе – область верхушки предстательной железы, при 3-м этапе – среднюю часть сагиттального среза. В результате автоматически собираются изображения в сагиттальной и аксиальной проекции. После получения качественных и информативных изображений датчик извлекается из прямой кишки.

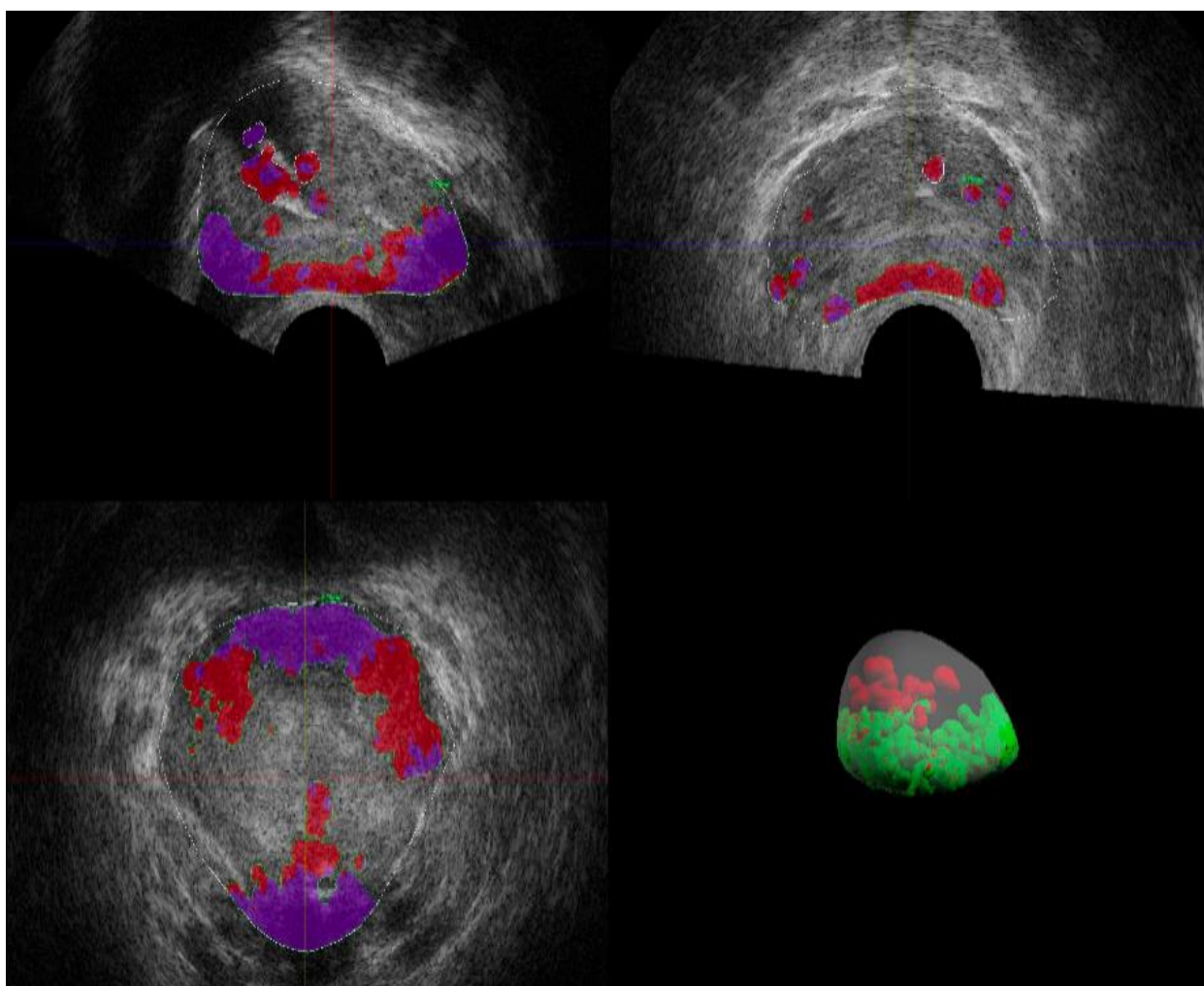
Данные были обработаны на рабочей станции HistoScanning™ с версией программного обеспечения 2.3. Записи с ректальными артефактами были исключены. Вся собранная информация хранится на рабочей станции HistoScanning™ и архивируется на жесткий диск, что позволяет ретроспективно проводить оценки или оценивать в динамике ткань предстательной железы.

Важным этапом также является маркировка контуров железы. В ручном режиме отмечается верхушка и основание железы на сагиттальном срезе. Линия, соединяющая две точки, должна быть параллельно прямой кишке. В поперечном срезе выделяют контуром правую и левую доли предстательной железы, после чего автоматически обозначаются контуры в 3 проекциях. При этом важно не захватывать окружающие ткани, в первую очередь, в области верхушки и основания простаты, так как эти зоны наиболее часто имеют артефакты. После

завершения всех этапов контуринга предстательной железы и исключения артефактов формируется трехмерная модель.

Данный этап характерен окрашиванием участков предстательной железы для дифференцировки тканей.

Объем целевой области, определялся оператором в ручном режиме, использованием встроенного программного обеспечения. Гистосканирование простаты было выполнено автоматически компьютерным обеспечением, и все подозрительные области объемом  $\geq 0,5 \text{ см}^3$  были выделены как подозрительные (Рисунок 2.4). При противоречивых данных выполнялся просмотр изображений в 3 проекциях, при этом выбирался наибольший подозрительный участок в предстательной железе.



**Рисунок 2.4** – Гистосканирование предстательной железы

### ***2.5.6. Анестезия при выполнении биопсии***

Всем пациентам была выполнена местная анестезия с использованием парапростатического введения лидокаина или новокаина, дополнительно вводился гель с лидокаином в прямую кишку.

### ***2.5.7. Клинико-лабораторные методы обследования***

Пациентам на амбулаторном этапе было выполнено комплексное стандартное обследование. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и коагулограмма позволяют оценить наличие у пациентов каких-либо заболеваний крови, системных воспалительных процессов. Определение уровня общего ПСА является обязательным анализом в рамках диагностики РПЖ. У небольшого количества пациентов были оценены анализ РНІ при уровне общего ПСА от 2,5 нг/мл до 10 нг/мл.

## **2.6. Распределение пациентов и техника оперативных вмешательств в группах**

Пациенты были распределены на 2 группы на уровне первичного приема в консультативно-диагностическом центре ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого.

В 1-ю группу вошли пациенты с подозрением на рак простаты, которым выполнялась стандартная биопсия простаты из 12 точек.

Во 2-ю группу вошли пациенты, которым была выполнена биопсия простаты под контролем гистосканирования (по представленному алгоритму в пункте 2.5.5. с дальнейшим забором таргетных участков с помощью программного обеспечения «True Targeting») и стандартная биопсия из 12 точек.

Техника стандартного операционного пособия заключалась в следующем: пациент находится на операционном столе в положении на левом боку. После выполнения ПРИ в прямую кишку вводится ультразвуковой датчик с насадкой-проводником. После оценки характеристик простаты парапростатически вводится лидокаин или новокаин в качестве анестезии. По биопсийной насадке-проводнику под контролем УЗИ выполняется забор биоптатов из 12 точек (Рисунок 2.5) с



помощью специального многоразового автоматического биопсийного пистолета (рис 2.6). Все столбики ткани маркируются (Рисунок 2.7) и фиксируются в 10%-м растворе формалина.

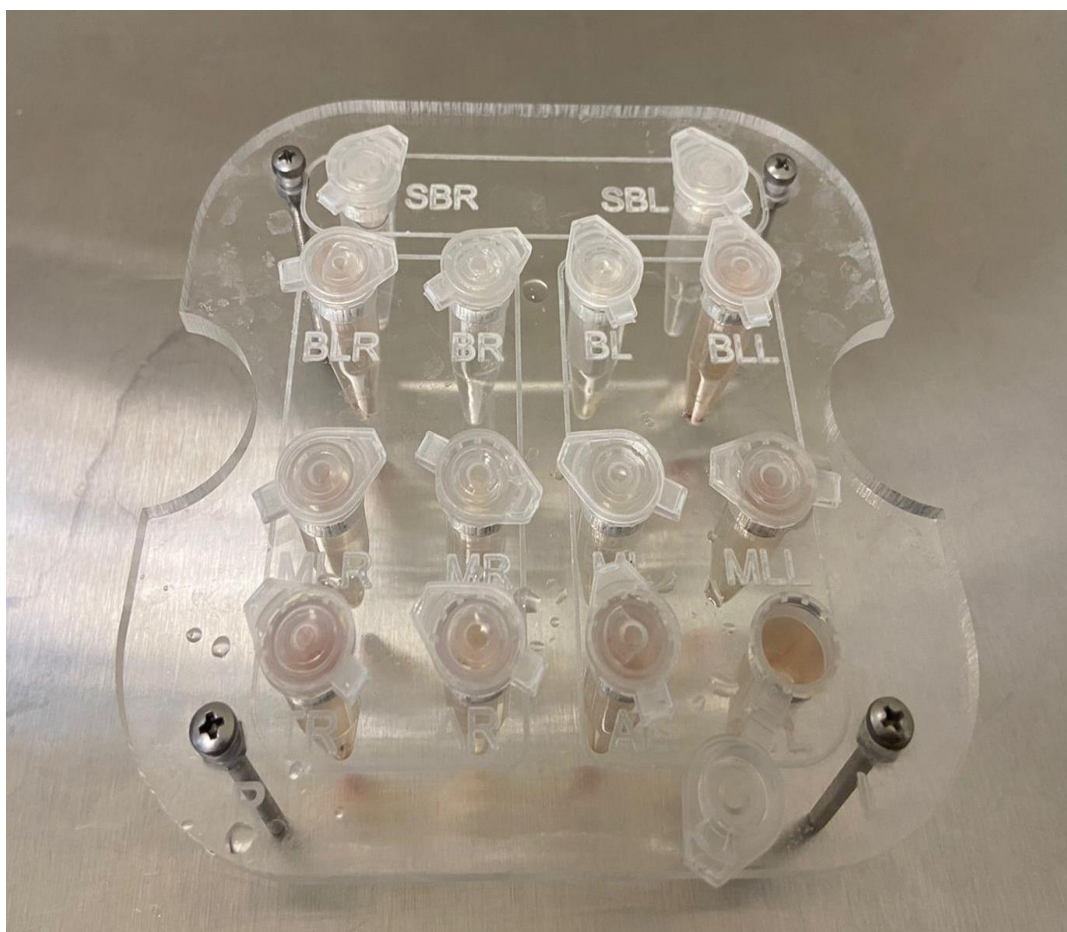


**Рисунок 2.5** – Биопсийная насадка для ТРУЗИ



**Рисунок 2.6** – Многоразовая биопсийная система Nextage





**Рисунок 2.7** – Контейнер с маркировкой для образцов ткани простаты

Извлечения ректального датчика из прямой кишки принято считать завершающий этап операции. На этом этапе останавливается измерение времени операции и начинается оценка состояния пациента после проведенной операции. Затем полученные данные записываются в сводную таблицу. Далее каждая пробирка с биоптатом проверяется на наличие биоптата в транспортной среде (повторно), герметичность пробирки, наличие маркировки и осуществляется подготовка документации к отправке в патоморфологическую лабораторию.

## **2.7. Подготовка пациента**

Всем пациентам накануне вечером перед биопсией рекомендовано выполнение очистительной клизмы. Также пациентам назначается прием антибактериальных пероральных препаратов сроком на 3–5 дней. Утром в день биопсии допускается легкий прием пищи (углеводный завтрак).

## **2.8. Методы обследования пациентов после операции**

Для двух групп пациентов методы обследования и наблюдения были одинаковыми. После операции проводились мероприятия для оценки состояния здоровья каждого пациента в течение 3 часов. Мероприятие включало оценку болевого синдрома по системе ВАШ, контроль показателей гемодинамики, оценку первого самостоятельного акта мочеиспускания, а также определение наличия или отсутствия кровотечения из прямой кишки и его степень.

Через 5–6 дней проводилась повторная консультация по результатам гистологического заключения, проводилась субъективная оценка пациента перенесенной операции, во время которой пациенту задавали вопросы о продолжительности болевого синдрома (если он присутствовал), длительности гематурии, примесей крови в кале и просили дать общую оценку переносимости процедуры от 1 до 5 (1 – очень плохо, 5 – отлично), а также объективная оценка по критерию уровня температуры тела. Затем в таблице собирались данные для каждой группы.

## **2.9. Статистический анализ результатов исследования**

Для обработки данных в доказательной медицине применяются различные методы математической статистики. Включаются формулы, количественные расчеты, статистические приемы и другие методы. На первом этапе нашего исследования мы провели описательный статистический анализ распределения пациентов в группах и оценили их типичные параметры. Чтобы описать наиболее типичные значения и разброс исследуемых количественных характеристик, мы вычислили среднее значение и определили диапазон распределения характеристики. Для анализа качественных характеристик мы использовали частотный анализ в каждой группе.

Все данные о пациентах, включая информацию о жалобах, результаты опросников и анкет, данные ПРИ, анамнез и данные УЗИ простаты, были закодированы и введены в базу данных Microsoft Excel. Так как некоторые данные представлены качественными параметрами, мы закодировали качественные

показатели для дальнейшей статистической обработки данных (Таблица 2.1). При кодировании двоичных параметров значение было присвоено «0» или «1» (Таблица 2.2).

Статистический анализ был выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics v.25 от IBM Corporation.

**Таблица 2.1** – Кодировка качественных параметров

Кодировка качественных ранговых параметров	Данные по шкале Глисона
1	(3+3) 6
2	(3+4) 7
3	(4+3) 7
4	(4+4) 8
5	(4+5) 9
6	(5+4) 9
7	(5+5) 10

**Таблица 2.2** – Кодировка бинарных параметров

Параметры	Кодировка качественных бинарных параметров	
	0	1
Подозрительные участки по данным ПРИ	нет	да
Подозрительные участки по данным УЗИ	нет	да
Наличие рака у ближайших родственников	нет	да
Наличие МРТ органов малого таза с описанием по системе PIRADS	нет	да
Перенесенные раннее биопсии простаты	нет	да
Наличие осложнений после биопсии	нет	да

В работе использовалась формула для расчета размера выборочной совокупности при сравнении двух частот, чтобы определить размер выборки. Уровень значимости был установлен на 0,05, что означает, что принята ошибка первого рода на уровне 5%. Уровень мощности исследования был задан на уровне 80%, что означает, что принята ошибка второго рода на уровне 20%. Разница между ожидаемыми клиническими эффектами в основной и контрольной группах

составила не менее 25%. Для анализа параметров в исследовании использовались основные описательные статистики и частотное распределение. Также был проведен анализ показателей эффективности внутри исследуемой и контрольной группы, а также между группами с помощью критерия Хи-квадрат с применением поправки Йетса. Для сравнения исследуемых параметров между группами использовался непараметрический критерий Манна – Уитни и критерий Краскала – Уоллиса.

Это исследование посвящено улучшению и оптимизации ранней диагностики рака предстательной железы с использованием выбранной методики таргетной биопсии. В исследовании было включено большое количество пациентов, у которых подозревался рак предстательной железы. Была собрана информация о показателях, изучаемых во время биопсии простаты и обследования. Также была проведена оценка экономической эффективности и изучены параметры выявляемости рака предстательной железы и оценка маршрутизации пациентов. Аналогичные параметры были измерены в контрольной группе пациентов.

В настоящей главе представлено описание применявшихся методов обследования пациентов, используемые методы статистического анализа. Анализ полученного клинического материала позволил нам сделать ряд обобщений и выводов, которые будут представлены в следующих главах.

*Данные этой главы опубликованы в статье:* Ким, Ю. А. Таргетная биопсия предстательной железы под контролем гистосканирования: анализ первых результатов / Ю. А. Ким, А. В. Говоров, А.О. Васильев, А. В. Садченко, Д. Ю. Пушкарь // Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Сборник научных трудов. – 2020. – С. 149–157.

### Глава 3. ОСОБЕННОСТИ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ ПОД КОНТРОЛЕМ ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ УРОЛОГА: ОПРОС ПРАКТИКУЮЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ.

Нами было инициировано и проведено сравнительное наблюдательное клиническое исследование, в котором был разработан и внедрен анонимный интернет-опрос на базе программы SurveyMonkey для оценки ответов русскоязычных специалистов-урологов отделений СКП по вопросам выбора и особенностей биопсии простаты в диагностике рака предстательной железы.

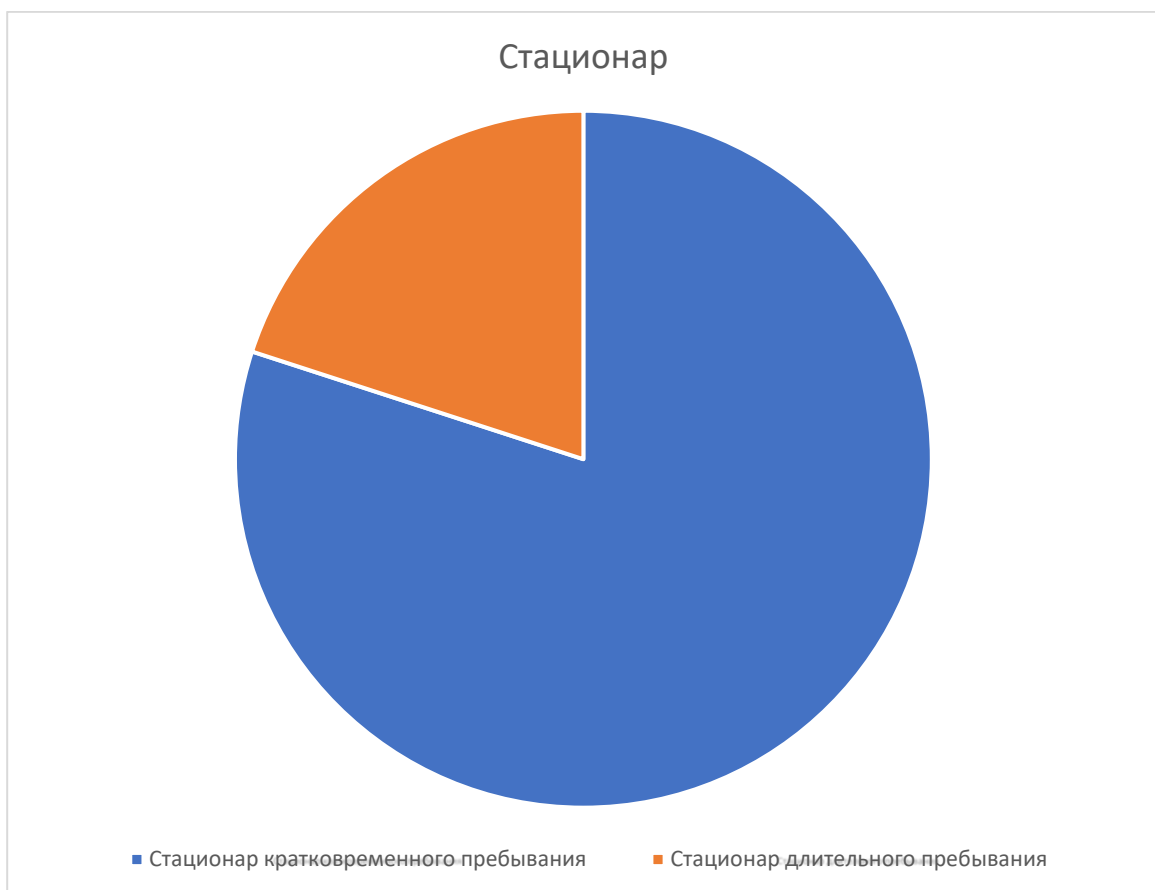
Опрос проводился в период с сентября по декабрь 2021 года и состоял из 16 вопросов (Таблица 3.1).

**Таблица 3.1** – Вопросы анкеты по особенностям биопсии простаты в клинической практике уролога: опрос практикующих специалистов

№	Вопросы.
1	Опыт работы урологом?
2	Какое количество биопсий простаты Вы выполняете (в течение 1 месяца)?
3	В каком отделении чаще всего выполняется биопсия простаты?
4	Вы выполняете биопсию простаты под контролем гистосканирования?
5	Каким доступом чаще всего выполняются биопсии простаты?
6	В каком положении чаще всего выполняется трансректальная биопсия простаты?
7	Какой метод анестезии используется чаще для выполнения биопсии простаты?
8	Вы назначаете антибактериальную терапию для профилактики инфекционных осложнений?
9	Какое наиболее частое осложнение после биопсии простаты Вы отмечаете?
10	Предлагаете ли Вы пациентам выполнение таргетной (прицельной) биопсии под контролем гистосканирования?
11	Какой метод таргетной (прицельной) биопсии, на Ваш взгляд, наиболее предпочтительный?
12	Считаете ли вы необходимым выполнение биопсии простаты под контролем гистосканирования при первичной биопсии?
13	Насколько, по Вашему мнению, важно иметь возможность выполнения биопсии простаты под контролем гистосканирования?
14	Сколько врачей в Вашем центре обучены выполнению биопсии простаты под контролем гистосканирования?
15	Если при гистосканировании выявлен подозрительный участок, то сколько фрагментов ткани Вы берете из этого участка?
16	У больных, которым выполняется первичная биопсия простаты, в каком (%) случаев выполняется МРТ с контрастированием с описанием по системе PIRADS до биопсии?

Были получены данные о стаже работы врача, опыте выполнения биопсии простаты, стационаре, особенностях проведения операции, методе выбора анестезии, положении пациента и осложнениях в послеоперационном периоде. Краткое описание исследования, включая ссылку на опрос, было распространено по электронной почте. В опросе приняло участие 9 многопрофильных стационаров г. Москвы, все опрошенные соответствовали уникальным IP-адресам, завершили не менее 50% опроса (средний коэффициент завершения опроса составил 95,7%) и имели право на включение в анализ.

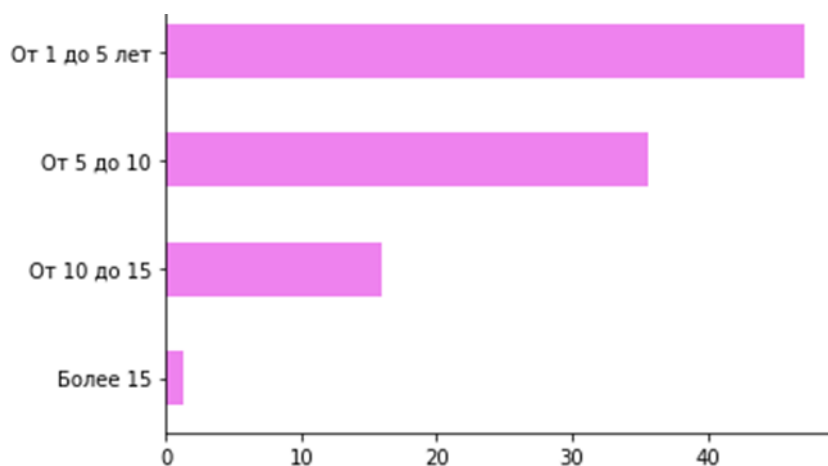
Разделение по стационарам показало, что биопсия предстательной железы выполняется в условиях стационара кратковременного пребывания в 80% случаев. В среднем выполнение биопсии простаты занимает не более 19 минут.



**Рисунок 2.1** – Разделение пациентов по госпитализации в стационар

Респонденты были из 9 многопрофильных стационаров России. Опыт выполнения биопсии простаты у половины опрошенных – 47,2% составил от 1 до

5 лет и только у 15,9% от 10 до 15 лет (Рисунок 2.2). Большинство специалистов – 88,6%, в течение года выполняют не более 400 биопсий предстательной железы.



**Рисунок 2.2** – Опыт выполнения биопсии предстательной железы среди респондентов

При анализе ответов на вопрос: «в каком положении чаще всего выполняется трансректальная биопсия простаты?» в большинстве случаев биопсия простаты выполняется в положении на левом боку, однако в 22% – в гинекологическом кресле.

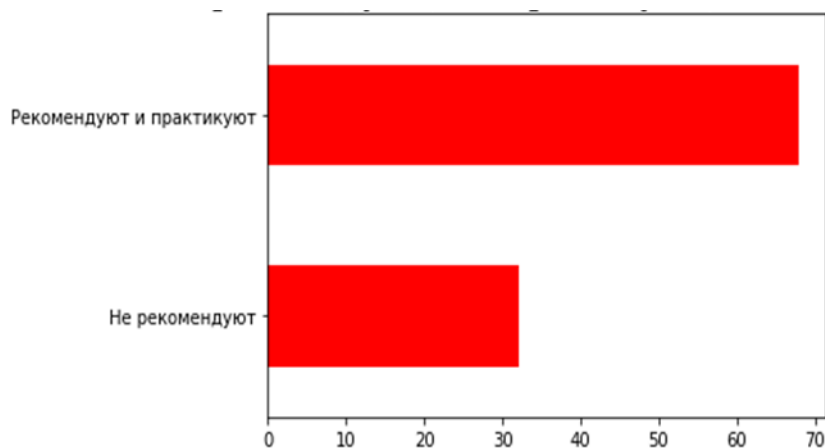
При анализе ответов на вопрос: «какой метод анестезии используется чаще для выполнения биопсии простаты?» результаты опроса распределились равномерно на 3 группы: 1-я группа – использование только геля с обезболивающим;

2-я группа – использование парапростатического введения новокаина или лидокаина, при этом респонденты отмечают введение от 5 до 20 мл препарата; 3-я группа – использование геля с обезболивающим и введение парапростатически новокаина или лидокаина.

Около 76% участников показали заинтересованность в тематике и регулярном участии в мастер-классах и стажировках, что подтверждает актуальность темы и потребность в новых знаниях и методах для диагностики рака предстательной железы.

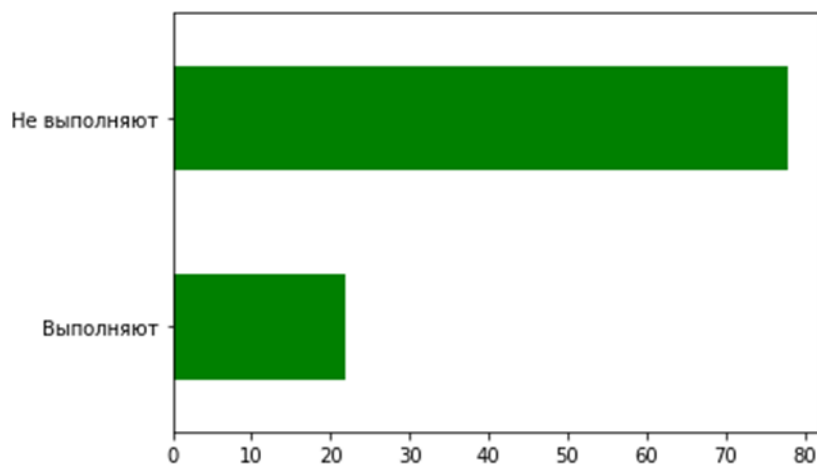
Результаты ответов на вопрос о наличии МРТ органов малого таза с контрастированием у пациентов на момент обследования показывают, насколько

качественным и глубоким является процесс предоперационной диагностики. Приблизительно 68% специалистов заявили, что используют и рекомендуют проведение этого исследования (см. Рисунок 2.3).



**Рисунок 2.3** – Количество специалистов, рекомендующих выполнение МРТ органов малого таза с контрастированием

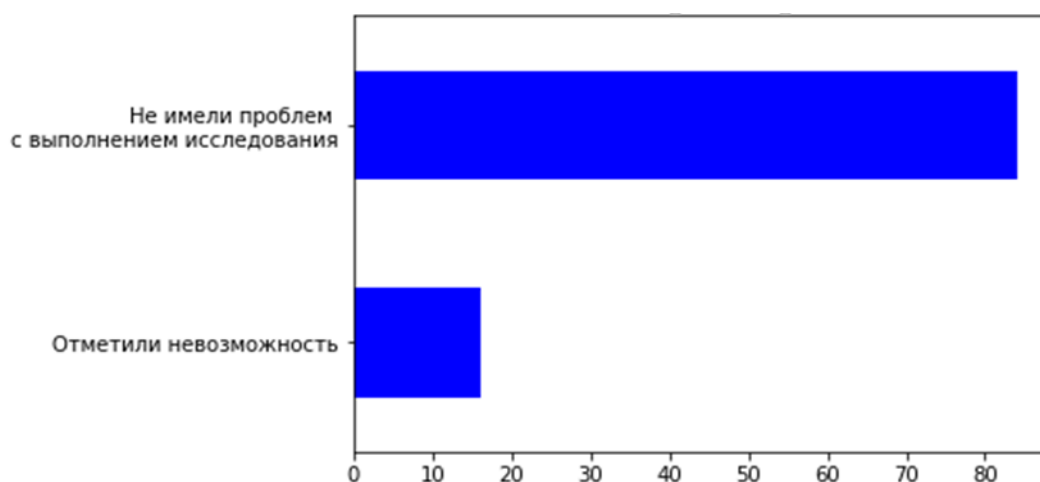
Однако только 22% пациентов выполняют обследование в объеме мп-МРТ органов малого таза с контрастированием и описанием по системе PIRADS перед биопсией простаты (Рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4** – Процентное распределение специалистов, выполняющих обследование в объеме мп-МРТ с контрастированием.

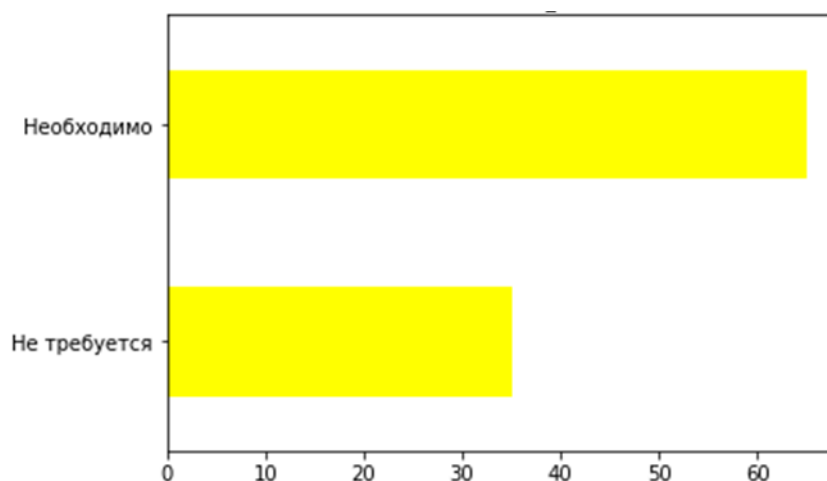
Около 16% отмечают невозможность выполнения МРТ органов малого таза с контрастированием в связи с противопоказаниями или другими трудностями системы здравоохранения (Рисунок 2.5).





**Рисунок 2.5** – Процентное распределение доступности выполнения мп-МРТ с контрастированием

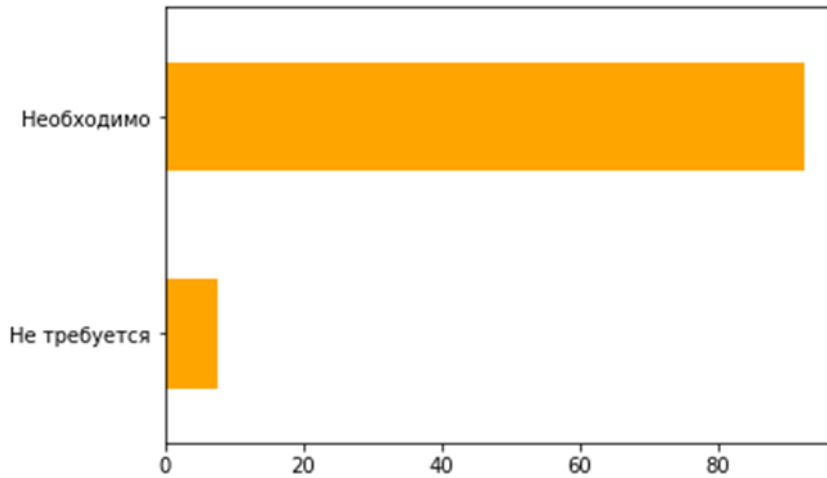
В подавляющем большинстве случаев как дополнительный метод визуализации при биопсии простаты используется гистосканирование. На вопрос о наиболее частых осложнениях около половины опрошенных отметили, что отмечают гемоспермию и гематурию. В 100% случаев респонденты отметили необходимость назначения антибактериальной терапии. Большинство врачей, прошедших анкетирование (64,9%) указали, что отмечают необходимость в выполнении гисто-фьюжн биопсии при первичной биопсии простаты (Рисунок 2.6).



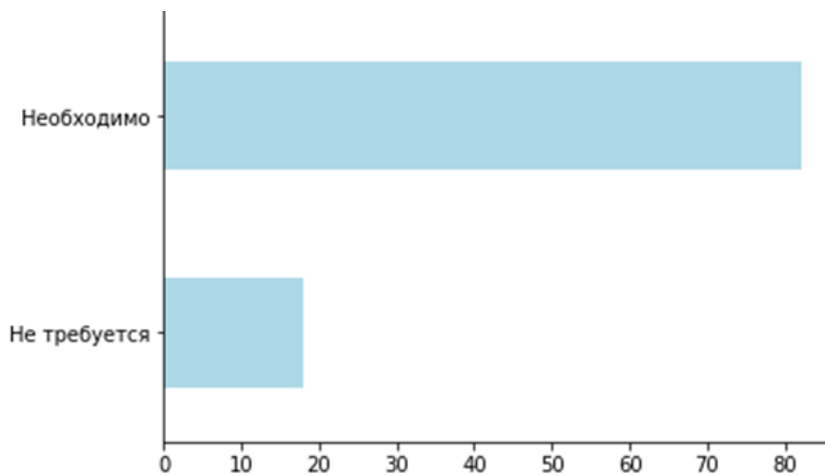
**Рисунок 2.6** – Процентное распределение необходимости в выполнении гисто-фьюжн биопсии при первичной биопсии

Подавляющее большинство (92,4%) специалистов отмечает, что для достижения высокой эффективности биопсии простаты необходим большой опыт использования гистосканирования и большинство (82,1%) уверены, что в будущем

необходимо стандартизировать методику выполнения гисто-фьюжн биопсии (Рисунки 2.7, 2.8).



**Рисунок 2.7** – Процентное распределение необходимости в большем опыте использования гистосканирования среди респондентов



**Рисунок 2.8** – Процентное распределение необходимости в стандартизации методики

Некоторые респонденты, помимо основных ответов отметили, что гисто-фьюжн биопсия приводит к более эффективной диагностике рака предстательной железы особенно у врачей с небольшим опытом. А методика обучения достаточно интуитивна для врачей, владеющих основными знаниями УЗИ.

Наше анкетирование показало, что в настоящий момент растет интерес к выполнению таргетной биопсии под контролем гистосканирования. Также мы отмечаем отсутствие стандартизации проведения биопсии простаты под контролем гистосканирования. Мы предполагаем, что результаты биопсии простаты под

контролем гистосканирования могут быть улучшены путём разработки стандартизированного подхода, а также алгоритма, направленных на оптимизацию для каждого пациента.

## Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проанализировано, в соответствии с критериями включения, невключения и исключения, 995 пациентов, которые были распределены на две группы (основная и контрольная) согласно методике выполнения биопсии простаты.

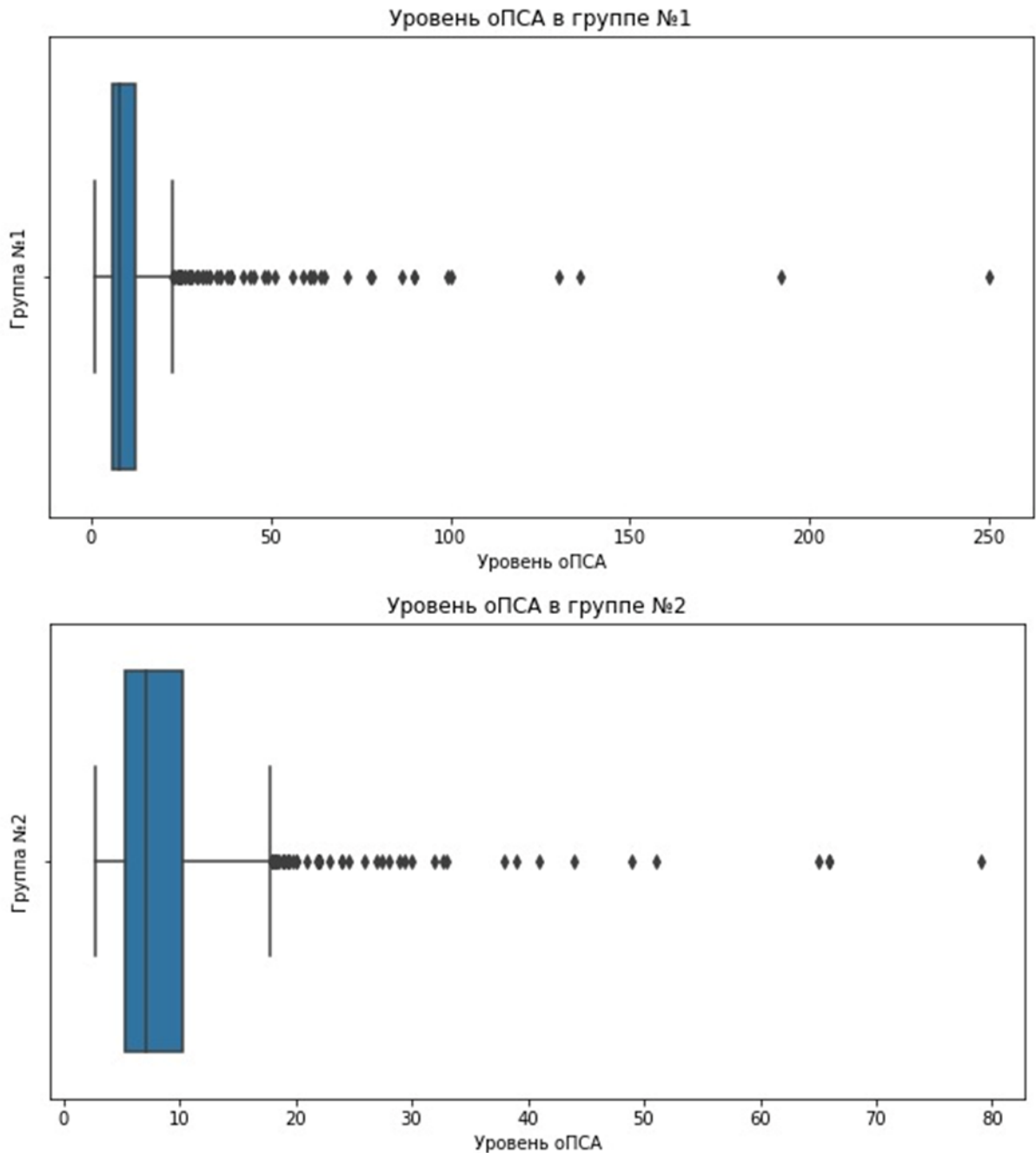
В 1-ю группу (контрольная) включены 499 пациентов, которые подверглись оперативному лечению в объеме стандартной 12-точечной биопсии простаты.

Во 2-ю группу (основную) включено 496 пациентов, перенесших оперативное лечение в объеме гисто-фьюжн биопсии.

Первым этапом было произведено внутригрупповое сравнение антропометрических данных, соматических характеристик, а также данных обследования пациентов на этапе предоперационной подготовки. Данное сравнение показало, что группы являются относительно однородными, достоверной разницы в предоперационных параметрах не было выявлено, за исключением критериев веса и роста (Таблица 4.1; Рисунки 4.1, 4.2).

**Таблица 4.1** – Сравнение количественных характеристик между первой и второй группами

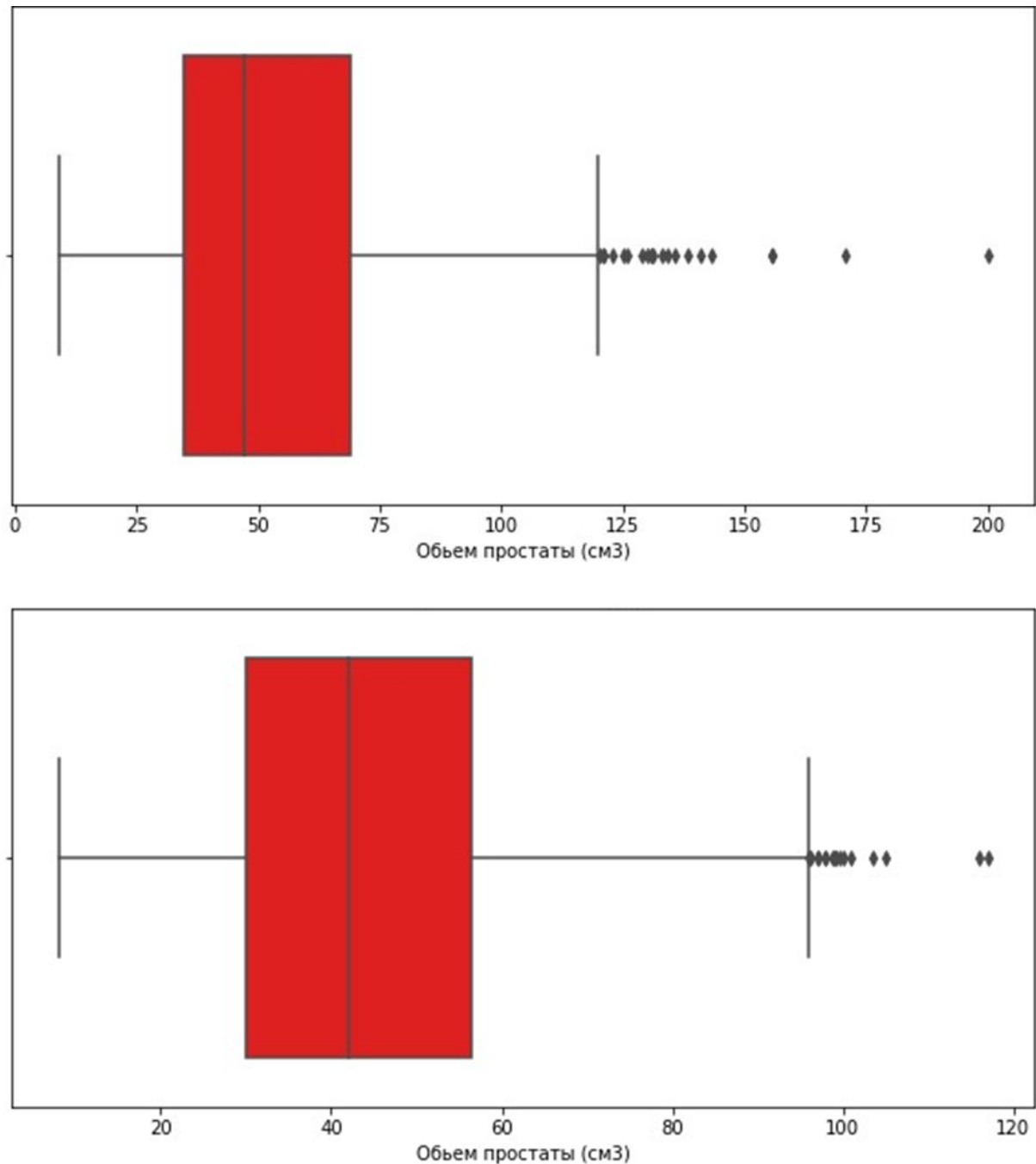
Параметр сравнения	Контрольная группа (Группа 1). n=499	Основная группа (Группа 2), n=496	Уровень значимости по U-критерию Манна – Уитни
	M±SD		
Возраст, лет	<b>66,44±5,78</b> ДИ = [47; 75]	<b>66,48±6,00</b> ДИ = [47; 75]	<b>p ≥ 0,05</b>
Рост, см	<b>171,52±5,55</b> ДИ= [156; 185]	<b>175,33±6,93</b> ДИ = [159; 198]	<b>p ≤ 0,05</b>
Вес, кг	<b>86,35±14,23</b> ДИ = [80; 135]	<b>91,29±17,18</b> ДИ = [50; 182]	<b>p ≤ 0,05</b>
Уровень общего ПСА нг/мл	<b>9,81±6,33</b> ДИ = [2,70; 19,20]	<b>10,03±6,18</b> ДИ = [3,41; 18,97]	<b>p ≥ 0,05</b>
Объем предстательной железы при ТРУЗИ	<b>48,59±28,24</b> ДИ = [57,60; 86,40]	<b>47,43±25,11</b> ДИ = [70,31; 88,21]	<b>p ≥ 0,05</b>
Время операции	<b>15,04±2,71</b> ДИ = [13; 21]	<b>18,1±4,53</b> ДИ = [14; 25]	<b>p ≤ 0,05</b>



**Рисунок 4.1** – Уровень общего ПСА в двух группах

Средняя продолжительность операции в 1-й группе составила 15,04 мин. (от 13 до 21 мин.) и 18,1 мин. (от 14 до 25 минут) во 2-й группе, что являлось статистически незначимым для пациента и показано при оценке эффективности и безопасности лечения. Введение ректального ультразвукового датчика в прямую кишку считалось началом биопсии, извлечение датчика из прямой кишки считалось окончанием проведения биопсии. В случае биопсии под контролем гистосканирования среднее время наведения составило 4,1 (3,7–5,8) секунды.

Средняя длительность госпитализации была одинакова в двух группах и составила 1 день.



**Рисунок 4.2** – Объем простаты в двух группах

По данным пальцевого ректального исследования подозрительные участки отмечались в 17% случаев в 1-й группе и 19% во 2-й группе (при  $p \leq 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что группы получились однородными, а также о возможном наличии начальной стадии РПЖ, позволяя рассматривать прицельный метод как инструмент ранней диагностики рака предстательной железы. Средний объем предстательной железы в двух группах был также сопоставим. В основной группе

пациенты чаще переносили первичную биопсию простаты, чем в контрольной, тем не менее группы по данному показателю оказались однородными (Таблица 4.2).

**Таблица 4.2** – Частота перенесенных биопсий простаты в двух группах

Количество биопсий простаты в анамнезе	Основная группа (Группа 1), n = 499	Контрольная группа (Группа 2), n = 496	Статистическая значимость (критерий хи-квадрат)
1	430	395	<b>P ≤ 0,05</b>
2	52	72	
3	12	21	
4	5	8	

Наличие рака простаты у ближайших родственников чаще отмечалось у пациентов основной группы (16 пациентов из 499), чем в контрольной группе (9 пациентов из 496).

При этом мп-МРТ выполнено у 53 пациентов из 499 в группе №1 и у 84 пациентов из 496 в группе № 2. По данному критерию группы однородны (Таблица 4.3). При оценке результатов по шкале PIRADS v2.1 большинство случаев оценивались как PIRADS 4 и PIRADS 3. (Таблица 4.4)

**Таблица 4.3** – Частота выполнения МРТ органов малого таза до биопсии простаты

Выполнение МРТ органов малого таза с контрастированием с описанием по системе PIRADS	Основная группа (Группа 1), n = 499	Контрольная группа (Группа 2), n = 496	Статистическая значимость (критерий хи-квадрат)
Да	53	84	<b>P ≤ 0,05</b>
Нет	446	412	

**Таблица 4.4** – Характеристика данных МРТ по системе PIRADS в двух группах

Оценка по шкале PIRADS	Основная группа (Группа 1)	Контрольная группа (Группа 2)	Всего
1	1	3	4
2	4	10	14
3	12	26	38
4	20	33	53
5	16	12	28

По данным ТРУЗИ подозрительные очаги отмечались чаще в основной группе (Таблица 4.5).

**Таблица 4.5** – Частота подозрительных очагов по данным ТРУЗИ в двух группах

Выполнение МРТ органов малого таза с контрастированием с описанием по системе PIRADS	Основная группа (Группа 1), n = 499	Контрольная группа (Группа 2), n = 496	Статистическая значимость (критерий хи-квадрат)
Да	36	30	P ≥ 0,05
Нет	403	466	

Количество биоптатов при стандартной биопсии составило 12, среднее количество биоптатов при выполнении гисто-фьюжн биопсии составило 17 из них 5 таргетных биоптатов и 12 биоптатов взятых по стандартной методике.

#### **Оценка подозрительных участков в группе биопсии предстательной железы под контролем гистосканирования**

Важно отметить, что регистрация подозрительных участков при гистосканировании определяется путем взаимодействия программного обеспечения оборудования и специалиста. В результате во 2-й группе всего выявлено 1188 подозрительных участков в 493 исследованиях из 496 (Таблица 4.6).

**Таблица 4.6** – Количество подозрительных участков по данным гистосканирования в двух группах

Количество подозрительных участков по данным гистосканирования	Количество исследований
0	7
1	81
2	133
3	275
4	4

Из общего числа 1100 участков 92,5% были нужного объема для прицеливания, а именно  $\geq 0,5 \text{ см}^3$ . Средний объем подозрительных участков составил  $0,81 \text{ см}^3$ . Статистический анализ показал, что участки  $\geq 0,5 \text{ см}^3$  являются



более предпочтительными для выполнения прицельных вколов и в дальнейшем являются более информативными для описания патоморфологом [77–80].

Минимально отмечен 1 прицельный забор ткани биоптата, максимум отмечено 6 вколов у 5 пациентов. Абсолютные результаты и результаты в процентах: 1 вкол – 5 пациентов (1%), 2 вкола – 59 пациентов (11,9%), 3 вкола – 29 пациентов (5,8%), 4 вкола – 201 пациентов (40,7%), 5 вколов – 196 пациентов (39,7%), 6 вколов – 3 пациента (0,6%).

При объеме подозрительного участка объемом от 0,3 см<sup>3</sup> до 0,5 см<sup>3</sup> был взят 1 прицельный биоптат, при объеме участка 0,5 см<sup>3</sup> было взято 2 дополнительных прицельных биоптата, при объеме участков от 0,5 см<sup>3</sup> каждое прибавление объема подозрительного участка на 0,25 см<sup>3</sup> сопровождалось дополнительным забором 1 прицельного биоптата (Таблица 4.7).

**Таблица 4.7** – Количество прицельных биоптатов среди пациентов в первой группе

Количество прицельных биоптатов	Количество пациентов
1	5
2	59
3	29
4	201
5	196
6	3

Во всех случаях в результате в качестве биоптатов были получены фрагменты ткани предстательной железы достаточной длины  $\geq 1$  см для дальнейшего проведения патоморфологического исследования.

Общая частота выявления РПЖ составила 53,5 % (533 пациентов из 995). В 1-й группе – 12-точечной биопсии общая частота выявления РПЖ составила 40,2% (201 пациентов из 499), во 2-й группе частота выявления составила 66,9% (332 пациентов из 496).

При анализе данных во второй группе исключительно по данным 12-точечной биопсии выявлено в 15,5% (77 пациентов из 496). У пациентов, у которых

РПЖ был выявлен только в суспициозных участках, данный показатель составил 5,8% (29 из 496 пациентов). Общая чувствительность составила 91,4%. Специфичность метода составила 66,1%. Чувствительность гистосканирования была выше у пациентов с клинической стадией pT3 (82,7%), чем при pT2 (69,3%).

В 1-й группе среди пациентов сопутствующие заболевания отмечались у более чем 65% (325 из 499 пациентов). Во 2-й группе зарегистрировано – 63,5% (315 пациентов из 496). Сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь встречались с одинаковой частотой в двух группах.

В ходе оценки интраоперационных и послеоперационных осложнений наиболее часто нами зарегистрированы гемоспермия и гематурия в 29,9% (298 из 995 пациентов) и 14,3% (143 пациентов из 995 пациентов) соответственно.

При оценке индивидуальных показателей в 1-й группе частота выявления осложнений составила 240 пациентов из 499. Во 2-й группе частота выявления осложнений составила 203 пациентов из 496. В двух группах степень осложнений по шкале Clavien-Dindo не превышала II степени. В послеоперационном периоде осложнения, требующие хирургического вмешательства зарегистрировано не было. По данному показателю группы однородны (Таблица 4.8).

**Таблица 4.8** – Интра- и послеоперационные осложнения после перенесенного оперативного лечения в двух группах

<i>Осложнения хирургического лечения</i>	<i>Группа 1, %</i>	<i>Группа 2, %</i>
Clavien I- II		
Гемоспермия	52% (155 из 298)	47,9% (143 из 298)
Гематурия	58,7% (84 из 143)	41,2% (59 из 143)
Простатит	0,67% (1 из 298)	0,49% (1 из 203)
Острая задержка мочи	0	0

В результате, среднее время выполнения биопсии во второй группе составило около 15 минут, в то время как в первой – 18 минут ( $p \leq 0,05$ ). Несмотря на небольшое увеличение времени процедуры, различия в частоте осложнений для пациента оказались незначимыми. Таким образом, применение таргетных методов

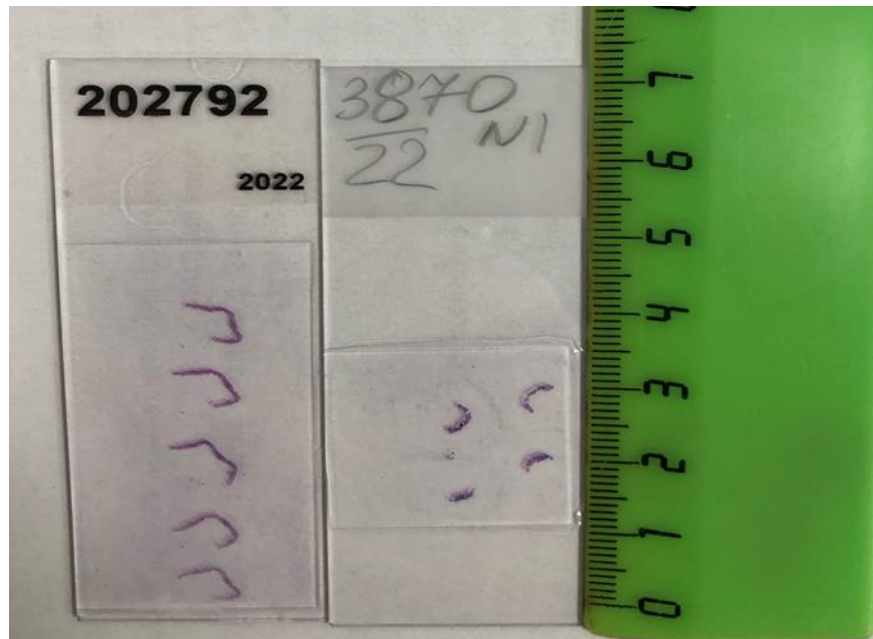
не оказывает негативного влияния на безопасность и частоту осложнений у пациентов.

### **Сравнение методов по результатам гистологического исследования с применением градации Глисона**

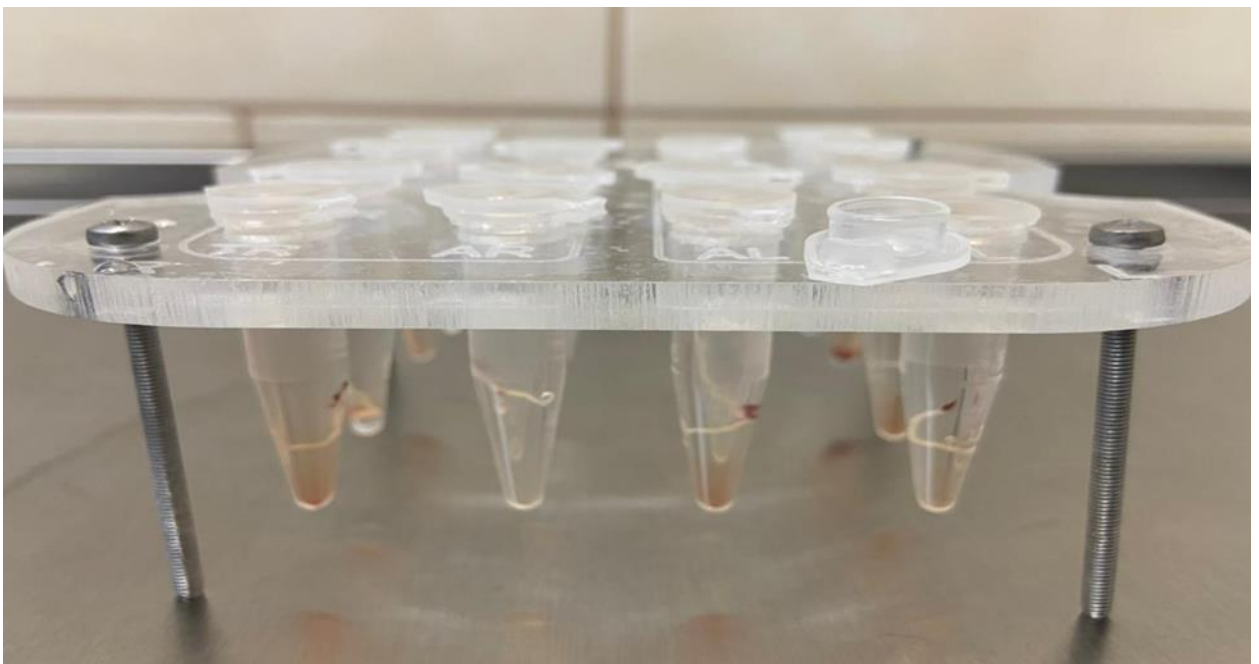
Важным этапом в оценке эффективности выполнения биопсии простаты является оценка патоморфологического исследования. Данный метод включает в себя оценку цитологических и архитектурных признаков. Наиболее важными признаками являются крупные гиперхромные ядра, фигуры митоза, наличие нарушения архитектоники желез и другие. Оценка степени дифференцировки аденокарциномы по шкале Глисона является основным фактором при выборе лечения и тактики ведения пациентов.

Для объективной оценки гистологического материала и прогнозирования развития заболевания необходим забор не менее 10–12 биоптатов. При этом длина каждого биоптата должна быть не менее 1 см, для более высокой диагностической ценности. При оценке длины биоптатов, полученных по данным биопсии простаты под контролем гистосканирования, в большинстве случаев, (около 95%) составила  $\geq 1$  см. При оценке биоптатов, полученных при стандартной биопсии только около 88% случаев длина биоптата составляла  $\geq 1$  см (Рисунок 4.3).

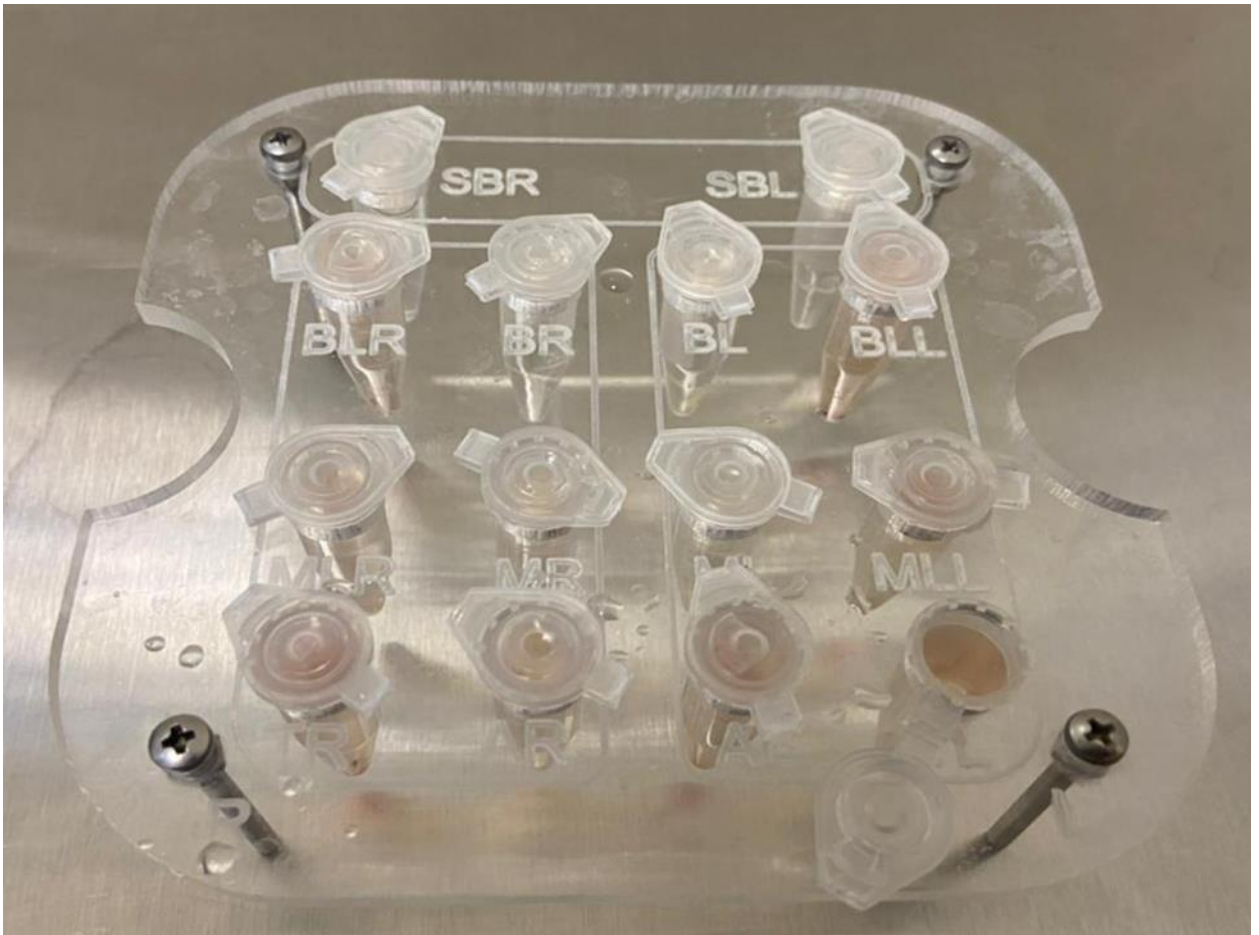
Также для повышения информативной ценности каждый столбик биоптата помещен в отдельную емкость и маркирован, чтобы при срезах не терять гистологический материал (Рисунки 4.5, 4.6).



**Рисунок 4.3** – Длина биоптатов по данным биопсии под контролем гистосканирования (№ 202792, № 2) и стандартной биопсии (№ 387022, № 1)



**Рисунок 4.5** – Биоптата помещены в отдельную емкость

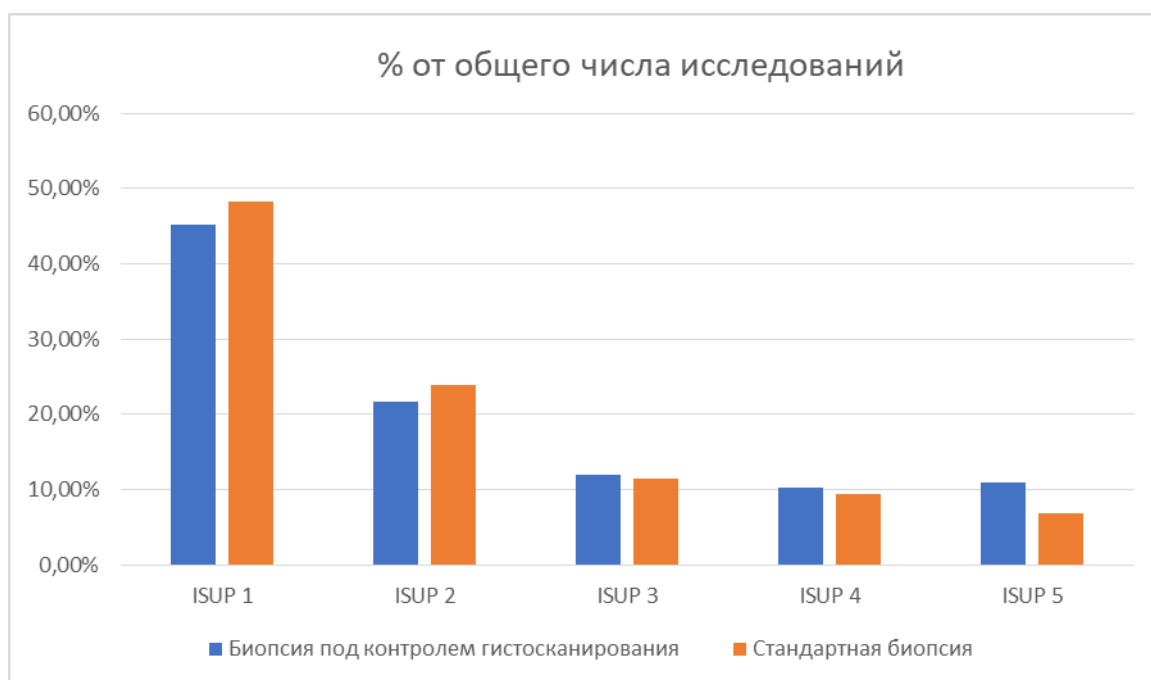


**Рисунок 4.6 – Маркировка биоптатов**

Результаты гистоморфологического исследования столбиков ткани, полученных при прицельной и системной биопсии, были оценены и сопоставлены.

В группе № 1 были оценены 201 биопсии, в группе №2 были оценены 332 биопсии пациентов, у которых был выявлен рост аденокарциномы.

Таким образом, при биопсии простаты под контролем гистосканирования распределение по группам ISUP сложилось следующим образом: 1-я группа ISUP – 45,18%, 2-я группа – 21,6%, 3-я группа – 12%, 4-я группа – 10,24%, 5-я группа – 10,84%. В случае сравнения с 12-точечной стандартной биопсией: 1-я группа ISUP – 48,2%, 2-я группа – 23,8%, 3-я группа – 11,4%, 4-я группа – 9,4%, 5-я группа – 6,9%. В связи с чем можно сформулировать вывод об умеренном преимуществе таргетного метода в выявлении РПЖ ISUP 3-й, 4-й, 5-й групп и об умеренном преимуществе стандартной методики в выявлении РПЖ ISUP 1, 2 (Рисунок 4.6).



**Рисунок 4.6** – Оценка гистоморфологического материала по градации ISUP в двух группах

При оценке полученных результатов можно утверждать, что чаще выявляется ISUP 1,2 в 1-й группе, что подтверждается при применении статистического анализа ( $p < 0,05$ ).

Анализ данных исследования выявил, что несмотря на клинические рекомендации, устанавливающие последовательность проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед первичной биопсией предстательной железы (УД 1А), не все специалисты придерживаются данного порядка. Это подтверждают следующие результаты: проведение МРТ перед выполнением первичной биопсии выполнено в группе № 1 у 28 (6,5% от числа первичных) пациентов из 431 первичных биопсий (86% от общего количества), в группе № 2 у 41 (10,28% от общего числа первичных) пациентов из 399 первичных биопсий (80,44 % от общего количества).

При оценке наличия мпМРТ до выполнения повторной биопсии данный показатель составил в группе № 1 – 43 случая (63,23% от всех повторных биопсий) из 68 (13,6% от общего числа биопсий), № 2 – 25 случая (25,77% от всех повторных биопсий) из 97 повторных биопсий (19,55% от всего числа биопсий). Основные и дополнительные характеристики пациентов двух групп приведены далее.

Согласно полученным в ходе анализа данных в группе №1 при сравнении информации о результатах мпМРТ и способом выполнения биопсии были получены следующие соотношения. Рак предстательной железы был обнаружен в группе № 1:

PIRADS 1 – ни одного гистологически зарегистрированного рака не было в биоптатах стандартной биопсии.

PIRADS 2 – 13 положительных биоптатов стандартной биопсии предстательной железы выявили 2 клинических случая.

PIRADS 3 – 10 положительных биоптатов стандартной 12-точечной биопсии показали 3 случая рака предстательной железы.

PIRADS 4 – 26 положительных биоптатов полученных путем стандартной биопсии выявили 6 онкологических заболеваний.

PIRADS 5 – 33 положительных биоптата стандартной биопсии составили 5 случаев онкологического заболевания.

При анализе результатов гистологии по шкале Глисона при условии наличия мпМРТ в группе №1 были получены следующие данные:

PIRADS 2 – у 3 пациентов при оценке патоморфологии получены результаты по шкале Глисона  $3+3=6$ , и у 1 пациента по шкале Глисона  $3+4=7$ .

PIRADS 3 – у 9 пациентов при оценке патоморфологии получены результаты по шкале Глисона  $3+3=6$ , и у 3 пациентов  $3+4=7$ .

PIRADS 4 – у 13 пациентов при оценке патоморфологии получены результаты по шкале Глисона  $3+3=6$ , у 3 пациентов по шкале Глисона  $3+4=7$ , у 3 пациентов по шкале Глисона  $4+3=7$  и в одном клиническом случае по шкале Глисона был получен результат  $4+4=8$ .

PIRADS 5 – в 3 случаях при оценке патоморфологии получены результаты по шкале Глисона  $3+3=6$ , у 3 пациентов по шкале Глисона  $3+4=7$ , у 4 пациентов по шкале Глисона  $4+3=7$ , в у 3 пациентов был результат  $4+4=8$  по шкале Глисона и в 3 случаях по шкале Глисона  $4+5=9$ .

При анализе результатов гистологии по шкале Глисона при условии наличия мпМРТ в группе № 2 были получены следующие данные:

PIRADS 2 – у 1 пациента был получен результат по шкале Глисона  $3+4=7$  и у 1-го пациента был получен результат по шкале Глисона  $4+5=9$ .

PIRADS 3 – в 2 случаях результатом гистологии стал балл по шкале Глисона  $3+3=6$ , а в 1-м случае по шкале Глисона  $4+3=7$ .

PIRADS 4 – у 2 пациентов результатом патогистологии оказался  $3+3=6$  по шкале Глисона, по 1 клиническому случаю пришлось на  $3+4=7$  и  $4+3=7$  по шкале Глисона, у 1 пациента был получен результат  $4+4=8$  по шкале Глисона, и у 1 пациента суммарный балл по шкале Глисона оказался  $4+5=9$ .

PIRADS 5 – 1 клинический случай с выявленным по шкале Глисона  $3+3=6$ , у 3 пациентов получен результат по шкале Глисона  $3+4=7$ , у 1 пациента по шкале Глисона  $4+3=7$ , у 1 пациента патогистология выявила по шкале Глисона  $4+4=8$ .

При анализе группы №2, сравнении данных о количестве положительных результатов гистологического исследования и результатах мпМРТ были получены следующие соотношения:

PIRADS 1 – ни одного гистологически зарегистрированного рака не было в биоптатах кластеров как прицельной, так и стандартной биопсии;

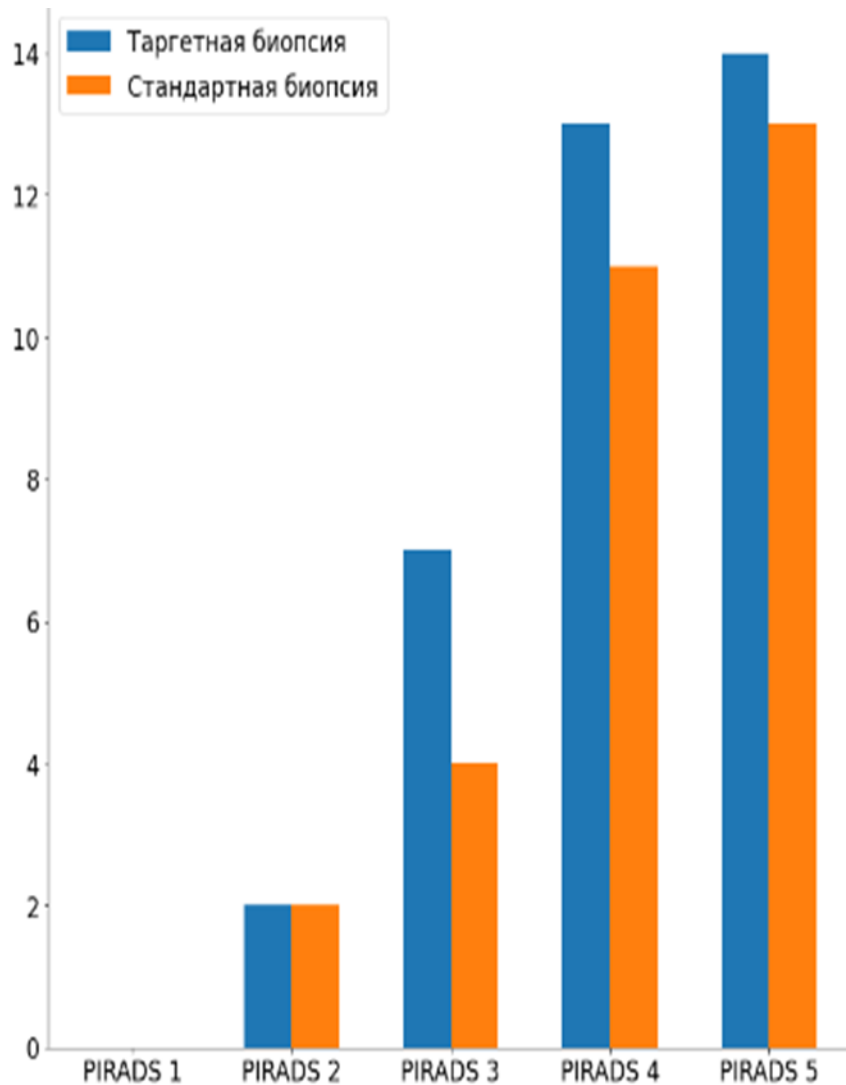
PIRADS 2 – 6 положительных биоптатов в кластере прицельной биопсии, что составило в общей сложности 2 клинических случая и 8 биоптатов стандартной биопсии, что составило в общей сложности 2 клинических случая;

PIRADS 3 – 10 положительных биоптатов в подгруппе таргетной биопсии и 23 положительных биоптата при 12-точечной биопсии, которые составили 7 и 5 клинических случая, соответственно;

PIRADS 4 – 17 гистологически подтвержденных биоптата при прицельной и 46 гистологически подтвержденных биоптата при стандартной биопсии. В данной группе количественное распределение клинических случаев в большей степени соответствует прицельной биопсии, где было зарегистрировано 12 диагнозов злокачественного поражения предстательной железы, когда как при стандартной биопсии было поставлено 7.



PIRADS 5 – 23 положительных биоптата в кластере прицельной биопсии и 94 положительных биоптата при стандартной, что составило 8 из 8 подтвержденных онкологических заболевания соответственно.



**Рисунок 4.7** – Количество положительных биоптатов в каждой группе согласно оценке PIRADS

Важно отметить, что подозрительные участки чаще всего располагались в передних отделах простаты, которые обычно пропускаются при выполнении стандартной 12-точечной трансректальной биопсии. При оценке биопсии простаты под контролем гистосканирования под контролем гистосканирования и выполнения у пациентов мПМРТ органов малого таза с контрастированием, необходимо отметить значительные преимущества отсутствия лучевой нагрузки на

пациента, использования контрастных препаратов на основе йода и доступности. При этом выявляемость ISUP  $\geq 3$  сопоставима ( $p < 0,05$ ).

### **Анализ экономической эффективности**

В настоящее время одной из приоритетных задач медицинской организации является оптимизация затрат на оказание медицинской помощи без потери качества и повышения эффективности деятельности (в части увеличения количества пролеченных пациентов без увеличения имеющихся мощностей кадрового и материально-технического обеспечения).

В связи с этим актуальной задачей является поиск новых экономически эффективных моделей оказания высококвалифицированной медицинской помощи не только в условиях круглосуточного стационара.

Одним из способов является использование стационарозамещающих технологий в медицинской организации, которые соответствуют критериям медицинской, социальной и экономической эффективности.

Для определения эффективности условий лечения, тактики лечения пациентов и медицинского оборудования используются различные методы анализа. В данном исследовании принято решение использовать одни из наиболее популярных методов: «затраты–эффективность», «минимизация затрат» на проведение лечения пациента с подозрением на рак предстательной железы в условиях стационара кратковременного пребывания по профилю «Урология».

На базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им С.И. Спасокукоцкого ДЗМ» развернуто 15 коек стационара кратковременного пребывания по профилю «урология».

При корректном определении условий пребывания, тактики лечения, объема, типа и времени деятельности системная единица является более экономичным и эффективным.

Все пациенты с подозрением на рак простаты и диагнозом гиперплазия простаты с кодом МКБ - 10 N.40 получают назначенное лечение согласно клиническим рекомендациям РФ. Данным пациентам выполняется биопсия предстательной железы под контролем УЗИ в условиях урологического стационара

кратковременного пребывания. Данная маршрутизация в лечении и диагностике обусловлена оптимизацией, в первую очередь, временных затрат пациента. При оценке затрат, необходимых на проведение лечения пациента в урологическом СКП, важно знать расчетные значения затрат на лечение данной категории пациентов в круглосуточном стационаре. Основной перечень и количество медицинских услуг представлены в Таблице 4.9.

**Таблица 4.9** – Перечень и количество медицинских услуг, применяемых в стационаре, из расчета пребывания пациента 3 койко-дня и в отделении СКП

Название услуги	Частота		Среднее количество	
	Круглосуточный стационар	СКП	Круглосуточный стационар	СКП
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога, первичный	1,0	1,0	1,0	1,0
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога, повторный	1,0	1,0	3,0	1,0
Физикальный осмотр	1,0	1,0	3,0	1,0
Пальцевое ректальное исследование	1,0	1,0	1,0	1,0
Трансректальное ультразвуковое исследование	1,0	1,0	1,0	1,0
Введение геля с обезболиванием	1,0	1,0	1,0	1,0
Введение лидокаина / новокаина	1,0	1,0	1,0	1,0
Транспортировка пациента внутри отделения	1,0	1,0	1,0	1,0
Выполнение биопсии простаты под контролем УЗИ	1,0	1,0	1,0	1,0

При расчете прямых затрат в условиях круглосуточного стационара стоимость пребывания составила 18 936 рублей.

Для расчета стоимости затрат на содержание учреждения (коммунальные и эксплуатационные расходы) используется норматив стоимости одного койко-дня (к/д) – 756,00 рублей.

Исходя из этого, средняя стоимость пребывания в условиях круглосуточного стационара (средний к/д - 3) составляет 21 204 рублей (756,00 рублей × 3 к/д + 18 936,00).

При расчете непрямых и косвенных затрат показатель составляет 70% от стоимости лечения пациентов по профилю «урология», т. е. еще 14 843,00 рублей (21 204,00 рублей  $\times$  70%).

Для расчета стоимости лечения пациента в условиях урологического СКП необходимо учитывать объем и перечень диагностических манипуляций исходя из среднего к/д – 1.

При расчете прямых затрат в условиях кратковременного стационара стоимость пребывания составила 14 949,00 рублей. Стоимость 1 койко-дня составляет 756,00 рублей. Общая стоимость затрат на лечение пациента в условиях урологического СКП составляет 15 705,00 рублей (756,00 + 14 949,00).

При расчете непрямых и косвенных медицинских затрат показатель составляет 60% от стоимости лечения пациента по профилю «урология», т. е. еще 12 723,00 рублей (21 204,00  $\times$  60%).

Полученные данные при анализе «затраты – эффективность» представлены в таблице 4.10.

**Таблица 4.10** – Результаты «затраты – эффективность»

Показатель	Стационар длительного пребывания	Стационар кратковременного пребывания	Среднее значение
Стоимость единицы эффективности	331	182	256
Клиническая эффективность	64%	86%	75%
Общая стоимость лечения	21 204	15 705	18 454

При расчете показателей минимизации затрат (cost minimization analysis – CMA): CMA = 21 204 – 15 705 = 5 499 рублей.

Учитывая вышеуказанные данные стоимость лечения одного пациента в круглосуточном стационаре составляет 21 204 рубля (при общей сумме косвенных медицинских и непрямых затрат, то есть 28 428 руб.). Стоимость лечения одного пациента в урологическом СКП составляет 15 705 рублей, что на 5 499 руб. меньше.

Для того чтобы учесть и соотнести расходы с эффективностью лечения, необходимо провести анализ «затраты – эффективность».

За единицу эффективности мы приняли число пациентов, у которых при проведенном лечении в условиях круглосуточного стационара и стационара кратковременного пребывания, были соблюдены все рекомендации клинической эффективности.

Для круглосуточного стационара показатель клинической эффективности составил 64%. Для урологического СКП – 86% (% в расчетах приравнены к 1, то есть 1% = 1). Разница в 22% между показателями клинической эффективности обусловлена низким риском внутрибольничной инфекции, соблюдением современных требований, короткими сроками пребывания в стационаре для получения медицинской помощи и минимальным уровнем стресса в условиях СКП при условии использования одинаковой материально-технической базы (оснащенность медицинским оборудованием).

Анализ расчета эффективности обследования и лечения в круглосуточном стационаре:  $21\,204,00 / 64\% = 331,00$  рубль на 1 единицу эффективности; в урологическом СКП:  $15\,705,00 / 86\% = 182,00$  рубля на 1 ед. эффективности.

Анализ расчета приращения эффективности затрат в стационаре круглосуточного пребывания и СКП проводится по (cost effectiveness analysis – СЕА):  $СЕА = (21\,204,00 - 15\,705,00) / (64\% - 86\%) = 5\,499,00 / -22\% = 250,00$  рублей на 1 ед. эффективности. Стоимость дополнительной единицы конечного результата или приращение затрат на единицу эффективности или составляет 250,00 рублей. Данный показатель означает, что в случае расширения деятельности прирост затрат составит в размере 250,00 рублей на каждую дополнительную единицу эффективности.

Усредненная стоимость проведенного лечения составляет 18 454,00 рубля, средняя клиническая эффективность составила 75%; усредненное соотношение «затраты – эффективность» составляет 256,00 рублей на одну дополнительную единицу эффективности.

Анализ полученных данных, подтверждает, что при выполнении биопсии простаты с диагнозом «гиперплазия простаты» в отделении СКП по профилю урология клиническая эффективность в 1,15 раза выше, чем средняя, а соотношение «затраты – эффективность» на 74,00 рубля меньше, чем усредненное значение.

Проведенный анализ показал, что стоимость выполнения биопсии простаты под контролем УЗИ в стационаре длительного пребывания значительно выше, чем в условиях СКП. Что обусловлено наличием дополнительных медицинских услуг, прямых и непрямых косвенных затрат.

На основании вышеизложенного экономически эффективным является применение стационарозамещающих технологий в медицинской организации. Коечный фонд урологического СКП (15 коек) вдвое меньше онкоурологического отделения (30 коек). Пролечено пациентов на 51% больше. Численность персонала, работающего в урологическом СКП, втрое меньше численности персонала, работающего в отделении круглосуточного пребывания.

Важно отметить, что оптимизация выбора госпитализации пациента должна основываться на оценке экономических и временных затрат. При корректном понимании данных критериев затраты на проведенное лечение пациента можно снизить, при сопоставимых результатах. На основе экономического подхода можно сделать вывод, что преимущество урологического отделения СКП наиболее выгодно при оценке выполнения биопсии простаты под контролем у пациентов с подозрением на рак простаты.

*Данные этой главы опубликованы в статьях:*

1) Ким, Ю. А. Таргетная биопсия предстательной железы под контролем гистосканирования / Ю. А. Ким, А. В. Говоров, А. О. Васильев, Д. Ю. Пушкар, И. Е. Хатьков // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2022. – № 6 (66). – С. 549–554;

2) Говоров, А. В. Промежуточные этапы реализации Московской программы «Гистосканирования предстательной железы» / А. В. Говоров, Ю. А. Ким, А. О. Васильев, П. А. Арутюнян, О. Р. Алиев, Н. С. Лукин, А. В. Садченко, Д. Ю. Пушкар // *Московский хирургический журнал*. – 2022. – № 5. – С. 36–42.

## Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ И АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дополнительная визуализация при биопсии предстательной железы является одним из наиболее спорных вопросов при диагностике рака предстательной железы. Трансректальное УЗИ остается по-прежнему первичным методом исследования при визуализации предстательной железы, поскольку он обеспечивает данные как об ее объеме, так и о форме. Данный метод является достаточно дешевым, не имеет нежелательных побочных эффектов и доступен для использования как для опытных специалистов, так и для молодых врачей. Однако его диагностическая точность низкая. В 2012 году группа исследователей оценила роль ТРУЗИ и пришла к выводу, что показатель выявления рака простаты для гипоэхогенных и изоэхогенных очагов сходны, в связи с чем данный метод не подходит для диагностики РПЖ без проведения биопсии [110]. Благодаря ряду современных дополнительных технологий на основе ультразвука были внедрены в клиническую практику новые аппаратные системы для улучшения диагностики РПЖ, наиболее перспективным и доступным из них является Histoscanning™. Эта технология основана на анализе сравнения полученных данных, с ранее обработанными данными гистосканирования из базы данных США, предварительно загруженными в устройство. Данная система позволяет алгоритму отметить красным цветом подозрительные на РПЖ участки. При первой версии обеспечения Histoscanning врач использовал эти данные для проведения когнитивной биопсии, опираясь на пространственную память. В настоящее время доступно использование обеспечения «True Targeting», которая позволяет выполнять таргетную биопсию простаты под контролем гистосканирования в режиме реального времени. Несмотря на то, что гистосканирование простаты применяется в клинической практике более 10 лет, его ценность в клинической практике оспаривается. В связи с чем, нами было инициировано собственное исследование.

Для диагностики, определения тактики лечения и выбора оперативного лечения по сей день активно используются различные методики и

гистосканирование является наиболее распространенным. Проведенный анализ показал, что в 2014 г. было описано только 2 хорошо спланированных исследования по гистосканированию [123], в 2015 году систематический обзор по гистосканированию с включением 12 исследований [102], в 2017 году 18 статей и несистематический обзор [132]. В большинстве случаев явных ультразвуковых преимуществ гистосканирования выявлено не было. Главными преимуществами данной технологии, описанными во всех исследованиях, являются: дешевая стоимость использования метода, простота использования и отсутствие противопоказаний. Однако в последнее время среди научных публикаций появились высококачественные исследования, говорящие о положительных результатах гистосканирования [14, 47, 51, 88]. Результаты анализа показали, что благодаря гистосканированию статистически чаще удается обнаружить РПЖ по сравнению с систематической биопсией при корректном выполнении исследования [60]. Хотя чувствительность гистосканирования в целом приемлемая, его специфичность в проведенных исследованиях достаточно низкая.

С другой стороны, Salomon G. и соавторы [102] отмечают положительную корреляцию гистосканирования с результатами патоморфологического заключения у пациентов после выполненной радикальной простатэктомии. В проведенном ими диссертационном исследовании была отмечена более высокая чувствительность метода в группе пациентов со стадией pT3 стадией, что составило около 82% против 56% со стадии pT2.

Чувствительность и специфичность данного метода по сей день остается спорной. В самых ранних европейских и американских исследованиях чувствительность и специфичность метода составляла около 84% и 28% соответственно [101]. В одном из отечественных исследований данный метод прицельной биопсии помог выявить РПЖ практически в 87% случаев, при сравнении со стандартной методикой выявлено не более 60%, при объеме подозрительного участка от 0,5 см<sup>3</sup> [47]. Проведенное нами исследование показало чувствительность метода в 91,4%, а специфичность метода составила 66,1%. Более того, нами было отмечено, что чувствительность метода гистосканирования



оказалась выше у пациентов с клинической стадией pT3 (82,7%), чем при pT2 (69,3%).

К сожалению, несмотря на клинические рекомендации, небольшому количеству пациентов перед выполнением первичной и повторной биопсии выполняется мп-МРТ с контрастированием с оценкой по системе PIRADS. Проведенный анализ показал, что среди пациентов только около 11% от общего числа всех первичных пациентов в 1-й группе выполнено мп-МРТ органов малого таза с контрастированием с описанием по PIRADS. В 2-й группе данный показатель составил 6,5%. Данные показатели, вероятнее всего, обусловлены пандемией коронавирусной инфекции и начальным этапом внедрения клинических рекомендаций в рутинную практику урологов. При оценке наличия мп-МРТ до выполнения повторной биопсии данный показатель в группе № 1 составил 42% – 43 пациента. В группе № 2 данный показатель составил 35% – 24 пациента. Большое количество научных работ, посвященных МРТ, которая является широко распространенным методом визуализации простаты, имеет достаточно высокую точность. Недавний метаанализ Zhen L. и соавторов [138] выявил, что МРТ перед биопсией имеет высокую чувствительность и специфичность: 0,87 (95% ДИ 0,81–0,91) и 0,68 (95% ДИ 0,56–0,79) соответственно.

Другие доступные в настоящее время методы визуализации, такие, как соноэластография, ультразвуковая доплерография, УЗИ с контрастным усилением или УЗИ с высоким разрешением на сегодняшний день, несмотря на многообещающие предварительные результаты, не рекомендованы в качестве стандарта скрининга [83]. Однако интерес к этим методам основан на их удобстве и простоте использовании, а также экономической эффективности, что в свою очередь недостижимо в отношении МРТ.

Оценка экономической эффективности гистосканирования также основана на простоте, доступности и удобстве использования. Важно отметить, что у данных методов визуализации отсутствует лучевая нагрузка, противопоказания, необходимость в качественной оценке исследования смежного специалиста (лучевого диагноста).

Безопасность методов визуализации для улучшения диагностики рака простаты является одним из наиболее важных критериев. Наш анализ показал, что применение гистосканирования и выполнение биопсии простаты под контролем гистосканирования абсолютно безопасно для пациентов. Несмотря на наличие сопутствующих патологии, в большинстве случаев, количество осложнений сопоставимо с осложнениями в группе пациентов после стандартной 12-точечной биопсии.

В двух группах степень осложнений по шкале Clavien-Dindo не превышала II степени. В постоперационном периоде осложнений, требующих хирургического вмешательства, зарегистрировано не было. По данному показателю группы однородны. Данный результат сопоставим с результатами современных рандомизированных мировых исследований и клинически не влияет на критерии эффективности и безопасности перенесенного оперативного лечения.

По полученным нами данным продолжительность выполнения биопсии простаты под контролем гистосканирования не привела к нежелательным явлениям в интра- и послеоперационном периоде.

Анализ продолжительности госпитализации пациентов в стационаре кратковременного пребывания и стационаре круглосуточного пребывания, выявил экономическую эффективность первого, за счет срока госпитализации в 1 койко-день и получении сопоставимых результатов диагностики.

Оценивая существующие методы диагностики рака простаты, можно с уверенностью сказать, что методы дополнительной визуализации необходимы. Гистосканирование простаты с обеспечением «True Targeting» является одним из наиболее перспективных методов. Биопсия простаты под контролем гистосканирования показала высокую эффективность и безопасность. Данный метод диагностики улучшает выявляемость клинически значимого рака простаты и приводит к наиболее верной тактике лечения пациента.

Результаты данного исследования могут быть применены в клинической практике амбулаторного и стационарного звена по профилю «Урология». Использование данного метода повысит качество оказания медицинской помощи,

улучшит доступность для пациента, что имеет большую экономическую эффективность для системы здравоохранения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ВЫВОДЫ

1. Выявляемость рака предстательной железы при биопсии простаты с использованием гистосканирования оказалась достоверно выше, чем при стандартной трансректальной 12-точечной биопсии простаты в условиях стационара кратковременного пребывания – 66,9 % и 40,2% соответственно ( $p < 0,05$ ).

2. Частота обнаружения рака простаты групп ISUP 1 и ISUP 2 при анализе биопсии простаты с использованием гистосканирования была ниже, чем при стандартной трансректальной 12-точечной биопсии простаты – 45,18% и 48,2% соответственно. При оценке данных групп ISUP 3,4,5 частота обнаружения рака простаты в группе биопсии с использованием гистосканирования выше – 12%, 10,24%, 10,84% и 11,4%, 9,4%, 6,9% соответственно ( $p < 0,05$ ).

3. Около 65% врачей, прошедших анкетирование в рамках сравнительного наблюдательного исследования по оценке использования гистосканирования в урологической практике указали, что отмечают необходимость в выполнении гисто-фьюжн биопсии при первичной биопсии простаты. Анализ результатов показал, что подавляющее большинство специалистов (92,4%) отмечают, что для более высокой эффективности биопсии простаты необходим больший опыт использования гистосканирования.

4. При патоморфологической оценке биоптатов было отмечено, что длина биоптатов под контролем гистосканирования, в большинстве случаев, около 95% составила  $\geq 1$  см. Около 55% таргетных биоптатов представлены опухолевым процессом, что говорит о высоком качестве получения материала при использовании гистосканирования.

5. Частота развития осложнений при биопсии простаты под контролем гистосканирования достоверно не отличалась от осложнений при стандартной трансректальной 12-точечной биопсии простаты ( $p < 0,05$ ). Все выявленные осложнения по шкале Clavien-Dindo относились к I-II степени.

6. Экономическая эффективность лечения одного пациента в урологическом СКП составляет 15 705 рублей, что на 5 499 рублей меньше, чем в стационаре длительного пребывания, что говорит о высокой экономической эффективности проведения биопсии простаты в условиях стационара кратковременного пребывания, за счет дополнительных медицинских услуг, прямых и косвенных затрат при сопоставимых результатах лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения ранней диагностики рака простаты выполнение биопсии предстательной железы под контролем гистосканирования следует выполнять в условиях стационара кратковременного пребывания как при первичной, так и при повторной биопсии.

2. Биопсия простаты под контролем гистосканирования при первичной и повторной биопсии позволяет улучшить диагностику рака простаты при меньших экономических затратах, сопоставимых количествах осложнений и в более короткие сроки, чем при использовании технологий МРТ.

3. Для повышения экономической эффективности диагностики рака простаты и оптимизации медицинской помощи рекомендовано выполнение биопсии простаты в условиях стационара кратковременного пребывания.

4. При таргетной биопсии простаты под контролем гистосканирования целесообразно использовать подозрительные участки объемом более 0,5 см<sup>3</sup> по данным гистосканирования для получения информативного биоптата.

5. При выполнении биопсии простаты под контролем гистосканирования необходимо соблюдение стандартного алгоритма, маркировки полученного материала и взаимодействие врача-уролога с патоморфологом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БПЖ – биопсия предстательной железы

ГС – гистосканирование

ДВИ – диффузионно-взвешенных изображений

ДМРТКУ – динамическая МРТ с контрастным усилением

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

Мп-МРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

ОР – отношение риска

ПЖ – предстательная железа

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простат-специфический антиген

РПЖ – рак предстательной железы

СД – сахарный диабет

СКП – стационар кратковременного пребывания

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

УЗ – ангиография – ультразвуковая ангиография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ИПФС – (International Prostate Symptom Score) Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы

IPSS – (International Prostate Symptom Score) Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы

ISUP – (International Society of Urological Pathology) Международное общество Уропатологов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексеев, Б.Я. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы: методические рекомендации / Б.Я.Алексеев, А.Д.Каприн, В.Б.Матвеев. – М.: [б.и.], 2014. – 43 с.
2. Гажонова, В.Е. Комплексная магнитнорезонансная и ультразвуковая диагностика рака предстательной железы / В.Е.Гажонова, И.В.Платицын, М.В.Кислякова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2004. – №1. – С.15–19.
3. Глыбочко, П.В. Гистосканнинг в ранней диагностике рака предстательной железы / П.В.Глыбочко, Ю.Г.Аляев, А.В. Амосов и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 261–267.
4. Говоров, А.В. Гистосканирование предстательной железы в рамках московской программы ранней диагностики рака предстательной железы / А.В.Говоров, А.О.Васильев, Ю.А.Ким и др. // Труды Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Сборник научных трудов (Выпуск 7). М.: «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – С.153–158.
5. Говоров, А.В. Московская программа «Гистосканирование предстательной железы» / А.В.Говоров, А.В.Васильев, Ю.А.Ким и др. // Труды Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Сборник научных трудов (Выпуск 7). – М.: «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – С. 151–158.
6. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность): учебное пособие / А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. – 250 с.
7. Назаренко, Г.И. Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике / Г.И.Назаренко, А.Н.Хитрова – М.: издательский дом Видар, 2012. – 288 с.



8. Рубцова, Н.А. Возможности МРТ в диагностике локализованной формы рака предстательной железы / Н.А.Рубцова, Б.Я.Алексеев, И.С.Мамонтова, К.М.Нюшко, Л.В.Москвина // Медицинская визуализация. – 2014. – № 1. – С. 124–126
9. Фёдорова, А.А. Возможности методики гистосканирования в диагностике рака предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / А.А.Фёдорова. – М., 2016. – 151 с.
10. Abouassaly, R. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience / R. Abouassaly, E.A. Klein, A. El-Shefai et al. // World J Urol. – 2019. – Vol. 38. – № 5. – P. 1201–1206.
11. Ahmad, S. Transrectal quantitative shear wave elastography in the detection and characterisation of prostate cancer / S. Ahmad, R. Cao, T. Varghese // Surgical Endoscopy. – 2013. – Vol. 27. – P. 3280–3287.
12. Aigner, F. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4,00 ng/ml or less / F. Aigner, L. Pallwein, D. Junker et al. // J Urol. – 2010. – Vol. 184. – P. 913–917.
13. Alexander, D.D. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer / D.D. Alexander, J.K. Bassett, D.L. Weed et al. // Nutr Cancer. – 2015. – Vol. 67. – P. 543.
14. Alvydas, V. Prostate 3D ultrasound-guided imaging device (HistoScanning) performance detecting clinically significant prostate cancer / V. Alvydas, G. Platkevicius, K. Marius et al. // JBUON. – 2020. – Vol. 25. – № 1. – P. 460–463.
15. Baco, E. Magnetic resonance imaging-transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients / E. Baco, O. Ukimura, E. Rud et al. // Eur Urol. – 2015. – Vol. 67. – P. 787–794.

16. Barentsz, J.O. Prostate MR guidelines 2012 / J.O. Barentsz, J. Richenberg, R. Clements et al. // *Eur. Radiol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 746–757.
17. Blanc-Lapierre, A. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based casecontrol study in Montreal, Canada / A. Blanc-Lapierre, A. Spence, P.I. Karakiewicz et al. // *BMC Public Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 913.
18. Boehm, K. Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: implications for targeted biopsies and active surveillance protocols / K. Boehm, G. Salomon, B. Beyer et al. // *J Urol.* – 2015. – Vol. 193. – P. 794–800.
19. Braeckman, J. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer / J. Braeckman, P. Autier, C. Garbar et al. // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 101. – P. 293–298.
20. Braeckman, J. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers / J. Braeckman, P. Autier, C. Soviany et al. // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102. – №11. – P. 1560–1565.
21. Bratan, F. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study / F. Bratan, E. Niaf, C. Melodelima et al. // *Eur Radiol.* – 2013. – Vol. 23. – № 7. – P. 2019–2029.
22. Breslow, N. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas / N. Breslow, C.W. Chan, G. Dhom et al. // *The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France.* – 1977. – Vol. 20. – P. 680.
23. Bryant, R.J. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study / R.J. Bryant, D.D. Sjoberg, A.J. Vickers et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 2015. – Vol. 107.
24. Bussemakers, M.J. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer / M.J. Bussemakers, van A. Bokhoven, G.W. Verhaegh et al. // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 5975–5979.

25. Carter, H.B. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease / H.B. Carter, J.D. Pearson, E.J. Metter et al. // JAMA. – 1992. – Vol. 267. – P. 2215.
26. Casciani, E. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy / E. Casciani, E. Poletti, E. Carmenini et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2008. – Vol. 190. – P. 1187–1192.
27. Challacombe, B. Recognizing and managing the complications of prostate biopsy / B. Challacombe, P. Dasgupta, U. Patel et al. // BJU Int. – 2011. – Vol. 108. – P. 1233–1234.
28. Chang, J.J. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone of prostate cancer detection / J.J. Chang, K. Shinihara, V. Bhargava et al. // J. Urol. – 1998. – Vol. 160. – P. 2111–2114.
29. Chen, F.K. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art / F.K. Chen, A.L. de Castro Abreu, S.L. Palmer // J Nucl Med. – 2016. – Vol. 57. – P. 13–18.
30. Chen, P. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Chen, W. Zhang, X. Wang et al. // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94.
31. Coninck, V. De. Prostate HistoScanning: A screening tool for prostate cancer? / V. De.Coninck, J. Braeckman, D. Michielsen // International Journal of Urology. – 2013. – Vol. 20. – P. 1184–1190.
32. Cornelis, F. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings / F. Cornelis, G. Rigou, Y. Le Bras et al. // Radiology. – 2013. – Vol. 269. – № 1. – P. 159–166.
33. Correas, J.M. Ultrasound elastography of the prostate: State of the art / J.M. Correas, A.M. Tissier, A. Khairoune et al. // Diagnostic Interventional Imaging. – 2013. – Vol. 94. – № 5. – P. 551–560

34. British Association of Urological Surgeons. COVID-19 strategy for the interim management of prostate cancer prepared by the BAUS section of oncology March 19, 2020 [Electronic resource]. – Access mode: [https://www.baus.org.uk/\\_userfiles/pages/files/professionals/sections/oncology/COVID-19%20BAUS%20Oncology%20Prostate%20final.pdf](https://www.baus.org.uk/_userfiles/pages/files/professionals/sections/oncology/COVID-19%20BAUS%20Oncology%20Prostate%20final.pdf) (date of application 08.09.2021)
35. Darst, B.F. The Four-Kallikrein Panel Is Effective in Identifying Aggressive Prostate Cancer in a Multiethnic Population / B.F. Darst, A. Chou, P. Wan et al. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2020. – Vol. 29. – P. 1381–1388.
36. Davies, N.M. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium / N.M. Davies, T.R. Gaunt, S.J. Lewis et al. // *Cancer Causes Control*. – 2015. – Vol. 26. – P. 1603.
37. De Visschere, P. L. Imaging treated prostate cancer / P.L. De Visschere, H.A. Vargas, P. Ost, et al. // *Abdominal Imaging*. – 2013. – Vol. 38. – № 6. – P. 1431–1446.
38. Dickinson, L. Image-directed, tissue-preserving focal therapy of prostate cancer: a feasibility study of a novel deformable magnetic resonance-ultrasound (MR-US) registration system / L. Dickinson, Y. Hu, H.U. Ahmed et al. // *BJU Int*. – 2013. – Vol. 112. – P. 594–601.
39. Esposito, K. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis / K. Esposito, P. Chiodini, A. Capuano et al. // *J Endocrinol Invest*. – 2013. – Vol. 36. – P. 132.
40. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – № 5. – P.359–386.
41. Filatov, M.V. Investigation of exosomes secreted by different normal and malignant cells in vitro and in vivo / M.V. Filatov, S.B. Landa, R.A. Pantina // *Clinical laboratory diagnostics*. – 2010. – Vol. 12. – P. 35–43

42. Freedland, S.J. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study / S.J. Freedland, R.J. Hamilton, L. Gerber et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2013. – Vol. 16. – P. 254.
43. Friedl, A. In-bore 3.0-T Magnetic Resonance Imaging – guided Transrectal Targeted Prostate Biopsy in a Repeat Biopsy Population: Diagnostic Performance, Complications, and Learning Curve / A. Friedl, J. Schneeweiss, S. Sevcenco et al. // *Urology.* – 2018. – Vol. 114. – P. 139–146.
44. Futterer, J.J. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature / J.J. Futterer, A. Briganti, P. De Visschere et al. // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 68. – № 6. – P. 1045–1053.
45. Ghai, S. Suspicious findings on micro-ultrasound imaging and early detection of prostate cancer / S. Ghai, T. Van der Kwast // *Urol Case Rep.* – 2017. – Vol. 16. – P. 98–100.
46. Ghai, S. Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification / S. Ghai, G. Eure, V. Fradet et al. // *J Urol.* – 2016. – Vol. 196. – № 2. – P. 562–569.
47. Glybochko, P.V. Evaluation of Prostate HistoScanning as a Method for Targeted Biopsy in Routine Practice / P.V. Glybochko, Y.G. Alyaev, A.V. Amosov et al. // *Eur Urol Focus.* – 2019. – Vol. 5. – № 2. – P. 179–185.
48. Grey, A.D.R. Can transrectal prostate ultrasound compete with multiparametric MRI in the detection of clinically significant prostate cancer? / A.D.R. Grey, M.J. Connor, J. Tam et al. // *Transl Androl Urol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1492–1500.
49. Haas, G.P. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies / G.P. Haas, N. Delongchamps, O.W. Brawley et al. // *Can J Urol.* – 2008. – Vol. 15. – № 1. – P. 3866–3871.
50. Haider, M.A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy /

M.A. Haider, P. Chung, J. Sweet et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 70. – P. 425–430.

51. Hamann, M.F. Application of ultrasound imaging biomarkers (HistoScanning™) improves staging reliability of prostate biopsies / M.F. Hamann, D. Meyer, S. Knupfer et al. // *BMC Res Notes.* – 2017. – №1. – Vol. 10. – P. 1–6.

52. Hambrock, T. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer / T. Hambrock, D.M. Somford, H.J. Huisman et al. // *Radiology.* – 2011. – Vol. 259. – 453–461.

53. Hansen, N.L. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer / N.L. Hansen, T. Barrett, C. Kesch et al. // *BJU Int.* – 2018. – Vol. 122. – № 1. – P. 40–49.

54. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer / K. Hemminki // *World J Urol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 143–148.

55. Hessels, D. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer / D. Hessels, J.K. Gunnewiek, I. van Oort et al. // *Eur Urol.* – 2003. – № 8-15. – Vol. 44. – P. 8–15.

56. Huang, Y. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A metaanalysis / Y. Huang, Zh. Li, Ya. Huang et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97.

57. Hugosson, J. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer / J. Hugosson, M.J. Roobol, M. Mansson et al. // *Eur Urol.* – 2019. – Vol. 76. – P. 43.

58. Ilic, D. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review / D. Ilic, M. Misso // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 72. – P. 269.

59. Ismail, M. Color Doppler imaging in predicting the biologic behavior of prostate cancer: correlation with disease-free survival / M. Ismail, R.O. Petersen, A.A. Alexander et al // J Urol. – 1997. – Vol. 50. – P. 906–912.
60. Jansson, K.F. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer / K.F. Jansson, O. Akre, H. Garmo et al. // Eur Urol. – 2012. – Vol. 62. – № 4. – P. 656–661.
61. Javed, S. Does HistoScanning play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies / S. Javed, E. Chadwick, A.A. Edwards et al. // BJU Int. – 2014. – Vol. 114. – № 4. – P. 541–548.
62. Kasivisvanathan, V. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis / V. Kasivisvanathan, A.S. Rannikko, M. Borghi et al. // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378. – № 19. – P. 1767–7777.
63. Kok, J.B. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors / J.B. Kok, G.W. Verhaegh, R.W. Roelofs et al. // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62. – P. 2695–2698.
64. Kratzenberg, J. Prostate cancer rates in patients with initially negative elastography-targeted biopsy vs. systematic biopsy / J. Kratzenberg, G. Salomon, P. Tennstedt et al. // World J Urol. – 2018. – Vol. 36. – P. 623.
65. Kum, F. Factors influencing urinary retention after transperineal template biopsy of the prostate: outcomes from a regional cancer centre // F. Kum, A. Jones, R. Nigam et al. // World J Urol. – 2018. – Vol. 37. – P. 337–342.
66. Kuru, T.H. Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg study group for enhanced prostate diagnostics / T.H. Kuru, K. Wadhwa, R.T. Chang et al. // BJUI. – 2013. – Vol. 112. – P. 568–577.
67. Labanaris, A.P. The value of computer-aided ultrasonography in the detection and evaluation of prostate cancer / A.P. Labanaris, A. Eck, M. Addali et al. // Urology. – 2011. – Vol. 78. – № 3. – P. 44–45

68. Lamy, P-J. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review / P-J. Lamy, Y. Allory, A-S. Gauchez et al. // *Eur Urol Focus* Dec. – 2018. – Vol. 6. – № 4. – P. 790–803.
69. Leitzmann, M.F. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates / M.F. Leitzmann, S. Rohrmann // *Clin Epidemiol.* – 2012. – Vol. 4. – P. 1.
70. Li, Y. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis / Y. Li, J. Tang, X. Fei et al. // *Acad Radiol.* – 2012. – № 2. – Vol. 20. – P. 156–164.
71. Lippi, G. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis / G. Lippi, C. Mattiuzzi // *Int J Food Sci Nutr.* – 2015. – Vol. 66. – P. 587.
72. Loeb, S. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer / S. Loeb, W.J. Catalona // *Ther Adv Urol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 74.
73. Lopci, E. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Diagnosis of Prostate Cancer in Men with Contraindications to or Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Observational Study / E. Lopci, A. Saita, M. Lazzeri et al. // *J Urol.* – 2018. – №18. – Vol. 5347. – P. 30171–30172.
74. Louie, K.S. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? / K.S. Louie, A. Seigneurin, P. Cthcart et al. // *A meta-analysis Ann.* – 2015. – Vol. 26. – P. 848–864.
75. Luo, Y. The PCA3 test for guiding repeat biopsy of prostate cancer and its cut-off score: a systematic review and meta-analysis / Y. Luo, X. Gou, P. Huang et al. // *Asian J Androl.* – 2014. – № 487-92. – Vol. 16. – P. 1008–1682.
76. Mannaerts, C.K. Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and



Contrast Enhanced Ultrasound with Radical Prostatectomy Specimens / C.K. Man-naerts, R.R. Wildeboer, S. Remmers et al. // *J Urol.* – 2019. – Vol. 202. – P. 1166–1173.

77. Marra, G. Transperineal free-hand mpMRI fusion-targeted biopsies under local anesthesia: technique and feasibility from a single-center prospective study / G. Marra, A. Marquis, S. Tappero et al. // *Urology.* – 2020. – Vol. 140. – P. 122–131.

78. McKiernan, J. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy / J.A McKiernan, M.J. Donovan, V.O. Neill et al. // *JAMA OncoJl.* – 2016. – Vol. 1. – P. 882–889.

79. Mishenko, A.V. System of unified approach to magnetic resonance imaging of prostate interpretation, according to PIRADSV2 system / A.V. Mishenko, N.A. Rubtzova, B.Ya. Alekseev et al // *Onkourologiya.* – 2016. – Vol. 1. – P. 81–89.

80. Mitterberger, M. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: Impact on prostate cancer detection / M. Mitterberger, W. Horninger, A. Pelzer et al // *The journal of Urology.* – 2007. – Vol. 67. – № 14. – P. 1537–1542.

81. Moe, A. Transrectal ultrasound biopsy of the prostate: does it still have a role in prostate cancer diagnosis? / A. Moe, D. Hayne // *Transl Androl Urol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 3018–3024.

82. Morigi, J.J. Prospective comparison of 18Ffluoro-methylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy / J.J. Morigi, P.D. Stricker, P.J. van Leeuwen et al. // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – № 8. – P. 1185–1190.

83. Mottet, N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer / N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla et al. // *Part.* – 2017. – Vol. 71. – P. 618–629.

84. Naji, L. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Naji, H. Randhawa, Z. Sohanni et al. // *Ann Fam Med.* – 2018. – Vol. 16. – P. 149.

85. Nicolosi, P. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines / P. Nicolosi, E. Ledet, Sh. Yang et al. // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5. – P. 523.

86. Norris, J.M. Developments in MRI-targeted prostate biopsy / J.M. Norris, A. Kinnaird, D.J. Margolis et al. // *Curr Opin Urol.* – 2020. – Vol. 30. – P. 1–8.

87. Nunez-Mora, C. Utility of Histoscanning prior to prostate biopsy for the diagnosis of prostate adenocarcinoma / C. Nunez-Mora, J.M. Garcia-Mediero, P. Patino et al. // *Actas Urol Esp.* – 2013. – Vol. 6. – №3. – P. 342–346.

88. Orczyk, C. A prospective comparative analysis of the accuracy of Histoscanning and multiparametric magnetic resonance imaging in the localization of prostate cancer among men undergoing radical prostatectomy / C. Orczyk, Rosenkrantz, F.M. Deng et al. // *Epub.* – 2016. – Vol. 34. – № 1. – P. 1–8.

89. Pokorny, M.R. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies / M.R. Pokorny, M. de Rooij, E. Duncan et al. // *Eur Urol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 22–29.

90. Porpiglia, F. Slowdown of urology resident's; learning curve during the COVID-19 emergency / F. Porpiglia, E. Checcucci, D. Amparore et al. // *BJU Int.* – 2020. – Vol. 125. – № 6. – P. 15-17.

91. Presti, J.C.Jr. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include / J.C. Jr. Presti, J.J. Chang, V. Bhargava et al. // *J Urol.* – 2000. – Vol. 163. – № 1. – P. 163–166.

92. Preston, M.A. Metformin use and prostate cancer risk / M.A. Preston, H.A. Riis, V. Ehrenstein et al. // *Eur Urol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 1012.

93. Randazzo, M. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate – specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau) / M. Randazzo, A. Müller, S. Carlsson et al. // *BJU Int.* – 2016. – Vol. 117. – № 4. – P. 576–583.
94. Richie, J.P. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination / J.P. Richie, W.J. Catalona, F.R. Ahmann et al. // *Urology.* – 1993. – Vol. 42. – P. 365.
95. Rohrbach, D. High-Frequency Quantitative Ultrasound for Imaging Prostate Cancer Using a Novel Micro-Ultrasound Scanner / D. Rohrbach, B. Wodlinger, J. Wen et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2018. – Vol. 4. – P. 30080–30082.
96. Rouviere, O. Stiffness of benign and malignant prostate tissue measured by shear-wave elastography: a preliminary study / O. Rouviere, C. Melodelima, A. Hoang Dinh et al. // *Eur Radiol.* – 2017. – Vol. 27. – P. 1858.
97. Rowles, J.L. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis / J.L. Rowles, K.M. Ranard, C.C. Applegate et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2018. – Vol. 21. – № 3. – P. 319–336
98. Salomon, G. Incremental detection rate of prostate cancer by real time elastography targeted biopsies in combination with a conventional 10-core biopsy in 1024 consecutive patients / G. Salomon, N. Drews, P. Autier et al. // *BJU Int.* – 2017. – Vol. 113. – P. 548–553.
99. Salomon, G. Real-time elastography for the detection of prostate cancer / G. Salomon, J. Schiffmann // *Current Urology Reports.* – 2014. – Vol. 15. – P. 392.
100. Salomon, G. Accuracy of HistoScanning prediction of a negative surgical margin in patients undergoing radical prostatectomy / G. Salomon, J. Spethmann, A. Beckmann et al. // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 111. – № 1. – P. 60–66.

101. Schiffmann, J. Does HistoScanning predict positive results in prostate biopsy? A retrospective analysis of 1,188 sextants of the prostate / J. Schiffmann, P. Tennstedt, J. Fischer et al. // *World J Urol.* – 2014. – Vol. 32. – P.925–930.
102. Schimann, J. Controversial evidence for the use of HistoScanning in the detection of prostate cancer / J. Schimann, L. Manka, K. Boehm et al. // *World J Urol.* – 2015. – Vol. 33. – № 12. – P. 1993–1999.
103. Schumacher, F.R. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci / F.R. Schumacher, A.A. Al Olama, S.I. Berndt et al. // *Nat Genet.* – 2018. – Vol. 50. – № 7. – P. 928–936.
104. Seisen, T. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy / T. Seisen, M. Roupret, D. Brault et al. // *Prostate.* – 2015. – Vol. 75. – P. 103.
105. Siddiqui, M.M. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer / M.M. Siddiqui, S. Rais-Bahrami, B. Turkbey et al. // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313. – P. 390–397.
106. Simmons, L.A. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by Prostate HistoScanning / L.A. Simmons, P. Autier, F. Zatura et al. // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110. – №1. – P. 28–35.
107. Smeenge, M. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel / M. Smeenge, J. Barentsz, D. Cosgrove et al. // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110. – № 7. – P. 1942–1948.
108. Smeenge, M. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer / M. Smeenge, J.J. de la Rosette, H. Wijkstra // *Curr Opin Urol.* – 2012. – Vol. 22. – № 4. – P. 297–302.
109. Song, C.I. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients / C.I. Song, Y. Wang, W. Li et al. // *Biol Reprod.* – 2020. – Vol. 103. – № 1. – P. 4-6.

110. Sonmez, G. Clinical factors for predicting malignancy in patients with PSA < 10 ng/mL and PI-RADS 3 lesions / C.I. Song, S.T. Tombul, T. Demirtas // *Asia Pac J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 17. – P. 2.

111. Soylu, F.N. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: Evaluation by using multiparametric endorectal MR imaging / F.N. Soylu, Y. Peng, Y. Jiang et al. // *Radiology.* – 2013. – Vol. 267. – P. 797–806.

112. Stamey, T.A. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate / T.A. Stamey, N. Yang, A.R. Hay et al. // *N Engl J Med.* – 1987. – Vol. 317. – № 15. – P. 909–916.

113. Stefanova, V. Transperineal prostate biopsies using local anesthesia: experience with 1287 patients. prostate cancer detection rate, complications and patient tolerability / V. Stefanova, R. Buckley, S. Flax et al. // *J Urol.* – 2019. – Vol. 201. – № 6. – P. 1121–1126.

114. Stewart, R.W. Screening for prostate cancer / R.W. Stewart, S. Lizarzama, K. Peairs et al. // *Semin Oncol.* – 2017. – Vol. 44. – № 1. – P. 47–56.

115. Stroman, L. A cross-section of UK prostate cancer diagnostics during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) era - a shifting paradigm? / L. Stroman, P. Cathcart, A. Lamb et al. // *BJUI.* – 2021. – Vol. 127. – № 1. – P. 30–34.

116. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209–249.

117. Tamhankar, A.S. The clinical and financial implications of a decade of prostate biopsies in the NHS: analysis of hospital episode statistics data 2008–2019 / A.S. Tamhankar, O. El-Taji, N. Vasdev et al. // *BJUI.* – 2020. – Vol. 126. – № 1. – P. 133–141.

118. Tan, D.S.W. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography / D.S.W. Tan, T.S.K. Mok, T.R. Rebbeck et al. // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 91.

119. Thompson, I.M. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or  $=4.0$  ng per milliliter / I.M. Thompson, D.K. Pauler, P.J. Goodman et al. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2239.

120. Thompson, J.E. The diagnostic performance of multiparametric magnetic resonance imaging to detect significant prostate cancer / J.E. Thompson, P.J. van Leeuwen, D. Moses et al. // *J Urol.* – 2016. – Vol. 195. – P. 1428–1435.

121. Turkbey, B. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? / B. Turkbey, V.P. Shah, Y. Pang et al. // *Radiology.* – 2011. – Vol. 258. – P. 488–495.

122. Valerio, M. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A systematic review / M. Valerio, I. Donaldson, M. Emberton et al. // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 8–19.

123. Van Hove, A. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies / A. Van Hove, P-H. Savoie, C.Maurin et al. // *World J Urol.* – 2014. – Vol. 32. – № 4. – P. 847–858.

124. Van Neste, L. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score / L. Van Neste, R.J. Hendriks, S. Dijkstra // *Eur UrolNov.* – 2016. – Vol. 70. – P. 5.

125. Vidal, A.C. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study / A.C. Vidal, L.E. Howard, D.M. Moreira et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol. 23. – P. 2936.

126. Vyas, L. Indications, results and safety profile of transperineal sector biopsies (TPSB) of the prostate: a single centre experience of 634 cases / L. Vyas, P. Acher, J. Kinsella et al. // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 114. – P. 32–37.

127. Wegelin, O. Comparing three different techniques for magnetic resonance imaging-targeted prostate biopsies: A systematic review of in-bore versus

magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion versus cognitive registration? / O. Wegelin, H.H. van Melick, L. Hooft et al. // Is there a preferred technique. – 2017. – Vol. 71. – P. 517–531.

128. Wei, C. Performance Characteristics of Transrectal Shear Wave Elastography Imaging in the Evaluation of Clinically Localized Prostate Cancer: A Prospective Study / C. Wei, C. Li, M. Szewczyk-Bieda, D. Upreti et al. // J Urol. – 2018. – Vol. 200. – P. 549.

129. Weinreb, J.C. PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System: 2015, Version 2 / J.C. Weinreb, J.O. Barentsz, P.L. Choyke et al. // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 69. – P. 16–40.

130. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), situation Report – 51, data as reported by 11 March 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (date of application 08.09.2021).

131. Wu, L.M. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: A systematic review and meta-analysis / L.M. Wu, J.R. Xu, Y.Q. Ye et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2012. – Vol. 199. – P. 103–110.

132. Wysock, J.S. HistoScanning to detect and characterize prostate cancer—a review of existing literature / J.S. Wysock, A. Xu, C. Orczyk et al. // Curr Urol Rep. – 2017. – №12. – Vol. 18. – P. 97.

133. Xue, J. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis / J. Xue, Z. Qin, H. Cai et al. // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – C. 23322–23336.

134. Yang, Z. Pca3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer / Z. Yang, L. Yu, Z. Wang // Chin J Cancer Res. – 2016. – Vol. 28. – P. 65–71.

135. YuPeng, L. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies / L. YuPeng, Z. YuXue, L.PengFei et al // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2015. – Vol. 24. – P. 1086.

136. Zhao, H-X. The value and limitations of contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of prostate cancer / H-X. Zhao, C-X. Xia, H-X. Yin // *Eur J Radiol.* – 2013. – Vol. 82. – 11. – P. 641–647.

137. Zhao, J. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? / J. Zhao, T. Stockwell, A. Roemer et al. // *A systematic review and meta-analysis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 845.

138. Zhen, L. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / L. Zhen, X. Liu, C. Yegang et al // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 1244.



**Приложение А**  
**(справочное).**

**Международная система суммарной оценки заболеваний простаты (IPSS)**

**Таблица А.1** – Международная система суммарной оценки заболеваний простаты (International Prostate Symptom Score, IPSS), QoL – оценка качества жизни пациента

<i>Шкала IPSS</i>	<i>Нет (0)</i>	<i>Реже чем 1 р. из пяти (1)</i>	<i>Реже, чем в полов. случаев (2)</i>	<i>Примерно в полов. случаев (3)</i>	<i>Чаще, чем в полов. случаев (4)</i>	<i>Почти всегда (5)</i>
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?	0	1	2	3	4	5
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 или более
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?	0	1	2	3	4	5
<i>Примечание</i> – Количество баллов: от 0 до 7 говорит о незначительных нарушениях, от 8 до 19 — об умеренных нарушениях, от 20 до 35 свидетельствует о тяжелых симптомах болезни.						